

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Sara Pérez Mata, Jesús Romero Fernández

Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid)

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello engloba diversos tumores con diversas localizaciones que comparten características histológicas y comportamiento biológico. Su manejo, debido a su complejidad, requieren de un equipo multidisciplinar.

Dentro del cáncer de cabeza y cuello se incluyen diferentes localidades(1):

- Cavidad oral: mucosa oral, suelo de la boca, lengua móvil, trígono retromolar, paladar duro.
- Orofaringe: base de la lengua, regiones amigdalares, paladar blando y pared faríngea posterior.
- Laringe dividida en supraglotis, glotis y subglotis.
- Hipofaringe, que incluye el seno piriforme,
- Nasofaringe. Esta localización presenta características histopatológicas distintas que hacen que su manejo difiera con respecto al resto.

Quedan fuera de este capítulo los tumores de glándulas salivares y de senos paranasales.

EPIDEMIOLOGÍA

Globalmente, las neoplasias de cabeza y cuello son las séptimas en frecuencia según GLOBOCAN 2020(2).

Según los últimos datos publicados por REDECAN(3), las previsiones en términos de incidencia para el 2023 en el cáncer de cavidad oral y orofaringe, son el 11^o puesto de manera global para ambos sexos, y el 19^o puesto, en el caso de laringe. En ambos casos la incidencia continúa siendo más frecuente en hombre que en mujeres.

Las tasas de incidencia bruta estimadas para el 2023 en España para el cáncer de cavidad oral/ orofaringe y laringe son de 7000 casos/100000 y 3000 casos/100000 respectivamente.

La mediana de diagnóstico son los 60 años, y su incidencia en este grupo de edad está en descenso debido a la disminución del consumo de tabaco. Sin embargo, la incidencia de este tipo de cánceres en adultos menores de 45 años está en aumento debido al aumento de cánceres de orofaringe asociados al VPH(4).

FACTORES DE RIESGO

El tabaco es el principal factor de riesgo para el carcinoma escamoso de cabeza y cuello y se dispone de una amplia evidencia sobre ello.

El consumo elevado y crónico de alcohol es otro de los factores de riesgo independientes para este tipo de tumores. El consumo leve de alcohol, potencia la capacidad oncogénica del tabaco en los tumores de cabeza y cuello(5).

Como ya se ha recogido previamente, la incidencia de tumores de orofaringe está en aumento debido al aumento de la incidencia del VPH. El virus del papiloma humano es un conocido agente con capacidad oncogénica. Es un virus ADN que supone la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo y su principal vía de transmisión es el sexo oral. Está presente en el 22-45% de los tumores de cabeza y cuello. Los tumores asociados a VPH presentan mejor pronóstico, son más frecuentes en hombres y se dan en adultos más jóvenes. El efecto profiláctico de la vacuna contra el VPH es aún poco conocido(4), (6).

Otros factores de riesgo conocidos son la infección por VEB, especialmente relacionado con los cánceres de nasofaringe, así como otros menos frecuentes y menos estudiados tales como el reflujo laringofaríngeo, dietas altas en grasas animales, ciertas ocupaciones, contaminación del aire, radioterapia previa(5).

HISTOLOGÍA

En todo paciente con sospecha de tumor de la esfera ORL se debe realizar una exploración física completa, con palpación del cuello, y una nasofibroscoopia completa. La confirmación histológica definitiva es necesaria. La punción con aguja fina es suficientemente sensible en la mayoría de los casos, y al tratarse de un método poco invasivo, no distorsiona la anatomía por lo que no compromete la interpretación de las consecuentes pruebas de imagen(7).

La histología más frecuente en los cánceres de cabeza y cuello es el carcinoma escamoso (>90%) y son aquellos que surgen en la superficie epitelial del tracto aereodigestivo superior.

Se clasifican en función del grado de atipia celular, desde menor atipia (grado 1 a mayor atipia, grado 3).

Subtipos:

- Basaloide: más agresivos.
- No queratinizante (8).

Con respecto a la presencia de VPH, el tipo 16 es el subtipo más frecuente, seguido por los tipos 18, 31 y 33. La infección por VPH produce la expresión de las oncoproteínas virales del VPH, E6 y E7. La interacción entre Rb y E7 es la responsable de la sobreexpresión de p16, que permite la detección indirecta por inmunohistoquímica del virus. La detección de p16 mediante inmunohistoquímica es un marcador subrogado sensible para la transcripción activa

de VPH de alto riesgo. La determinación del VPH también se puede realizar mediante la detección del ADN viral en el tumor por hibridación in situ (ISH) o PCR(9).

La nueva clasificación TNM de cáncer de orofaringe tiene en cuenta el estatus del HPV por lo que, al menos, en esta localización es obligatoria su determinación(1).

Los pacientes con VPH positivo presentan una mejor respuesta al tratamiento, tanto si son tratados con radioterapia o con radioquimioterapia. En un estudio publicado en 2009, los pacientes p16 (22% de los tumores) tuvieron una mayor supervivencia global a 3 años comparados con los pacientes p16 negativo (62% frente 26%, $p < 0.003$), diferencia que se mantuvo en el análisis multivariante (HR: 0.44) (10).

Existen otros tipos de histologías más infrecuentes que no trataremos en este capítulo tales como adenocarcinoma, carcinomas indiferenciados (célula pequeña o neuroendocrinos), linfomas, sarcomas, melanoma de la mucosa.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los tumores de cabeza y cuello son habitualmente identificados de manera incidental por dentistas o médicos de atención primaria.

Las presentaciones clínicas más frecuentes son: disfagia, odinofagia, otalgia, disfonía, irregularidades en la mucosa o ulceraciones, dolor, pérdida de peso, masas cervicales (5).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Una vez disponemos de la confirmación histológica, las pruebas de imagen nos permiten estadificar y planificar la secuencia de tratamientos.

