



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE**

Título: Prevalencia de recidiva de tumores de orofaringe en una población del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.

T E S I S

Que para obtener Título de:

MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA (ADULTOS)

P R E S E N T A

Dr. Mario Augusto Erosa Farah.

Asesor clínico:

Dr. Héctor Gurrola Machuca.

Co-Asesores:

Dr. José Luis Aceves Chimal.

Dr. Juan Alberto Tenorio Torres.

México, Distrito Federal. 2012.

REGISTRO 161-2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Prevalencia de recidiva de tumores de orofaringe en una población del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE.

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís.
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. Jorge A. Ramirez Heredia.
Jefe de Servicio Cirugía Oncológica y profesor Titular del curso

Dr. Héctor Gurrola Machuca.
Asesor de Tesis.

Dr. Mario Augusto Erosa Farah.
Presentador de Tesis.

CONTENIDO

1.- Resumen	4
2.- Marco Teórico	5
3.- Objetivos	11
3.1. Objetivo General	
3.2. Objetivos Específicos	
4.- Diseño del Estudio	11
5.- Metodología	11
6.- Análisis Estadístico	12
7.- Resultados	12
8.- Discusiones	20
9.- Conclusiones	21
10.- Referencias bibliográficas	22

1. Resumen

Introducción: En México, el cáncer de orofaringe causa menos del 0.6% de todas las neoplasias, predominando en el sexo masculino, asociado fuertemente al consumo de tabaco y alcohol. En casi todos los casos se trata de un carcinoma epidermoide, y la mayoría de los pacientes (70%) se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad, asociándose hasta en un 50% a enfermedad ganglionar, por lo que la recidiva es uno de los principales problemas que enfrenta la Oncología Quirúrgica.

Objetivo: Conocer la frecuencia de recidivas de tumores de orofaringe post-tratamiento oncológico en la población atendida en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE de 1990 al 2011.

Material y Métodos: Incluimos pacientes atendidos del servicio de Oncología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE de 1990 al 2011. Registramos las siguientes variables: Sexo, edad, subsitio anatómico, histología, etapa clínica, modo de tratamiento, tratamiento ganglionar a cuello, recaída, sitio de recaída y desenlace. La incidencia de recidiva se calculó con los casos nuevos entre la población atendida con este problema de salud en el período mencionado.

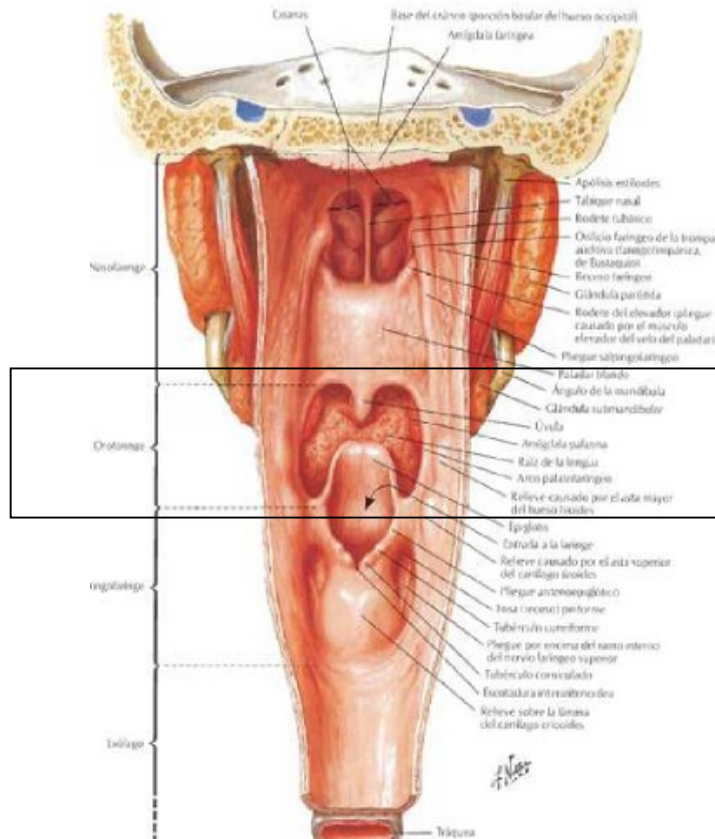
Resultados: Analizamos 70 pacientes con tumores malignos de orofaringe, 46 hombres (65.7%) y 24 mujeres (34.3%), la media de edad fue 60 años con un mínimo de 27 y máximo de 85 años. El tipo histológico más frecuente fue epidermoide en 52 pacientes (74.3%), linfomas 10 pacientes (14.3%), adenoideoquístico 4 (5.7%), y para adenocarcinoma, sarcoma, mucoepidermoide y melanomas hubo un paciente respectivamente (1.4% cada uno). Más de la mitad de los casos se ubicó en la amígdala (33 pacientes), 16 en base de lengua, 10 en paladar blando y uno en pared posterior. El 13.3% se encontraron en etapas clínicas I y II y el 83.3% en etapas III y IV. El tratamiento más frecuente fue quimioterapia concomitante con radioterapia en un 30%, seguido de quimioterapia de inducción y radioterapia posterior en un 18.3%. Doce pacientes recibieron algún tipo de tratamiento quirúrgico, y de estos, solo en 4 (6.7%) se realizó disección de cuello. Hubo control de la enfermedad en 40 pacientes (66.7%). Se presentó recaída en el 33.3%. El sitio de recaída fue: local 6 (10%), regional 9 (15%), local y regional 4 (6.7%), regional y a distancia 1 (1.7%). El tratamiento de la recaída fue quimioterapia en 6 (10%), cirugía en 3 (5%), radioterapia en 2 (3.3%), cirugía y quimioterapia 2 (3.3%), quimioradioterapia 1 (1.7%), vigilancia (no estar en condiciones de recibir tratamiento) 3 (5%), un paciente (1.7%) falleció tras diagnosticar la recaída y hubo 2 pérdidas del seguimiento (3.3%). De los pacientes con recaída, solo se controlaron 5 (8.3%). El análisis bivariado no mostró relación de los tipos histológicos, localización y tipo de tratamiento con la recidiva, excepto la etapa clínica con la mortalidad con significancia limítrofe ($r = 0.48$ $p < 0.06$)

Conclusión:

- Un tercio de los casos atendidos en el servicio de Oncología Quirúrgica presentaron recidiva principalmente regional en cuello.
- La mayoría de los casos atendidos fueron atendidos en etapas avanzadas de la enfermedad.
- La etapa clínica tiene baja asociación con mortalidad con significancia limítrofe.

2. Marco teorico

La orofaringe se extiende desde el plano de la superficie superior del paladar blando a la superficie superior del hueso hioides. Comprende la base de lengua, la superficie inferior del paladar blando y la úvula, los pilares amigdalinos anterior y posterior, los surcos glosos amigdalinos, las amígdalas faríngeas y la pared lateral y posterior de la faringe (1). Ver imagen.



Las neoplasias malignas de la faringe son algunos de los principales problemas de salud pública en todo el mundo, con más de 400,000 casos nuevos diagnosticados cada año. De acuerdo con estadísticas de la sociedad americana del cáncer, 34,360 casos nuevos y 7,550 defunciones, ocurrieron en los Estados Unidos Estados en 2007. En la base de datos epidemiológicos y de vigilancia, no se observaron cambios en las tasas de incidencia de los carcinomas de la orofaringe en la población de los Estados Unidos desde 1974 hasta 1999 (1,2).

Alrededor del 70% de los pacientes fueron diagnosticados con estadio clínico avanzado. En 2004 la mortalidad de los 97,800 cánceres de cavidad oral y faringe diagnosticados en Europa fue de 40,100 pacientes (2).

En México, representa únicamente el 0.6% de todos los tumores y tiene una prevalencia similar en todo Latinoamérica, con excepción de Argentina en donde se ha reportado con frecuencia de 21.5% de todos los cánceres de vías aerodigestivas superiores (VADS) (1-5).

El cáncer de la orofaringe es poco común. Mundialmente, los cánceres de la orofaringe y la hipofaringe son responsables cada año por unos 123,000 casos nuevos, cuya mortalidad se estima en 79,000 defunciones (1-6).

