



RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 7 de Setiembre de 2018

VISTO: El Expediente N° 19780-2018 con el Informe N° 030-2018-DME/HCH, remitido por el Jefe del Departamento de Medicina, respecto a la Aprobación de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de Cáncer de Cabeza y Cuello del Hospital Cayetano Heredia, y;

CONSIDERANDO:

Que, los artículos I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establecen que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo. La protección de la salud es de interés público, siendo responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA del 28 de octubre del 2016 se aprueba las "Normas para la elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", las cuales establecen disposiciones relacionadas con los procesos de planificación, formulación o actualización, aprobación, difusión, implementación y evaluación de los Documentos Normativos que expide el Ministerio de Salud. Asimismo, señala que las Guías Técnicas son Documentos Normativos del Ministerio de Salud, con los que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permite al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica. Las mismas que pueden ser del campo administrativo, asistencial o sanitario; cuando se aboca al diagnóstico o tratamiento de un problema clínico recibe el nombre de Guía de Práctica Clínica (GPC);

Que, mediante Resolución Ministerial N° 302-2015-MINSA, se aprobó la Norma Técnica N° 117-MINSA/DGSP-V.01, "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", la cual tiene como finalidad contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, se aprobó el Documento Técnico: "Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica", el mismo, que tiene la finalidad de contribuir a la mejorar de la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad; a través de la formulación de Guías de Práctica Clínicas que respondan a las prioridades nacionales, regionales y/o local;

Que, el literal f) del artículo 3° del Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Cayetano Heredia, aprobado mediante Resolución Ministerial N° 216-2007/MINSA, establece que es una de las funciones generales de este Nosocomio, mejorar continuamente la calidad, productividad, eficiencia y eficacia de la atención a la salud, estableciendo las normas y los parámetros necesarios, así como generando una cultura organizacional con valores y actitudes hacia la satisfacción de las necesidades y expectativas del paciente y su entorno familiar;

Que, mediante el literal e) del artículo 6° del Reglamento acotado en el párrafo precedente, la Dirección General tiene asignada como una de sus funciones expedir Resoluciones Directorales en los asuntos de su competencia;



Que, resulta necesario la aprobación e implementación de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de Cáncer de Cabeza y Cuello del Hospital Cayetano Heredia, el cual, tiene como finalidad contribuir a establecer un manejo clínico homogéneo, multidisciplinario y basado en procesos estandarizados y en la mejor evidencia científica del Cáncer de Cabeza y Cuello en el Hospital Cayetano Heredia, de manera que se pueda optimizar el tratamiento en el marco de la atención integral de los pacientes con dicho padecimiento, tratando de optimizar la calidad de vida y aumentar la sobrevivencia; y cuyo objetivos estandariza los criterios, procedimientos y manejo en general del Cáncer de Cabeza y Cuello en el Hospital Cayetano Heredia en el marco de la atención integral de salud;



Estando a lo solicitado, por el Jefe del Departamento de Medicina, lo recomendado por la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad, y lo opinado por la Asesoría Jurídica en el Informe N° 733-2018-OAJ/HCH;

Con visación del Jefe del Departamento de Medicina y de las Jefaturas de las Oficinas de Gestión de la Calidad y Asesoría Jurídica;

De conformidad con lo dispuesto en el TUO de la Ley del Procedimiento Administrativo General, Ley N° 27444 y las facultades previstas en el Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Cayetano Heredia, aprobado por Resolución Ministerial N° 216-2007/MINSA;

SE RESUELVE:



Artículo 1°.- APROBAR la "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de Cáncer de Cabeza y Cuello del Hospital Cayetano Heredia, con una vigencia de tres años; la misma que se adjunta y forma parte integrante de la presente Resolución.

Artículo 2°.- ENCARGAR al Jefe del Departamento de Medicina del Hospital Cayetano Heredia, adopte las acciones administrativas correspondientes para el cumplimiento de la Guía aprobada en el artículo 1° de la presente Resolución.

Artículo 3°.- DISPONER que la Oficina de Comunicaciones efectúe la publicación y difusión de la presente Resolución Directoral en el Portal de Transparencia Estándar del Hospital Cayetano Heredia



REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA
Aida Cecilia Palacios Ramírez
Dra. AIDA CECILIA PALACIOS RAMIREZ
DIRECTORA GENERAL
C.M.P. 23579 R.N.E. 9834

- () ACPR/BIC/ACV
DISTRIBUCIÓN:
() DG
() DME
() OGC
() OAJ
() OCOM



PERÚ

Ministerio de Salud

Hospital
Cayetano Heredia

HOSPITAL CAYETANO HEREDIA

Servicio de Hemato-Oncología Médica

**GUÍA DE PARÁCTICA CLÍNICA PARA EL
DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE CÁNCER DE
CABEZA Y CUELLO**

-Versión 2018-





Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de Cáncer de Cabeza y Cuello

I) FINALIDAD

La presente guía tiene como finalidad contribuir a establecer un manejo clínico homogéneo, multidisciplinario y basado en procesos estandarizados y en la mejor evidencia científica del Cáncer de Cabeza y Cuello en el Hospital Cayetano Heredia, de manera que se pueda optimizar el tratamiento en el marco de la atención integral de los pacientes con dicho padecimiento, tratando de optimizar la calidad de vida y aumentar la sobrevida.

II) OBJETIVOS

Estandarizar los criterios, procedimientos y manejo en general del Cáncer de Cabeza y Cuello en el Hospital Cayetano Heredia en el marco de la atención integral de salud.

III) ÁMBITO DE APLICACIÓN

Esta guía de práctica clínica es de aplicación en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Cayetano Heredia y de referencia para los servicios que intervienen de manera indirecta en el manejo de los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Cabeza y Cuello de manera que se garantice la atención multidisciplinaria de los pacientes oncológicos.

IV) PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR:

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

4.1. NOMBRE Y CIE-10

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

C00-C14: Labio, cavidad oral y faringe.

C00 Tumor maligno del Labio

C01 Neoplasias malignas de la base de la lengua

C02 Neoplasias malignas de otras partes y sin especificar de la lengua

C03 Neoplasias malignas de la encía

C04 Neoplasias malignas de la base de la boca

C05 Neoplasias malignas del paladar

C06 Neoplasias malignas de otras partes y sin especificar de la boca

C07 Neoplasias malignas de la glándula parótida

C08 Neoplasias malignas de otras partes de las glándulas salivares

C09 Neoplasias malignas de las amígdalas

C10 Neoplasias malignas de la orofaringe





- C11 Neoplasias malignas de la nasofaringe
- C12 Neoplasias malignas del seno piriforme
- C13 Neoplasias malignas de la hipofaringe
- C14 Neoplasias malignas de otras partes del labio, la cavidad oral y la faringe
- C30: Neoplasias malignas de la cavidad nasal y el oído medio
- C31: Neoplasias malignas de los senos paranasales
- C32: Neoplasias malignas de laringe

V) CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 **DEFINICION:** los tumores de cabeza y cuello comprenden un grupo heterogeneo de neoplasias malignas que se originan a partir de los tejidos de las estructuras situadas por encima de las clavículas, con excepción del encefalo, la medula espinal, la base de craneo y la piel. Para comprender bien éstos tumores malignos es necesario una separacion anatómica entre las neoplasias localizadas en varias zonas de las vías aerodigestivas superiores: senos paranasales, nasofaringe, orofaringe (amígdala, paladar blando, base de la lengua), hipofaringe, laringe, cavidad oral (mucosa oral, encía, paladar duro, lengua y suelo de la boca) y glándulas salivales.

5.2 **ETIOLOGÍA:** Se puede considerar que este tipo de tumores tienen una etiología fundamentalmente ambiental. Sus principales factores de riesgo son:

1. *Tabaco:* aumenta el riesgo de tumores de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe. La duración y magnitud del consumo está directamente relacionado con el riesgo
2. *Alcohol:* el beber alcohol multiplica el riesgo de cáncer de laringe por 5 respecto a la población general. El riesgo aumenta si se asocia al consumo de tabaco. Otras localizaciones en las que se encuentra aumentado son la orofaringe, hipofaringe y cavidad oral.

Aunque estos dos factores son los más frecuentemente implicados en el origen de estos tumores, existen otros:

3. *Dieta:* el déficit de vitaminas, fundamentalmente A y C, puede contribuir al inicio de estos tumores
4. *Higiene bucal:* la escasa higiene bucal y las zonas de roce de las prótesis dentales mal ajustadas se relacionan con los tumores de orofaringe fundamentalmente.
5. *Infecciones:* la infección por el virus de EpsteinBarr se ha relacionado con el carcinoma de cavum; la infección laríngea por el virus del papiloma humano, se ha relacionado con el carcinoma de células escamosas.

Hoy en día y cada vez con mayor interés se esta observando como un nuevo factor etiológico a infección por Papilomavirus 16 y 18 y otros tipos. Esta forma de presentación se objetiva en tumores de cavidad oral y de orofaringe, especialmente en pacientes mujeres no fumadoras y no bebedoras. Su determinación es importante debido a que presentan un mejor pronóstico y probablemente se deba ser menos agresivo en el tratamiento de quimioterapia y radioterapia en un futuro.

6. *Irradiación:* los trabajadores al aire libre, están expuestos a radiaciones ultravioletas, presentando una mayor incidencia de cáncer de labio inferior.





A pesar de estos factores mencionados, en la mayoría de los países del mundo, salvo USA, la asociación entre el hábito de tabaco alcohol sigue siendo la causa más importante como factores etiológicos. En América, hoy en día predominan los tumores de orofaringe sobre otras localizaciones, asociados a infecciones por HPV. Esto puede explicar, en parte, las mayores tasas de curación objetivadas en estudios realizados en USA. Debido a que la causa infecciosa está asociada a una menor comorbilidad en esta población y que los tumores asociados con infección por HPV presentan un curso clínico menos agresivo que los clásicamente asociados a tabaco alcohol.

5.3 FISIOPATOLOGÍA: la progresión del cáncer de cabeza y cuello se cree que incluye múltiples alteraciones, paso a paso, de rutas moleculares en el epitelio escamoso. Las alteraciones en el gen p53 están implicadas en los pasos iniciales de la progresión del tumor, mientras que la mutación en el gen p16, un inhibidor de la quinasa dependiente de la ciclina, están asociadas con estados posteriores de la progresión del tumor. Aproximadamente la mitad de todas las muestras de tumores de pacientes con cáncer de escamoso contienen mutaciones en p53, mientras que cerca de un tercio contienen mutaciones en la ciclina D1. Notablemente, los pacientes con tumores positivos al VPH se ha encontrado que son menos propensos a albergar una mutación en p53. La progresión metastásica es un proceso complicado entendido parcialmente que evoluciona de la interacción de células madre malignas y la matriz extracelular que las rodea, queratinas, proteasas de la superficie celular, marcadores de células mesenquimales, moléculas de adhesión de la matriz celular y quimioquinas. El receptor de quimioquina (CXCR4) y su ligando, el factor estromal derivado de células (SDF-1) pueden afectar el desarrollo de metástasis y pueden estimular la secreción de factores de crecimiento vasculares endoteliales (FCVE) y los receptores relacionados. La identificación de los mecanismos moleculares de la progresión del tumor facilitará el descubrimiento de nuevos marcadores pronósticos y blancos terapéuticos.

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS: La incidencia de este tipo de cáncer está relacionada con factores predisponentes como los hábitos tóxicos, el envejecimiento de la población, la falta de higiene y de control oral y la presencia de infección por virus del papiloma humano HPV o el virus de Epstein-Barr EBV, de manera que la presencia de factores etiológicos muy relacionados con hábitos y factores modificables convierte la prevención primaria en una intervención esencial en este tipo de neoplasias. El tabaco y el alcohol son dos factores de riesgo que ejercen un papel importante en la etiología de los cánceres de cabeza y cuello. Se estima que, en Estados Unidos, el consumo de alcohol combinado con tabaco es responsable del 75-85% de los cánceres de la cavidad oral, faringe, laringe y esófago. El riesgo es siete veces superior en pacientes fumadores que en los no fumadores. Varios estudios han señalado el efecto sinérgico entre estos dos hábitos tóxicos, hasta el punto de que el riesgo de desarrollar un cáncer en pacientes fumadores y bebedores habituales se estima alrededor de 30 veces superior al de una persona sin estos hábitos tóxicos. En EEUU se registra un aumento destacado de la incidencia del cáncer de orofaringe debido a la infección por HPV. Concretamente,





algunos estudios indican que el HPV es responsable de más del 60% de los casos de cáncer de orofaringe en EEUU y más del 90% de los casos en Suecia. El aumento de la incidencia del cáncer de orofaringe, debida a HPV, y el descenso simultáneo en el de otras localizaciones, debido al descenso del consumo de tabaco y alcohol, puede ser la tendencia que observemos en los próximos años, sobre todo en países con alta prevalencia de infección por este virus. De acuerdo con los datos del proyecto GLOBOCAN, del total de cánceres diagnosticados en la población, el conjunto de neoplasias de la cavidad oral (labio, lengua y boca), faringe (orofaringe, nasofaringe e hipofaringe) y laringe representa la sexta causa más frecuente de diagnóstico de cáncer y la quinta en el caso concreto de los hombres. La suma de las incidencias de estas localizaciones en la población representa una incidencia global del cáncer de cabeza y cuello de 32,1 casos por 100.000 habitantes/año en tasa bruta. En Estados Unidos, son el sexto diagnóstico de cáncer más común y constituye cerca del 3% de todos los cánceres de reciente diagnóstico. En 2015, más de 61 000 personas recibieron el diagnóstico de algún cáncer de cabeza y cuello, con alrededor de 13 000 muertes. En el Perú, el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana ha publicado la incidencia de cáncer de cabeza y cuello de 2.1% durante 2010 – 2012. Según el informe estadístico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de incidencia del periodo 2006 – 2015, el cáncer de cavidad oral ocupa el puesto 11, con una incidencia de 2.4%. En el Hospital Cayetano Heredia, durante el año 2017, se hizo una estimación de 3.5% aprox de casos nuevos en la institución.

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADO

5.5.1 Medio ambiente

No se tiene relación con sustancias que contaminen el medio ambiente como relacionados a biomasas.

5.5.2 Estilos de vida

Se relacionan al consumo de alcohol y tabaco.

5.5.3 Factores hereditarios

No se tiene una relación genética establecida.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO:

6.1.1. Signos y Síntomas

Los síntomas más comunes y generales de los cánceres de cabeza y cuello incluyen un bulto o llaga que no sana, una llaga en la garganta que no desaparece, dificultad para tragar, ronquera u otros cambios en la voz. Sin embargo, también hay otros signos y síntomas que pueden ser específicos para cada tipo de cáncer de cabeza y cuello que deberían ser considerados.