Es necesario la realización de un TC cervical con contraste, que permite el estudio de la localización primaria. La RMN cervical es superior en tumores de cavidad oral o en pacientes con implantes dentales que artefacten la imagen por TC. También se recomienda su realización en tumores de nasofaringe para conocer la invasión craneal o neural. También es útil en aquellos pacientes que presenten clínica de pares craneales para evaluar su infiltración o ante la sospecha de invasión orbital.

El TC es superior para valorar la afectación ósea, invasión del cartílago en los tumores de laringe, así como en la evaluación de la afectación nodal(11).

El FDG-PET-TAC permite descartar metástasis a distancia y además resulta de gran utilidad en la planificación radioterápica, por lo que se recomienda su realización (12).

También puede realizarse un TC de tórax como estudio de extensión.

- TNM: En 2017 se publica la octava edición del TNM que introduce algunos cambios con respecto a publicaciones anteriores, los más relevantes en la clasificación de los tumores de

orofaringe con relación al papel de la infección del VPH. Esta guía recoge que el cáncer de orofaringe relacionado con VPH es una entidad diferente con mejor pronóstico comparado con aquellos que son VPH negativos. Por ello, en la categoría de afectación nodal, separa ambas entidades.

También introduce cambios con respecto a la clasificación previa en los tumores de nasofaringe.

En los tumores de cavidad oral tiene en cuenta la invasión en profundidad (deep of invasion: DOI).

Tiene en cuenta la extensión extranodal (ENE) en la estadificación ganglionar.

Destaca la obligación de la determinación HPV y EBV en MOD cervical. Desaparece el estadio T0, excepto MOD cervical HPV+ o EBV +.

TRATAMIENTO

Debido a la complejidad en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello se recomienda que el abordaje de estos se lleve a cabo con un equipo multidisciplinar. Deben tenerse en cuenta diversos factores tales como la localización, la reseccabilidad, el estadio y capacidad de preservación de funcionalidad, así como factores individuales como la situación basal del paciente, comorbilidades, etc.

1. Estadios localizados:

Suponen el 30-40% de los pacientes y son aquellos con estadio I y II.

Las opciones de tratamiento en este escenario son la cirugía y la radioterapia ambas con intención radical. Aunque no existen estudios aleatorizados, se considera que ambas técnicas son equivalentes por lo que la decisión debe basarse en la accesibilidad al tumor y la posibilidad de conservar funcionalidad (1).

En los tumores de cavidad oral, desde la implantación de la cirugía transoral, el abordaje inicial suele ser quirúrgico. En laringe la radioterapia tiene mayor tasa de conservación de funcionalidad de órgano, aunque la implantación de las técnicas robóticas microinvasivas han mejorado los resultados en conservación de funcionalidad.

El objetivo de la cirugía es la resección completa (R0) con márgenes superiores a 5 mm. consiguiendo buena funcionalidad.

En cualquier caso, el lugar más frecuente para metastatizar en los tumores de cabeza y cuello es las áreas ganglionares adyacentes, por lo que la resección ganglionar cervical (en el caso de la cirugía), o bien la irradiación profiláctica, disminuye el riesgo de recaída y diseminación y debe realizarse en todos los casos.

La disección ganglionar solo puede omitirse en los T1N0 de glotis.

En el resto de escenarios, la resección del tumor primario siempre debe ir acompañada con disección ipsilateral de áreas ganglionares cervicales. La disección bilateral debe considerarse en tumores cercanos a línea media y aquellas localizaciones con mayor probabilidad de afectación nodal bilateral tales como base de lengua(11).

La cirugía permite la obtención de la pieza quirúrgica y con ella el análisis anatomopatológico de factores de mal pronóstico que pueden indicar la necesidad de radioterapia o radioquimioterapia postoperatoria.

2. Localmente avanzados:

Suponen el 60% de los pacientes y son aquellos con estadio III y IV. Esto conlleva mayor riesgo de recaídas y diseminación a distancia.

En este escenario tanto la cirugía junto con el vaciamiento ganglionar, seguido de radioterapia o radioquimioterapia (en función de los factores de riesgo), como la radioquimioterapia radical son opciones terapéuticas. Debe tenerse en cuenta la secuencia de tratamientos necesaria a recibir, la localización, resecabilidad, así como capacidad para mantener la funcionalidad del órgano. Es importante también la experiencia de cada centro.

La radioterapia o la radioquimioterapia adyuvante debe considerarse en aquellos pacientes con factores de alto riesgo. Existe evidencia basada en ensayos clínicos aleatorizados que definen estos factores: T3- 4, invasión perineural y linfovascular, afectación de más de 2 ganglios, extensión extranodal, invasión en profundidad, entre otros, pero solo es mandatorio la administración de radioquimioterapia adyuvante en caso de márgenes afectados e invasión extranodal (13).

Para la radioterapia postoperatoria las dosis administradas son 60-66 Gy (13).

Si la cirugía va a suponer una peor preservación de órgano, puesto que en estos estadios la terapia adyuvante no debe omitirse, la radioquimioterapia es de elección. El metaanálisis MACH-NC que incluyó a 1700 pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzados resecables e irresecables. Comparó la terapia local exclusiva vs radioterapia más quimioterapia concomitante, de inducción o adyuvante, encontrando beneficio en las tres modalidades pero siendo la primera, superior en términos de supervivencia global en un 6.5% (HR 0.83) (14).

La quimioterapia concomitante se basa en la administración de altas dosis de cisplatino trisemanal (100mg/m²). Existe un ensayo clínico que compara cisplatino trisemanal vs semanal, con tasas de peor control local en el brazo del cisplatino semanal (30mg/m²), pero sin repercusión en la supervivencia global y una tasa algo inferior de toxicidades. Este ensayo solo incluía tumores de cavidad oral, por lo que más evidencia es necesaria(15).