Aparece entre la quinta y la séptima décadas de la vida y es entre tres y cinco veces más frecuente en varones que en mujeres (1-6).

Al igual que en otros cánceres de la cabeza y el cuello, el abuso del tabaco y el alcohol representan los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de cáncer de la orofaringe. Otros factores de riesgo son: (7)

- Una dieta escasa en frutas y vegetales (8).
- El consumo de mate, bebida estimulante de consumo común en América del sur (9).
- El consumo de masticada de areca, preparación estimulante de uso común en partes de Asia (9).
- Infección con el virus de papiloma humano (HPV), especialmente el virus tipo 16 (10-13).

La eliminación defectuosa de acetaldehído, un carcinógeno producido por el metabolismo del alcohol, presenta un factor de riesgo adicional para los cánceres de la orofaringe. En las personas, principalmente las del Asia Oriental que tienen un alelo mutante inactivo de alcohol 2-deshidrogenasa, el consumo de alcohol se relaciona con la susceptibilidad de padecer de múltiples cánceres metacronos de la orofaringe a causa de su eliminación reducida de acetaldehído (14-16).

Las lesiones precancerosas de la orofaringe comprenden leucoplaquia, eritroplaquia y eritroleucoplaquia mixta. Estos son términos clínicos que no tienen connotaciones histopatológicas específicas. La leucoplaquia, que constituye la más común de las tres afecciones, la define la Organización Mundial de la Salud como *"un parche blanco o una placa blanca que no puede caracterizarse clínica ni patológicamente como ninguna otra enfermedad"*. Afecciones como la candidiasis, el liquen plano, el leucoedema y otras tienen que descartarse antes de poder diagnosticar la leucoplaquia (17-19).

La prevalencia de la leucoplaquia en los Estados Unidos está disminuyendo; esta reducción se ha relacionado con la disminución del consumo de tabaco. La eritroplaquia, aunque no es tan común como la leucoplaquia, es mucho más probable que esté relacionada con displasia o carcinoma (17-19).

La orofaringe se divide en los sitios siguientes: (20)

- Base de la lengua, la cual comprende los pliegues faringoepiglóticos y los glosopiglóticos.
- Región tonsilar, la cual comprende la fosa y los pilares anterior y posterior.
- Paladar blando, el cual comprende la úvula.
- Paredes faríngeas, que son posterior y lateral.

Desde el punto de vista clínico, los cánceres de la base de la lengua son insidiosos. Estos cánceres pueden crecer según un patrón infiltrante o exofítico. A causa de que la base de la lengua carece de fibras de dolor, estos tumores suelen ser asintomáticos hasta que ya han evolucionado de manera significativa (20).

Los síntomas de los cánceres de la orofaringe podrían incluir los siguientes: (21-23).

- Dolor.
- Disfagia.
- Pérdida de peso.
- Otorrea refleja secundaria a la complicación del nervio craneal.
- Trismo secundario a la complicación del músculo pterigoideo.
- Fijación de la lengua debido a infiltración del músculo profundo.
- Nódulo en el cuello, entre otros.

El pilar amigdalino y las amígdalas constituyen el sitio más común del tumor primario de la orofaringe. Las lesiones que complican el pilar amigdalino anterior pueden presentarse en la forma de regiones de displasia, de inflamación o de lesión superficial que se extiende. Estos cánceres pueden extenderse sobre una amplia región que incluye el paladar blando lateral, la mucosa bucal y del triángulo retromolar, y la fosa tonsilar. El drenaje linfático ocurre principalmente a los ganglios de nivel II (20-23).

Las lesiones de la fosa tonsilar pueden ser exofíticas o ulcerativas y tienen un patrón de extensión semejante a los del pilar anterior. Estos tumores se presentan como enfermedad de estadio avanzado con mayor frecuencia que los cánceres del pilar tonsilar. Aproximadamente el 75% de los pacientes se presentarán con enfermedad en estadio III o IV. El drenaje linfático ocurre principalmente a los nódulos de nivel V. Los tumores del pilar tonsilar posterior pueden extenderse a la región inferior hasta involucrar el pliegue faringoepiglótico y el aspecto posterior del cartílago tiroideo. Estas lesiones suelen complicar con mayor frecuencia a los nódulos de nivel V (20-23)

Los tumores del paladar blando se encuentran principalmente en la superficie anterior. Las lesiones en esta área podrían permanecer superficiales y en estadio precoz. El drenaje linfático es principalmente a los nódulos

de grado II (23).

Los tumores de la pared faríngea se diagnostican típicamente en un estadio avanzado debido a su ubicación y carácter asintomático en que se forman (24,25).

La mayoría de los cánceres de la orofaringe son carcinomas epidermoides, que corresponden al 65% aproximadamente (26,27).

Otros cánceres de la orofaringe son:

- Mucoepidermoides en un 8%
- Adenoideoquísticos en 8%
- Adenocarcinomas en 2%
- El resto corresponde a tumores raros como linfomas y linfoepiteliomas.

Las amígdalas (lingual y palatina) y los pilares son los sitios del tumor primario en aproximadamente la mitad de los casos (9-10).

Los carcinomas epidermoides pueden ser invasivos o no. Se usa el término carcinoma *in situ* para los carcinomas epidermoides no invasivos. Desde el punto de vista histológico, los carcinomas invasivos pueden estar bien diferenciados, moderadamente diferenciados, poco diferenciados o indiferenciados. Los carcinomas epidermoides suelen estar moderadamente diferenciados o poco diferenciados (26,27).

El tumor maligno se presenta generalmente en una etapa avanzada cuando el tumor ha alcanzado al menos una clasificación T2 (> 2,0 cm) en el 60% de los casos hay evidencia de la participación regional de canales linfáticos atribuido a la red linfática rica en esta región anatómica (28).

La anatomía de los ganglios linfáticos regionales de la cabeza y el cuello contiene ganglios linfáticos que corren de forma paralela a las venas yugulares, el nervio accesorio espinal y la arteria facial y entra en el triángulo submandibular. Las regiones del cuello han sido caracterizadas por niveles (I–V) para facilitar la comunicación en cuanto a la anatomía de los ganglios linfáticos: (1)

- El nivel I contiene los ganglios linfáticos submentonianos y submandibulares.
- El nivel II contiene los ganglios yugulares superiores, los cuales están sobre el músculo digástrico.
- El nivel III contiene los ganglios yugulares medios, los cuales están entre el músculo omohioideo y el digástrico.
- El nivel IV contiene los ganglios yugulares inferiores.
- El nivel V contiene los ganglios linfáticos del triángulo posterior del cuello.

La enfermedad se asocia con alta mortalidad y morbilidad del tratamiento trae a esta región anatómica funcionalmente importante. A pesar de los avances en las opciones de tratamiento, el pronóstico se ha mantenido prácticamente sin cambios durante las últimas 3 décadas (20, 23-25)

Existe una correlación significativa entre el pronóstico y la etapa de la enfermedad en la presentación, por lo que el diagnóstico precoz es crucial. Gran parte de la orofaringe se puede inspeccionar y palpar sin instrumentos especiales. En teoría, esto proporciona una oportunidad para el diagnóstico precoz de los tumores de la orofaringe, pero en realidad esto puede ser difícil. Algunos de los factores que han sido citados para contribuir a la última etapa de diagnóstico incluyen la falta de acceso a la atención médica de rutina, la superficie irregular anatómica de la orofaringe, lo que hace difícil la inspección, y la falta de alarma a los primeros síntomas, lo que resulta en una falta de impulso buscar atención médica. En estudios previos de diagnóstico de un intervalo de 12 a 17 semanas se atribuyó a factores del paciente. Además, el 30% de los casos presentaban factores profesionales que contribuyen al diagnóstico intervalo prolongado (2,3,8,9,23).

El diagnóstico y la estadificación tumoral se lleva a cabo contando con un equipo multidisciplinario que incluye la inspección, palpación, faringolaringoscopia indirecta y directa con toma de biopsia, y tomografía craneocervicotorácica (se prefiere respecto a la resonancia magnética porque determina menos artefactos con los movimientos respiratorios). Por la relativa frecuencia de segundos tumores primarios simultáneos en el tracto aerodigestivo, se recomienda la realización de broncoscopia y esofagoscopia. El estudio con Tomografía por Emisión de Positrones (PET), puede ser útil para la estadificación inicial, mejor planificación de la radioterapia, valoración de eficacia de los tratamientos, el diagnóstico de enfermedad residual postratamiento y de recidivas (30-31).