Cáncer de Laringe/Hipofaringe

Tos constante

Dolor de oído





Dificultad para respirar
Pérdida de peso

Cáncer de Seno Nasal/Paranasal

Congestión nasal y ronquera que no mejora o incluso empeora.
Dolor sobre o debajo de los ojos.
Bloqueo de uno de los lados de la nariz
Goteo post-nasal (drenaje posterior en la parte posterior de la nariz y la garganta)
Pus saliendo de la nariz
Disminución del sentido del olfato
Entumecimiento o dolor en partes de la cara
Pérdida o entumecimiento de los dientes

Crecimiento o formación de una masa en la cara, nariz o paladar.
Ojos llorosos constantes
Pérdida o cambio en la visión
Dolor o presión en uno de los oídos
Problemas abriendo la boca
Alargamiento de los nodos linfáticos en el cuello (visto o sentido como bultos sobre la piel)

Cáncer de las Glándulas Salivares

Dolor en la boca, mejilla, mandíbula, oído o cuello que no desaparece.
Una diferencia entre el tamaño y/o forma de los lados izquierdo y derecho de las mejillas.
Entumecimiento en parte de la cara.
Debilidad de los músculos de un lado de la cara.
Problema al abrir la boca por completo
Fluido saliendo de la oreja.

Cáncer de la Cavidad Oral/Orofaringe

Una mancha roja o blanca en las encías, lengua, amígdala o revestimiento de la boca.
Problemas moviendo la mandíbula o la lengua
Entumecimiento de la lengua u otra área de la boca
Hinchazón de la mandíbula que causa que la dentadura no encaje correctamente o que se sienta incómodo.
Pérdida de dientes o dolor alrededor de los dientes o la mandíbula.
Pérdida de peso
Dificultad para respirar constante

Cáncer de la Nasofaringe





Pérdida de la audición, sonidos en el oído, o sensación de llenura en el oído (especialmente en uno de ellos)

Infecciones en el oído que regresan constantemente

Bloqueo y mala ventilación nasal

Nariz sangrante

Dolor de cabeza

Dolor o entumecimiento facial

Problemas para abrir la boca

Vision doble o borrosa

La mayoría de los síntomas pueden o podrían ser causados por otras condiciones no necesariamente relacionadas al cáncer; sin embargo, es importante buscar atención médica si estos persisten.

6.1.2 Interacción cronológica (no aplicable).

6.1.3 Gráficos, diagramas, fotografías (no aplicable).

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

Anamnesis y examen físico: Debe incluir examen de oídos, nariz y cavidad oral, examen con espejo y laringoscopia/esofagoscopia con biopsia de las lesiones sospechosas, de ser necesario bajo anestesia.

Hemograma, perfil bioquímico, radiografía o tomografía de tórax, tomografía o RMN de la cabeza y cuello, considerar evaluación odontológica de acuerdo a localización (en especial labio, cavidad oral, seno maxilar, hipofaringe). Se sugiere evaluación multidisciplinaria con participación de nutrición y terapia del lenguaje en algunos casos. El diagnóstico es mediante biopsia de las lesiones sospechosas.

6.2.2. Diagnóstico diferencial

Si no se dispone de biopsia, puede confundirse con procesos benignos, como los inflamatorios e infecciones.

6.2.3 Pacientes derivados a oncología

- Los pacientes que lleguen a oncología deben de contar con una BIOPSIA POSITIVA a cáncer de localización en Cabeza y cuello.
- Las fuentes de ingreso serían:
 - Maxilofacial y Otorrinolaringología





- Consultorio Externo: Diagnóstico en contexto de screening o hallazgo debido a clínica compatible.
 - Medicina Interna
 - Pabellones de hospitalización:
 - Pacientes que acuden a la consulta externa de medicina interna, maxilofacial u otorrinolaringología y requieren hospitalización para estudios o inicio de terapia.
 - Pacientes que se hospitalizan directamente procedentes de la Emergencia para estudio de cancer de Cabeza y Cuello debido a presentar sintomatología sugestiva.
 - Emergencia: Pacientes que acuden con clinica compatible (normalmente masas palpables o lesiones que han empeorado en el tiempo a nivel de cabeza o cuello).
 - Cirugía: Pacientes postoperados de emergencia con diagnostico patologico confirmatorio.
- Se recomienda de forma especial que estos pacientes deben ser presentados en el seno del comité de tumores de cabeza y cuello antes de optar por un tratamiento quirurgico o si existiera alguna duda en el proceso diagnostico.

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1 De patología clínica

- Biopsia de tumor primario o metástasis.
- Laringoscopia.
- Inmunohistoquímica

La mayoría de casos se tratan del tipo Escamoso, sin embargo algunos tumores pueden ser de otra estirpe.

1. Carcinomas escamosos (90%)
2. Linfomas
3. Tumores de glándulas salivares (adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico, carcinoma mucoepidermoide)
4. Sarcomas
5. Melanomas





6.3.2 De imágenes

- Tomografía de Macizo facial con contraste.
- Tomografía pulmonar de alta resolución con contraste (sospecha de metástasis).
- Tomografía abdominal con contraste (sospecha de metástasis).
- Gammagrafía ósea.
- Tomografía cerebral con contraste y/o Resonancia magnética cerebral (sospecha de metástasis).

6.3.3 De laboratorio.

- Exámenes hematológicos: hemograma, perfil coagulación.
- Exámenes bioquímicos: urea, creatinina, electrolitos, proteínas total y fraccionada, bilirrubinas total y fraccionada, TGO, TGP, Fosfatasa alcalina.
- Exámenes serológicos: HIV, AgsHB, Serología sífilis.
- Electrocardiograma (por uso de derivados del 5-FU), Ecocardiografía doppler.

6.3.4. De Exámenes Especializados Complementarios

- Idealmente los pacientes deberían tener dosaje de VPH. La expresión p16 está altamente correlacionada con el estado y pronóstico del VPH y está disponible. Algunas opciones de la prueba del VPH están para el uso en el ajuste clínico. La expresión de p16 según lo detectado es un biomarcador disponible que tiene concordancia con el estado de VPH según lo determinado por el patrón oro de la expresión de VPH E6/E7 mRNA. Otras pruebas incluyen la detección del VPH mediante PCR y hibridación in situ (ISH). Debido a las variaciones en la sensibilidad y los valores de especificidad de las opciones de prueba, se pueden utilizar múltiples métodos en combinación, pero la detección del VPH mediante PCR y ISH puede proporcionar una sensibilidad adicional.

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas Generales y Preventivas

Antes de tratar a un paciente con Cáncer de Cabeza y Cuello deben tenerse en cuenta los siguientes datos:

- 1) Estadío Clínico
- 2) Estado funcional (ECOG/PS), edad y comorbilidades del pacientes





- 3) Objetivo terapéutica: Curación, paliación, mantenimiento.
- 4) Enfermedad de Debut o Recurrencia tras terapia curativa.
- 5) Presencia de síntomas acompañantes que requieran de otras especialidades.

*El tratamiento básicamente depende del punto 1: el estadio clínico y un buen ECOG.

6.4.2. Terapéutica

Sistema de estadificación TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8th ed., 2017)

Tabla 1

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Sistema de estadificación TNM para cavidad oral (incluyendo mucosa del labio) (8th ed., 2017)

(Tumores no epiteliales tales como los de tejido linfóide, de tejidos blandos, hueso y cartílago, melanoma de la mucosa, y carcinoma de células escamosas cutánea del labio bermellón no están incluidos)

Tumor primario (T)

- TX** El tumor primario no se puede evaluar
- Tis** Carcinoma in situ
- T1** Tumor ≤ 2 cm, ≤ 5 mm profundidad de la invasión (DOI). DOI es la profundidad de la invasión y no el grosor del tumor
- T2** Tumor ≤ 2 cm, DOI > 5 mm y ≤ 10 mm
o tumor > 2 cm pero ≤ 4 cm, y ≤ 10 mm DOI
- T3** Tumor > 4 cm o cualquier tumor con DOI > 10 mm pero ≤ 20 mm
- T4** Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada
- T4a** Enfermedad local moderadamente avanzada
El tumor invade estructuras adyacentes solamente (por ejemplo, a través del hueso cortical de la mandíbula o el maxilar, o implica el seno maxilar o de la piel de la cara)* o extensa tumor con afectación lengua bilateral y/o DOI > 20 mm.
- T4b** Enfermedad local muy avanzada
El tumor invade el espacio masticador, placas pterigoideas, o la base del cráneo y/o encierra la arteria carótida interna

* Nota: La erosión superficial de la cavidad ósea/diente (solo) por una gingival primaria no es suficiente para clasificar un tumor como T4.



**Ganglios linfáticos regionales (N)****N Clínico (cN)**

- NX** Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
- N0** No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- N1** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su dimensión mayor ENE (-)
- N2** Metástasis en un solo nodo ipsilateral más de 3 cm pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su dimensión mayor, y ENE (-)
- N2a** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral más de 3 cm pero no más de 6 cm en su dimensión mayor, y ENE (-)
- N2b** Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor, y ENE (-)
- N2c** Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su dimensión mayor, y ENE (-)
- N3** Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en cualquier nodo (s) y clínicamente manifiesta ENE (+)
- N3a** Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N3b** Metástasis en cualquier nodo (s) y clínicamente manifiesta ENE (+)

NOTA: una designación de "U" o "L" puede ser utilizado para cualquier categoría N para indicar la metástasis por encima del borde inferior de la cricoides (U) o por debajo del borde inferior de la cricoides (L). Del mismo modo, ENE clínico y patológico debe registrarse como ENE (-) o ENE (+).
ENE: extensión extranodal.

Ganglios linfáticos regionales (N)**N Patológico (pN)**

- NX** Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
- N0** No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- N1** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE (-)
- N2** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE (+); o mayor que 3 cm, pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-), o metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o en gangliolinfático bilateral o contralateral(s), ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor, ENE (-)
- N2a** Metástasis en un solo ipsilaterales nodo 3 cm o menor en su dimensión mayor, y ENE (+); o un único nodo ipsilateral más de 3 cm pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)





- N2b Metástasis en nodo ipsilateral múltiple (s), ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2c Metástasis en ganglio linfático bilateral o contralateral(s), ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor, y ENE (-)
- N3 Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o en un solo nodo ipsilateral más de 3 cm en su mayor dimensión y ENE (+); o ipsilateral múltiple, linfáticos contralaterales o bilaterales alguna con ENE (+); o un único nodo contralateral de cualquier tamaño y ENE (+)
- N3a Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N3b Metástasis en un solo nodo ipsilateral más de 3 cm en su mayor dimensión y ENE (+); o múltiples linfáticos ipsilaterales, contralaterales o bilaterales cualquier con ENE (+); o un solo contralateral nodo de cualquier tamaño y ENE (+)

NOTA: una designación de "U" o "L" puede ser utilizado para cualquier categoría N para indicar la metástasis por encima del borde inferior de la cricoides (U) o por debajo del borde inferior de la cricoides (L). Del mismo modo, ENE clínico y patológico debe registrarse como ENE (-) o ENE (+).

ENE: extensión extranodal

Metástasis a distancia (M)

- M0 No hay metástasis a distancia
- M1 Metástasis distante

Grado histológico (G)

- GX No puede evaluarse
- G1 Bien diferenciado
- G2 Moderadamente diferenciado
- G3 Pobremente diferenciado

Grupos de estadios pronósticos

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Estadio IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estadio IVB	cualquier T	N3	M0
	T4b	cualquier N	M0
Estadio IVC	cualquier T	cualquier N	M1



**Tabla 2****American Joint Committee on Cancer (AJCC)****Sistema de estadificación TNM para nasofaringe (8th ed., 2017)**

(No se incluyen los siguientes tipos de cáncer: melanoma de la mucosa, linfoma, sarcoma de los tejidos blandos, hueso y cartílago.)

Tumor primario (T)

- TX** El tumor primario no se puede evaluar
- T0** No tumor identificado, pero nodo(s) cervical positivo para el VEB
- Tis** Carcinoma in situ
- T1** Tumor confinado a la nasofaringe, o la extensión de orofaringe y/o cavidad nasal sin la participación parafaríngea.
- T2** Tumor con extensión al espacio parafaríngea, y/o afectación de los tejidos blandos adyacentes (pterigoideo medial, pterigoideo lateral, músculos prevertebral)
- T3** Tumor con infiltración de estructuras óseas en la base del cráneo, vértebra cervical, estructuras pterigoideas, y/o senos paranasales
- T4** Tumor con extensión intracraneal, participación de nervios craneales, hipofaringe, órbita, glándula parótida, y/o infiltración de tejidos blandos extensa más allá de la superficie lateral del músculo pterigoideo lateral

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX** Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
- N0** No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- N1** Metástasis unilateral en ganglio cervical linfático(s) y/o metástasis unilateral o bilateral en los ganglios linfáticos retrofaríngeos(s), 6 cm o menor en su dimensión mayor, por encima del borde caudal del cartílago cricoides
- N2** Metástasis bilateral en ganglio linfático cervical(s), 6 cm o menor en su dimensión mayor, por encima del borde caudal del cartílago cricoides
- N3** Metástasis unilateral o bilateral en ganglio linfático cervical(s), más de 6 cm en su dimensión mayor, y/o extensión por debajo del borde caudal del cartílago cricoides

Metástasis a distancia (M)

- M0** No hay metástasis a distancia
- M1** Metástasis distante

Grado histológico (G)

Sistema de clasificación no se utiliza para Nasofaringe.

Grupos de estadios pronósticos



Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T0, T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
Estadio III	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Estadio IVA	T4	N0, N1, N2	M0
	cualquier T	N3	M0
Estadio IVB	cualquier T	cualquier N	M1

Tabla 3

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Sistema de estadificación TNM para Orofaringe (p16-) e Hipofaringe (8th ed., 2017)

(No incluido: cánceres de orofaringe y cáncer nasofaríngeo P16-positivo (p16 +))

Orofaringe (p16-)

- TX** El tumor primario no se puede evaluar
- Tis** Carcinoma in situ
- T1** Tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor
- T2** Tumor mayor de 2 cm, pero no más de 4 cm en su mayor dimensión
- T3** Tumor mayor de 4 cm en su mayor dimensión o extensión a superficie lingual de epiglotis
- T4** Moderadamente avanzada o enfermedad local muy avanzada
- T4a** Enfermedad local moderadamente avanzada
El tumor invade la laringe, músculo extrínseco de la lengua, pterigoideo medial, paladar duro, o la mandíbula*
- T4b** Enfermedad local muy avanzada
El tumor invade el músculo lateral pterigoideo, placas pterigoideas, nasofaringe lateral o base del cráneo o envuelve la arteria carótida

* **Nota:** la extensión de la mucosa lingual de la superficie de la epiglotis de los tumores primarios de la base de la lengua y valleculela no constituye invasión de la laringe.

