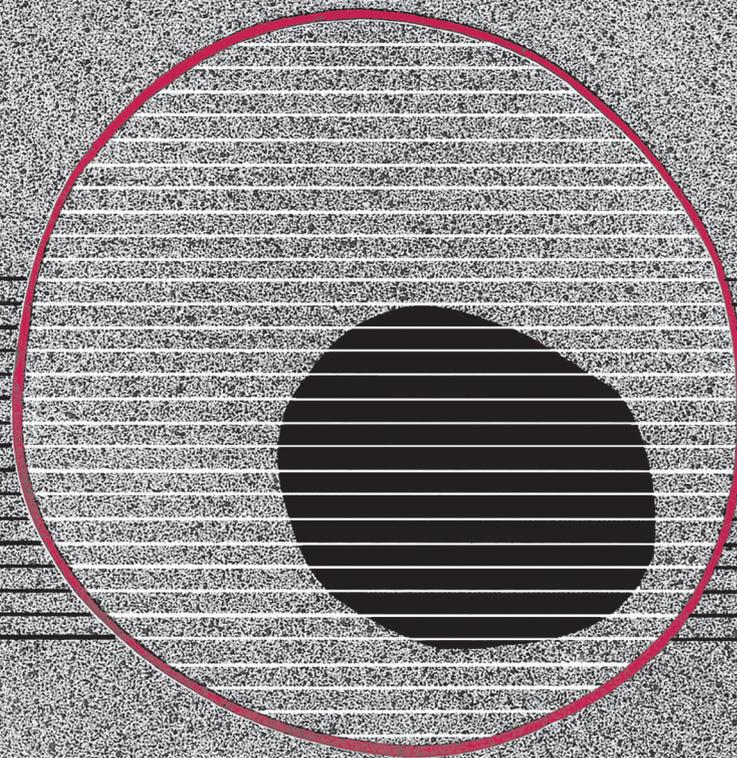


revisiones en

CÁNCER

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO (II)

VOL. 30, NÚM. 4, 2016



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 30

NÚM. 4

Historia natural y estadificación del cáncer de cabeza y cuello M. C. Guillén Sacoto, E. del Barco Morillo	149
Epidemiología del virus del papiloma humano y el cáncer de cabeza y cuello B. Pérez-Gómez, N. Aragonés	155
Estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello. Papel de la cirugía M. C. Iglesias Moreno, M. A. López Salcedo, M. Gómez Serrano, J. Gimeno Hernández, J. M. Roan Roan, J. Poch Broto	168
Papel de la radioterapia en los estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello J. Gómez-Millán, M. ^a D. Toledo, R. Ordóñez, I. Zapata, J. A. Medina	174
Carcinoma de <i>cavum</i> A. A. Díaz Gavela, E. del Cerro Peñalver	182
Cáncer de tiroides J. Martínez Trufero, I. Pajares Bernad	195
Evaluación de la calidad de vida de los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello J. Herce López, Á. Rollón Mayordomo, P. Infante Cossío	209

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 30

No. 4

Natural history and staging of head and neck cancer M. C. Guillén Sacoto, E. del Barco Morillo	149
Human papiloma virus epidemiology and head and neck cancer B. Pérez-Gómez, N. Aragónés	155
The role of surgery in the initial stages of head and neck cancer M. C. Iglesias Moreno, M. A. López Salcedo, M. Gómez Serrano, J. Gimeno Hernández, J. M. Roan Roan, J. Poch Broto	168
Role of radiotherapy in the early stages of head and neck cancer J. Gómez-Millán, M. ^a D. Toledo, R. Ordóñez, I. Zapata, J. A. Medina	174
Nasopharyngeal cancer A. A. Díaz Gavela, E. del Cerro Peñalver	182
Thyroid cancer J. Martínez Trufero, I. Pajares Bernad	195
Assessment of quality of life on head and neck cancer survivors J. Herce López, Á. Rollón Mayordomo, P. Infante Cossío	209

Historia natural y estadificación del cáncer de cabeza y cuello

M.C. GUILLÉN SACOTO, E. DEL BARCO MORILLO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca. IBSAL. Salamanca

RESUMEN

Los carcinomas de cabeza y cuello (CCC) representan el sexto tipo de cáncer más frecuente a escala mundial. Engloban un grupo heterogéneo de neoplasias que comparten una serie de elementos epidemiológicos, anatomopatológicos y moleculares. El 90% de los tumores son de tipo escamoso y en la mayoría de los casos se encuentran relacionados con el consumo de tabaco y alcohol.

Aunque tradicionalmente se consideraban una entidad única, el estudio del genoma del cáncer entre otros estudios sobre la carcinogénesis tumoral ha permitido diferenciar distintos subgrupos de neoplasias que varían en su etiología, biología molecular, historia natural y pronóstico. El reconocimiento de los tumores asociados al virus del papiloma humano, como una entidad diferente a los tumores asociados al tabaco y alcohol, supone un cambio trascendental en este sentido.

Para la estadificación en el CCC se emplea la clasificación TNM de la séptima edición de la AJCC (American Joint Committee on Cancer).