La American Joint Committee on Cancer (AJCC) establece la clasificación TNM con una distribución anatómica de los ganglios linfáticos regionales en sublocalizaciones o niveles. Se recomienda también una

evaluación dental previa al inicio del tratamiento. En cuanto al pronóstico, de nuevo son los factores clínicos relacionados con T, N y estadio los más importantes (28).

La mayoría de los estudios sobre factores pronósticos en el cáncer de la orofaringe se incluyen otros tumores de la cavidad faríngea y bucal. La extensión del tumor ha sido tradicionalmente evaluada a través de estadificación TNM, y ha sido utilizado como la principal variable para dividir a los pacientes en grupos pronósticos. Sin embargo, varios autores han propuesto otras opciones de agrupar el sistema de estadificación TNM para mejorar su importancia pronóstica (29).

Además de la extensión del tumor, otras variables clínicas y patológicas, no incluidos en el sistema TNM, se han identificado como variables de predicción pronóstica. Más recientemente, los factores clínicos como el estado general del paciente, los síntomas y las comorbilidades se han descrito como factores pronósticos significativos en la estadificación funcional (28,29).

La estadificación TNM del cáncer de la orofaringe es:

Tumor Primario (T)

- TX El tumor primario no puede evaluarse
- T0 No evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
- T2 Tumor de más de 2 cm pero no más de 4 cm en su mayor dimensión
- T3 Tumor de más de 4 cm en su mayor dimensión o extensión de superficie lingual o epiglotis
- T4a Tumor que invade laringe, músculos extrínsecos de lengua, pterigoideo medial, paladar duro, o mandíbula
- T4b Tumor que invade musculo pterigoideo lateral, placas pterigoideas, nasofaringe lateral, o base de cráneo o carótida.

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX Ganglios linfáticos regionales que no pueden evaluarse
- N0 No ganglios linfáticos regionales metastasico.
- N1 Metástasis a un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su mayor dimensión.
- N2 Metástasis a un solo ganglio linfático ipsilateral, mayor de 3 cm pero no más de 6 cm en su mayor dimensión, o múltiples ipsilaterales, no mayores de 6 cm en su mayor dimensión, o bilateral o contralateral, no mayor de 6 cm en su mayor dimensión
- N2a Metástasis a un solo ganglio ipsilateral mayor de 3 cm pero no más de 6 cm
- N2b Metástasis en múltiples ganglios ipsilateral, no mayores de 6 cm
- N2c Metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, no mayores de 6 cm
- N3 Metástasis a ganglios linfáticos mayores de 6 cm

Metástasis (M)

- M0 No metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia

Etapa Clínica anatómica

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

La presencia de metástasis ganglionares cervicales es el factor pronóstico más significativo en los pacientes con carcinoma de células epidermoides del tracto aerodigestivo superior. La tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con metástasis del cuello disminuye en función del número y del nivel de los nodos implicados, si la ruptura capsular está presente. Estos resultados confirman que el estado histológico de los ganglios linfáticos se correlaciona con el largo plazo de las tasas de supervivencia, y que el tratamiento del cuello es fundamental en el manejo de estos pacientes (31-33).

La identificación de predictores de respuesta al tratamiento y factores pronósticos es importante para la evaluación del riesgo de recurrencia del cáncer y el tratamiento planeado. Debido a los grandes estudios prospectivos que compararon la cirugía y la radioterapia, no se ha llevado a cabo el análisis retrospectivo de los factores pronósticos para la selección del tratamiento en pacientes nuevos con cáncer orofaríngeo. Uno de estos predictores es el tabaquismo (4,7,8,14-16)

La cirugía, con o sin radioterapia postoperatoria, es el tratamiento clásico de los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello. Especialmente el carcinoma epidermoide que, por lo general progresa con recidiva loco regional (33-40)

En los estadios precoces (T1-2, N0-1) del cáncer de orofaringe, se recomienda el tratamiento con radioterapia radical cuando concurren características de buen pronóstico (dosis total 70 Gy con fraccionamiento convencional, 2,0 Gy/d), asociando quimioterapia concomitante si existe afectación N1.

Otra opción menos recomendada por los peores resultados funcionales (sobre todo dificultades para la deglución) es la exégesis del tumor primario con o sin disección cervical uni o bilateral y radioterapia adyuvante (si afectación de un ganglio) o quimioradioterapia (si afectación ganglionar extracapsular, márgenes positivos y/o múltiples ganglios afectados) (35-40)

La radioterapia postoperatoria se administra a dosis ≥ 60 Gy (2,0 Gy/d) sobre el tumor primario y estaciones ganglionares de alto riesgo, y dosis ≥ 50 Gy (2,0 Gy/d) si bajo riesgo. El régimen de quimioterapia más ampliamente utilizado es cisplatino 100 mg/m²/21 días en 3 ciclos. La elección de cirugía o radioterapia dependerá de factores funcionales, y la cirugía puede también considerarse si enfermedad residual tras radioterapia o enfermedad recurrente.

La supervivencia a 5 años del cáncer de orofaringe en estadio precoz es del 50-70% (38-40)

Para la enfermedad localmente avanzada (T3- 4, N0-3) el tratamiento de elección es quimioradioterapia concomitante, que se prefiere a la segunda opción, que sería cirugía y después radioterapia \pm quimioterapia por los déficits funcionales de la cirugía (sobre todo alteraciones en la deglución), y, desde luego, nunca cirugía en tumores irresecables (por afectación de raíz de la lengua, de la región pterigoidea, de la pared faríngea o de los tejidos blandos del cuello, o presentan ganglios cervicales que están fijos a la arteria carotidea, a la mastoidea, base de cráneo o columna cervical) (41-43)

Si tras este tratamiento persiste enfermedad residual a nivel de tumor primario y/o cervical o se trataba de N2-3 al diagnóstico, se practicará cirugía de rescate y/o disección cervical. Recientemente, hemos conocido los resultados de un metaanálisis de 15 estudios que valora el papel de la radioterapia con fraccionamiento alterado frente al convencional en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (sobre todo de orofaringe y laringe), presentando un 74% estadios III-IV no metastásicos. Hay un beneficio significativo en supervivencia a favor de los fraccionamientos alterados (3,4% a 5 años; HR: 0,92; p = 0,003), siendo significativamente más alto para la radioterapia hiperfraccionada (8% a 5 años) respecto de acelerada; también en control loco regional (6,4% a 5 años; p < 0,0001) y más alto en menores de 50 años (HR: 0,78)³⁶. El beneficio con radioterapia hiperfraccionada también se observa si se asocia quimioterapia (39-41)

Respecto a la quimioterapia de inducción, parece que su efecto se produce por la reducción de metástasis a distancia, y sobre todo en pacientes N2-3 y tumores irresecables (16). En un metaanálisis este beneficio era del 5% en supervivencia a 5 años sólo para el esquema cisplatino y 5-fluorouracilo (PF) (p < 0,01). Las combinaciones de taxanos con PF como tratamiento de inducción a quimioradioterapia o radioterapia también han demostrado en cáncer de orofaringe ser superiores a PF en diversos estudios fase III. Si no se consigue respuesta con la inducción se indicaría cirugía y radioterapia con o sin quimioterapia (si factores adversos). Los pacientes con enfermedad voluminosa al diagnóstico (sobre todo N2-N3) o si existe enfermedad residual al finalizar el tratamiento, serán sometidos a intervención quirúrgica (44-47)

Estas terapias secuenciales se indican en pacientes con buenas condiciones físicas (PS 0-1, funciones orgánicas normales, etc.), y se encuentra pendiente de demostrar si esta estrategia es o no superior al

tratamiento estándar de quimio radio terapia y si permite de forma satisfactoria la preservación de órgano en estudios que están en marcha (estudio S0427 sólo para cáncer de orofaringe con el objetivo primero de preservación de órgano, estudio Paradigm, estudio Decide). Recientemente, hemos conocido los resultados de un estudio fase III en cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado (orofaringe, hipofaringe y laringe) de radioterapia con cetuximab, frente a radioterapia sola. Los resultados fueron favorables para la combinación, con un mejor control loco regional y supervivencia (mediana de 49 vs 29,3 meses; HR: 0,74), con tolerancia aceptable, y positivo en el análisis no planeado por subgrupos sólo para orofaringe y radioterapia hiperfraccionada. Sin embargo, por no ser el tratamiento de radioterapia el estándar en estos momentos, es preciso evaluar la actividad de esta estrategia comparándola con quimioradioterapia (estudio del grupo francés GORTEC) o asociándola a quimioterapia (con radioterapia acelerada en el estudio RTOG 405-22), contemplando también la posibilidad de administrar quimioterapia de inducción con o sin cetuximab (48-51)

En general, en cáncer de cabeza y cuello, tanto los fraccionamientos alterados como la quimioterapia concomitante a radioterapia no aportan beneficios respecto de la radioterapia convencional si la edad es superior a 70 años en varios metaanálisis, parcialmente condicionado por causas relacionadas con la edad (41).