Hipofaringe

- TX** El tumor primario no se puede evaluar
- Tis** Carcinoma in situ
- T1** Tumor limitado a un subsitio de la hipofaringe y/o 2 cm o menor en su dimensión mayor
- T2** El tumor invade más de un subsitio de la hipofaringe o un sitio adyacente, o medidas de más de 2 cm, pero no más de 4 cm en su mayor dimensión sin fijación de la hemilaringe
- T3** Tumor mayor de 4 cm en su mayor dimensión o con fijación de hemilaringe o extensión al esófago
- T4** Moderadamente avanzada o enfermedad local muy avanzado





- T4a** Enfermedad local moderadamente avanzada
El tumor invade el cartílago tiroides / cricoides, hueso hioides, glándula tiroides, músculo esofágico o tejido blando de compartimiento central*
- T4b** Enfermedad local muy avanzada
El tumor invade la fascia prevertebral, envuelve la arteria carótida, o envuelve las estructuras mediastínicas

* **Nota:** los tejidos blandos de compartimiento central incluyen músculos estriados prelaríngeos y la grasa subcutánea.

Ganglios linfáticos regionales (N) †

N Clínico (cN) - Orofaringe (p16-) y la hipofaringe

- NX** Ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
- N0** No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- N1** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2** Metástasis en un solo nodo ipsilateral más de 3 cm, pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2a** Metástasis en un solo nodo ipsilateral más de 3 cm, pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2b** Metástasis en múltiples linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2c** Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm de su mayor dimensión y ENE (-)
- N3** Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en cualquier nodo (s) y clínicamente manifiesta ENE (+)
- N3a** Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N3b** Metástasis en cualquier nodo (s) y clínicamente manifiesta ENE (+)

† Una designación de "U" o "L" puede ser utilizado para cualquier categoría N para indicar la metástasis por encima del borde inferior de la cricoides (U) o por debajo del borde inferior de la cricoides (L). Del mismo modo, ENE clínico y patológico debe registrarse como ENE (-) o ENE (+).

Linfáticos regionales linfáticos (N) †:

N Patológico (pN) - Orofaringe (p16-) y la hipofaringe

- NX** Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
- N0** No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- N1** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su mayor dimensión y ENE (-)





- N2 Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE (+); o mayor que 3 cm, pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales(s), ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
 - N2a Metástasis en un solo ipsilateral nodo 3 cm o menor en su dimensión mayor y ENE (+); o un único nodo ipsilateral más de 3 cm pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
 - N2b Metástasis en múltiples nodos linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
 - N2c Metástasis en ganglio linfático bilateral o contralateral(s), ninguno mayor de 6 cm de su mayor dimensión y ENE (-)
- N3 Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o en un solo nodo ipsilateral más de 3 cm en su mayor dimensión y ENE (+); o múltiples linfáticos ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, cualquier con ENE (+); o un único nodo contralateral de cualquier tamaño y ENE (+)
 - N3a Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
 - N3b Metástasis en un solo nodo ipsilateral más de 3 cm en su mayor dimensión y ENE (+); o múltiples nodos ipsilateral, contralaterales o bilaterales, ningún con ENE (+) o un solo nodo contralateral de cualquier tamaño y ENE (+)

† Nota: Una designación de "U" o "L" puede ser utilizado para cualquier categoría N para indicar la metástasis por encima del borde inferior de la cricoides (U) o por debajo del borde inferior de la cricoides (L). Del mismo modo, ENE clínico y patológico debe registrarse como ENE (-) o ENE (+).

Metástasis a distancia (M)

- M0 No hay metástasis a distancia
- M1 Metástasis distante

Grado histológico (G)

- GX El grado no puede ser evaluado
- G1 Bien diferenciado
- G2 Moderadamente diferenciado
- G3 Pobremente diferenciado
- G4 Indiferenciada

Grupos de estadios pronósticos

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0



**PERÚ****Ministerio de Salud****Hospital
Cayetano Heredia**

Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estadio IVB	T4b	cualquier N	M0
	cualquier T	N3	M0
Estadio IVC	cualquier T	cualquier N	M1

Tabla 4**American Joint Committee on Cancer (AJCC)****Sistema de estadificación TNM para la orofaringe mediada por VPH (p16+) (8th ed., 2017)**

(No incluye: cánceres de la orofaringe P16-negativos [p16-])

Tumor primario (T)**T0** No se identificó primaria**T1** Tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor**T2** Tumor mayor de 2 cm, pero no más de 4 cm en su mayor dimensión**T3** Tumor mayor de 4 cm en su mayor dimensión o extensión a superficie lingual de epiglotis**T4** Enfermedad local moderadamente avanzada

El tumor invade la laringe, músculo extrínseco de la lengua, pterigoideo medial, paladar duro, o mandíbula o más allá *

* **Nota:** la extensión de la mucosa lingual de la superficie de la epiglotis de los tumores primarios de la base de la lengua y valleculea no constituye invasión de la laringe.**Ganglios linfáticos regionales (N)****N Clínico (cN)****NX** Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar**N0** No metástasis en los ganglios linfáticos regionales**N1** Uno o más ganglios linfáticos ipsilateral, ninguno mayor de 6 cm**N2** Ganglios linfáticos contralaterales o bilaterales, ninguno mayor de 6 cm nodo (s)**N3** Nodulo linfático(s) mayor de 6 cm**N Patológico (pN)****NX** Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar**pN0** No metástasis en los ganglios linfáticos regionales



- pN1 Metástasis en 4 o menos ganglios linfáticos
- pN2 Metástasis en más de 4 ganglios linfáticos

Metástasis a distancia (M)

- M0 No distante metástasis
- M1 Metástasis distante

Grado histológico (G)

No existe un sistema de clasificación para los tumores orofaríngeos VPH mediado

Grupos de estadios pronósticos

Estadio I	T0, T1, T2	N0, N1	M0
Estadio II	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Estadio III	T0, T1, T2, T3	N3	M0
	T4	N0, N1, N2, N3	M0
Estadio IV	cualquier T	cualquier N	M1
Patológico			
Estadio I	T0, T1, T2	N0, N1	M0
Estadio II	T0, T1, T2	N2	M0
	T3, T4	N0, N1	M0
Estadio III	T3, T4	N2	M0
Estadio IV	cualquier T	cualquier N	M1

Tabla 5

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Sistema de estadificación TNM para Laringe (8th ed., 2017)

(Tumores no epiteliales tales como los de tejido linfóide, de tejidos blandos, hueso y cartílago, y melanoma de la mucosa del labio y la cavidad oral no se incluyen)

Tumor primario (T)

- TX El tumor primario no se puede evaluar
- Tis Carcinoma in situ

Supraglotis

- T1 Tumor limitado a un subsitio de la supraglotis con la movilidad normal de las cuerdas vocales
- T2 El tumor invade mucosa de más de un subsitio adyacente de supraglotis o glotis o región fuera de la supraglotis (por ejemplo, mucosa de la base de la lengua, valleculea, pared medial del seno piriforme) sin fijación de la laringe
- T3 Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invade cualquiera de los siguientes: área postcricoide espacio preepiglotico, espacio paraglotico, y/o de la corteza interna del cartilago tiroideo





- T4** Moderadamente avanzada o muy avanzada
- T4a** Enfermedad local moderadamente avanzada
El tumor invade a través de la corteza exterior del cartílago tiroides y/o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, la tráquea, los tejidos blandos del cuello incluyendo los músculos profundos extrínsecos de la lengua, los músculos de la correa, de tiroides, o el esófago)
- T4b** Enfermedad local muy avanzada
El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida, o invade las estructuras mediastínicas

Glottis

- T1** Tumor limitado a la cuerda vocal(s) (puede envolver la comisura anterior o posterior) con movilidad normal
- T1a** Tumor limitado a una cuerda vocal
- T1b** El tumor afecta a ambas cuerdas vocales
- T2** El tumor se extiende a supraglotis y/o subglottis, y/o con alteración de la movilidad de la cuerda vocal
- T3** Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invasión de espacio paraglótico y/o de la corteza interna del cartílago tiroideo
- T4** Moderadamente avanzada o muy avanzada
- T4a** Enfermedad local moderadamente avanzada

El tumor invade a través de la corteza exterior del cartílago tiroides y/o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, la tráquea, el cartílago cricoides, tejidos blandos del cuello incluyendo los músculos profundos extrínsecos de la lengua, los músculos de la correa, de tiroides, o el esófago)

- T4b** enfermedad local muy avanzada
El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida, o invade las estructuras mediastínicas

Subglottis

- T1** Tumor limitado a la subglottis
- T2** El tumor se extiende a las cuerdas vocales(s) con movilidad normal o deteriorada
- T3** Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o de la corteza interna de el cartílago tiroides
- T4** Moderadamente avanzada o muy avanzada
- T4a** Enfermedad local moderadamente avanzada
El tumor invade el cartílago cricoides o tiroides y/o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, la tráquea, los tejidos blandos del cuello incluyendo los músculos profundos extrínsecos de la lengua, los músculos de la correa, la tiroides, o esófago)
- T4b** enfermedad local muy avanzada; El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida, o invade las estructuras mediastínicas

Ganglios linfáticos regionales (N)*



T4b enfermedad local muy avanzada; El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida, o invade las estructuras mediastínicas

Ganglios linfáticos regionales (N)*

N Clínico (cN)

- NX** Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
- N0** No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- N1** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su dimensión mayor ENE (-)
- N2** Metástasis en un solo nodo ipsilateral, más de 3 cm, pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2a** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, más grande que 3 cm, pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2b** Las metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2c** Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N3** Metástasis en un ganglio linfático, más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en cualquier nodo (s) linfático con clínicamente evidente ENE (+)
- N3a** Metástasis en un ganglio linfático, más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N3b** Metástasis en cualquier nodo (s) linfático con clínicamente evidente ENE (+)

* **Nota:** Una designación de "U" o "L" puede ser utilizado para cualquier categoría N para indicar la metástasis por encima del borde inferior de la cricoides (U) o por debajo del borde inferior de la cricoides (L). Del mismo modo, ENE clínico y patológico debe registrarse como ENE (-) o ENE (+).

N Patológico (pN)

- NX** Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
- N0** No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- N1** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su dimensión mayor ENE (-)
- N2** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE (+); o mayor que 3 cm, pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales (s), ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2a** Metástasis en un solo nodo ipsilateral, 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE (+); o metástasis en un solo ganglio ipsilateral, mayor de 3 cm pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)





- N2b** Metástasis en múltiples linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2c** Metástasis en nodo bilateral o contralateral linfático (s), ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N3** Metástasis en un ganglio linfático, más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en un solo ganglio ipsilateral, mayor de 3 cm en su mayor dimensión y ENE (+); o múltiples ganglios ipsilateral, contralateral, o nodos bilaterales y cualquier con ENE (+); o un único nodo contralateral de cualquier tamaño y ENE (+)
- N3a** Metástasis en un ganglio linfático, más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N3b** Metástasis en un solo nodo ipsilateral, mayor de 3 cm en su mayor dimensión y ENE (+); o linfático ipsilateral, contralateral, o bilateral múltiples nodos de cualquier con ENE (+); o un único nodo contralateral de cualquier tamaño y ENE (+)

* Nota: Una designación de "U" o "L" puede ser utilizado para cualquier categoría N para indicar la metástasis por encima del borde inferior de la cricoides (U) o por debajo del borde inferior de la cricoides (L). Del mismo modo, ENE clínico y patológico debe registrarse como ENE (-) o ENE (+).

Metástasis a distancia (M)

- M0** No hay metástasis a distancia
- M1** Metástasis distante

Grado histológico (G)

- GX** Grado no puede evaluarse
- G1** Bien diferenciado

G2 Moderadamente diferenciado

G3 Pobremente diferenciado

Grupos de estadios pronósticos

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	cualquier N	M1



**Tabla 6****American Joint Committee on Cancer (AJCC)****Sistema de estadificación TNM para Cavidad nasal y senos paranasales (8th ed., 2017)**

(Melanoma de las mucosas de la cavidad nasal y senos paranasales no están incluidos)

Tumor primario (T)

TX El tumor primario no se puede evaluar

Tis Carcinoma in situ

Seno maxilar

T1 Tumor limitado a la mucosa del seno maxilar sin erosión o destrucción del hueso

T2 Tumor causando erosión ósea o destrucción incluyendo la extensión en el paladar duro y/o meato nasal medio, excepto extensión a la pared posterior del seno maxilar y placa pterigoidea

T3 El tumor invade cualquiera de los siguientes: hueso de la parte posterior pared de la órbita, fosa pterigoidea, senos etmoidales

T4 Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzado

T4a Enfermedad local moderadamente avanzada

El tumor invade el contenido anterior orbitales, la piel de la mejilla, placas pterigoideas, fosa infratemporal, lámina cribosa, senos esfenoidales o frontales

T4b Enfermedad local muy avanzada

El tumor invade cualquiera de los siguientes: orbital ápice, duramadre, cerebro, fosa craneal media, los nervios craneales distintos de división maxilar del nervio trigémino (V2), la nasofaringe o clivus

Cavidad nasal y seno etmoidal

T1 Tumor restringido a cualquier subsitio, con o sin invasión ósea

T2 El tumor invade dos subsitios en una sola región o se extiende para involucrar a una región adyacente dentro del complejo nasoetmoidal, con o sin invasión ósea

T3 El tumor se extiende a invadir la pared medial o en el piso de la órbita, seno maxilar, paladar, o lámina cribosa

T4 Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzado

T4a Enfermedad local moderadamente avanzada.

El tumor invade cualquiera de los siguientes: contenido de la órbita anterior, la piel de la nariz o las mejillas, la extensión mínima a la fosa craneal anterior, placas pterigoideas, senos esfenoidales o frontales

T4b Enfermedad local muy avanzada.

El tumor invade cualquiera de los siguientes: vértice de la órbita, duramadre, cerebro, fosa craneal media, los nervios craneales distintos de (V2), la nasofaringe o clivus.



**Ganglios linfáticos regionales (N)****N Clínico (cN)**

- NX** Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
- N0** No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- N1** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE (-)
- N2** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor de 3 cm, pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2a** Metástasis en un solo nodo ipsilateral mayor que 3 cm, pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2b** Metástasis en múltiples linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2c** Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N3** Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en cualquier nodo(s) con clínicamente evidente ENE (+)
- N3a** Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N3b** Metástasis en cualquier nodo(s) con clínicamente evidente ENE (ENEc)

Nota: Una designación de "U" o "L" puede ser utilizado para cualquier categoría N para indicar la metástasis por encima del borde inferior de la cricoides (U) o por debajo del borde inferior de la cricoides (L). Del mismo modo, ENE clínico y patológico debe registrarse como ENE (-) o ENE (+).

Ganglios linfáticos regionales (N)**N Patológico (pN)**

- NX** Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
- N0** No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- N1** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE (-)
- N2** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE (+); o mayor que 3 cm, pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales (s), ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-);





- N2a Metástasis en un solo ipsilaterales nodo 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE (+); o un único nodo ipsilateral más de 3 cm pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2b Metástasis en múltiples linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2c Metástasis en ganglio linfático bilateral o contralateral (s), ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N3 Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o en un solo nodo ipsilateral más de 3 cm en su mayor dimensión y ENE (+); o múltiples linfáticos ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, cualquier con ENE (+); o un único nodo contralateral de cualquier tamaño y ENE (+)
- N3a Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N3b Metástasis en un solo nodo ipsilateral más de 3 cm en su mayor dimensión y ENE (+); o múltiples linfáticos ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, cualquier con ENE (+); o un único nodo contralateral de cualquier tamaño y ENE (+)

Nota: Una designación de "U" o "L" puede ser utilizado para cualquier categoría N para indicar la metástasis por encima del borde inferior de la cricoides (U) o por debajo del borde inferior de la cricoides (L). Del mismo modo, ENE clínico y patológico debe registrarse como ENE (-) o ENE (+).