Una alternativa al cisplatino, cuando los pacientes no son candidatos a este citotóxico (enfermedad renal crónica, mala situación basal, etc.), es el cetuximab. Este anticuerpo inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR) ha demostrado ser superior a la radioterapia externa en monoterapia (16). A raíz de la publicación de ensayos

aleatorizados que pretendían desescalar el tratamiento de los pacientes VPH positivo, administrando radioterapia con cetuximab, y los resultados negativos para este brazo de estudio en comparación con la radioquimioterapia concomitante con cisplatino, se considera que el tratamiento estándar continúa siendo este último (17), (18).

Múltiples alternativas a la quimioterapia clásica están en desarrollo pero quizá una de las líneas de investigación más prometedoras son los fármacos que ejercen acción sobre las proteínas inhibitoras de apoptosis que son principal causa de resistencia a los tratamientos convencionales y se expresan con frecuencia en este tipo de tumores.

En esta línea se han publicado los resultados de un ensayo fase 2 con resultados positivos para el fármaco xevinapant, primer fármaco oral inhibidor de las IAP (inhibitors of apoptosis proteins) que es capaz de retornar el estado de sensibilidad a la apoptosis de las células tumorales. En este ensayo se aleatoriza 96 paciente con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado a recibir tratamiento convencional con radioquimioterapia + placebo vs radioquimioterapia + xevinapant con aumento en la supervivencia global a 3 años (19).

La quimioterapia de inducción no ha demostrado mejoría en la supervivencia y se asocia con mayor tasa de complicaciones y de retrasos en el inicio de la terapia radical consistente en radioquimioterapia concomitante, por lo que debe reservarse su uso para casos individualizados (20), (21), (22), (23).

3. Nasofaringe:

Los tumores de nasofaringe son poco comunes presentando una tasa de incidencia ajustada en Europa de 0.4 casos/100000/año, aunque la incidencia en otras zonas del mundo es mayor, llegando hasta 25 casos/100000/año en China (24). El cáncer de nasofaringe es más frecuente en el varón (2:1) y presenta una distribución por edad bimodal con un pico entre 15-25 años y otro en la 5ª década de la vida.

Estudiando poblaciones asiáticas con alta incidencia, se han sugerido diversos factores etiológicos ambientales como el consumo de pescado en salazón o la exposición a polvo u otros contaminantes. El virus de Epstein-Barr (VEB) se ha asociado con el carcinoma de nasofaringe, especialmente el no queratinizante. El VEB se ha detectado en lesiones premalignas y en la mayoría de los pacientes con cáncer de nasofaringe (25). La cantidad de DNA viral en sangre se correlaciona con el estadio y el pronóstico (26).

La mayoría de los tumores de nasofaringe son carcinomas (90-95%). La Organización Mundial de la Salud ha publicado una nueva clasificación de los tumores de nasofaringe en 3 grupos: queratinizante; no queratinizante, dividido a su vez en diferenciado e indiferenciado, que presenta una fuerte asociación con el EBV; y basaloide, cuya frecuencia es muy baja. El linfopitelioma se considera una variante del indiferenciado con infiltración por abundantes linfocitos (25).

La clasificación TNM del año 2017 es parecida a la previa del 2010, aunque presenta algunos cambios. Se ha añadido el estadio T0 para metástasis cervicales de origen desconocido EBV+

y el anterior estadio T2a, por afectación de fosas nasales y/o orofaringe, se estadifica ahora como T1. El estadio N3 deja de subdividirse en N3 y N2b en la nueva clasificación.

El diagnóstico se establece mediante biopsia del tumor primario si este es visible. En caso de sospecha de un tumor de nasofaringe no visible deben hacerse biopsias de las localizaciones más probables incluyendo ambas fosas de Rosenmüller. Siempre que sea posible se debe realizar determinación del VEB en tumor y, si es posible en plasma, ya que apoya el diagnóstico histológico y aporta información pronóstica. Se debe realizar una exploración física con palpación del cuello y una nasofibroscofia cuidadosa (25).

El cáncer de nasofaringe se extiende localmente hacia las fosas nasales, orofaringe, musculatura adyacente, base de cráneo y pares craneales; además de los ganglios linfáticos cervicales. Por ello, se realiza un TAC cervical y una RMN de base de cráneo como parte del estudio de extensión. La RMN tiene mayor sensibilidad que el TAC en la detección de afectación ósea, invasión intracraneal, adenopatías retrofaríngeas y musculatura prevertebral (27). En pacientes con enfermedad localmente avanzada o sospecha de metástasis a distancia debe realizarse estudio mediante TAC. El FDG-PET-TAC se está usando cada vez más ya que tiene una alta sensibilidad y especificidad en la detección de metástasis y, además, puede ser usado para la planificación radioterápica (12).

En cuanto al manejo terapéutico, debido a la localización de estos tumores cerca de estructuras críticas y a que presentan una muy buena respuesta a la radioterapia, la cirugía no tiene papel como tratamiento inicial, siendo la radioterapia exclusiva, en estadios precoces, o radioquimioterapia, en estadios localmente avanzados, el tratamiento de elección (28). La quimioterapia adyuvante (29) no ha demostrado beneficio en la supervivencia global. El papel de la quimioterapia de inducción es discutido debido a los resultados contradictorios presentes en la literatura (30), (31). Las guías recomiendan que la decisión se base en función de la experiencia de cada centro y de manera individualizada.

4. Técnica:

La radioterapia en estadios tempranos es equiparable a la cirugía. Se administra mediante técnica IMRT que permite mayor conformación de la dosis en tumores irregulares, y disminuyendo la dosis en órganos de riesgo adyacentes (32).

El volumen de tratamiento debe incluir el tumor primario, así como las áreas ganglionares cervicales bilaterales en la mayoría de los casos, e ipsilateral en casos seleccionados.