La supervivencia global conseguida a 5 años en el cáncer de orofaringe localmente avanzado es del 25-30%. El tratamiento de la enfermedad recurrente locoregional o a distancia, o de la enfermedad diseminada al diagnóstico, difiere poco entre localizaciones. Una recaída o recidiva es, aquella situación en la que un paciente se ve afectado, durante el periodo de convalecencia de una enfermedad, nuevamente por los síntomas de la misma (47)

Recidivas locoregional son la causa más frecuente de fracaso en el tratamiento inicial de pacientes con carcinoma epidermoide, en particular en los casos avanzados en los que se hizo el diagnóstico demasiado tarde (35-39)

La recurrencia local es frecuente y ocurre en 40% al 50% de los pacientes tratados inicialmente con cirugía curativa intencionalmente, sobre todo en estadios clínicos avanzados de la enfermedad. Recurrencias pueden deberse a un fallo en la planificación inicial de la terapia, a la etapa clínica avanzada de presentación, en la medida de la participación de fenotipo molecular, o el comportamiento del tumor más agresivo. La mayoría de estos casos ocurren dentro de los primeros 24 meses de post-tratamiento de seguimiento (30-41)

Cirugía de rescate, incluso en posibles casos de este tipo de tratamiento, es objeto de controversia, la mayoría de los pacientes tienen una segunda recurrencia o persistencia de la enfermedad dentro de los seis meses de terapia de rescate. Los médicos deben tener en cuenta la morbilidad, y sobre todo un pronóstico desfavorable, la hora de elegir el tratamiento ideal. En ciertas situaciones, el tratamiento ideal puede ser paliativo, incluso si son lesiones potencialmente respetable 41-46,51-54)

La presentación clínica de la recidiva locoregional depende del sitio del tumor primario, los índices varían del 25% al 48%. Gilbert y Kagan, examinó un número de serie y demostró que los tumores del paladar blando y amigdalino tienden a recidivar localmente en una relación de frecuencia de 2:1 en comparación con recurrencias regionales. El sitio de recurrencia más frecuente de los tumores de la base de la lengua es la endolaringe, por extensión posterior del tumor. Los tumores de la pared posterior tienden a recidivar localmente después del tratamiento quirúrgico, en una proporción de 1:3 en comparación con las recurrencias regionales (52)

Modalidades de tratamiento de recidivas locoregional son la radioterapia sola o con quimioterapia. Se reserva para no resecables y / o en pacientes que no pueden someterse a cirugía. Radioterapia de rescate depende de las limitaciones técnicas relativas a las dosis antes de la irradiación y la toxicidad de la quimioterapia, como la insuficiencia renal y la supresión medular (53).

Para todos los estadios y sitios combinados, aproximadamente el 83% de los pacientes sobrevive al menos un año después del diagnóstico. La tasa de supervivencia relativa global a cinco años (porcentaje de personas que sobrevive al menos cinco años una vez detectado el cáncer, excluidos aquellos que mueren por otras enfermedades) de personas con cáncer oral y orofaríngeo es del 61%, y la tasa de supervivencia relativa a diez años es del 50%. Sin embargo, las tasas de supervivencia para el cáncer oral y orofaríngeo varían enormemente, dependiendo de la localización original y la extensión de la enfermedad (54).

3. Objetivos

3.1. OBJETIVO GENERAL: Conocer la frecuencia de recidivas de tumores de orofaringe post-tratamiento oncológico en la población atendida en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE de 1990 al 2011.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Conocer el tipo histológico, los sitios anatómicos de recidivas, los factores de riesgo asociado a los tumores de orofaringe.
- b) Conocer el porcentaje de casos diagnosticados por etapas clínicas.
- c) Conocer el tipo de tratamiento oncológico aplicado a pacientes con tumores orofaríngeos y su relación con la recidiva.

4. Diseño del estudio

Estudio transversal, observacional, descriptivo, retrolectivo.

5. Metodología

5.1. Universo y muestra:

Se incluyeron a todos los pacientes con tumores de orofaringe atendidos en el servicio de Oncología Quirúrgica del CMN 20 de Noviembre en el periodo comprendido de 1990 a 2011.

5.2. Unidades de observación:

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que reunieron los criterios de selección. Se registraron las siguientes variables: Edad, sexo, localización del tumor, tipo histológico del tumor, tipo de tratamiento, mortalidad, tiempo de sobrevida, tiempo y localización de recidiva, tabaquismo y alcoholismo.

5.3. Criterios de Selección.

5.3.1. Criterios de inclusión:

Pacientes de cualquier edad, hombres y mujeres con diagnóstico de cáncer de orofaringe.

5.3.2. Criterios de exclusión:

Pacientes con tumores secundarios de orofaringe (primario de otro sitio con metástasis a orofaringe).

5.3.3. Criterios de eliminación:

Expediente clínico incompleto.

5.4. Variables:

- a) Edad: periodo de tiempo de vida en años.
- b) Sexo: Rasgos genéticos que dan por resultado la especialización de organismos en variedades femenino y masculino.

- c) Tumor primario: Aumento de volumen de tejido localizado entre el plano de la superficie superior del paladar blando a la superficie superior del hueso hioides que comprende la base de lengua, la superficie inferior del paladar blando y la úvula, los pilares amigdalinos anterior y posterior, los surcos glosamigdalinos, las amígdalas faríngeas, la pared lateral y posterior de la faringe.
- d) Diagnóstico histológico: definido por el Servicio de Anatomía Patológica de este Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- e) Tratamiento: es el conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas. (Nominal cirugía/ quimioterapia/ radioterapia/ combinada)
- f) Recidiva: Es la reaparición de una enfermedad algún tiempo después de padecida y esta puede ser local, regional y a distancia. (Nominal dicotómica presente/ausente)
- g) Alcoholismo: uso o abuso habitual de bebidas alcohólicas. Se considerará como positivo cuando consuma bebidas alcohólicas más de 3 veces por semana hasta llegar a la embriaguez. (Nominal positivo y negativo)
- h) Tabaquismo: uso o abuso habitual del tabaco, se considerará positivo con un consumo mayor de 3 cigarrillos al día. (Nominal positivo/ negativo)

5.5. Método de Recolección de información:

El reclutamiento de pacientes con tumores de orofaringe se obtuvieron de la Bitácora de registro de pacientes atendidos en el Servicio de Oncología y la información del Sistema SIAH para el Expediente Electrónico del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

6. Análisis Estadístico:

Análisis estadístico se hizo mediante el programa SPSS versión 18.0, la información obtenida se resume en texto y gráficas.

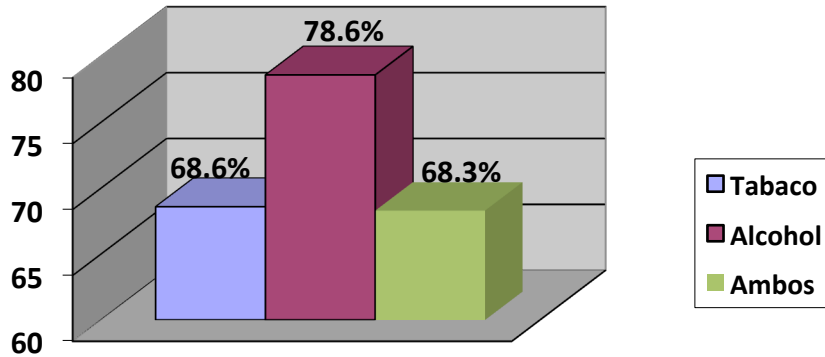
Se realizó análisis no paramétrico de Kolmogorov-Smirnov Z el cual mostro distribución normal, en todas las variables cuantitativas.