Metástasis a distancia (M)

- M0 No metástasis a distancia (sin M0 patológica, el uso de M clínica para completar la fase de grupos)
- M1 Metástasis distante

Grado histológico (G)

- GX Grado no puede evaluarse
- G1 Bien diferenciado
- G2 Moderadamente diferenciado
- G3 Pobremente diferenciado

Grupos de estadios pronósticos

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Estadio IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0





	T4a	N0, N1, N2	M0
Estadio IVB	cualquier T	N3	M0
	T4b	cualquier N	M0
Estadio IVC	cualquier T	cualquier N	M1

Tabla 7

American Joint Committee on Cancer (AJCC)**Sistema de estadificación TNM para glándulas salivales mayores (8th ed., 2017)**

(Parótida, submandibular y sublingual)

Tumor primario (T)

- TX** El tumor primario no se puede evaluar
- T0** No hay evidencia de tumor primario
- Tis** Carcinoma in situ
- T1** Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión sin extensión extraparenquimatos*
- T2** Tumor mayor de 2 cm, pero no más de 4 cm en su mayor dimensión sin extraparenquimatos extensión*
- T3** Tumor mayor de 4 cm y / o de extensión que tiene extraparenquimatos tumor*
- T4** Enfermedad moderadamente avanzada o muy avanzada
- T4a** Enfermedad moderadamente avanzada
El tumor invade la piel, mandíbula, canal del oído, y/o del nervio facial
- T4b** Enfermedad muy avanzada
El tumor invade la base del cráneo y/o placas pterigoideas y/o envuelve la arteria carótida

* **Nota:** la extensión extraparenquimatos con evidencia clínica o macroscópica de invasión de tejidos blandos. La evidencia microscópica sola no constituye la extensión extraparenquimatos a efectos de clasificación.

Ganglios linfáticos regionales (N)**N Clínico (cN)**

- NX** Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
- N0** No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- N1** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE (-)
- N2** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, mayor de 3 cm pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en ganglio linfático ipsilateral múltiple (s), ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2a** Metástasis en un solo nodo ipsilateral más de 3 cm pero no más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2b** Metástasis en múltiples linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2c** Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)





- N3** Metástasis en un ganglio linfático, más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en cualquier nodo (s) con clínicamente evidente ENE (+)
- N3a** Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y Ene (-)
- N3b** Metástasis en cualquier nodo (s) con clínicamente evidente ENE (+)

Nota: Una designación de “U” o “L” puede ser utilizado para cualquier categoría N para indicar la metástasis por encima del borde inferior de la cricoides (U) o por debajo del borde inferior de la cricoides (L). Del mismo modo, ENE clínico y patológico debe registrarse como ENE (-) o ENE (+).

Ganglios linfáticos regionales (N)

N Patológico (pN)

- NX** Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
- N0** No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- N1** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3cm o menos en su dimensión mayor y ENE (-)
- N2** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en ganglio linfático ipsilateral múltiple (s), ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2a** Metástasis en un solo 3cm ganglio linfático ipsilateral o menos en su mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2b** Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N2c** Metástasis en ganglio linfático bilateral o contralateral (s), ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N3** Metástasis en un ganglio linfático, más de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-) o en un solo nodo ipsilateral más de 3 cm en su mayor dimensión y ENE (+); o múltiples nodos ipsilateral, contralateral, o bilaterales cualquier con ENE (+); o un único nodo contralateral de cualquier tamaño y ENE (+)
- N3a** Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
- N3b** Metástasis en un solo nodo ipsilateral más de 3 cm en su mayor dimensión y ENE (+); o múltiples nodos ipsilateral, contralateral, o bilaterales cualquier con ENE (+); o un único nodo contralateral de cualquier tamaño y ENE (+)

Nota: Una designación de “U” o “L” puede ser utilizado para cualquier categoría N para indicar la metástasis por encima del borde inferior de la cricoides (U) o por debajo del borde inferior de la cricoides (L). Del mismo modo, ENE clínico y patológico debe registrarse como ENE (-) o ENE (+)

Metástasis a distancia (M)

- M0** No hay metástasis a distancia
- M1** Metástasis distante

Grupos de estadios pronósticos





PERÚ

Ministerio de Salud

Hospital
Cayetano Heredia

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T0, T1, T2, T3	N1	M0
Estadio IVA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estadio IVB	cualquier T	N3	M0
	T4b	cualquier N	M0
Estadio IVC	cualquier T	cualquier N	M1

Tabla 8

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Sistema de estadificación TNM para Melanoma de las mucosas de la cabeza y cuello (8th ed., 2017)

Tumor primario (T)

T3 Los tumores limitados a la mucosa e inmediatamente subyacentes de tejido blando, independientemente de grosor o dimensión mayor; por ejemplo, enfermedad nasal polipoide, lesiones pigmentadas o no pigmentadas de la cavidad oral, faringe o laringe.

T4 Enfermedad moderadamente avanzada o muy avanzada

T4a Enfermedad moderadamente avanzada

Tumor que implica tejido profundo suave, cartílago, hueso o piel suprayacente

T4b Enfermedad muy avanzada

Tumor que afecta cerebro, duramadre, la base del cráneo, los nervios craneales inferiores (IX, X, XI, XII), espacio masticador, la arteria carótida, el espacio prevertebral, o estructuras mediastínicas

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar

N0 No hay ganglios regional metástasis en los ganglios

N1 Metástasis de ganglios linfáticos regionales presente

Metástasis a distancia (M)

M0 No hay metástasis a distancia

M1 Metástasis distante

Grado histológico (G)

El sistema de clasificación histológica no se recomienda en este momento.

Grupos de estadios pronósticos





En este momento no se propone la agrupación de estadio pronóstico.

TRATAMIENTO

GENERALIDADES

El tratamiento con modalidad única, sea con cirugía o radioterapia es recomendado para aproximadamente el 30-40% de los pacientes con estadio clínico temprano (EC I y II) con resultados en sobrevida similares para cualquiera de las dos alternativas. El tratamiento combinado es adecuado para el 60% de pacientes con enfermedad localmente avanzada.

TRATAMIENTO PRIMARIO - CIRUGÍA.

Para considerar una lesión resecable, el tumor primario debe ser curable por cirugía con márgenes adecuados. El manejo quirúrgico del nervio facial y otros nervios craneales importantes está influenciado por la función clínica pre-operatoria de los mismos. En general los pacientes que tienen resección del tumor primario deben tener disección cervical ipsilateral de los ganglios en mayor riesgo de metástasis. Los pacientes con lesiones avanzadas que comprometen la porción anterior de la lengua o el piso de la boca o que cruzan la línea media deben tener disección ganglionar submandibular contralateral. Las lesiones irresecables se denominan de esa forma si no se pueden extirpar completamente o si no se puede lograr un adecuado control local (aún con radioterapia post-operatoria).

TRATAMIENTO PRIMARIO - RADIOTERAPIA/QUIMIORADIOTERAPIA

El tratamiento primario con radioterapia o quimioradioterapia es una posibilidad equivalente o de preferencia a la cirugía en algunos tumores técnicamente resecables pero que también pueden ser adecuadamente tratados sin cirugía. En general la dosis de radioterapia a tumor primario y ganglios comprometidos clínicamente es 66-74 Gy en fraccionamiento convencional y hasta 81.6 Gy en

hiperfraccionamiento. La dosis de radioterapia post operatoria varía entre 50-60 Gy en pacientes con algunos criterios de riesgo a 60-66 Gy en pacientes de alto riesgo con quimioterapia concurrente.

Los pacientes con respuesta clínica completa en el tumor primario luego de radioterapia o quimiorradiación y estadio ganglionar inicial N0, deben ser observados. Los pacientes con respuesta completa con ganglios positivos previos o respuesta parcial ganglionar deben ser evaluados (TAC, RMN, PET/CT) para posibilidad de disección cervical.

TRATAMIENTO POST-OPERATORIO EN ENFERMEDAD DE ALTO RIESGO

El tiempo ideal recomendado luego de la cirugía para el tratamiento complementario es antes de las 6 semanas.

Criterios para tratamiento post-operatorio con quimioradioterapia (alto riesgo):

- Compromiso ganglionar con extensión extracapsular
- Márgenes quirúrgicos positivos





Criterios para tratamiento post-operatorio de elección con radioterapia, y consideración de quimioradioterapia de acuerdo a estudio EORTC 22931:

- Múltiples ganglios positivos (sin compromiso extracapsular)
- Invasión vascular/linfática/perineural
- Tumor primario pT3, pT4.
- Tumor de cavidad oral u orofaringe con más de 4-5 ganglios

El esquema estándar con nivel 1 de evidencia, como tratamiento definitivo y adyuvante en pacientes es la quimioradioterapia con cisplatino 100mg/m² cada 3 semanas con radioterapia a dosis de 70 Gy o más en fracciones de 2.0 Gy en 7 semanas (en relación al cisplatino debe considerarse como dosis acumulada mínima 200mg/m²). Otra alternativa con nivel 1 de evidencia es la combinación de cetuximab + radioterapia en 7 semanas (considerar la dosis de ataque ó carga de cetuximab que es una semana antes del inicio de radioterapia). Una práctica común, es utilizar el cisplatino a dosis de 40m/m² semanal durante la radioterapia; sin embargo este esquema tiene un nivel 2B de evidencia.

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA ENFERMEDAD METASTASICA

Los esquemas con mayor grado de recomendación son:

- Platino + 5FU + Cetuximab
- Platino + Taxanos (Paclitaxel o docetaxel)
- Platino + 5FU

Como tratamientos de segunda línea se pueden sugerir regímenes con cetuximab (si no se utilizó previamente) o gemcitabina (especialmente en carcinoma de nasofaringe).

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEZA Y CUELLO.

Estadios I y II

La cirugía es uno de los tratamientos de elección en todos los sitios de enfermedad. La RT puede sustituir la cirugía en los tumores de cavidad nasal, orofaringe, laringe e hipofaringe, recomendándose la RT de intensidad modulada (IMRT) e hiperfraccionada, en especial en los tumores en estadio T2. Los tumores glóticos iniciales (T1N0) pueden ser tratados con resección endoscópica a láser. Recomendamos la RT adyuvante en los pacientes con tumores de cavidad oral con factores adversos incluyendo: estadio T2, invasión perineural o vascular, o margen de la resección comprometida no pasible de ampliación. Considerar la RT adyuvante en los tumores con profundidad de la invasión >4mm como el único factor de riesgo adverso.

Estadios III y IV

Paciente candidato a la preservación de órgano

Recomendamos en los tumores de orofaringe e hipofaringe el tratamiento definitivo con RT y QT, que consiste en cisplatino 100mg/m² cada 3 semanas con radioterapia a dosis de 70 Gy o más en





fracciones de 2.0 Gy en 7 semanas (en relación al cisplatino debe considerarse como dosis acumulada mínima 200mg/m²). Otra alternativa es la bioradioterapia con cetuximab, 400 mg/m² IV, dosis de

ataque la primera semana, seguida de 250 mg/m² IV semanalmente por siete semanas administrado concomitantemente con la RT con dosis de 7000 cGy en 35 fracciones, en un periodo de 7 semanas, preferiblemente con la técnica de IMRT. Sin embargo, en los pacientes relativamente jóvenes, sin comorbilidades relevantes y con tumores primarios de gran volumen y/o N2b-3 (especialmente si tiene VPH positivo), recomendamos la QT de inducción con esquema **TPF**, que consiste en **cisplatino**, 75 mg/m² IV, el D1, **5-FU**, 750 mg/m²/día IV, por infusión continua, del D1 al D5, y **docetaxel**, 75 mg/m² IV, el D1, cada 3 semanas, con G-CSF, 300 mcg/día SC, del D6 al D16, y ciprofloxacino profiláctico por 3 ciclos, seguido de cetuximab, 400 mg/m² IV, dosis de ataque la primera semana, seguida de 250 mg/m² IV semanalmente por siete semanas administrado concomitantemente con la RT con dosis de 7000 cGy en 35 fracciones, en un periodo de 7 semanas, preferiblemente con la técnica de IMRT otra alternativa es RT concomitante con el carboplatino semanalmente, o RT aislada si el paciente presenta muchas comorbilidades. Por otro lado, recomendamos en los tumores de cavidad oral el tratamiento inicial con cirugía seguida de RT ± QT. Considerar la disección ganglionar linfática solamente en los pacientes con enfermedad residual sospechosa después de quimioradioterapia basada en el examen clínico o imagen (TC/RNM/PET-TC).

Paciente operado con márgenes libres, ganglios linfáticos negativos o ganglio linfático único ≤ 3 cm y con EEN- y T3 no voluminoso

Después de la cirugía, recomendamos la RT adyuvante cuando el riesgo de recaída es superior al 20%; esto comprende, en general, los tumores de cavidad oral con factores adversos, incluyendo: estadio T2, espesor de la invasión > 4 mm, con invasión perineural o vascular y margen de la resección comprometida, no pasible de ampliación; tumores de hipofaringe en estadio clínico T2N0 y tumores de otros sitios a partir del estadio T3N0 (tumores pT3, pT4 y/o múltiples ganglios linfáticos afectados y con EEN-). La RT adyuvante (sin QT concomitante) también está recomendada en los pacientes que presentan factores de riesgo intermedio para la recaída, tales como invasión perineural y/o invasión vascular linfática.

Paciente operado con margen comprometida y/o ganglio(s) linfático(s) comprometido(s) con EEN+

Tratamiento adyuvante con cisplatino, 100 mg/m² IV (con manitol), en 2 h, los D1, D22 y D43, administrada concomitantemente con la RT con dosis de 7000 cGy en 35 fracciones, en un periodo de 7 semanas, preferiblemente con la técnica de IMRT. Otra alternativa es QT con cetuximab, 400 mg/m² IV, dosis de ataque la primera semana, seguida de 250 mg/m² IV semanalmente por siete semanas administrado concomitantemente con la RT. Una práctica común, es utilizar el cisplatino a dosis de 40m/m² semanal durante la radioterapia; sin embargo este esquema tiene un nivel 2B de evidencia.





Estadio IV M1 (metástasis a distancia)

El tratamiento debe ser individualizado, recomendándose la poliQT para los pacientes sintomáticos y con estadio general bueno. Recomendamos la QT basada en platino, preferiblemente el **cisplatino**, 100 mg/m² IV (con manitol), el D1 (o carboplatino, AUC 5 IV, el D1), y **5-FU**, 1000 mg/m²/día IV, por infusión continua, del D1 al D4, con ambos agentes administrados cada 3 semanas, asociado a

cetuximab, 400 mg/m² IV, el D1 (dosis de ataque), seguido de 250 mg/m² IV semanalmente. En los pacientes cuyo acceso al cetuximab es limitado, se recomienda la QT aislada como terapia inicial. Un esquema alternativo consiste en **cisplatino**, 75 mg/m² IV, el D1, y **docetaxel**, 75 mg/m² IV, el D1, con ambos agentes administrados cada 3 semanas, asociados al **cetuximab**, 400 mg/m² IV, el D1 (dosis de ataque), seguido de 250 mg/m² IV semanalmente, por 4 ciclos, seguido de cetuximab de mantenimiento. Para los pacientes con enfermedad progresiva después de tratamiento basado en platino, se recomienda el **nivolumab**, 240 mg IV, cada 2 semanas, o, alternativamente, el **pembrolizumab**, 200 mg IV, cada 3 semanas.