PALABRAS CLAVE: Carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Biología molecular. Virus del papiloma humano. Historia natural. Estadificación.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) constituye la sexta neoplasia más frecuente a escala mundial. En Europa se estimaron 250.000 nuevos casos y 62.500 muertes en 2012 (1). Solo en Estados Unidos se calculan 62.000 nuevos casos y 13.000 muertes anualmente (2). El CCC engloba un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan en la vía aero-digestiva superior (VADS). Esta incluye: senos paranasales y cavidad nasal, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe, cavidad oral, labio y glándulas salivares; ganglios regionales asociados, teji-

ABSTRACT

Head and neck carcinomas (HNC) represent the sixth most common cancer worldwide. They encompass a heterogeneous group of neoplasms that share epidemiological, anatomopathological and molecular features. 90% of the tumors are squamous cell carcinomas and in most cases are related to the consumption of tobacco and alcohol.

Although traditionally considered a single entity, the study of the cancer genome and other tumor carcinogenesis studies allowed us to distinguish different subsets of tumors that vary in their etiology, molecular biology, natural history and prognosis. Recognition of human papillomavirus (HPV) associated tumors as a separate entity from those associated to tobacco and alcohol represents a major change in this regard.

For HNC staging, the standard TNM classification of the AJCC (American Joint Committee on Cancer), seventh edition, should be used.

KEY WORDS: *Head and neck squamous cell carcinoma. Molecular biology. Human papillomavirus. Natural history. Staging.*

dos blandos y hueso. Se excluyen de esta definición las neoplasias cutáneas, del sistema nervioso y tiroides.

Aproximadamente el 90% de los CCC son carcinomas epidermoides o alguna de sus variantes (linfopitelioma, carcinoma verrucoso o carcinoma indiferenciado). Generalmente, los tumores de labio y cavidad oral suelen ser bien diferenciados, mientras que los de localizaciones posteriores suelen ser más indiferenciados. En las glándulas salivares, fundamentalmente en la parótida, se presentan habitualmente otros tipos histológicos como pueden ser carcinoma mucoepidermoide, adenoma pleomórfico y adenocarcinoma.

En los tumores de nasofaringe es frecuente la presencia de tumores de estirpe linfoepitelial (linfoepitelioma o carcinoma indiferenciado) y menos frecuentemente linfomas. Finalmente, aunque mucho más raros, se encuentran los sarcomas, que suelen localizarse en el seno maxilar y mandíbula (3).

HISTORIA NATURAL

El carcinoma epidermoide es una etapa final de un proceso de múltiples pasos evolutivos desde una mucosa con histología normal, hiperplasia, displasia leve, displasia moderada, displasia severa, carcinoma *in situ*, hasta el carcinoma invasor.

La displasia se reconoce como la lesión precursora del carcinoma escamoso; se caracteriza por una pérdida progresiva de la maduración citoplasmática de las células mientras avanzan de las capas más basales hacia la superficie mucosa, abundantes mitosis y nucléolos prominentes. La clasificación patológica de la severidad de la displasia de la OMS (Organización Mundial de la Salud) es (4):

- *Displasia leve*: alteraciones estructurales y citológicas en el tercio inferior del epitelio.
- *Displasia moderada*: afectación hasta el tercio medio del epitelio
- *Displasia severa*: fenómenos displásicos hasta el tercio superior del epitelio.
- *Carcinoma in situ*: afectación de todo el espesor epitelial, sin evidencia de invasión. En la práctica clínica los términos displasia severa y carcinoma *in situ* se utilizan como sinónimos.
- *Carcinoma invasor*: cuando el tumor se extiende más allá de la capa basal epitelial.

CRECIMIENTO LOCAL

Los CCC crecen inicialmente por infiltración local y suele iniciarse en la mucosa, rara vez en la submucosa (ej.: suelo de la boca, nasofaringe) o intraductalmente (ej.: glándulas salivares). La invasión locorregional ósea y nerviosa es más tardía, mientras que el músculo puede afectarse de forma más precoz.

DISEMINACIÓN LINFÁTICA

La diseminación linfática es frecuente y se relaciona con el grado de diferenciación tumoral, el tamaño tumoral y la región anatómica en la que se localizan. Cada subtipo de CCC presenta patrones de diseminación linfática característicos de su localización. Así, en los tumores glóticos y de senos paranasales en los que existen escasos

linfáticos, la afectación ganglionar es más tardía que en los tumores de nasofaringe, donde la invasión ganglionar es frecuente y se desarrolla de forma precoz.

DISEMINACIÓN HEMÁTICA

La diseminación por vía hemática por lo general es más tardía (10-12% de casos). Es más frecuente cuando existe afectación locorregional muy avanzada. Por localizaciones, es más usual en el cáncer de nasofaringe e hipofaringe, mientras que es relativamente rara en tumores de la cavidad oral. El órgano con mayor frecuencia invadido a distancia es el pulmón, seguido del hueso e hígado.

CANCERIZACIÓN DE CAMPO

Las segundas neoplasias son la segunda causa de muerte en los pacientes con CCC (5,6). Los pacientes con CCC desarrollan frecuentemente neoplasias sincrónicas o metacrónicas en la VADS y, en ocasiones, presentan concomitantemente lesiones precursoras en el área. Este fenómeno se conoce como “cancerización de campo” y propone que los tumores primarios o secundarios se originan sobre un epitelio previamente modificado por la exposición prolongada a carcinógenos (7,8). El origen monoclonal de la enfermedad se sugiere por haberse demostrado que alrededor del tumor primario la mucosa sufre los mismos cambios genéticos (ej.: deleciones críticas en el cromosoma 9p21 y 3p21). Aunque existen controversias, la hipótesis indica que una sola célula transformada, sufre expansión clonal y origina distintas áreas independientes de tumores aparentemente diferentes (9,10).