7. Resultados:

En el análisis inicial encontramos un total de 46 hombres (65.7%), 24 mujeres (34.3%). La media de edad fue de 60.5 años con una desviación estándar de 13.1 y un mínimo de 27 y máximo de 85 años.

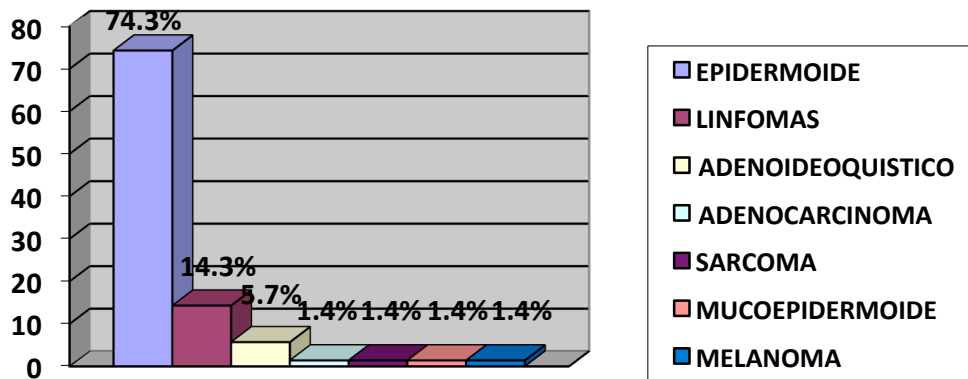
Del total de pacientes, 48 (68.6%) fueron fumadores y 55 pacientes (78.6%) consumían alcohol de manera frecuente. Ver gráfica 1.

Gráfica 1: Distribución de factores de riesgo.

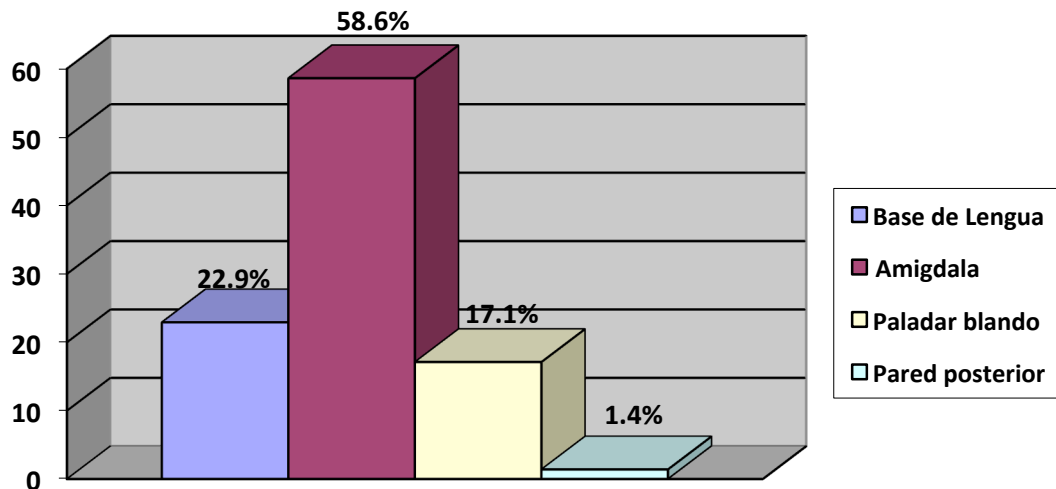


La distribución por tipo histológico fue de la siguiente manera: carcinoma epidermoide 52 pacientes (74.3%), linfomas no hodgkin 10 pacientes (14.3%), carcinoma adenoideoquístico 4 (5.7%), y para los adenocarcinomas, sarcomas, carcinomas mucoepidermoides y melanomas hubo un paciente respectivamente (1.4% cada uno). Ver gráfica 2.

Gráfica 2: Distribución por Histología



Por subsitios anatómicos de orofaringe: Base de lengua fueron 16 pacientes (22.9%), amígdala 41 pacientes (58.6%), paladar blando 12 pacientes (17.1%), pared posterior solo uno (1.4%). Ver gráfica 3.

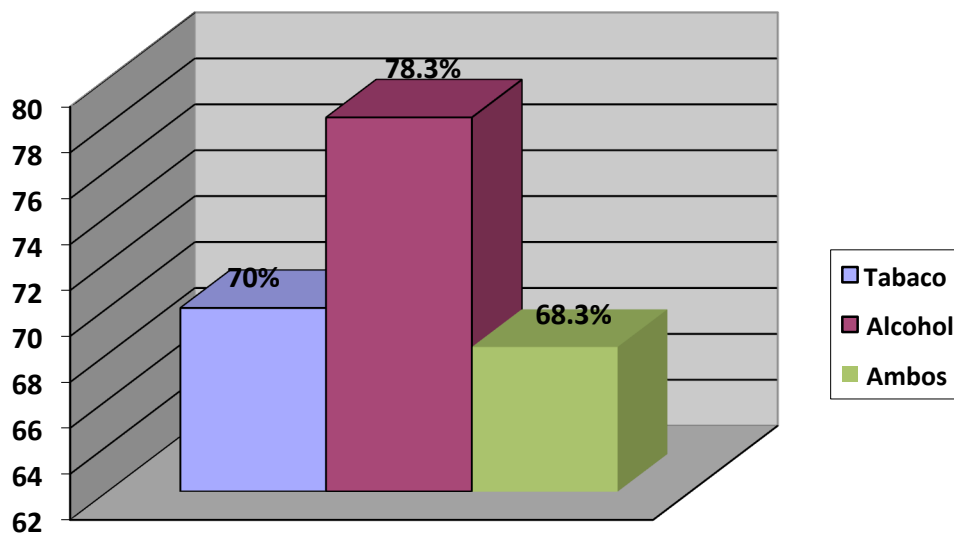


Gráfica 3: Distribución por subsitios de la orofaringe

Tras excluir a los linfomas un segundo análisis mostró los siguientes resultados:

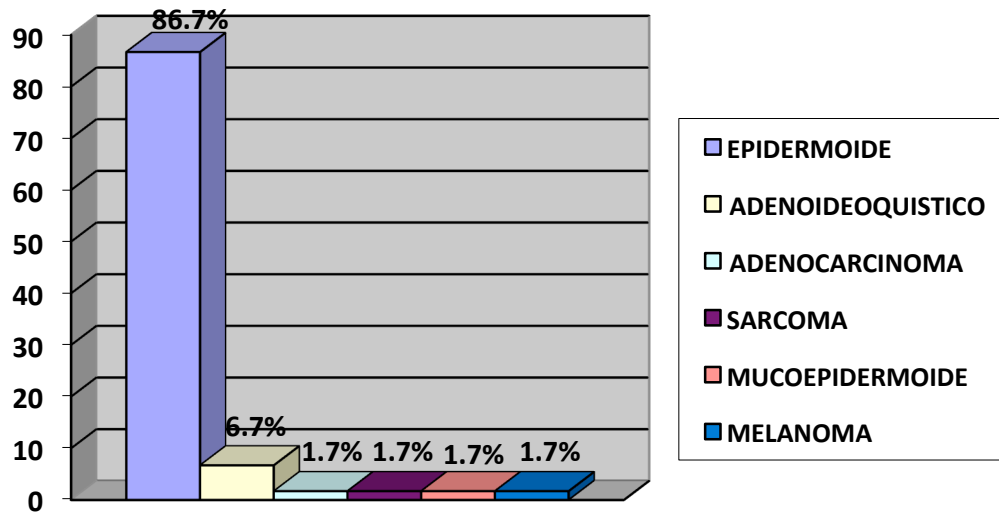
Un total de 41 hombres (68.3%), 19 mujeres (31.7%). La media de edad fue de 60.4 años con una desviación estándar de 12.7 y un mínimo de 27 y máximo de 85 años.