Esquemas de monoterapia

- Metotrexate, 30 a 60 mg/m² IV semanalmente [J Clin Oncol 10:1245, 1992; J Clin Oncol 7:1341, 1989].
- Paclitaxel, 175 mg/m² IV, cada 3 semanas (o usar esquema semanal 80 mg/m² IV) [Eur J Cancer 32A:901, 1996].
- Gemcitabina, 1000 mg/m² IV, en 30 minutos, los D1, D8 y D15, cada 4 semanas [Ann Oncol 5:543, 1994].
- Vinorelbina, 20 mg/m² IV semanalmente [Invest New Drugs 12:231, 1994].
- Cetuximab, 400 mg/m² IV dosis de ataque, seguido de 250 mg/m² IV semanalmente [J Clin Oncol 25:2171, 2007].

Consejo. El metotrexate está contraindicado a los pacientes con aumento del tercer espacio (como derrame pleural, ascitis y edema de extremidades) debido al aumento excesivo de la toxicidad.

TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA

Recaída locorregional en área irradiada

Priorizar la resección quirúrgica, si es posible, y, si existen márgenes positivas o invasión extraganglionar, se sugiere el tratamiento adyuvante con la reirradiación asociada al **cisplatino**, 100 mg/m² IV (con manitol), los D1, D22 y D43, o, preferiblemente, 40 mg/m² IV semanalmente. En los

casos seleccionados en los que la cirugía no sea factible, recomendamos la reirradiación conformacional hiperfraccionada con o sin QT concomitante. Uno de los esquemas que recomendamos consiste en la reirradiación conformacional hiperfraccionada en la dosis de 1.5 Gy, 2 veces por día, durante 5 días, cada 2 semanas, en asociación con el **cisplatino**, 15 mg/m², en combinación con **paclitaxel**, 20 mg/m², siendo ambos agentes administrados IV, del D1 al D5, cada 2 semanas, por 4 ciclos. Antes de iniciar el tratamiento de rescate, recomendamos la estadificación por PET-TC a fin de descartar la recidiva a distancia. El tratamiento sistémico paliativo es una





alternativa a los casos inoperables y no candidatos a la RT, siguiendo las recomendaciones descritas para los estadios IV M1.

Recaída a distancia

Tratamiento sistémico de acuerdo con las recomendaciones para la enfermedad metastásica a distancia.

CARCINOMA DE NASOFARINGE

Estadios I y II

En los pacientes en estadio I, preconizamos la radioterapia (RT) aislada, preferiblemente con intensidad modulada (IMRT), en la dosis de 7000 cGy en fracciones diarias dirigidas al local primario. Las dosis dirigidas y la extensión del campo de la RT a las regiones cervicales bilaterales varían de acuerdo con la presencia o ausencia de compromiso ganglionar, es decir, ganglio linfático negativo, 5000 cGy en región cervical alta (hasta el nivel III); ganglio linfático positivo, 6500 a 7000 cGy en región cervical total. En los pacientes en estadio II, preconizamos el tratamiento concomitante de RT y quimioterapia (QT) con **cisplatino**, 30 mg/m²/semana IV.

Estadios III a IVA

Quimioradioterapia concomitante con IMRT para los pacientes con riesgo moderado de metástasis (T3 N0-1). Iniciar QT con **cisplatino**, 40 mg/m² IV, en 2 h, semanalmente o, como alternativa, **cisplatino**, 100 mg/m² IV, en 2 h, los D1, D22 y D43, combinado con IMRT en la dosis de 7000 cGy en fracciones diarias de 180 a 200 cGy. Para los pacientes con contraindicación al cisplatino, considerar el uso de **oxaliplatino**, 70 mg/m² IV, semanalmente. En los pacientes con enfermedad voluminosa por tumor primario y/o comprometimiento ganglionar (T4 y/o N2-3) con riesgo alto de metástasis a distancia, preconizamos la QT sistémica de inducción (en vez de adyuvancia) seguida de quimioradioterapia (como descrito antes). Recomendamos como esquema de inducción la combinación de **cisplatino**, 75 mg/m² IV, y **docetaxel**, 75 mg/m² IV, ambos el D1 y repetidos cada 3 semanas por 3 ciclos.

Seguimiento después de tratamiento inicial de la enfermedad en estadios I a IVA

Realizar nasofibroscopia y exámenes de imagen, preferiblemente RMN de rostro y cuello, además de realizar, en los casos de enfermedad localmente avanzada, realizar PET-TC 3 meses después del final del tratamiento. Repetir la nasofibroscopia periódicamente y evaluar el TSH para monitorizar la función de la tiroides. Después de 2 años de seguimiento, preconizamos el seguimiento semestral hasta el quinto año y después anualmente.

Estadio IVB

Ver el Tratamiento de la recidiva, Enfermedad a distancia.





TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA

Enfermedad a distancia

QT paliativa basada en cisplatino. Sugerimos preferiblemente el *cisplatino*, 80 mg/m² IV, en 120 min, el D1, con *gemcitabina*, 1000 mg/m² IV, los D1 y D8, cada 3 semanas; o el *cisplatino*, 80 mg/m² IV, en 120 min, el D1, con *paclitaxel*, 175 mg/m² IV, el D1, cada 3 semanas. En el caso de enfermedad ósea, considerar el uso del ácido zoledrónico, 4 mg IV, cada 4 semanas, en conjunto con la QT. Recomendamos RT para el tumor primario en los pacientes jóvenes y con respuesta completa a la QT. Considerar, en los casos altamente seleccionados, el tratamiento local para metástasis (metástasis en sitio único, de pequeño volumen y con respuesta a la QT).

Enfermedad locorregional exclusiva

Obtener el examen por PET-TC antes de iniciar el tratamiento para estadificar mejor la enfermedad. A depender del caso, el rescate quirúrgico puede ser la opción de tratamiento en pacientes seleccionados con criterios de resecabilidad, enfermedad de volumen bajo y en la cual sea posible obtener márgenes quirúrgicos libres sin la necesidad de tratamiento adyuvante posoperatorio. Por otro lado, en las situaciones donde, después de la cirugía de rescate de recidiva en campo irradiado, existe la presencia de factores adversos como margen comprometida y/o compromiso ganglionar con invasión extracapsular, se debe considerar la reirradiación con o sin QT posoperatoria. En los casos de enfermedad irresecable o de recidiva de volumen mayor donde la cirugía sea contraindicada, recomendamos la reirradiación con intención curativa basada en la RT externa (con la técnica de IMRT) y, si posible, en asociación a la braquiterapia. En estos casos, si el paciente presenta un buen estado general y no tiene restricciones clínicas, recomendamos iniciar con la QT sistémica de inducción con el *cisplatino*, 75 mg/m² IV, y *docetaxel*, 75 mg/m² IV, ambos el D1 y repetidos cada 3 semanas durante 3 ciclos, seguida de reirradiación con *cisplatino*, 40 mg/m² IV, en 2 h, semanalmente o, como alternativa, *cisplatino*, 100 mg/m² IV, en 2 h, los D1, D22 y D43. En los pacientes con recidiva cervical potencialmente resecable en área previamente irradiada, la primera opción de tratamiento debe ser la disección ganglionar radical.

TRATAMIENTO – CANCER DE LABIO

En estadios tempranos (T1-2, N0) la cirugía es el tratamiento primario de elección y radioterapia es una opción para control local. En estadios avanzados localmente no resecables (T3-4a, N0 o cT, N1-N3) puede tratarse con radioterapia (con o sin braquiterapia) a dosis 50-66 Gy o quimioradioterapia definitiva. En pacientes que logran respuesta completa a RT o QT/RT, evaluar con imágenes posibilidad de disección cervical. En pacientes con enfermedad resecable T3-4-N0, se recomienda adicionalmente a la cirugía del tumor primario disección ganglionar selectiva unilateral o bilateral





TRATAMIENTO – CANCER DE LA CAVIDAD ORAL

Incluye mucosa de la boca, reborde alveolar superior e inferior, paladar duro y los dos tercios anteriores de la lengua. Diseminación ganglionar a los grupos I-III. Compromiso ganglionar a la presentación en el 30% de pacientes. El tratamiento primario de elección para estadios tempranos y enfermedad localmente avanzada es la cirugía y radioterapia (en aquellos que rechazan cirugía o no operables por criterios médicos). Considerar quimioradioterapia post operatoria o re-escisión si es que hay márgenes positivos o compromiso ganglionar extracapsular. Radioterapia adyuvante en caso de otros criterios de riesgo.

TRATAMIENTO – CANCER DE OROFARINGE

Incluye base de la lengua, amígdalas, paladar blando, pared faríngea posterior. Relacionado fuertemente (60-70%) a infección por HPV tipo 16 aunque no se recomienda su estudio de rutina esta en relación a mejor pronóstico.

CANCER TEMPRANO (T1-2, N0-1)

Tratamiento primario con cirugía + disección ganglionar cervical y como opción radioterapia definitiva. Administrar tratamiento adyuvante con quimioradioterapia si hay criterios de alto riesgo.

CANCER LOCALMENTE AVANZADO RESECABLE (T3-4a, N0 o cT, N2-3)

Para pacientes con enfermedad T3-4a, N0-1, existen 3 posibilidades de tratamiento:

- Quimioradioterapia y cirugía de rescate en caso de recurrencia (Opción de preferencia)
- Cirugía y radiación adyuvante
- Quimioterapia de inducción y luego radioterapia o quimioradioterapia (controversial)

Paciente con enfermedad N2 o N3 debe tener tratamiento primario de preferencia con quimioradioterapia y posterior reevaluación con imágenes para evaluar posibilidad de disección ganglionar.

TRATAMIENTO – CANCER DE HIPOFARINGE

La hipofaringe se extiende desde el borde superior del hueso hioides al borde inferior del cartílago cricoides. Se divide para propósitos de estadiaje en:

- Seno piriforme (lugar más común)
- Pared faríngea lateral y posterior
- Área post cricoidea

Al diagnóstico el 60% tiene enfermedad localmente avanzada y compromiso ganglionar.

El tratamiento se dirige a dos grupos de pacientes:

1. Enfermedad temprana (T1, N0 ó algunos T2, NO) cuyo tratamiento primario es cirugía sin necesidad de laringectomía.
2. Enfermedad avanzada resecable (T1, N+; T2-4a, cN) se puede manejar de tres maneras distintas:





- Quimioterapia de inducción con 2-3 cursos de TPF y luego radioterapia definitiva o cirugía.
- Cirugía con disección ganglionar cervical seguido de adyuvancia con radioterapia o quimioradioterapia.
- Quimioradioterapia con cisplatino.

TRATAMIENTO – CANCER DE NASOFARINGE

Es la histología con mayor posibilidad de metástasis a distancia aunque su significado en cuanto a pronóstico aún es controversial.

1. Enfermedad temprana (T1, N0): tratamiento definitivo con radioterapia
2. Enfermedad localmente avanzada (T1,N1-3; T2-4, cN): tratamiento con quimioradiación con cisplatino de acuerdo a esquema de estudio INT 0099. Los pacientes con enfermedad residual cervical deben tener disección ganglionar.
3. Enfermedad metastásica debe recibir regímenes de quimioterapia en base a platino (carboplatino, cisplatino, 5FU, gemcitabina, paclitaxel). En segunda línea de quimioterapia se puede plantear cetuximab o gemcitabina monodroga o en combinación.

TRATAMIENTO – CANCER DE LARINGE

La distribución a la presentación es la siguiente:

- Supraglotis (30-35%)
- Glotis (60-65%)
- Subglotis (5%)

En pacientes con tumores tempranos de la glotis o supraglotis (T1-2, N0) el tratamiento puede ser igualmente efectivo con cirugía o radioterapia

Pacientes con tumores T3, N1-3 se pueden tratar con quimioradioterapia con posterior cirugía de rescate o disección ganglionar de acuerdo a resultados; otra alternativa es el tratamiento primario con cirugía + disección ganglionar con posterior adyuvancia de acuerdo a resultados (radioterapia o quimioradioterapia).

Pacientes con tumores T4a, cN deben tratarse con cirugía (laringectomía + tiroidectomía ipsilateral + disección ganglionar) y quimioradioterapia adyuvante. En algunos pacientes que no deseen cirugía se puede plantear con intención de preservar función del órgano tratamiento primario con quimioradioterapia.

TRATAMIENTO – CANCER DEL SENO ETMOIDAL

El tratamiento de tumores T1-2 puede ser con cirugía o radioterapia definitiva. En caso de resección primaria considerar tratamiento adyuvante de acuerdo a resultados patológicos.

En tratamiento de tumores T3-T4a debe ser quirúrgico con adyuvancia posterior de acuerdo a resultados patológicos.

El tratamiento de tumores T4b puede ser con quimioradioterapia o radioterapia primaria.



**TRATAMIENTO – CANCER DEL SENO MAXILAR****ENFERMEDAD T1-T2, N0 (Todas las histologías excepto carcinoma adenoide quístico)**

El tratamiento primario debe ser con cirugía.

Posteriormente la adyuvancia depende de los resultados de patología, en caso de invasión perineural considerar radioterapia o quimiorradioterapia; en caso de márgenes quirúrgicos positivos el tratamiento debe ser la re-resección.

ENFERMEDAD T1-T2, N0 (Carcinoma adenoide quístico)

El tratamiento primario es quirúrgico. En caso de tumores por debajo de la línea de Ohngren se puede considerar radioterapia complementaria.

ENFERMEDAD T3-T4a, N0

El tratamiento primario es quirúrgico. Administrar tratamiento complementario de acuerdo a resultados patológicos.

ENFERMEDAD T4b, cN

El tratamiento primario es con radioterapia o quimiorradioterapia definitiva.

ENFERMEDAD T1-T4a, N+

Tratamiento primario con cirugía + disección ganglionar y tratamiento adyuvante de acuerdo a resultados patológicos.

TRATAMIENTO – CANCER GLANDULAS SALIVARES**ENFERMEDAD T1-T2, N0**

El tratamiento primario es con cirugía. En caso de carcinoma adenoide quístico considerar radioterapia adyuvante.

ENFERMEDAD T3-T4b / cT N+

Tratamiento primario quirúrgico del tumor primario + disección ganglionar con adyuvancia posterior de acuerdo a resultados patológicos. En caso de tumores T4b que no puedan ser resecados considerar radioterapia o quimiorradioterapia definitiva.