PATOGÉNESIS DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

La patogénesis del CCC es multifactorial; sin embargo, se considera fundamentalmente relacionada a dos grandes factores de riesgo que difieren sustancialmente a nivel genético, molecular, epidemiológico y clínico.

CONSUMO DE TABACO Y ALCOHOL

El principal factor de riesgo para el desarrollo de CCC es el tabaquismo, se ha observado que los grandes fumadores tienen un riesgo de 5 a 25 veces superior que los no fumadores (11,12). De forma global, el consumo de tabaco y alcohol es responsable de casi el 75% de los cánceres de cavidad oral, oro e hipofaringe en individuos de raza blanca y de más del 80% en el caso de la raza negra. La asociación alcohol-tabaco es sinérgica en la génesis del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (13).

El riesgo asociado al consumo de alcohol parece especialmente dependiente del contenido en alcohol de la bebida. Sin embargo el mayor efecto cancerígeno es debido a la potenciación del efecto del tabaco. El metabolismo del etanol por la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH) conduce a la acumulación de acetaldehído, que es un carcinógeno establecido. Las diferencias en el metabolismo del etanol que resultan de polimorfismos en los genes que codifican esta enzima afectan el riesgo del cáncer entre consumidores de alcohol y podrían implicar distintos pronósticos (14,15).

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

La infección por el VPH es la enfermedad de transmisión sexual más común en Estados Unidos. La biología de estos virus se ha estudiado ampliamente y su vinculación con tumores malignos está bien establecida, específicamente al cáncer escamoso de la región ano-genital y al CCC (16). El aumento en la incidencia de CCC asociados a la infección del VPH ha modificado considerablemente su historia natural. En el CCC la infección por VPH está asociada principalmente al carcinoma escamoso de orofaringe (base de la lengua y amígdalas) y menos frecuentemente en otras localizaciones (17). A pesar de un descenso en el consumo de tabaco y alcohol, la incidencia del cáncer de orofaringe se ha incrementado en los últimos años. Inicialmente se consideraba que un 50% de los pacientes diagnosticados con cáncer de orofaringe eran VPH-positivos; sin embargo, estudios más recientes reportan tasas de hasta un 70-80% en los países desarrollados (18,19). Existen múltiples genotipos de VPH; pero, se ha identificado a los subtipos 16 y 18 como los más prevalentes y oncogénicos (20,21).

Adicionalmente es importante mencionar al virus Epstein-Barr (VEB) por su fuerte asociación etiológica en la patogénesis de carcinoma nasofaríngeo. Diversos trabajos han identificado ADN de VEB en la mucosa y la sangre periférica de los pacientes afectados. Las células de carcinoma nasofaríngeo expresan un subgrupo específico de proteínas latentes de VEB, incluyendo EBNA-1 y dos proteínas integrales de membrana, LMP-1 y LMP-2, junto con el fragmento BamHI-A del genoma VEB (22). Por otro lado, la presencia de ADN de VEB en sangre periférica constituye, además, un factor pronóstico independiente de supervivencia y desarrollo de enfermedad a distancia (23).

BIOLOGÍA MOLECULAR

La progresión histopatológica desde las lesiones premalignas hasta el carcinoma supone la acumulación progresiva de diversas alteraciones en genes que controlan la diferenciación, crecimiento y apoptosis. En la transformación carcinogénica del CCC se han identificado una

serie de anomalías recurrentes que incluyen mutaciones y deleciones cromosómicas, la inactivación de oncogenes y la desactivación de genes supresores de tumores.

Un estudio englobado en el proyecto del Atlas del Genoma del Cáncer (The Cancer Genome Atlas, TCGA), ha analizado los cambios en el conjunto completo de ADN de 279 CCC (24). La mayor parte de las muestras analizadas comparten ciertos reordenamientos y alteraciones que afectan a genes que codifican receptores de factores de crecimiento como EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) y moléculas de señalización implicadas en vías moleculares encargadas de controlar el crecimiento y la proliferación celular. Además de los rasgos comunes, también se identificaron características específicas en cada tipo, revelando diferencias importantes en los tumores asociados con el virus del papiloma humano y aquellos relacionados con el tabaco.

La presencia del VPH se detectó en un 65% de los tumores orofaríngeos, frente al 6% en los demás. En los tumores asociados al VPH prevalecen las mutaciones activadoras en el gen *PIK3CA*, la pérdida del gen *TRAF3* y la amplificación del gen regulador del ciclo celular *E2F1*. Por otro lado, en los tumores VPH-negativos, se encontró de manera predominante mutaciones en *EGFR*, en los genes supresores de tumores *TP53* y *CDKN2A*, y en los oncogenes *CCND1* y *MYC*.

Algunas alteraciones genéticas de importancia incluyen también la pérdida de heterocigosidad de ciertos cromosomas que contienen oncogenes y genes supresores tumorales, entre ellos se encuentran: 9p21 (*CDKN2A*), 9p34 (*NOTCH1*), 3q26 (*PIK3CA*), 11p15 (*HRAS*) y 17p13 (*TP53*) (25,26).