Del total, 42 pacientes (70%) fueron fumadores y 47 pacientes (78.3%) consumían alcohol de manera frecuente, y el 68.3% consumían ambos. Ver gráfica 4.



Gráfica 4: Distribución de factores de riesgo.

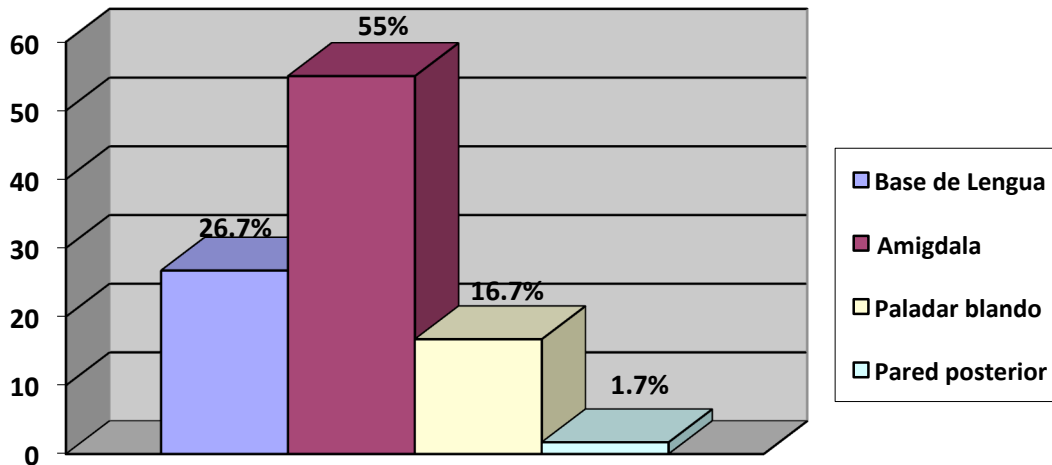
La distribución por tipo histológico se distribuyó de la siguiente manera: carcinoma epidermoide 52 pacientes (86.7%), Carcinoma adenoideoquístico 4 (6.7%), y para los adenocarcinomas, sarcomas, carcinomas mucoepidermoides y melanomas hubo un paciente respectivamente (1.7% cada uno). Ver gráfica 5.



Gráfica 5: Distribución por tipo histológico

Por subsitios anatómicos de la orofaringe: Base de lengua fueron 16 pacientes (26.7%), amígdala 33 pacientes (55%), paladar blando 10 pacientes (16.7%), pared posterior solo uno (1.7%). Ver gráfica 6.

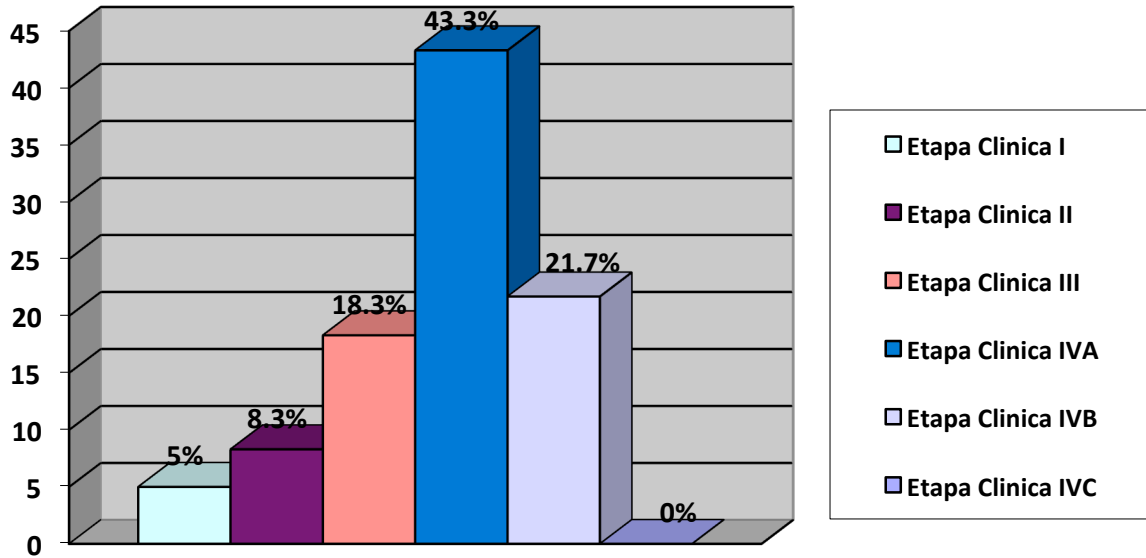
Gráfica 6: Distribución por subsitios anatómicos



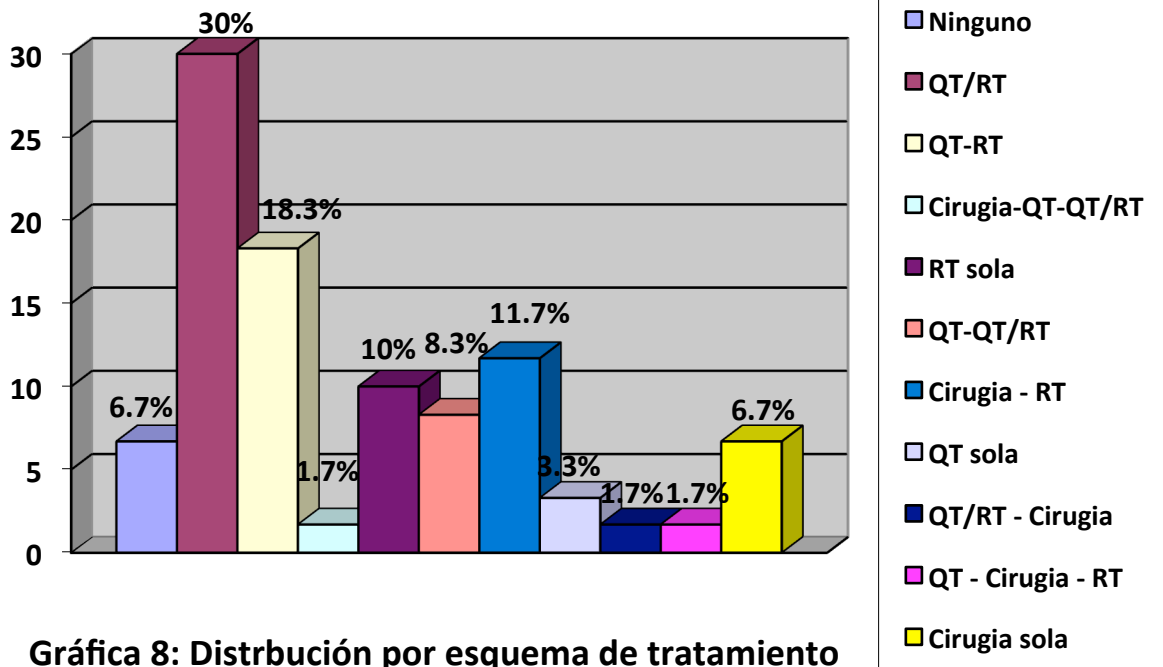
La etapa clínica se distribuyó de la siguiente forma; etapa clínica I, 3 pacientes (5%), etapa clínica II, 5(8.3%), etapa clínica III, 11(18.3%), etapa clínica IVA, 26 pacientes (43.3%), etapa clínica IVB, 13(21.7%). Cabe mencionar que los pacientes con diagnóstico de

sarcoma y melanoma, no se incluyeron en este análisis dado que su estadificación es diferente. Ver gráfico 7.

Gráfica 7: Distribución por etapas clínicas



El tratamiento que se administro, fue de la siguiente manera: 4 pacientes no recibieron tratamiento (6.7%), quimioterapia con radioterapia en concomitancia fueron 18 pacientes (30%), quimioterapia de inducción seguido de radioterapia fueron 11 pacientes (18.3%), cirugía de manera inicial seguido de quimioterapia de inducción y después quimioterapia con radioterapia concomitante fue 1 paciente (1.7%), solo radioterapia fueron 6(10%), quimioterapia de inducción seguido de quimioterapia concomitante con radioterapia 5 (8.3%), cirugía seguido de radioterapia 7 (11.7), quimioterapia sola 2 (3.3%), quimio radioterapia concomitante seguida de cirugía 1 (1.7%), quimioterapia Neoadyuvante seguido de cirugía y radioterapia de consolidación 1 (1.7%), cirugía sola 4 (6.7%). Ver gráfica 8.