➤ ESQUEMAS DE TRATAMIENTO**RADIOTERAPIA – CISPLATINO**

Adelstein DJ et al. JCO 2003;21:92-98.

Forastiere AA et al. NEJM 2003;349:2091-2098.



**Hidratación para Cisplatino:**

Hidratar usando mínimo 1000 ml de NaCl al 0.9% para asegurar una diuresis de al menos 100 cc/hora previo a cada dosis de Cisplatino. La hidratación debe continuarse hasta que el paciente haya completado la quimioterapia y se establezca para ingerir líquidos por vía oral en cantidad adecuada para prevenir la deshidratación.

Monitorizar y reemplazar electrolitos/magnesio si es necesario.

Post administración de cisplatino continuar hidratación con ≥ 1000 ml de NaCl 0.9% por un mínimo de 2-4 horas.

Cisplatino: 100mg/m² en infusión endovenosa en 100-250ml de NaCl 0.9% en 30-120 minutos el día 1, 22 y 43 de la radioterapia (dosis total/radioterapia= 300mg/m²).

Radioterapia: 70 Gy al sitio primario y ganglios clínicamente positivos en fracciones diarias de 2 Gy de lunes a viernes.

Potencial Emetogénico: Alto

RADIOTERAPIA – CETUXIMAB

Bonner JA et al. Lancet Oncology 2010;11:21-28.

Cetuximab: 400mg/m² EV en infusión de 120 minutos (velocidad máxima de infusión 5ml/min) como dosis única inicial una semana antes del inicio de radioterapia. Luego como dosis semanal 250mg/m² EV en infusión de 1 hora (velocidad máxima de infusión 5ml/min) por 7 cursos.

Cetuximab debe ser administrado directamente, no diluido.

Premedicación: Usar un antagonista H1 antes de la administración de Cetuximab.

Radioterapia: 70 Gy al sitio primario y ganglios clínicamente positivos en fracciones diarias de 1.8 - 2 Gy de lunes a viernes.

Potencial Emetogénico: Bajo

CISPLATINO – 5FU – DOCETAXEL de INDUCCIÓN (TPF)

Pointreau Y et al. J Natl Cancer Inst.2009;101:498-506.

Hidratación para Cisplatino:

Hidratar usando mínimo 1000 ml de NaCl al 0.9% para asegurar una diuresis de al menos 100 cc/hora previo a cada dosis de Cisplatino. La hidratación debe continuarse hasta que el paciente haya completado la quimioterapia y se establezca para ingerir líquidos por vía oral en cantidad adecuada para prevenir la deshidratación.

Monitorizar y reemplazar electrolitos/magnesio si es necesario.





Post administración de cisplatino continuar hidratación con ≥ 1000 ml de NaCl 0.9% por un mínimo de 2-4 horas.

Cisplatino: 75mg/m² vía endovenosa en 100-250ml de NaCl 0.9% en 30-60 minutos el día 1 cada 3 semanas (dosis total/ciclo: 100mg/m²).

Premedicación para Docetaxel:

Deametasona 8mg vía oral cada 12 horas empezando 24 horas antes de la infusión hasta 48 horas después de la misma.

Clorfenamina 10mg vía endovenosa 30 minutos previo a la administración de docetaxel.

Docetaxel: 75mg/m² vía endovenosa NaCl 0.9% o Dextros 5% en volumen suficiente para lograr concentración de 0.3-0.74 mg/ml. en infusión de 1 hora en el día 1 en ciclos repetidos cada 3 semanas (Dosis total/ciclo: 75mg/m²).

5FU: 750mg/m² por día en 1000 ml de NaCl 0.9% o Dextros al 5% en infusión continua de 24 horas los días 1 al 5 de cada ciclo de 3 semanas (dosis total por ciclo de 3 semanas: 3750mg/m²)

Potencial Emetogénico: Alto

RADIOTERAPIA – CISPLATINO (ADYUVANTE)

Bernier JB et al. NEJM 2004;350:1945-1952.

Hidratación para Cisplatino:

Hidratar usando mínimo 1000 ml de NaCl al 0.9% para asegurar una diuresis de al menos 100 cc/hora previo a cada dosis de Cisplatino. La hidratación debe continuarse hasta que el paciente haya completado la quimioterapia y se establezca para ingerir líquidos por vía oral en cantidad adecuada para prevenir la deshidratación.

Monitorizar y reemplazar electrolitos/magnesio si es necesario.

Post administración de cisplatino continuar hidratación con ≥ 1000 ml de NaCl 0.9% por un mínimo de 2-4 horas.

Cisplatino: 100mg/m² en infusión endovenosa en 100-250ml de NaCl 0.9% en 30-120 minutos el día 1, 22 y 43 de la radioterapia (dosis total/radioterapia= 300mg/m²).

Radioterapia: 66 Gy al sitio primario y ganglios clínicamente positivos en fracciones diarias de 2 Gy de lunes a viernes.





Potencial Emetogénico: Alto

CISPLATINO – 5FU (ENFERMEDAD METASTASICA)

Gibson MK et al. JCO 2005;23:3562-3567.

Hidratación para Cisplatino:

Hidratar usando mínimo 1000 ml de NaCl al 0.9% para asegurar una diuresis de al menos 100 cc/hora previo a cada dosis de Cisplatino. La hidratación debe continuarse hasta que el

paciente haya completado la quimioterapia y se establezca para ingerir líquidos por vía oral en cantidad adecuada para prevenir la deshidratación.

Monitorizar y reemplazar electrolitos/magnesio si es necesario.

Post administración de cisplatino continuar hidratación con ≥ 1000 ml de NaCl 0.9% por un mínimo de 2-4 horas.

Cisplatino: 100mg/m² vía endovenosa en 100-250ml de NaCl 0.9% en 30-60 minutos el día 1 cada 3 semanas (dosis total/ciclo: 100mg/m²).

5FU: 1000mg/m² por día en 1000 ml de NaCl 0.9% o Dextros al 5% en infusión continua de 24 horas los días 1 al 4 de cada ciclo de 3 semanas (dosis total por ciclo de 3 semanas: 4000mg/m²)

Potencial Emetogénico: Alto

CISPLATINO – PACLITAXEL (ENFERMEDAD METASTASICA)

Gibson MK et al. JCO 2005;23:3562-3567.

Hidratación para Cisplatino:

Hidratar usando mínimo 1000 ml de NaCl al 0.9% para asegurar una diuresis de al menos 100 cc/hora previo a cada dosis de Cisplatino. La hidratación debe continuarse hasta que el paciente haya completado la quimioterapia y se establezca para ingerir líquidos por vía oral en cantidad adecuada para prevenir la deshidratación.

Monitorizar y reemplazar electrolitos/magnesio si es necesario.

Post administración de cisplatino continuar hidratación con ≥ 1000 ml de NaCl 0.9% por un mínimo de 2-4 horas.

Cisplatino: 75mg/m² vía endovenosa en 100-250ml de NaCl 0.9% en 30-60 minutos el día 1 cada 3 semanas (dosis total/ciclo: 100mg/m²).

Premedicación para Paclitaxel:





Dexametasona 20mg/dosis oral 12 horas y 6 horas antes de administración de Paclitaxel o Dexametasona 20mg endovenoso en 10-50ml de Cloruro Sodio 0.9% o Dextrosa 5% en 30 minutos antes de administración de Paclitaxel.

Dimenhidrinato 50mg endovenoso 30 minutos antes de Paclitaxel

Ranitidina 50mg endovenoso 30 minutos antes de Paclitaxel.

Paclitaxel: 175mg/m² en infusión endovenosa en volumen de Cloruro de Sodio 0.9% o Dextrosa 5%, suficiente para producir una concentración de 0.3-1,2mg/ml en infusión de 3 horas el día 1 cada 3 semanas (dosis total/ciclo: 175mg/m²).

Potencial Emetogénico: Alto

CISPLATINO – 5FU – CETUXIMAB (ENFERMEDAD METASTASICA)

Vermorken JB et al. NEJM 2008;359:1116-1127.

Hidratación para Cisplatino:

Hidratar usando mínimo 1000 ml de NaCl al 0.9% para asegurar una diuresis de al menos 100 cc/hora previo a cada dosis de Cisplatino. La hidratación debe continuarse hasta que el paciente haya completado la quimioterapia y se establezca para ingerir líquidos por vía oral en cantidad adecuada para prevenir la deshidratación.

Monitorizar y reemplazar electrolitos/magnesio si es necesario.

Post administración de cisplatino continuar hidratación con \geq 1000ml de NaCl 0.9% por un mínimo de 2-4 horas.

Cisplatino: 100mg/m² vía endovenosa en 100-250ml de NaCl 0.9% en 30-60 minutos el día 1 cada 3 semanas por un máximo de 6 ciclos (dosis total/ciclo: 100mg/m²).

5FU: 1000mg/m² por día en 1000 ml de NaCl 0.9% o Dextros al 5% en infusión continua de 24 horas los días 1 al 4 de cada ciclo de 3 semanas por un máximo de 6 ciclos (dosis total por ciclo de 3 semanas: 4000mg/m²)

Cetuximab: 400mg/m² EV en infusión de 120 minutos (velocidad máxima de infusión 5ml/min) como dosis única inicial una semana antes del inicio de radioterapia. Luego como dosis semanal 250mg/m² EV en infusión de 1 hora (velocidad máxima de infusión 5ml/min) hasta progresión de enfermedad

Cetuximab debe ser administrado directamente, no diluido.

Premedicación: Usar un antagonista H1 antes de la administración de Cetuximab.

Potencial Emetogénico: Alto.

6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento:

Dentro de los efectos adversos más frecuente son los siguientes:





- Mucositis por la radioterapia y/o quimioterapia.
- Neutropenias por la radioterapia y/o quimioterapia.
- Síndrome mano – pie por los derivados del 5 fluoracilo.
- Cetuximab produce hipomagnesemia.

6.4.4. Signos de alarma.

No aplicable.

6.4.5. Criterios de alta

En relación a los estadios clínicos I-II-III el alta se da cuando concluye el tratamiento de adyuvancia, pero los estadios clínicos IV su manejo paliativo con quimioterapia o medidas de soporte es hasta que el paciente fallece.

6.4.6. Pronóstico:

En los estadios clínicos I, II Y III son favorables en general pero los estadios clínicos IV son considerados paliativos.

6.5. COMPLICACIONES

Una de las complicaciones más frecuentes y siendo el limitante de los tratamientos oncológicos en cáncer de cabeza y cuello es la mucositis producida por la quimioterapia y radioterapia que se da en forma concurrente, incluso origina detener los tratamientos indicados además como la deserción de los pacientes, esto se agrava más si los pacientes presentan con morbilidades asociadas.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

En el Hospital Cayetano Heredia se tiene como referencia al INEN para aplicación de tratamiento de radioterapia y además se terciariza con clínicas privadas.

6.7. FLUXOGRAMA





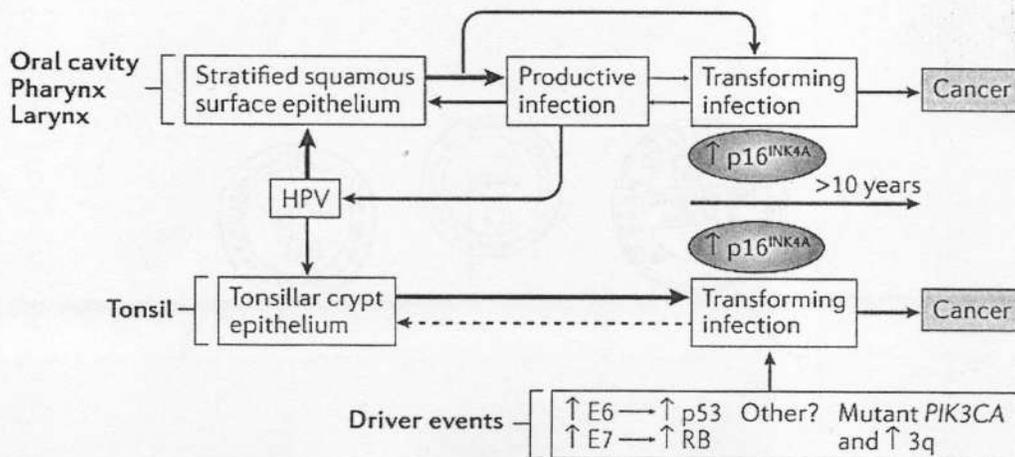
VII. ANEXOS

CAVIDAD ORAL	OROFARINGE
90% carcinoma escamoso	90% carcinoma escamoso
H:M 2-3:1	H:M 2-5:1
Tabaco y OH (+++)	Tabaco y OH (+/-)
Incidencia estable	Epidemia (225%)
% de pacientes jóvenes en aumento	Inversion de % adultos / jóvenes
VPH (+/-)	VPH (+++)
Cirugia +/- RT +/- QT	RT +/- QT vs Qx +/- RT

Table 1 | Genes with frequent and highly significant somatic genetic changes in HPV-ve HNSCC

Cellular process	Gene	Protein	Type of gene	Mutation frequency (%)	CNA frequency (%)
Cell cycle	CDKN2A	p16 ^{INK4A}	Tumour suppressor	22	32
	TP53	p53	Tumour suppressor	72	1.4
	CCND1	G1-S-specific cyclin D1	Oncogene	0.6	25
Growth signals	EGFR	EGFR	Oncogene	4	11
Survival	PIK3CA	Catalytic p110a subunit of class 1 PI3Ks	Oncogene	18	21
	PTEN	PTEN	Tumour suppressor	3	4
WNT signalling	FAT1	Protocadherin FAT1	Tumour suppressor	23	8
	AJUBA	LIM domain-containing protein AJUBA	Tumour suppressor	7*	1
	NOTCH1	NOTCH1	Tumour suppressor	18	4
Epigenetic regulation	KMT2D	Histone-lysine N-methyltransferase KMT2D	Tumour suppressor	16	0.4
	NSD1	Histone-lysine N-methyltransferase NSD1	Tumour suppressor	12*	0.8

Data from REF. 3. Mutation data were taken from The Cancer Genome Atlas (TCGA) (n = 504) using the cBioPortal. CNA, copy number alteration; EGFR, epidermal growth factor receptor. *Putative passenger mutation that requires further functional studies.