Las alteraciones genéticas parecen marcar distintas etapas de progresión del tumor, aunque la secuencia específica no haya sido identificada. La deleción 9p21 es la alteración más constante y precoz, presente hasta en el 70% de los CCC y es responsable de la mutación de *CDKN2A* (anteriormente TP16) (27). La pérdida en el cromosoma 17p, que ocurre hasta en el 60% de los tumores invasivos de cabeza y cuello, inactiva a *TP53*, un gen supresor tumoral implicado en el control del ciclo celular y apoptosis. Aunque el momento de la inactivación de p53 es controvertido, la mayoría de estudios sugieren que sucede en etapas tardías de la carcinogénesis. El consumo de tabaco y alcohol se asocian a una mayor frecuencia de mutaciones en *TP53* en los pacientes con CCC (24,26,28). La mayoría de los CCC evidencia *TP53* mutado y su presencia se asocia con peor pronóstico, tumores más agresivos y progresión de la enfermedad. En 2007, Poeta y cols. estudiaron prospectivamente la presencia de mutaciones en *TP53* en los tumores de 420 pacientes con CCC. El 53% de las muestras tuvieron mutaciones identificables en *TP53*, y su presencia se asoció con una diferencia significativa en supervivencia global (3,2 vs. 5,4 años; HR 1.4; IC 95%, 1,1-1,8; p = 0,009 (29). También se ha observado que los tumores

con *TP53* mutado tienen una peor respuesta a los tratamientos con quimio y radioterapia (30).

La ciclina D1 es uno de los puntos de control del ciclo celular y su alteración podría promocionar la proliferación celular, aumentando la inestabilidad genómica. En general, la amplificación o sobreexpresión de ciclina D1 se asocia con un peor pronóstico y se observa en un tercio de los enfermos con lesiones invasivas. Adicionalmente, genes supresores tumorales como *RBI* y *CDKN2A* son reguladores negativos de ciclina D1 y están generalmente inactivados en los CCC. Cuando el gen *RBI* se inactiva o muta favorece la progresión celular de forma sostenida y descontrolada (31).

Mutaciones en *CDKN2A* están presentes hasta en el 9% de los CCC, y están asociados a tumores más invasivos y en lesiones iniciales como la displasia o el carcinoma *in situ*. Algunos estudios han evidenciado que la inactivación de p16, el producto de *CDKN2A*, al igual que la sobreexpresión de ciclina D1 promueve la proliferación celular y se asocia con menor supervivencia, aumento de las recurrencias y mayor riesgo de diseminación linfática y hematogena. Alteraciones en la proteína p16 y Rb son más frecuentes en los tumores VPH-positivos (25,26).

Se ha identificado al gen *NOTCH-1* como el segundo gen más comúnmente mutado en el CCC, con una incidencia del 15% aproximadamente. Se cree que *NOTCH-1* interviene como un gen supresor tumoral en la regulación de la diferenciación celular (26). La proteína *NOTCH-1* es un receptor transmembrana que está estructuralmente dividido en dominios extracelulares e intracelulares. En el CCC la mayoría de las mutaciones de *NOTCH-1* son por pérdida de función y afectan el dominio intracelular del receptor o el sitio de unión al ligando EGF-like (32,33).

La vía Raf/MEK/ERK y PI3K: las mutaciones de los oncogenes RAS activan las vías Raf/MEK/ERK y PI3K, ambas implicadas en la proliferación, diferenciación y supervivencia celular. La incidencia real de mutaciones de RAS en el CCC es desconocida; pero, se ha observado la mutación de HRAS como la más frecuente (34). La activación anómala de *PI3K* en el CCC se observa en el 6-8% de los casos por una mutación en *PI3KCA* y por pérdida de PTEN en un 10% (26). Las mutaciones de *PI3KCA* y la inactivación de PTEN también se han observado en lesiones premalignas, lo que sugiere que se trata de una alteración genética precoz en la carcinogénesis del CCC.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) aparece sobreexpresado en más del 90% de los CCC y amplificado en un 30% de casos (35). Niveles altos de EGFR se asocian a una menor supervivencia global y libre de progresión (36,37). El empleo de fármacos anti-EGFR ha demostrado beneficio para pacientes con enfermedad localmente avanzada e inoperable en combinación con radioterapia y en la enfermedad metastásica en combinación con quimioterapia.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

Posterior a la infección, el genoma del VPH codifica secuencias de ADN para distintas proteínas asociadas con la regulación de genes virales y transformación celular, en gran parte responsables de la aparición y la persistencia del proceso maligno, tanto en el CCC como en los tumores ano-genitales. Las dos proteínas de VPH más importantes en la carcinogénesis son las oncoproteínas virales E6 y E7 a través de las interacciones con el gen supresor tumoral *TP53* y retinoblastoma (RB1) (38).

La interacción de E6 con p53 tiene un efecto anti-apoptótico, permitiendo la acumulación de mutaciones cromosómicas sin reparación del ADN en las células infectadas por subtipos de VPH de alto riesgo (39). La proteína E7 ejerce un efecto anti-apoptótico en células con *TP53* mutado. La unión de E7 con pRb puede permitir que las células con daños en el ADN eviten la detección de p53 y proliferen de manera descontrolada (40). Además, la interacción pRb/E7 promueve el ciclo celular mediante la liberación del factor de transcripción E2F desencadenando la expresión de proteínas esenciales para la replicación del ADN y para el control de entrada/salida de la fase S (entre ellas p16). Estos procesos permiten el crecimiento celular sin control en presencia de inestabilidad genómica que puede conducir a la transformación maligna.