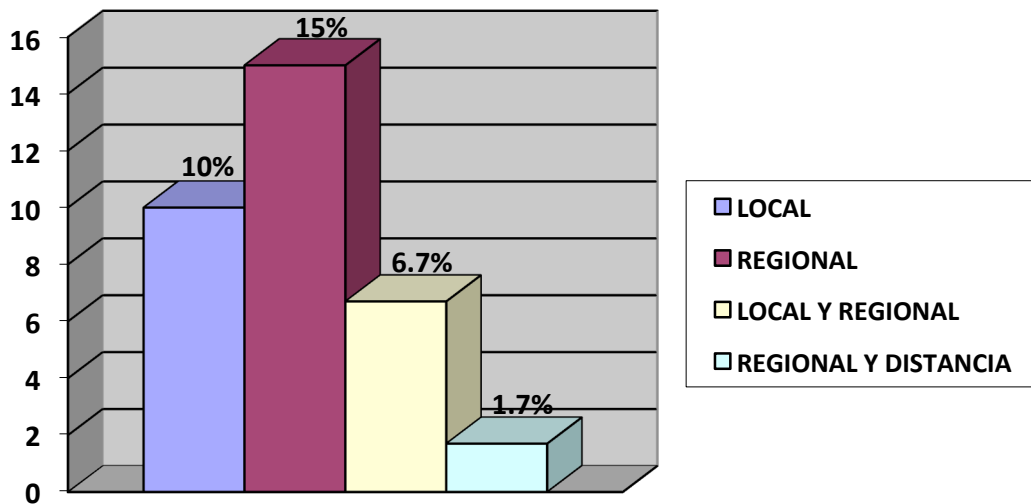


Gráfica 8: Distribución por esquema de tratamiento

Se operaron en total 12 pacientes (en diferentes modalidades), y de estos, solo a 4 (6.7%) se realizó disección de cuello.

Hubo control de la enfermedad con el tratamiento referido anteriormente en 40 pacientes (66.7%).

Se presentó recaída en el 33.3 % de los pacientes, y de ellos el sitio de recaída fueron los siguientes: local 6 (10%), regional 9 (15%), local y regional 4 (6.7%), regional y a distancia 1 (1.7%). Ver gráfica 9.



Gráfica 9: Distribución por tipo de recaída

Tabla 2: Relación del paciente según su etapa clínica.

EC	ESTADO DEL PACIENTE					TOTAL	r	p
	MUERTO		VIVO		PERDIDO			
	C/AT	S/AT	C/AT	S/AT				
I	0	0	0	3	0	3		
II	0	0	0	5	0	5	0.12	0.81
III	0	0	0	6	6	12		
IVA	8	0	4	6	8	26	0.48	0.06
IVB	2	1	3	4	2	12		
IVC	0	0	0	0	0	0		
S Y M	1	0	0	1	0	2		
TOTAL	11	1	7	25	16	60		

AT: Actividad tumoral.
 S: Sarcoma
 M: Melanoma
 EC: Etapa Clínica

La incidencia global anual observada en los pacientes derechohabientes del ISSSTE atendidos en el servicio de Oncología Quirúrgica del CMN 20 de Noviembre fue de 0.22% o una tasa anual de 2.2 casos /1000 pacientes atendidos.

El tratamiento de la recaída fue quimioterapia en 6 (10%), cirugía en 3 (5%), radioterapia en 2 (3.3%), cirugía y quimioterapia 2 (3.3%), quimio y radioterapia concomitante 1 (1.7%), vigilancia (por no encontrarse en condiciones de recibir ningún tratamiento) 3 (5%), un paciente (1.7%) falleció tras diagnosticar la recaída y hubo 2 pérdidas del seguimiento (3.3%). De los pacientes que recibieron tratamiento por recaída, solo se controlaron 5 (8.3%).

Se encontró asociación baja ($r = 0.35$) con un valor p a dos colas de 0.046 entre etapa clínica y recaída. No se encontró asociación entre edad ($r = 0.10$ $p < 0.80$), tamaño tumoral ($r = 20$ $p < 0.54$), tabaquismo ($r = 12$ $p < 0.34$), tipo histológico ($r = 21$ $p < 0.45$), ni sitio anatómico ($r = 27$ $p < 0.78$) con la recaída. No hubo significancia estadística para los subtipos histológicos con respecto a la recaída con el valor p a dos colas de 0.548. Ver tabla 1.

Tabla 1: Distribución de recaída según tipo histológico.

HISTOLOGIA	RECAIDA		TOTAL	r	p
	NO	SI			
EPIDERMOIDE	35	17	52	0.23	0.78
ADENOIDEOQUISTICO	2	2	4	0.16	0.50
ADENOCARCINOMA	1	0	1	0.01	0.90
SARCOMA	0	1	1	0.01	0.90
MUCOEPIDERMOIDE	1	0	1	0.01	0.90
MELANOMA	1	0	1	0.01	0.90
TOTAL	40	20	60		

Hubo asociación con significancia limítrofe de la mortalidad con la etapa clínica ($r = 0.48$ $p 0.06$). 50 pacientes están entre las etapas III y IV, de los cuales 11 murieron con actividad tumoral y solo uno falleció sin enfermedad. Y de los que permanecen vivos, 7 de 32 están con datos de actividad tumoral y 25 viven sin enfermedad. 16 pacientes se perdieron durante el seguimiento, esto puede hacer suponer que se han perdido debido a defunción. Ver tabla 2.

8. Discusión:

El cáncer de orofaringe es una causa de mortalidad poco frecuente, informándose en la literatura médica una incidencia de 0.6 %. En este estudio observamos una incidencia menor de 0.22% a una tasa anual de 2.2 casos /1000 pacientes atendidos en el servicio de Oncología Quirúrgica. En los casos atendidos en nuestra institución el porcentaje de recaída es de un tercio de los pacientes (33%) posiblemente debido a que la mayoría se presentan a recibir atención médica hasta que se encuentran en estadios avanzados. En este sentido se observó una relación significativamente limítrofe.

Al igual que lo observados en otros estudios, el sexo masculino es el más frecuentemente afectado con una relación en nuestros hallazgos de 2:1 Hombre: mujer. Se han identificado al alcoholismo y tabaquismo como factores de riesgo hasta en 90% de los casos relacionados con esta patología. Sin embargo, nosotros no encontramos una asociación significativa ni importante entre el tabaquismo y el alcoholismo, a pesar de que 68.3% de los pacientes incluidos en el estudio fumaban y consumían alcohol en forma rutinaria y 78.6% solo consumían alcohol.

Nuestros hallazgos se relacionan más con la tendencia mundial en donde los factores de riesgo mencionados ya no se relacionan con la aparición de cáncer orofaríngeo, y posiblemente existen otras causales relacionadas con la enfermedad como la presencia de infecciones por el Virus del papiloma Humano.

El carcinoma epidermoide, es el tipo histológico más frecuentemente reportado y nuestros hallazgos resultaron similares (86.7%), posiblemente debido a que frecuentemente existen lesiones pre-malignas (Leucoplaquia, Eritroplaquia e Hiperplasia verrugosa) las cuales culminan en la mayoría de los pacientes en lesiones invasoras que a la postre desarrollan este tipo de cáncer

Al igual que en Norteamérica y el resto del mundo, el subsitio más frecuente de presentación es la amígdala y en nuestros casos (55%) atendidos en este hospital igualmente fue el más frecuente, seguido de base de lengua, paladar blando y pared posterior en segundo, tercer y cuarto lugar en frecuencia, respectivamente. Esto también puede estar relacionado con el número de pacientes infectados con el virus del papiloma humano como principal factor de riesgo en este sitio anatómico.

En todo el mundo, como en este hospital, las etapas clínicas de presentación más frecuentes fueron las avanzadas en el 61.6% de los casos, lo que invita a que se incluyan en los programas de escrutinio la exploración de la orofaringe como parte de la rutina en la exploración física por cualquier razón y, en particular, cuando se examina a personas fumadoras pues el diagnóstico temprano abate la mortalidad.