De acuerdo con la guía danesa publicada en 2013, y la guía de contorno internacional publicada en 2018, se considera al volumen del tumor primario como GTV-P, sobre el que se aplica un margen de 5 mm, creando así el CTV1 (con correcciones teniendo en cuenta las barreras anatómicas) que recibe la máxima dosis. Posteriormente se crea un volumen profiláctico, formado por CTV1 + 5mm, llamado CTV2. En algunos centros se crean 3 volúmenes, considerando el tercero como una región profiláctica, formado a partir de CTV2 (siendo este una región intermedia) + 5mm de margen. El primer volumen recibe lo equivalente

a 70 Gy/2Gy x fx, el segundo volumen lo equivalente a 60 Gy/2Gy x fx, en caso de delimitar 3 volúmenes, y a 50 Gy/2 Gy x fx, en caso de delimitar 2. El tercer volumen recibe lo equivalente a 50 Gy/2 Gy x fx. Cada localización dentro de los tumores de cabeza y cuello tienen sus particulares en términos de delimitación de volúmenes, descritas extensamente en estas guías (33).

Con la generalización de los tratamientos de IMRT se ha impuesto el tratamiento con boost integrado (SIB), en el que se administra un número de fracciones fijo cambiando la dosis por fracción en cada volumen para obtener la dosis final deseada. Uno de los esquemas más empleados en nuestro medio administra dosis de 68.2 – 70.4 Gy con fraccionamiento de 2-2.2 Gy/f, sobre tumor macroscópico; 57.6-63 Gy con fraccionamiento de 1.8 Gy/f, sobre áreas ganglionares de alto riesgo; y de 53.1-56 Gy con fraccionamiento de 1.6-1.66.

5. Reirradiación:

Entre el 15-50% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello presentan recaídas locoregionales. Además, los pacientes con larga supervivencia tienen riesgo de entre el 10-40% de desarrollar un 2º tumor

El tratamiento de elección es la cirugía de rescate, pero solo entre el 25-30% de las recaídas son operables. En función de los datos de anatomía patológica, en ocasiones es necesario completar el tratamiento con radioterapia +/- quimioterapia o cetuximab concomitante.

Estos datos están recogidos en un estudio aleatorizado y son: borde quirúrgico afecto (R1, R2), extensión extracapsular (ECE), afectación ósea. Este estudio muestra beneficio en supervivencia libre de enfermedad y control locorregional para la reirradiación postoperatoria frente a cirugía exclusiva, no así para la supervivencia global (34).

En caso de no poder realizar cirugía, la radioterapia es una alternativa. La evidencia disponible es retrospectiva. Se recoge que en los casos en los que se consigue control local con reirradiación, la supervivencia aumenta hasta en 2 años. Sin embargo, hasta en el 30% se produce toxicidad grado 3 secundaria al tratamiento a pesar de técnicas de IMRT(35).

Por ello es importante seleccionar de manera adecuada a los pacientes candidatos a este tratamiento. Es importante tener en cuenta factores relacionados con el paciente (ECOG y comorbilidades, toxicidad crónica del tratamiento previo con valoración especial, daño muscular/disfagia, traqueostomía, necrosis de cartílagos), aquellos relacionados con el propio tumor (invasión, órganos de riesgo cercanos, si trata de una recidiva o un 2º primario), o los relacionados con la propia técnica (tiempo transcurrido, disponibilidad de planificación de tratamiento previo).

Para esto se han diseñado un modelo (RPA: “recursive partitioning analysis”) que clasifica a los pacientes en 3 grupos en función de sus comorbilidades y la disfunción de órgano, siendo los que pertenecen al grupo III no candidatos a reirradiación. En esta clasificación se tiene en

cuenta el tiempo transcurrido desde el ambos tratamiento (mejor si >2 años) y la disfuncionalidad residual del órgano (36).

Cuando la reirradiación es la única opción radical, se recomienda radioterapia administrada con fraccionamiento convencional con técnica de IMRT, junto con quimioterapia concomitante siempre que sea posible. La SBRT ha sido usado en algún ensayo. Puede ser de utilidad en pacientes con mal estado general (RPA III) e intención paliativa y en lesiones de muy bajo volumen (<25 cc). Las dosis en caso de radioterapia postoperatoria son 58-60 Gy y en caso de radioterapia radical son 60-66 Gy (SBRT 35 Gy, 5 fx) (37).

En el caso de los tumores de nasofaringe la decisión de someter al paciente a una reirradiación es compleja, ya que, debido a la localización de estos tumores, normalmente en el primer curso de radioterapia, los órganos de riesgos adyacentes a la lesión han recibido una dosis límite. Las guías recogen que la primera opción debe ser quirúrgica. Al igual de en otros tumores, en caso de margen afecto o muy cercano se debería plantear la reirradiación adyuvante. En recaídas localmente avanzadas debe plantearse la quimioterapia concurrente. Debe evitarse la reirradiación si el curso previo fue previo a los últimos 12 meses y si este causo toxicidades severas en órganos de riesgo. La protonterapia en estas situaciones es una opción a valorar (38).

6. Protonterapia:

Los protones son partículas de alta masa que depositan la energía a una determinada profundidad, fenómeno conocido como pico de Bragg. Esto permite una escalada de dosis en el área tumoral, permitiendo disminuir las dosis en órganos sanos y, por tanto, toxicidad. La evidencia actual se limita a comparaciones dosimétricas y estudios retrospectivos (39).

Los protones en tumores de cabeza y cuello son empleados en múltiples localizaciones, así como en reirradiaciones, al tener un potencial mejor perfil de toxicidades (40). Sin embargo, existe mayor experiencia en tumores de base de cráneo o periorbitales.

Recientemente se han publicados recomendaciones para la selección de pacientes en función de modelos basados en posibilidades de complicaciones en tejidos sanos (Normal tissue complication probability models (NTCP)). Estos modelos se basan en cálculos matemáticos que predicen la probabilidad de morbilidad producida por radioterapia, que a su vez permite seleccionar técnicas y terapias más seleccionadas para cada paciente (41).

ESTADIAJE. TNM

CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE VPH POSITIVO/ NEGATIVO:

TUMORES DE CAVIDAD ORAL:

TX: No se puede evaluar el tumor primario.

Tis: Describe un estadio llamado carcinoma (cáncer) in situ. Este es un cáncer muy incipiente en el que las células cancerosas se detectan solo en 1 capa de tejido.