Los tumores pueden evadir activamente la destrucción inmune, mediante distintas vías, incluyendo la activación de puntos de control o *checkpoints* que normalmente regulan la respuesta inmune. El receptor de muerte programada, PD-1, está expresado en las células T activadas y su función es la inmunosupresión. Su ligando PD-L1 se encuentra expresado en las células tumorales (41).

En el cáncer de orofaringe asociado a VPH, el tejido tumoral se caracteriza por la infiltración de linfocitos. PD-L1 se encuentra expresado en la superficie del 70% de los CCC asociados a VPH y desempeña un papel tanto en la persistencia de la infección por VPH como en la resistencia y evasión al sistema inmune del huésped durante la progresión tumoral. Esta observación abre una nueva alternativa para el desarrollo de terapias en el CCC (42,43).

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se definen seis subtipos moleculares distintos (clásico, inmunorreactivo, inflamatorio, VPH-asociado, asociados a hipoxia, y mesenquimales) basados, principalmente, en el metaanálisis de sus principales características biológicas y vías de señalización alteradas. Se observó un comportamiento más agresivo para los subtipos mesenquimales y asociados a hipoxia. En el futuro, identificar estos subtipos permitiría realizar posibles asociaciones de sensibilidad a los fármacos y seleccionar a los pacientes de manera más eficiente para el tratamiento, de manera análoga a lo ocurrido en otros tumores (44).

ESTADIFICACIÓN

Para la estadificación del CCC se emplea la clasificación TNM de la séptima edición de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) (45). Para describir la extensión del tumor primario (T) existen variaciones dependiendo de la localización anatómica y normalmente está en función del tamaño de la tumoración o la invasión local, tanto en superficie, como en profundidad y en relación a las estructuras adyacentes afectadas.

La definición de la categoría N (afectación ganglionar) es la misma para todas las localizaciones de CCC (a excepción de nasofaringe), al igual que la definición de la categoría M para la presencia o ausencia de metástasis a distancia. En los estadios I y II la enfermedad se considera localizada mientras que en los estadios III y IV existe afectación ganglionar.

Las principales variaciones entre la 6.^a y la actual 7.^a edición de la clasificación TNM son, entre otras, el cambio en la denominación de tumores resecables o irresecables por tumores moderadamente avanzados (T4a) o muy avanzados (T4b) y los consiguientes cambios en la clasificación por estadios. Así, los tumores moderadamente avanzados se corresponden con el estadio IVA, los tumores localmente muy avanzados son IVB y cuando existen metástasis a distancia serían IVC. Adicionalmente, se hace mención a la existencia o no de afectación ganglionar extracapsular, por las implicaciones terapéuticas que tiene independientemente del estadio (estadios III-IV).

En el cáncer de nasofaringe, las lesiones previamente consideradas T2a, son ahora T1 y por lo tanto el estadio IIA es actualmente estadio I. Las lesiones previamente consideradas T2b son ahora T2 y corresponden al estadio II. Con respecto a la N, la afectación del espacio retrofaringeo unilateral o bilateral se considera N1.

Aunque tradicionalmente el sistema TNM se ha empleado para la clasificación de todos los tumores de CCC, independientemente de su etiología, en la era de la "oncología personalizada" se empiezan a plantear controversias en algunos casos. Dadas las diferencias en la presentación clínica y la historia natural de los tumores VPH-positivos, se están investigando alternativas y modificaciones a este sistema. En este sentido, un estudio canadiense en pacientes con carcinoma orofaríngeo (573 VPH-positivos y 273 VPH-negativo) no metastásico tratados con radioterapia con o sin quimioterapia; analizó la relación entre los estadios TNM y distintos factores pronósticos. La supervivencia global (SG) fue inferior con un mayor estadio TNM en los pacientes VPH-negativo (estadio I, II, III, y IV SG a 5 años: 70%, 58%, 50% y 30%, respectivamente; $p = 0,004$), pero no para los pacientes con VPH-positivo (estadio I, II, III, y IV SG a 5 años: 88%, 78%, 71% y 74%, respectivamente; $p = 0,56$). El estudio identificó tres estadios con pronósticos definidos (I: T1-3N0-2b, II: T1-3N2c y III: T4 o N3), en los que la supervivencia a 5 años fue diferente (82%, 76%, and 54%, respectivamente;

$p < 0,001$). La incorporación de otros factores específicos del paciente como el tabaquismo (\leq o $>$ 20 paquetes al año) y la edad (\leq o $>$ 70 años) definió cuatro grupos pronósticos. El grupo I (T1-3N0-N2c/ \leq 20 paquetes año), grupo II (T1-3N0-N2c/ $>$ 20 paquetes año), el grupo III (T4 o T3, Edad \leq 70), y el grupo IVA (T4 o T3, edad $>$ 70); la supervivencia a 5 años fue del: 89%, 64%, 57% y 40%, respectivamente; $p < 0,001$). Aunque se requiere la validación de este estudio, plantea hipótesis importantes para redefinir los grupos pronósticos y estadios del CCC (46,47).

En cuanto a las técnicas de imagen utilizadas en la estadificación clínica de los pacientes con CCC, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) han sido universalmente aceptadas como herramientas indispensables. En comparación con la RM, la TC proporciona una mayor resolución espacial, es mejor para la evaluación del marco óseo y puede realizarse más rápido, de ese modo se elimina virtualmente el artefacto de movimiento. Varios estudios han demostrado la superioridad de la tomografía por emisión de positrones integrada a la tomografía (PET-TC) frente a la RM y la TC para detectar afectación ganglionar locorregional, tumores ocultos o sincrónicos y metástasis a distancia (48,49). Actualmente, el empleo de la PET-TC se ha incorporado en la estrategia diagnóstica y estadificación del CCC (50). En España, su uso en la estadificación inicial del CCC (incluyendo la biopsia guiada por PET) está incluido en las indicaciones clínicas establecidas en la ficha técnica y autorizadas por la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) (51).