PERÚ

Ministerio de Salud

Hospital
Cayetano Heredia

VPH COMO INDUCTOR DEL CANCER DE CABEZA Y CUELLO

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEZA Y CUELLO (excepto hipofaringe)

Enfoque inicial

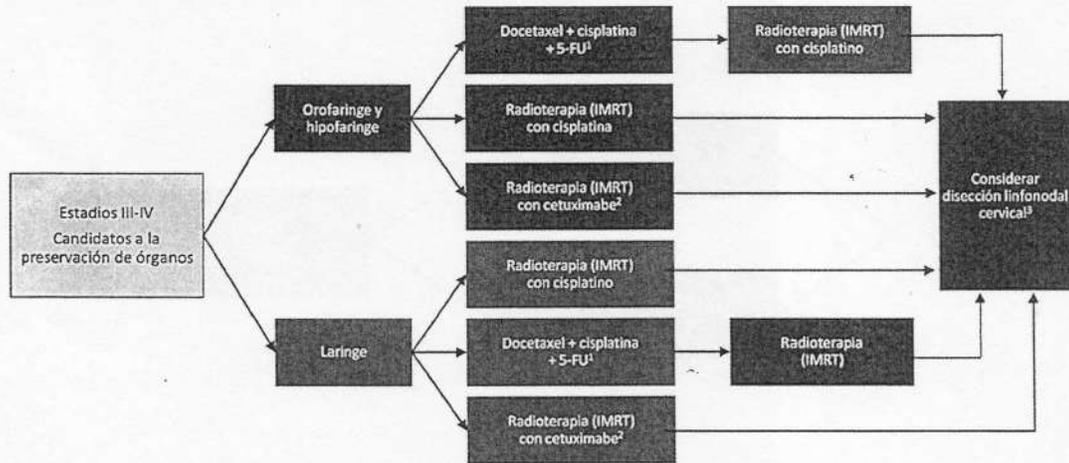


1. Considerar especialmente en la evaluación de enfermedad avanzada; 2. Radioterapia (RT) puede ser considerada en el lugar de la cirugía en los tumores de cavidad nasal, orofaringe, laringe e hipofaringe, dando preferencia a la RT de intensidad modulada (IMRT) e hiperfraccionada, en particular en la fase T2; 3. Recomendamos RT adyuvante en los tumores de cavidad oral con factores adversos, incluyendo: estadio T2, invasión perineural y vascular o margen de la resección comprometida no posible de ampliación. Considerar RT adyuvante en tumores con profundidad de la invasión > 4 mm como único factor de riesgo adverso; 4. El tratamiento quirúrgico es preferible en los tumores de cavidad oral.



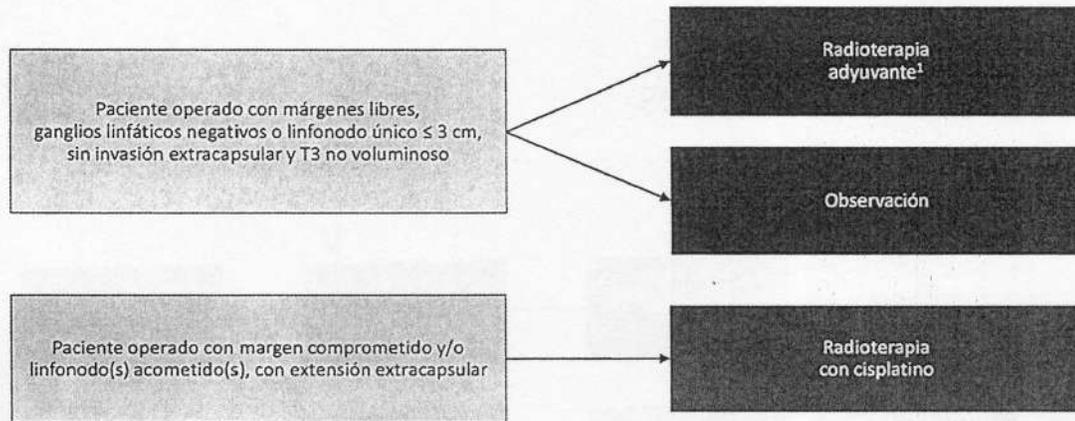


Preservación de órganos



1. Consideramos la quimioterapia de inducción en pacientes relativamente jóvenes, sin comorbilidades relevantes y con tumores primarios de gran volumen y / o N2b-3 (especialmente si HPV negativos), con uso de factor de crecimiento de granulocitos profilácticos; 2. Consideramos cetuximab en los pacientes con tumor de orofaringe favorable o en los pacientes con contraindicación a cisplatino; 3. Considerar disección linfonodal solamente en los pacientes con enfermedad residual sospechosa después de radioquimioterapia, basado en el examen clínico e imagen (TC / RNM / PET-TC).
 IMRT: Radioterapia de intensidad modulada.

Tratamiento adyuvante en estadios III y IV

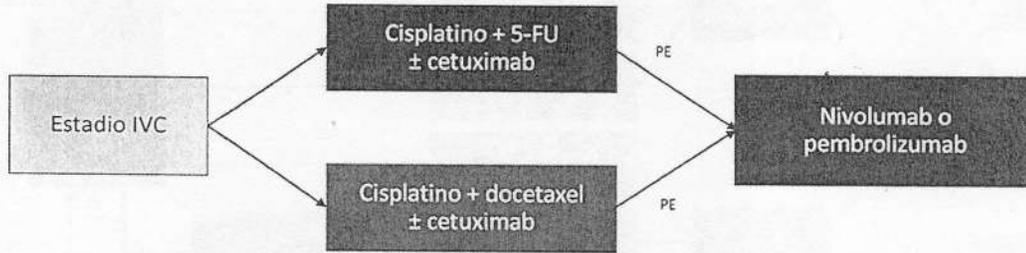


1. Indicado en presencia de factores de alto riesgo, incluyendo: tumores de cavidad oral con factores adversos, como estadio T2, espesor de la invasión > 4 mm, invasión perineural o vascular; los tumores de hipofaringe en estadio clínico T2N0 y los tumores de otros lugares a partir del estadio T3N0 (pT3-T4 y/o múltiples ganglios linfáticos acometidos sin invasión extracapsular). La radioterapia adyuvante también es recomendada en presencia de factores de riesgo intermedia, como invasión perineural y/o invasión linfovascular.



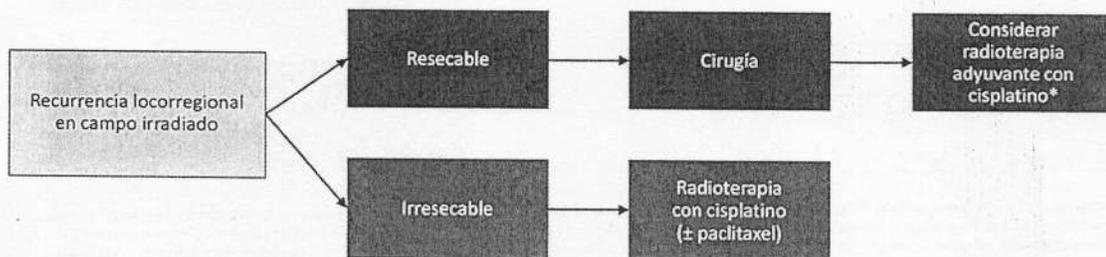


Estadio IVC



PE: progresión de la enfermedad.

Situaciones especiales



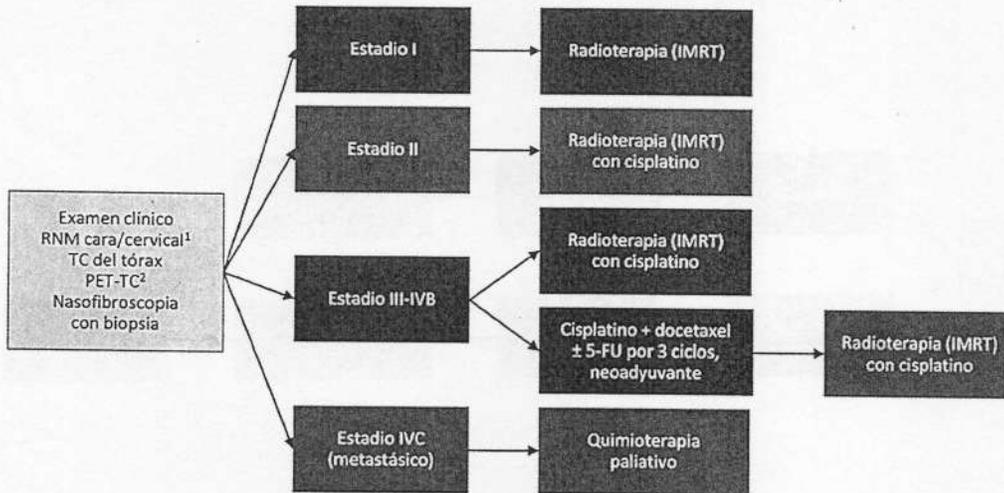
*Especialmente en los casos de márgenes positivos o invasión extranodal.





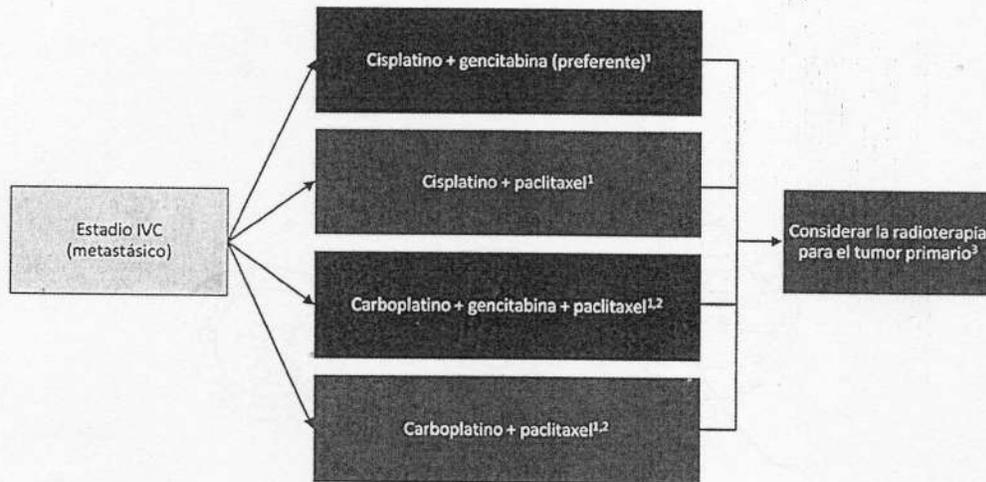
CANCER DE HIPOFARINGE

Enfoque inicial



1. La tomografía computarizada es alternativa si la RNM no está disponible; 2. Considerar PET-TC para pacientes con estadios más avanzados y, consecuentemente, con mayor riesgo de recurrencia. IMRT: Radioterapia con intensidad modulada.

Enfermedad metastásica

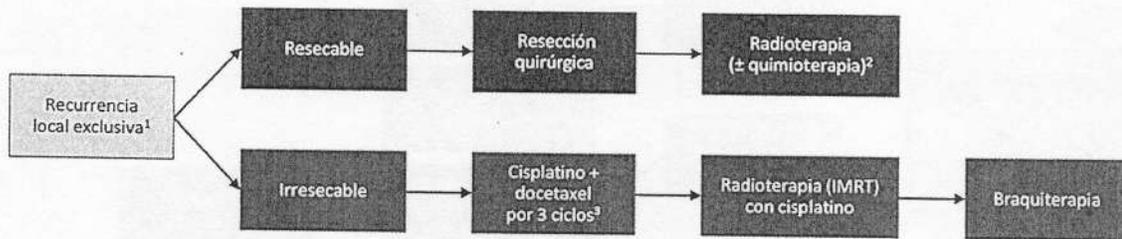


1. Considerar agregar ácido zoledrónico en pacientes con enfermedad ósea; 2. Opción para pacientes no candidatos a la terapia con cisplatino; 3. Considerar radioterapia para el tumor primario en pacientes con respuesta completa a quimioterapia.





Recurrencia local



1. Sugerimos el empleo de PET-TC para excluir la presencia de diseminación hematogénea; 2. En la presencia de factores adversos, como margen comprometido y / o involucramiento linfático con extravasación extracapsular, se debe considerar reirradiación con o sin quimioterapia postoperatoria; 3. Considerar quimioterapia de inducción en pacientes con buen desempeño clínico.
IMRT: Radioterapia con intensidad modulada.



**Table 1** Peer-reviewed data from large phase III trials conducted in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck

Study, line (year)	N	Regimen (treatment arms A, B, C)	Response rate (%)	Median progression-free survival (months)	Median overall survival (months)
ECOG 5397 1 st line (2005) [34]	112/	A: P + cetuximab ^b	26 ^e	4.2	9.2
	117	B: P + placebo	10	2.7	8.0
EXTREME 1 st line (2008) [18]	442/	A: PF/CF + cetuximab ^b	36 ^e	5.6 ^e	10.1 ^e
	442 ^a	B: PF/CF	20	3.3	7.4
SPECTRUM 1 st line (2013) [35]	657/	A: PF + panitumumab ^b	36 ^e	5.8 ^e	11.1
	657 ^a	B: PF	25	4.6	9.0
IMEX 2 nd line (2009) [36]	456/	A: Gefitinib (250 mg) ^b	2.7	ND	5.6
	486 ^a	B: Gefitinib (500 mg) ^b	7.6	ND	6.0
		C: MTX	3.9	ND	6.7
ZALUTE 2 nd line (2011) [37]	286/	A: Z ^b + BSC	6.3	2.3 ^e	6.7
	286 ^a	B: BSC (optional MTX)	1.1	1.9	5.2
ECOG 1302 2 nd line (2013) [38]	177/	A: D + gefitinib ^b	12.5	3.5 (TTP)	7.3
	239 ^a	B: D + placebo	6.2	2.1 (TTP)	6.0
LUX-Head&Neck1 2 nd line (2015) [39]	483/	A: Afatinib ^c	10.2	2.6 ^e	6.8
	483 ^a	B: MTX	5.6	1.7	6.0
CheckMate-141 2 nd line (2016) [23]	361/	A: Nivolumab ^d	13.3 ^e	2.0	7.5 ^e
	361 ^a	B: MTX or D or cetuximab ^b	5.8	2.3	5.1

N number of patients analysed for response/efficacy, P cisplatin, C carboplatin, F 5-fluorouracil, MTX methotrexate, Z zalutumumab, BSC best supportive care, D docetaxel, ND no data, TTP time to progression

^aintention-to-treat population

^bepidermal growth factor receptor inhibitor

^cirreversible HER family receptor blocker

^dprogrammed cell death protein-1 inhibitor

^esignificant differences

Table 2 Ongoing randomised trials with selected immunotherapeutics^a in locoregionally advanced head and neck cancer (also including nasopharyngeal carcinoma) as of April 2017 (≥ 100 patients)

Trial, ClinicalTrials.gov identifier	Phase, setting	Estimated enrolment	Immunotherapeutic approach	Regimen (treatment arms A, B, C)	Primary completion date
NCT02421640 ^b	II/III, adjuvant	116	Adoptive T-cell transfer	A: Autologous TILs ^{c, f} B: No adjuvant therapy	3/2017
NCT02707588 (PembroRad)	III, definitive	114	Anti-PD-1	A: Pembrolizumab ^e + RT B: Cetuximab + RT	8/2017
NCT02841748 (PATHWay)	II/III, adjuvant	100	Anti-PD-1	A: Pembrolizumab ^e B: Placebo	8/2018
NCT02609386 ^c (INSPIRE)	II/III, neo-adjuvant and adjuvant	200	Cytokines	A: IRX-2 ^e + CIZO B: CIZO	2/2019
NCT02764593 (RTOG 3504)	I/III, definitive and adjuvant	120	Anti-PD-1	A: Nivolumab ^e + low-dose cisplatin + RT B: Nivolumab ^e + high-dose cisplatin + RT C: Nivolumab ^e + cetuximab + RT D: Nivolumab ^e + RT	3/2019
NCT02999087 (REACH)	III, definitive ^d	688	Anti-PD-L1	A: Cisplatin + RT B, C: Cetuximab + avelumab ^e + RT D: Cetuximab + RT	10/2019
NCT03040999 (KEYNOTE-412)	III, definitive ^d	780	Anti-PD-1	A: Pembrolizumab ^e + cisplatin + RT B: Placebo + cisplatin + RT	3/2021
NCT02952586 (JAVELIN Head and Neck 100)	III, definitive ^d	640	Anti-PD-L1	A: Avelumab ^e + cisplatin + RT B: Placebo + cisplatin + RT	4/2021