T1: El tumor mide 2 cm o menos en su mayor dimensión. El tumor ha invadido los tejidos circundantes hasta una profundidad de 5 mm o menos; esto se denomina profundidad de la invasión.

T2: El tumor mide 2 cm o menos, y la profundidad de la invasión está entre 5 y 10 mm. O el tumor mide más de 2 cm, pero menos de 4 cm, y la profundidad de la invasión es 10 mm o menos.

T3: El tumor mide más de 4 cm o es algún tumor con una profundidad de la invasión mayor que 10 mm.

T4: Esta es una enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada.

T4a (labio): El tumor se originó en el labio, pero ha invadido el hueso o se ha diseminado al nervio alveolar inferior de la boca, el piso de la boca o la piel de la cara.

T4a (cavidad oral): El tumor ha invadido las estructuras cercanas de la boca, como la mandíbula, los senos nasales o la piel de la cara.

T4b: El tumor ha invadido los músculos y los huesos que forman la boca o la base del cráneo y/o recubre las ~~arterias/venas~~ arterias/venas que evalúan el tumor primario.

Tis: Describe un estadio llamado carcinoma (cáncer) in situ. Este es un cáncer muy incipiente en el que las células cancerosas se detectan solo en 1 capa de tejido.

T1: El tumor es de 2 cm o menor en su mayor dimensión.

T2: El tumor mide más de 2 cm, pero menos de 4 cm.

T3: El tumor mide más de 4 cm o se ha diseminado a la epiglotis, que es el colgajo de cartilago que desvía los alimentos hacia el esófago.

T4a: El tumor ha invadido la laringe, el músculo de la lengua, los músculos de la mandíbula, la bóveda de la boca o el hueso de la mandíbula.

T4b: El tumor ha invadido los músculos y huesos de la región de la boca; la nasofaringe, que es la vía de pasaje de aire en la parte superior de la garganta detrás de la nariz; o la base del cráneo, o el tumor recubre la arteria carótida.

CARCINOMA DE OROFARINGE RELACIONADO CON VPH:

T0 (T más cero): No se detecta tumor.

T1: El tumor es de 2 cm o menor en su mayor dimensión.

T2: El tumor mide más de 2 cm, pero menos de 4 cm.

T3: El tumor mide más de 4 cm o se ha diseminado a la epiglotis, que es el colgajo de cartilago que evita que los alimentos ingresen a la vía respiratoria al tragar.

T4: El tumor ha invadido la laringe, el músculo de la lengua, los músculos de la mandíbula, la bóveda de la boca o el hueso de la mandíbula.

CARCINOMA OROFARINGE Y CAVIDAD ORAL

M0 (M más cero): El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

M1: El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

CARCINOMA CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE: ESTADIO CLÍNICO

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0 (N más cero): No hay evidencia de cáncer en los ganglios linfáticos regionales.

N1: El cáncer se ha diseminado a un solo ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y el cáncer detectado en el ganglio mide 3 cm o menos. No hay ENE.

N2a: El cáncer se ha diseminado a un solo ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y mide más de 3 cm, pero menos de 6 cm. No hay ENE.

N2b: El cáncer se ha diseminado a más de 1 ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y ninguno mide más de 6 cm. No hay ENE.

N2c: El cáncer se ha diseminado a más de 1 ganglio linfático a cualquiera de los dos lados del cuerpo y ninguno mide más de 6 cm. No hay ENE.

N3a: El cáncer detectado en los ganglios linfáticos mide más de 6 cm. No hay ENE.

N3b: No hay ENE en ningún ganglio linfático.

CARCINOMA CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE: ESTADIO PATOLÓGICO

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0 (N más cero): No hay evidencia de cáncer en los ganglios linfáticos regionales.

N1: El cáncer se ha diseminado a un solo ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y el cáncer detectado en el ganglio mide 3 cm o menos. No hay ENE.

N2a: El cáncer se ha diseminado a 1 ganglio linfático y mide 3 cm o menos, pero hay ENE. O el cáncer se ha diseminado a un solo ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y mide más de 3 cm, pero menos de 6 cm, y no hay ENE.

N2b: El cáncer se ha diseminado a más de 1 ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y ninguno mide más de 6 cm. No hay ENE.

N2c: El cáncer se ha diseminado a más de 1 ganglio linfático a cualquiera de los dos lados del cuerpo y ninguno mide más de 6 cm. No hay ENE.

N3a: El cáncer detectado en los ganglios linfáticos mide más de 6 cm. No hay ENE.

N3b: Hay ENE en un solo ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y mide más de 3 cm. O el cáncer se ha diseminado a muchos ganglios linfáticos y al menos 1 tiene ENE. O, hay ENE en un solo ganglio linfático en el lado opuesto del tumor primario que mide 3 cm o menos.

CARCINOMA OROFARINGE RELACIONADO CON VPH: ESTADIO CLÍNICO

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0 (N más cero): No hay evidencia de cáncer en los ganglios linfáticos regionales.

N1: El cáncer se ha diseminado a 1 o más ganglios linfáticos del mismo lado que el tumor primario y el cáncer detectado en el ganglio mide 6 cm o menos.

N2: El cáncer se ha diseminado a 1 o más ganglios linfáticos a cualquier lado del cuerpo y ninguno mide más de 6 cm.

N3: El cáncer detectado en los ganglios linfáticos mide más de 6 cm.

CARCINOMA OROFARINGE RELACIONADO CON VPH: ESTADIO PATOLÓGICO

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

pN0 (N más cero): No hay evidencia de cáncer en los ganglios linfáticos regionales.

pN1: El cáncer se ha diseminado de 1 a 4 ganglios linfáticos.

pN2: El cáncer se ha diseminado a más de 4 ganglios linfáticos.