Debido a que la mayoría de los pacientes se presentan en estadios avanzados de la enfermedad, solo a 6.7% de pacientes se les pudo ofrecer manejo quirúrgico inicial y el resto requirieron otro tipo de tratamiento (Farmacológico y radioterapia) lo que contribuye

siempre en una menor calidad de vida y menor sobrevida, aunque los alcances del presente estudio no contemplaron este tipo de evaluación.

Considerando lo anterior, es de esperarse, que la mayor parte de éstos casos, a pesar del tratamiento adecuado, cursen con mayor recidiva, aunque en nuestra experiencia se lograron alcanzar porcentajes de respuesta hasta del 66.7%. Es decir, que en nuestro hospital, la incidencia de recaída de los tumores de orofaringe es de un 33.3%; algo similar a lo que ocurre en el resto del mundo.

Dentro de las recaídas, la de de tipo regional fue la mas frecuente en el 15%, usando quimioterapia como principal tratamiento adyuvante, logrando un control de la enfermedad en 5 pacientes (8.3%).

Los resultados obtenidos en éste estudio no difieren de los reportados a nivel mundial, y la variable principal encontrada fue Etapa Clínica Avanzada, siendo una circunstancia que puede ser modificada con un sistema adecuado de tamizaje, aunque no existen en el mundo programas efectivos para el tamizaje de éste tipo de patología, por lo tanto, es conveniente considerar crear un programa efectivo que lleve a la mejora del impacto en el control de la enfermedad y por ende en la sobrevida.

Recordando que el cáncer ya ocupa la segunda causa de muerte en México, creemos que tenemos la obligación de mejorar el sistema de atención de los pacientes en todos los aspectos creando pruebas de tamizaje y de detección temprana del cáncer en general sin importar el sitio en el que este se encuentre.

9. Conclusiones.

- Un tercio de los casos atendidos en el servicio de Oncología Quirúrgica presentaron recidiva principalmente regional en cuello.
- La mayoría de los casos atendidos fueron atendidos en etapas avanzadas de la enfermedad.
- La etapa clínica tiene baja asociación con mortalidad con significancia limítrofe

10. Bibliografía

1. Erosa G. Oral cavity and oropharynx. In: Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed. St. Louis, Mo: Mosby, 1996, pp 223-55.
2. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer*. 2005;114(5):806-816.
3. Gallegos-Hernández. Factores pronóstico en cáncer de orofaringe. *Cir Ciruj* 2003; 71: 275-278
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. *Cancer statistics, 2007*. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):43-66.
5. Ferlay J, Shin H, Bray F. Estimating the world cancer burden for cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer*. 2010;115(12):2893-917 2001.
6. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2004*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2004. Last accessed October 13, 2010.
7. Mendenhall W, Werning J, Pfister D. Treatment of head and neck cancers. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Vols. 1 & 2. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp 809-77.
8. Kowalski LP, Agra GMI, Carvalho AL, Ulbrich FS, Carvalho OD, Magrin J. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2006;107-13.
9. Guggenheimer J, Verbin RS, Johnson JT, Horkowitz CA, Myers EN. Factors delaying the diagnosis of oral and oropharyngeal carcinomas. *Cancer*. 1989;64:932-935.
10. Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin*. 1995;45:328-351.
11. Mork J, Lie AK, Glatte E. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 344 (15): 1125-31, 2001.
12. Gillison ML, Koch WM, Capone RB. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 92 (9): 709-20, 2000.
13. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 356 (19): 1944-56, 2007.
14. Do KA, Johnson MM, Doherty DA. Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: joint effects of smoking and alcohol (United States). *Cancer Causes Control* 14 (2): 131-8, 2003.
15. Khuri FR, Kim ES, Lee JJ. The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on second primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10 (8): 823-9, 2001.
16. Day GL, Blot WJ, Shore RE. Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *J Natl Cancer Inst* 86 (2): 131-7, 1994.
17. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 46 (4): 518-39, 1978.
18. Scheifele C. Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol* 39 (6): 619-25, 2003.
19. Shafer WG, Waldron CA: Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 36 (3): 1021-8, 1975.
20. Carvalho AL, Magrin J, Kowalski LP. Sites of recurrence in oral and oropharyngeal cancers according to the treatment approach. *Oral Dis*. 2003;9(3):112-118.
21. Ruff T, Lenis A, Skinner OD. Carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Surg Clin North Am*. 1986;66:659-671.
22. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:1890-1900.
23. Ephros H, Lederman DA. Reducing morbidity and mortality from oral and oropharyngeal cancer. *Alpha Omegan*. 2002;95(2):19-24.
24. Gilbert H, Kagan AR. Recurrence patterns in squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx. *J Surg Oncol* 1974;5(6):357-80.
25. Stell PM. Time to recurrence of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1991;13:277-81.
26. Licitra L, Bernier J, Grandi C. Cancer of the oropharynx. *Crit Rev Oncol Hematol* 41 (1): 107-22, 2002.
27. Neville BW, Day TA: Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 52 (4): 195-215, 2002 Jul
28. Smith F. Pharynx (including base of tongue, soft palate and uvula). In: American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 31-46.

29. Lavertu P, Adelstein DJ, Saxton JP. Agressive concurrente chemoradiotherapy for squamous cell head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:142-48.
30. Ng SH, Yen TC, Chang JT. Prospective study of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol* 24 (27): 4371-6, 2006.
31. Forastiere A, Koch W, Trotti A. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 345 (26): 1890-900, 2001.
32. Shah J. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg.* 1990;160:405-409.
33. Spiro RH, Alfonso AE, Farr KW, Strong EW. Cervical node metastasis from epidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Am J Surg.* 1974;128:562-567.
34. Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG. The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck. *Cancer.* 2001;91:2077-2083.
35. Snow GB, van den Brekel MWM, Leemans CR, Patel P. Surgical management of cervical lymph nodes in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Recent Results Cancer Res.* 1994;134:43-55.
36. Ha PK, Califano JA: The molecular biology of mucosal field cancerization of the head and neck. *Crit Rev Oral Biol Med* 14 (5): 363-9, 2003.
37. Lindberg R: Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 29 (6): 1446-9, 1972.
38. Brennan JA, Mao L, Hruban RH. Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 332 (7): 429-35, 1995.
39. Adelstein DJ: Oropharyngeal cancer: the role of chemotherapy. *Curr Treat Options Oncol* 4 (1): 3-13, 2003.
40. Forastiere AA, Trotti A: Radiotherapy and concurrent chemotherapy: a strategy that improves locoregional control and survival in oropharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 91 (24): 2065-6, 1999.
41. Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. *Head Neck* 19 (7): 567-75, 1997.
42. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 16 (4): 1318-24, 1998.
43. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 338 (25): 1798-804, 1998.
44. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. *Am J Pathol* 161 (3): 1051-60, 2002.
45. Denis F, Garaud P, Bardet E. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 22 (1): 69-76, 2004.
46. Staar S, Rudat V, Stuetzer H. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 (5): 1161-71, 2001.
47. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. Analysis of treatment results for base of tongue cancer. *Laryngoscope* 113 (7): 1252-61, 2003.
48. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ. Definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the base of tongue. *Am J Clin Oncol* 29 (1): 32-9, 2006.
49. Galati LT, Myers EN, Johnson JT: Primary surgery as treatment for early squamous cell carcinoma of the tonsil. *Head Neck* 22 (3): 294-6, 2000.
50. Weber RS, Peters LJ, Wolf P. Squamous cell carcinoma of the soft palate, uvula, and anterior faucial pillar. *Otolaryngol Head Neck Surg* 99 (1): 16-23, 1988.
51. Hull MC, Morris CG, Tannehill SP. Definitive radiotherapy alone or combined with a planned neck dissection for squamous cell carcinoma of the pharyngeal wall. *Cancer* 98 (10): 2224-31, 2003.
52. Ho PS, Ko YC, Yang YH. The incidence of oropharyngeal cancer in Taiwan: an endemic betel quid chewing area. *J Oral Pathol Med* 31 (4): 213-9, 2002.
53. Hu KS, Harrison LB, Culliney B. Cancer of the oropharynx. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, ed. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. 2nd ed. Philadelphia Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 306-51.
54. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W: Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 6 (5): 963-8, 1953.
55. León X, Quer M, Diez S. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 21 (3): 204-10, 1999.