CORRESPONDENCIA:

María Cecilia Guillén Sacoto
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Salamanca
Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca. IBSAL
Paseo San Vicente, 88-182
37007 Salamanca
e-mail: ceci_guillens@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Gatta G, Botta L, Sánchez M, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L; EUROCARE Working Group. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015;51:2130-43.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: A Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
- RARECAREnet [Internet]. [Consulta: Enero 2016]. Disponible en: <http://www.rarecarenet.eu/rarecarenet/images/indicators/Incidence.pdf>
- World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics: Head and Neck Tumors. Barnes L, Everson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. Lyon: WHO Press; 2005.
- Lee D, Roh J, Baek S, et al. Second cancer incidence, risk factor, and mortality in head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;149:579.

6. Baxi S, Pinheiro L, Patil S, et al. Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer. *Cancer* 2014;1507-10.
7. Slaughter D, Southwick H, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6:963.
8. Califano J, van der Riet P, Westra W, et al. Genetic progression model for head and neck cancer: implication for field cancerization. *Cancer Res* 1996;56:2488.
9. Braakhuis B, Tabor M, Kummer J. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003;63:1727.
10. Scholes A, Woolgar J, Boyle M, et al. Synchronous oral carcinomas: independent or common clonal origin? *Cancer Res* 1998;58:2003.
11. Warren G, Sobus S, Gritz E. The biological and clinical effects of smoking by patients with cancer and strategies to implement evidence-based tobacco cessation support. *Lancet Oncol* 2014;15:e568-80.
12. Wyss A, Hashibe M, Chuang S, et al. Cigarette, cigar and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* 2013;178:679.
13. Hasibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado M, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:777-89.
14. Kawakita D, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Yatabe Y. Prognostic value of drinking status and aldehyde dehydrogenase 2 Polymorphism in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Epidemiol* 2016; Jan 23. [Epub ahead of print]
15. Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, et al. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncol* 2009;10:173.
16. IARC (2009). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Biological agents. 100B.
17. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal D, Nguyen-Tan P, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24-35.
18. Curado M, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2001;21:194-200.
19. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer -systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013;5:747.
20. Vokes E, Agrawal N, Seiwert T. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
21. Stelov E, Jo V, Stoler Mills S. Human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 2010;34:15.
22. Raghupathy R, Hui E, Chan A. Epstein-Barr virus as a paradigm in nasopharyngeal cancer: from lab to clinic. *Am Soc Clin Oncol* 2014;149.
23. Chien Y, Chen J, Liu M, et al. Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men. *N Engl J Med* 2001;345:1877.
24. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous head and neck cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576-82.
25. Stransky N, Egloff A, Tward A, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 2011;(333):1157.
26. Loyo M, Li M, Bettgeowda C, et al. Lessons learned from next-generation sequencing in head and neck cancer. *Head Neck* 2013;35:454.
27. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and Neck cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1890.
28. Brennan J, Boyle J, Koch W, et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1995;332:712.
29. Poeta M, Manola J, Goldwaster M, Forastiere A, Benoit N, Califano J, et al. TP53 mutations and survival in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2007;2552-61.
30. Skinner HD, Sandulache VC, Ow TJ, et al. TP53 disruptive mutations lead to head and neck cancer treatment failure through inhibition of radiation-induced senescence. *Clin Cancer Res* 2012;18:290-300.
31. Higuchi E, Oridate N, Homma A, Susuki F, Atago Y, Nagahashi T, et al. Prognostic significance of cyclin D1 and p16 in patients with intermediate-risk head and neck squamous cell carcinoma treated with docetaxel and concurrent radiotherapy. *Head Neck* 2007;29(10):940-7.
32. Dotto GP. Notch tumor suppressor function. *Oncogene* 2008;27:5115-23.
33. Agrawai N, Frederick MJ, Pickerin CR, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science* 2011;333:1154.
34. Sathyan K, Nalinakumari K, Kanna S. H-Ras mutation modulates the expression of major cell cycle regulatory proteins and disease prognosis in oral carcinoma. *Mod Pathol* 2007;20:1141.
35. Pomerantz R, Grandis J. The epidermal growth factor receptor signaling network in head and neck carcinogenesis and implications for targeted therapy. *Semin Oncol* 2004;31:734.
36. Ang K, Berkey B, Tu X. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2002;62:7350-6.
37. Zhu X, Zhang F, Zhang W, et al. Prognostic role of epidermal growth factor receptor in head and neck cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol* 2013;31:734.
38. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:960.
39. Havre P, Yuan J, Hedrick L, et al. p53 inactivation by HPV16 E6 results in increased mutagenesis in human cells. *Cancer Res* 1995;55:4420.
40. Brehm A, Nielsen S, Miska E, et al. The E7 oncoprotein associates with Mi2 and histone deacetylase activity to promote cell growth. *EMBO J* 1999;18:2449.
41. Brahmer J, Tykodi S, Chow L, et al. and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455.
42. Lyford-Pike S, Peng S, Young G, et al. Evidence for a role of the PD-1/PDL1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2013;73:1733.
43. Zandberg D, Strome S. The role of the PD-L1:PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2014;50:627-32.
44. De Cecco L, Nicolau M, Giannoccaro M, Daidone M, Bossi P, Locati L, et al. Head and neck cancer subtypes with biological and clinical relevance: Meta-analysis of gene-expression data. *Oncotarget* 2015;6(11):9627-42.
45. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 7^a ed. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., editors. New York: Springer; 2010.
46. Brizel D. Different strokes for different folks: new paradigms for staging oropharynx cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(8):817-8.
47. Huang S, Xu W, Waldron J, et al. Refinif American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas. *J Clin Oncol* 2015;33(8):836-45.
48. Flemming A, Smith S, Paul C, et al. Impact of (18F)-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. *Laryngoscope* 2007;117:1173.
49. Lonnet M, Hamoir M, Reyckler H, Maingon P, Duvillard C, Calais G, et al. Positron emission tomography with (18)-fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: A multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 2010;28:1190-5.
50. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines. Head and neck cancer. (Versión.1.2015. [Consulta: Enero 2016]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
51. MUFACE. Guía PET-TC. Protocolo de Prescripción. Mutuallidad General de Funcionarios Civiles del Estado. Madrid, 2011. p. 27-9. Disponible en: www.muface.es