LARINGE

CÁNCER DE LARINGE

TX	Tumor primario no evaluable.	Glottis	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .	T1	Tumor limitado a una o ambas cuerdas vocales (a veces con compromiso de la comisura anterior o posterior) con movilidad normal.
Supraglotis		-T1a	Tumor limitado a una cuerda vocal.
T1	Tumor limitado a un subsitio de la supraglotis, con movilidad normal de las cuerdas vocales.	-T1b	Tumor con compromiso de ambas cuerdas vocales.
T2	Tumor con invasión de la mucosa en más de un subsitio adyacente de la supraglotis o la glottis, o invasión de una región fuera de la supraglotis (por ejemplo, la mucosa de la base de la lengua, la valécula, la pared media del seno piriforme) sin fijación de la laringe.	T2	Tumor con diseminación a la supraglotis o la subglottis, o con deterioro de la movilidad de las cuerdas vocales.
T3	Tumor limitado a la laringe, con fijación de una cuerda vocal o invasión de cualquiera de los siguientes sitios: área poscricoides, espacio preepiglótico, espacio paraglótico o corteza interna del cartilago tiroideos.	T3	Tumor limitado a la laringe, con fijación de una cuerda vocal o invasión del espacio paraglótico o de la corteza interna del cartilago tiroideos.
T4	Enfermedad moderadamente avanzada o muy avanzada.	T4	Enfermedad moderadamente avanzada o muy avanzada.
-T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor con invasión a través de la corteza externa del cartilago tiroideos o invasión de tejidos fuera de la laringe (por ejemplo, la tráquea; los tejidos blandos del cuello, como los músculos extrínsecos profundos de la lengua; los músculos infrahiloideos; la tiroides o el esófago).	-T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor con invasión a través de la corteza externa del cartilago tiroideos o invasión de tejidos fuera de la laringe (por ejemplo, la tráquea; el cartilago cricoides; los tejidos blandos del cuello, como los músculos extrínsecos profundos de la lengua; los músculos infrahiloideos; la tiroides o el esófago).
-T4b	Enfermedad local muy avanzada. Tumor con invasión del espacio prevertebral, atrapamiento de la arteria carótida o invasión de estructuras mediastínicas.	-T4b	Enfermedad local muy avanzada. Tumor con invasión del espacio prevertebral, atrapamiento de la arteria carótida o invasión de estructuras mediastínicas.
Subglottis		NX	Ganglios linfáticos regionales no evaluables.
T1	Tumor limitado a la subglottis.	N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.
T2	Tumor con diseminación a una o ambas cuerdas vocales, con movilidad normal o deteriorada.	N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral que mide ≤ 3 cm en su mayor dimensión y ENE-.
T3	Tumor limitado a la laringe, con fijación de una cuerda vocal o invasión del espacio paraglótico o de la corteza interna del cartilago tiroideos.	N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral que mide ≤ 3 cm en su mayor dimensión y ENE+; o metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral que mide > 3 cm pero no > 6 cm en su mayor dimensión y ENE-; o metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mide > 6 cm en su mayor dimensión y ENE-; o metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mide > 6 cm en su mayor dimensión y ENE-.
T4	Enfermedad moderadamente avanzada o muy avanzada.	-N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral que mide ≤ 3 cm en su mayor dimensión y ENE+; o metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral que mide > 3 cm pero no > 6 cm en su mayor dimensión y ENE+.
-T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor con invasión del cartilago cricoides o el cartilago tiroideos, o invasión de los tejidos fuera de la laringe (por ejemplo, la tráquea; los tejidos blandos del cuello, como los músculos extrínsecos profundos de la lengua; los músculos infrahiloideos; la tiroides o el esófago).	-N2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mide > 6 cm en su mayor dimensión y ENE-.
-T4b	Enfermedad local muy avanzada. Tumor con invasión del espacio prevertebral, atrapamiento de la arteria carótida o invasión de estructuras mediastínicas.	-N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mide > 6 cm en su mayor dimensión y ENE-.
		N3	Metástasis en un ganglio linfático que mide > 6 cm en su mayor dimensión y ENE-; o metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral que mide > 3 cm en su mayor dimensión y ENE+; o metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, contralaterales o bilaterales y cualquiera con ENE+; o metástasis en un solo ganglio linfático contralateral de cualquier tamaño y ENE+.
		-N3a	Metástasis en un ganglio linfático que mide > 6 cm en su mayor dimensión y ENE-.
		-N3b	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral que mide > 3 cm en su mayor dimensión y ENE+; o metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, contralaterales o bilaterales y cualquiera con ENE+; o metástasis en un solo ganglio linfático contralateral de cualquier tamaño y ENE+.
ENE = diseminación extraganglionar.			

HIPOFARINGE

CÁNCER DE HIPOFARINGE

TX	No se puede evaluar el tumor primario.	NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
T0	No hay prueba de un tumor primario.	N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .	N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, que mide ≤ 3 cm en su dimensión máxima.
T1	El tumor se limita a 1 subsitio de la hipofaringe o mide ≤ 2 cm en su dimensión máxima.	N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, que mide > 3 cm, pero ≤ 6 cm en su dimensión máxima o múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno > 6 cm en su dimensión máxima, o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno > 6 cm en su dimensión máxima.
T2	El tumor invade > 1 subsitio de la hipofaringe o un sitio adyacente, o mide > 2 cm pero no > 4 cm en su dimensión máxima sin fijación de la hemilaringe.	N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, que mide > 3 cm, pero ≤ 6 cm en su dimensión máxima.
T3	El tumor mide > 4 cm en su dimensión máxima o hay fijación de la hemilaringe o extensión al esófago.	N2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mide > 6 cm en su dimensión máxima.
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade el cartilago tiroides o cricoides, el hueso hioides, la glándula tiroides o el tejido del compartimento central. ⁵	N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mide > 6 cm en su dimensión máxima.
T4b	Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade la fascia prevertebral, envuelve la arteria carótida o envuelve las estructuras mediastínicas.	N3	Metástasis en un ganglio linfático, que mide > 6 cm en su dimensión máxima.