II/III phase II randomised, TILs tumour-infiltrating lymphocytes, PD-1 programmed cell death protein-1, PD-L1 programmed cell death ligand-1, RT radiotherapy, CIZO cyclophosphamide, indomethacin, zinc-containing multivitamin, onepazole

^aimmune-modulating agents, vaccines, and adoptive T-cell transfer

^bonly nasopharyngeal cancer

^conly oral cavity cancer

^dincluding maintenance therapy

^eimmunotherapeutic approach under investigation

^fafter definitive chemoradiotherapy with cisplatin



**Table 3** Ongoing randomised first-line trials with selected immunotherapeutics^a in recurrent and/or metastatic head and neck cancer (also including nasopharyngeal carcinoma) as of April 2017 (≥ 100 patients)

Trial, ClinicalTrials.gov identifier	Phase	Estimated enrolment	Immunotherapeutic approach	Regimen (treatment arms A, B, C)	Primary completion date
NCT01836029 (ACTIVE8)	IIR	175	TLR8 agonist	A: Motolimod ^c + PFE B: Placebo + PFE	9/2016
NCT02823574 (CheckMate-714)	IIR	315	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	A: Nivolumab ^c + ipilimumab ^c B: Nivolumab ^c + placebo	2/2018
NCT02551159 (KESTREL)	III	760	Anti-PD-L1 Anti-CTLA-4	A: Durvalumab ^c B: Durvalumab ^c + tremelimumab ^c C: PFE	3/2018
NCT02358031 (KEYNOTE-048)	III	825	Anti-PD-1	A: Pembrolizumab ^c B: Pembrolizumab ^c + PF C: PFE	3/2018
NCT02578641 ^b	III	330	Autologous EBV-specific CTLs	A: CTLs ^c + gemcitabine + carboplatin B: Gemcitabine + carboplatin	12/2018
NCT02624999	IIR	100	Vaccine	A: AlloVax™ ^{c, d} B: Cisplatin	12/2018
NCT02741570 (CheckMate-651)	III	490	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	A: Nivolumab ^c + ipilimumab ^c B: PFE	1/2019

IIR phase II randomised, TLR8 toll-like receptor 8, PD-L1 programmed cell death ligand-1, CTLA-4 cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, PD-1 programmed cell death protein-1, EBV Epstein-Barr virus, CTLs cytotoxic T-lymphocytes, PFE platinum/5-fluorouracil/cetuximab regimen according to the EXTREME trial, PF platinum/5-fluorouracil chemotherapy

^aimmune-modulating agents, vaccines, and adoptive T-cell transfer

^bonly EBV-positive nasopharyngeal cancer

^cimmunotherapeutic approach under investigation

^dbioengineered cell allograft combined with chaperone-rich cell lysate

Table 4 Ongoing randomised second-line trials with selected immunotherapeutics^a in recurrent and/or metastatic head and neck cancer (also including nasopharyngeal carcinoma) as of April 2017 (≥ 100 patients)

Trial, ClinicalTrials.gov identifier	Phase	Estimated enrolment	Immunotherapeutic approach	Regimen (treatment arms A, B, C)	Primary completion date
NCT02105636 (CheckMate-141)	III	361 ^d	Anti-PD-1	A: Nivolumab B: SoC	11/2015
NCT02319044 (CONDOR) ^b	IIR	240	Anti-PD-L1 Anti-CTLA-4	A: Durvalumab B: Tremelimumab C: Durvalumab + tremelimumab	9/2016
NCT02252042 (KEYNOTE-040)	III	466	Anti-PD-1	A: Pembrolizumab B: SoC	5/2017
NCT02369874 (EAGLE)	III	720	Anti-PD-L1 Anti-CTLA-4	A: Durvalumab B: Durvalumab + tremelimumab C: SoC	2/2018
NCT02611960 ^c (KEYNOTE-122)	IIR	160	Anti-PD-1	A: Pembrolizumab B: SoC	1/2019

IIR phase II randomised, PD-1 programmed cell death protein-1, PD-L1 programmed cell death ligand-1, CTLA-4 cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, SoC Standard of Care

^aimmune-modulating agents, vaccines, and adoptive T-cell transfer

^bin patients with PD-L1 negative tumours

^conly nasopharyngeal cancer

^dactual and estimated enrolments were 361 and 506, respectively



**PERÚ****Ministerio de Salud****Hospital
Cayetano Heredia****Ensayos aleatorizados de radioterapia complementaria vs quimio-radioterapia complementaria con cisplatino 100mg/m² días 1, 22 y 43, tras cirugía en CCC localmente avanzado resecable**

ESTUDIO	N	TRATAMIENTO	SLE* 5 años	SGG** 5 años	CL*** 5 años
EORTC 22931 Bernier J, et al	334	Cir → Rt Vs Cir → Rt + CDDP 100mg/m ² /días 1,22,43	Mejor Qt + Rt 47% vs 36% p = 0.04	Mejor Qt + Rt 53% vs 40% p = 0.02	Mejor Qt + Rt 83% vs 69% p = 0.007
			SLE* 2 años	SGG** 2 años	CL*** 2 años
RTOG 9501 Cooper JS, et al	459	Cir → Rt Vs Cir → Rt + CDDP 100mg/m ² /días 1,22,43	Mejor Qt + Rt 54% vs 45% p = 0.007	Tendencia favorable Qt + Rt 64% vs 57% p = 0.19	Mejor Qt + Rt 82% vs 72% p = 0.01

*SLE: Spervivencia Libre de Enfermedad; **SG: Supervivencia Global; ***CL: Control Locoregional

Ensayos aleatorizados evaluando el uso de quimioterapia con intención de preservación de órgano en CCC localmente avanzado resecable

ESTUDIO	N	Cirugía → Rt vs Qt neoadyuvante → Rt	Preservación de órgano con Qt neoadyuvante	Supervivencia Global
VALCSG	332	Cirugía → Rt vs Qt (CDDP-5-FU) x3 → Rt	64%	No diferencias
EORTC 24891	194	Cirugía → Rt vs Qt (CDDP-5-FU) x2-3 → Rt	42% (3a) y 35% (5a)	No diferencias

Ensayos aleatorizados evaluando el uso de quimioterapia y radioterapia concomitante con intención de preservación de órgano en CCC localmente avanzado resecable

ESTUDIO	N	Rt vs Qt + Rt concomitante	Preservación de órgano con Qt neoadyuvante	Supervivencia Global
Adelstein et al	100	Rt vs Rt + Qt (CDDP-5-FU días 1 a 4 y 22 a 25)	34% p = 0.004 43%	No diferencias
RTOG 91-11	547	Rt vs Qt (CDDP-5-FU) x3 → Rt vs Rt + Qt (CDDP 100mg/m ² , días 1,22,43)	70% p = 0.005 75% p < 0.001 88%	No diferencias





Criterios de irrecabilidad en CCC localmente avanzado	
Cavidad oral	Tumores T4 ó T3 con zonas de displasias
Orofaringe	Tumores T4 ó Tumores con afectación extensa de base de lengua
Hipofaringe	Tumores T4 ó Tumores T3 próximos al plano vertebral
Laringe	Tumores con extensión extralaringea
Afectación ganglionar	N2 con adenopatías fijas a estructuras vasculares y nerviosas Afectación N2 bilateral extensa Presencia de N3

Qt-Rt concurrente con CDDP vs Qt-Rt concurrente con CDDP-5-FU vs Rt sola en CCC localmente avanzado irrecable. Estudios Intergrupos ECOG/SWOG			
AUTOR	N	Rt vs Qt + Rt concomitante	Supervivencia Global a 3 años
Adelstein et al	295	Rt vs Qt (CDDP-5-FU) x3 + Rt	23% p = NS
		vs Qt (CDDP 100mg/m2, días 1,22,43) + Rt	27% p = 0.014 37%

Qt - Rt concurrente con o sin Qt neoadyuvante en CCC localmente avanzado irrecable. Estudio del Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello				
AUTOR	N	ESQUEMAS DE TRATAMIENTO	% RESPUESTA GLOBAL	% RESPUESTA COMPLETA
TTCC	169	Rt-Qt concomitante (CDDP)	89%	47%
		vs Qt (PF) x3 → Rt-Qt concomitante (CDDP)	91%	76%
		vs Qt (TPF) x3 → Rt-Qt concomitante (CDDP)	96%	80%

PF: Cisplatino + 5-FU; TPF: Docetaxel + Cisplatino + 5-FU

Rt concomitante con Cetuximab vs Rt sola en CCC localmente avanzado irrecable. Bonner et al, N Eng J Med 2016			
	Radioterapia (n=213)	Radioterapia + Cetuximab (n=211)	p
Duración del control locorregional (meses)	14.9	24.4	0.005
Supervivencia libre de progresión (meses)	12.4	17.1	0.006
Supervivencia global (meses)	29.3	49.0	0.03
Respuesta (%)	64	74	0.02





Quimioterapia neoadyuvante en CCC localmente avanzado irreseccable. Principales estudios aleatorizados

ESTUDIO	N	DISEÑO	RESUMEN DE RESULTADOS
GSTTC Paccagnela et al	237	Tratamiento locorregional vs Qt (CDDP-5-FU) x4 → tratamiento locorregional	La quimioterapia neoadyuvante aumenta significativamente la SG a 5 y 10 años en Tumores irreseccables
GETTEC Domenge et al	318	Tratamiento locorregional vs Qt (CDDP-5-FU) x4 → tratamiento locorregional	La quimioterapia neoadyuvante aumenta significativamente la SG (ca. Orofaringe)
Hitt et al	382	Qt (CDDP-5-FU) x3 (CF) → Rt + CDDP vs Qt (CDDP-5-FU-Docetaxel) x3 (PCF) → Rt + CDDP	Superioridad de PCF en términos de tiempo a progresión y respuesta. Tendencia a mayor supervivencia en pacientes con enf irreseccable
EORTC 24791 Vermorken et al	547	Qt (CDDP-5-FU) x4 (PF) → Rt vs Qt (CDDP-5-FU-Docetaxel) x4 (TPF) → Rt	Superioridad de TPF en términos de respuesta, tiempo hasta la progresión y SG
Posner et al	538	Qt (CDDP-5-FU) x3 (CF) → Rt + Carboplatino vs Qt (CDDP-5-FU-Docetaxel) x3 (PCF) → Rt + Carbo	Superioridad de TPF en términos de respuesta, tiempo hasta la progresión y SG

Papel de la quimioterapia en el tratamiento del carcinoma localmente avanzado de nasofaringe

ESTUDIO	N	DISEÑO	RESUMEN DE RESULTADO
Quimio – Radioterapia Concomitante			
Chan et al.	350	Rt vs Rt + Qt (CDDP 40mg/m2 semanal)	Beneficio de la supervivencia a 5 años para los pacientes del tratamiento combinado (72% vs 59%; p=0.047)
Lin et al	284	Rt vs Rt + Qt (CDDP+5-FUx2)	Respuesta completa superior para el tratamiento combinado (95% vs 85.3%; p=0.0497). SLP a 5 años 71.6% vs 53%; p=0.0012. SG (72.3% vs 54.2%; p=0.0012)
Quimioterapia Neoadyuvante			
Ma et al	456	Rt vs Qt (CDDP+5-FU + Bleomicina x 2-3) → Rt	No diferencias significativas en SLE ni SG a cinco años
Chua et al	334	Rt vs Qt (CDDP + Epirubicina x 2-3) → Rt	No diferencias significativas en SLE ni SG
Analisis combinado Chua & Ma	784	Rt vs Qt x 2-3 → Rt	Beneficio significativo en SLE a 5 años (50.9% vs 42.7%; p=0.014), en control locorregional y sistemático. No diferencias en SG
VUMCA trial	339	Rt vs Qt (CDDP + Epirr + Bleomicina x3) → Rt	No diferencias significativas en SG ni SLE
Quimio – Radioterapia Concomitante seguida de Qt complementaria			
Intergrupo 009	147	Rt vs Rt + Qt (CDDP 100mg/m2 dia 1,22,43) → Qt complementaria (CDDP + 5-FU) x3	Supervivencia libre de progresión y SG a 3 años superior para tratamiento combinado (SLP: 69% vs 24%; p<0.001), (SG: 78% VS 47%; P=0.005)





Meta análisis del valor de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de nasofaringe localmente avanzado. Resumen de resultados

Langendijk JA, et al

Modalidad de tratamiento	Metástasis a distancia	Supervivencia global
Qt concomitante con Rt	+	+
Qt neoadyuvante	+	φ
Qt adyuvante	φ	φ
Valor Global de la Qt	+	+

+: Favorece al uso de quimioterapia; φ: sin diferencias respecto a Rt sola

Cetuximab en CCC recurrente o metastásico previamente tratado con platino. Comparación con series históricas

Autor	Tratamiento	N	Respuesta (%)	Supervivencia (media)	Supervivencia libre de progresión (mediana)
Trigo et al (ASCO 2003)	Cetuximab monoterapia	103	13%	5.9 meses	2.3 meses
Baselga et al (ASCO 2002)	Cetuximab + cisplatino o carboplatino	96	10%	6.1 meses	2.8 meses
Kies et al (ASCO 2002)	Cetuximab + cisplatino	79	10%	5.2 meses	2.2 meses
Leon et al (ASCO 2003)	Control histórico pacientes platino resistentes	151	3%	3.4 meses	----





VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United States Cancer Statistics: 1999 - 2005 Mortality, WONDER On-line Database. United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Head and Neck Cancers - V.1.2010.
3. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, 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 ROTG (9501). *Head Neck* 2005;350:1937-1944.
4. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Post operative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locale advanced head and neck cancer. *N Eng J Med* 2004;350:1945-1952.
5. Forastiere A, Maor M, Weber R, et al. Long term results of intergroup RTOG 91 – 11: A Phase III trial to preserve the larynx – Induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24:abstract 5517.
6. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):92-98.
7. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, 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;11:21-28.
8. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1937-44.
9. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-1127.
10. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized Phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E 1395): An Intergroup Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3562-3567.
11. Zhang L, Zhang Y, Huang PY, et al. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patient with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61(1):33-38. Epub 2007 Mar 20.
12. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter Phase II Study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2171-2177.
13. 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;101:498-506.