Epidemiología del virus del papiloma humano y el cáncer de cabeza y cuello

B. PÉREZ-GÓMEZ, N. ARAGONÉS

Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología/CIBERESP. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

RESUMEN

La infección por virus del papiloma humano (VPH) es una de las infecciones virales de transmisión sexual más frecuentes del mundo. Todos los individuos, hombres y mujeres, son susceptibles a esta infección, que normalmente ocurre al inicio de las relaciones sexuales. Aunque la mayoría de los VPH son inofensivos, existe un subgrupo de virus con capacidad de transformar las células en cancerígenas. De hecho, el VPH es un carcinógeno reconocido para cáncer de cuello de útero desde los años 90, y se ha demostrado su asociación con otros cánceres de tracto genital masculino y femenino. En 2007, la International Agency for Research on Cancer clasificó al virus del papiloma humano como carcinógeno reconocido para el cáncer de cabeza y cuello. De acuerdo con los datos aportados por numerosos estudios, la infección oral por el VPH-16 aumenta el riesgo de cáncer de cavidad oral y orofaringe, y está en estudio su implicación en el cáncer en otras sub-localizaciones. Todavía no se conoce con precisión la proporción de casos de cáncer de cabeza y cuello que son atribuibles a la infección por este virus. Algunos estudios recientes estiman que la fracción de tumores de cabeza y cuello relacionados con la infección por VPH está aumentando en el tiempo, y podría oscilar entre un 16-25% en los cánceres de orofaringe, entre un 1-8% en nasofaringe, un 3-7% en cavidad oral, un 2-6% en laringe y un 2-4% en hipofaringe. La variación geográfica, sin embargo, es muy importante, con mayores cifras de prevalencia en América central y del sur que en Europa. Otras variables que determinan diferencias en las estimaciones de prevalencia de infección oral por VPH son el sexo, la edad, los hábitos sexuales y el efecto competitivo de otros factores de riesgo. La identificación del VPH como agente causal en el cáncer de cabeza y cuello podría tener además una gran repercusión en la clínica, ya que estos tumores tienen mejor pronóstico y porque sus características epidemiológicas abren nuevas vías para la prevención primaria. En este trabajo se presenta una revisión de la literatura científica que ha evaluado los patrones epidemiológicos de la infección oral por VPH y su relación con el cáncer de cabeza y cuello.

PALABRAS CLAVE: Virus del papiloma humano. Cáncer de cabeza y cuello. Infección. Persistencia. Prevención.

ABSTRACT

Infection with human papillomavirus (HPV) is one of the most frequent sexually transmitted viral infections in the world. All individuals, men and women, are susceptible to this infection, which usually occurs at the beginning of sexual relations. Although the majority of HPV are harmless, there is a subgroup of the virus with the ability to transform cells into cancer. In fact, HPV is a recognized carcinogen for cervical cancer since 90's decade, and is also cause of other male and female tumours of the genital tract. In 2007, the International Agency for Research on Cancer classified the human papillomavirus as a recognized carcinogen for head and neck cancer. Persistent oral HPV-16 infection increases the risk of cancer of the oral cavity and oropharynx, and its involvement in cancer in other subsites is also under study. The attributable proportion of cases of head and neck cancer due to HPV infection is not yet known with precision. Recent studies estimate that the fraction of head and neck cancer cases related to HPV infection is increasing over time, and it could range between 16-25% in oropharyngeal cancers, 1-8% in nasopharynx, 3-7% in the oral cavity, 2-6% in larynx and in hypopharynx around 2-4%. Geographical variation is however very important, with higher figures of prevalence in South and Central America than in Southern Europe. Other variables that determine differences in prevalence estimates of oral HPV infection are sex, age, sexual habits, and the competitive effect of other risk factors, among others. Identification of HPV as a causal agent in head and neck cancer could have also a great repercussion in the clinical practice, because these tumours seem to have better prognosis and their epidemiological characteristics open a new door for prevention. This paper presents a review of the scientific literature that has evaluated the epidemiologic patterns of oral HPV infection and its relationship with head and neck cancer.