NASOFARINGE

CARCINOMA DE NASOFARINGE

TX = tumor primario no evaluable.	NX = ganglios linfáticos regionales no evaluables.
T0 = no se identifica un tumor, pero hay compromiso de uno o más ganglios cervicales positivos para VEB.	N0 = sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.
Tis = carcinoma <i>in situ</i> .	N1 = metástasis unilateral en uno o más ganglios linfáticos cervicales o metástasis unilaterales o bilaterales en uno o más ganglios linfáticos retrofaríngeos que miden ≤ 6 cm en su mayor dimensión y se ubican por encima del borde inferior del cartilago cricoides.
T1 = tumor limitado a la nasofaringe o con diseminación a la orofaringe o la cavidad nasal sin compromiso parafaríngeo.	N2 = metástasis bilaterales en uno o más ganglios linfáticos cervicales que miden ≤ 6 cm en su mayor dimensión y se ubican por encima del borde inferior del cartilago cricoides.
T2 = tumor con diseminación al espacio parafaríngeo o compromiso de tejidos blandos adyacentes (músculos pterigoideo medial, pterigoideo lateral y prevertebrales).	N3 = metástasis unilaterales o bilaterales en uno o más ganglios linfáticos cervicales que miden > 6 cm en su mayor dimensión o diseminación por debajo del borde inferior del cartilago cricoides.
T3 = tumor con infiltración de estructuras óseas en la base del cráneo, vértebras cervicales, estructuras pterigoideas o senos paranasales.	M0 = sin metástasis a distancia.
T4 = tumor con diseminación intracraneal, compromiso de nervios craneales, hipofaringe, órbita, glándula paratiroidea o infiltración generalizada de tejidos blandos más allá de la superficie lateral del músculo pterigoideo lateral.	M1 = metástasis a distancia.

ESTADIAJE. ESTADIOS

ESTADIOS TUMORES ORL (excepto cavum)

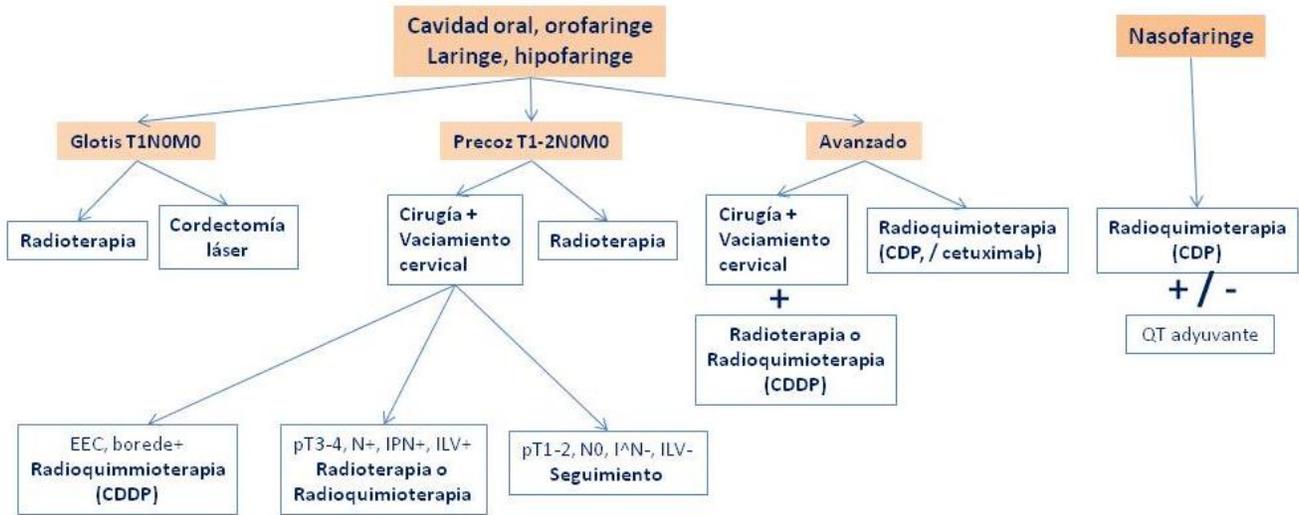
	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0	I	II	III	IVA	IVB
N1	III	III	III	IVA	IVB
N2	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB
N3	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

ESTADIOS TUMORES CAVUM

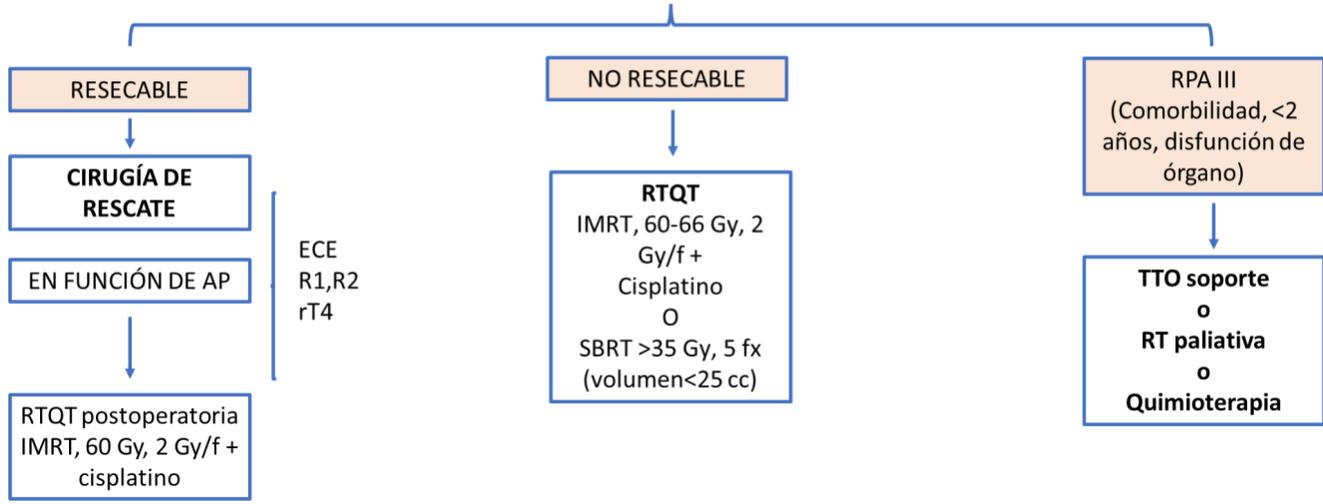
	T1	T2	T3	T4
N0	I	II	III	IVA
N1	II	II	III	IVA
N2	III	III	III	IVA
N3	IVB	IVB	IVB	IVB

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Ca de cabeza y cuello



RECIDIVA TRAS RTE



BIBLOGRAFÍA

1. Posner MR. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *N Engl J Med.* 2015;1:1257–64.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
3. Red española de registro de cáncer (REDECAN). Estimaciones De La Incidencia Del Cáncer . Redecan. 2021.
4. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3235–42.
5. Mody MD, Rocco JW, Yom SS, Haddad RI, Saba NF. Head and neck cancer. *Lancet.* 2021;398(10318):2289–99.
6. Lassen P, Lacas B, Pignon JP, Trotti A, Zackrisson B, Zhang Q, et al. Prognostic impact of HPV-associated p16-expression and smoking status on outcomes following radiotherapy for oropharyngeal cancer: The MARCH-HPV project. *Radiother Oncol.* 2018;126(1):107–15.
7. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Head Neck.* 2014;36(10):1391.
8. Pai S. Molecular Pathology of Head and Neck Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Annu Rev Pathol.* 2009;4(1):49–70.
9. Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med.* 2020;17(4):864–78.
10. Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, Tramm T, Alsner J, Overgaard J. Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2009;27(12):1992–8.
11. Lee A, Li X, Lee N. Head and Neck Cancers. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol (NCCN Guidel) Head.* 2022;239–60.
12. Minn H, Sulamo S. Impact of PET/CT on planning of radiotherapy in head and neck cancer. *Q J NUCL MED MOL IMAGING.* 2010;54(5):521–32.
13. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, Van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (22931) and RTOG (9501). *Head Neck.* 2005;27(10):843–50.

14. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol.* 2011;100(1):33–40.
15. Noronha V, Joshi A, Patil VM, Agarwal J, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, et al. Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1064–72.
16. Tsuchida E. Results of radiotherapy plus Cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Japanese J Clin Radiol.* 2015;60(13):1681–7.
17. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10166):51–60.
18. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10166):40–50.
19. Tao Y, Sun X, Pointreau Y, Le C, Sire C, Kaminsky M, et al. ScienceDirect Extended follow-up of a phase 2 trial of xevinapant plus chemoradiotherapy in high-risk locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : a randomised clinical trial. *Eur J Cancer.* 2023; 183:24–37.
20. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8636–45.
21. 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(3):257–64.
22. Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, 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(25):2735–43.
23. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, 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(1):216–25.
24. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide : Sources , methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136: E359–E386.

25. Chen Y, Chan ATC, Le Q, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Seminar Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* [Internet]. 2019; 6736:1–17.
26. Tang L, Li C, Li J, Chen W, Chen Q, Yuan L, et al. Establishment and Validation of Prognostic Nomograms for Endemic Nasopharyngeal Carcinoma. *JNCI Natl Cancer Inst.* 2016;108: 1–10.
27. Ng SH, Chang TC, Ko SF, Yen PS, Tang LM, Tsai MH. Nasopharyngeal carcinoma : MRI and CT assessment. *Neuroradiology.* 1997; 39:741–6.
28. Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;2045(15):1–11.
29. Chen L, Hu C, Chen X, Hu G, Cheng Z, Sun Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):163–71.
30. Sun Y, Li W, Chen N, Zhang N, Hu G, Xie F, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : a phase 3 , multicentre , randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;2045(16):1–12.
31. Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, et al. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2017 Feb 10;35(5):498-505.
32. Gupta T, Sinha S, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: long-term and mature outcomes of a prospective randomized trial. *Radiat Oncol.* 2020 Sep 16;15(1):218.
33. Grégoire V, Evans M, Le QT, Bourhis J, Budach V, Chen A, 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 Oncolog. *Radiother Oncol.* 2018;126(1):3–24.
34. Janot F, Raucourt D De, Benhamou E, Ferron C, Dolivet G, Gre V. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Randomized Trial of Postoperative Reirradiation Combined With Chemotherapy After Salvage Surgery Compared With Salvage Surgery Alone in Head and Neck Carcinoma *Franc. J Clin Oncol.* 2008;26(34).
35. Svajdova M, Kazda T. Radical external beam re-irradiation in the treatment of recurrent head and neck cancer : Critical review. 2020;(April):1–13.

36. Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, Dunlap NE, Isrow D, Zakem SJ, et al. Refining Patient Selection for Reirradiation of Head and Neck Squamous Carcinoma in the IMRT Era: A Multi-institution Cohort Study by the MIRI Collaborative. 2022;100(3):586–94.
37. Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ, Riaz N, Dunlap NE, Isrow D, et al. HHS Public Access. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(3):595–605.
38. Ng WT, Soong YL, Ahn C, Alhussain H, Choi HCW, Corry J, et al. International Recommendations on Reirradiation by Intensity Modulated Radiation Therapy for Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;110:682–95.
39. Weber DC, Langendijk JA, Grau C, Thariat J. Proton therapy and the European Particle Therapy Network: The past, present and future. Cancer/Radiotherapie. 2020;24(6–7):687–90.
40. Blanchard P, Gunn GB, Lin A, Foote RL, Lee NY, Frank SJ. Proton Therapy for Head and Neck Cancers. Semin Radiat Oncol. 2018;28(1):53–63.
41. Palma G, Monti S, Conson M, Pacelli R, Cella L. Seminars in Oncology Normal tissue complication probability (NTCP) models for modern radiation therapy. Semin Oncol. 2019;46(3):210–8.