KEY WORDS: Human papilloma virus. Head and neck cancer. Infection. Persistence. Prevention.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es probablemente la infección viral de transmisión sexual más frecuente del mundo y se estima que en países como los Estados Unidos más del 80% de los hombres y mujeres han tenido esta infección antes de los 45 años (1). El reciente descubrimiento de su implicación en la etiología de los tumores en cabeza y cuello (2) ha supuesto un enorme revulsivo en el conocimiento sobre la epidemiología y la etiopatogenia de los cánceres en esta región anatómica. Algunos autores defienden que los cánceres orofaríngeos asociados a este virus son tumores diferentes a los que clásicamente se relacionaban con la ingesta de alcohol y el tabaquismo (3), ya que presentan diferente distribución por localizaciones anatómicas, diferentes factores de riesgo y diferente pronóstico, con consecuencias y repercusiones muy importantes tanto en la clínica como en las futuras estrategias de prevención (4,5).

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

El VPH es un pequeño virus de ADN de doble cadena circular, capaz de infectar células epiteliales de la piel y de las mucosas oral y genital. Su genoma codifica varias proteínas expresadas durante las fases tempranas de su ciclo de vida, responsables de la regulación de la replicación viral y de su grado de patogenicidad (E1-E8), y proteínas estructurales expresadas en etapas posteriores (L1-L2). En la actualidad se clasifican en función de las diferencias en las secuencias nucleotídicas dentro de las regiones codificadoras de las proteínas E6, E7 y L1. Se han descrito más de 150 tipos de VPH, con tropismos específicos para determinados tejidos, diferenciándose dos grandes grupos: los cutáneos y los que tienen afinidad por las mucosas, que en su gran mayoría pertenecen al grupo alfa (6), aunque también existen virus de los géneros beta y gamma en cavidad oral (7) y en mucosa nasal (8). Los VPH se transmiten con facilidad, principalmente por contacto piel-piel o piel-mucosa y por vía sexual. Son detectables en la piel, en los genitales de hombres (piel del pene) y mujeres (vulva, vagina, cuello uterino), en ano y recto, y también en la mucosa oral (4).

La mayoría de los VPH son inofensivos, pero existe un subgrupo de ellos con capacidad para transformar las células en cancerígenas (9); de hecho, el VPH es un carcinógeno reconocido para cáncer de cuello uterino desde hace ya más de 20 años (10). Su asociación epidemiológica con estos tumores hace que en general se encuadren en dos categorías: alto y bajo riesgo. Entre los de alto riesgo destacan los virus VPH-16 y VPH-18, que además de producir cáncer de cérvix, se asocian a un mayor riesgo de cáncer en otros órganos genitales –vagina, vulva, pene– a tumores de ano y a determinados subtipos de cánceres en cabeza y cuello (4).

VPH COMO AGENTE CARCINÓGENO PARA TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Ha pasado menos de una década desde que la International Agency for Research in Cancer (IARC) de la OMS clasificara al VPH como carcinógeno reconocido para tumores de cabeza y cuello (2,11). Los datos disponibles indican que el VPH está sobre todo implicado en el desarrollo de carcinomas de células escamosas en las amígdalas, en la base de la lengua y en la cavidad oral, aunque su papel en otras localizaciones anatómicas también está en estudio (4,12).

Como se ha comentado previamente, no todos los virus del papiloma tienen el mismo potencial oncogénico ni la misma afinidad por mucosas (9). De acuerdo con la IARC (4), existe evidencia suficiente para considerar que el VPH-16 causa cáncer oral, y es posible que el VPH-18 también tenga un papel en este tumor. En la orofaringe y en la amígdala, hay también evidencia epidemiológica sólida que permite atribuir papel causal al VPH-16. Para la laringe, la evidencia disponible sobre el VPH-16 y el VPH-18 se ha clasificado aún como inadecuada; en esta localización podrían jugar algún papel también otros HPV considerados generalmente de bajo riesgo, el 6 y el 11, generalmente asociados a las verrugas anales, pero que parecen estar también relacionados con la papilomatosis laríngea, que puede llegar a malignizar. Clásicamente, los virus de alto riesgo se han encuadrado en el género alfa, en el que se incluyen tanto el VPH-16 como el 18, aunque un estudio de cohortes muy reciente ha encontrado un incremento del riesgo de cáncer orofaríngeo, oral y faríngeo con virus encuadrados en los géneros beta y gamma, abriendo el abanico de los virus de papiloma que podrían estar implicados en estas neoplasias (13) (Tabla I).

Es difícil conocer con precisión la proporción de casos de cáncer de cabeza y cuello atribuibles a la infección por VPH. La mera presencia del virus en el tumor no es suficiente para asumir un papel causal en el origen del mismo, ya que puede reflejar simplemente la presencia de infección, sin relación con el proceso carcinogénico (14,15). Algunos estudios han calculado la fracción estimada de tumores de cavidad oral y faringe asociada a la infección por VPH, y esta varía entre los estudios según: a) la precisión en la clasificación anatómica del *cáncer de orofaringe y amígdalas* en localizaciones más específicas; b) el efecto competitivo de la exposición al tabaco y a otros factores de riesgo; y c) la calidad de los protocolos de detección del virus en los tejidos (4).

Un estudio muy reciente, en el que se han analizado más de 3.500 muestras de tumores de cabeza y cuello procedentes de 29 países diferentes, muestra que la fracción de tumores atribuible al VPH ha ido aumentando en el tiempo. Dependiendo de los biomarcadores utilizados, la proporción de casos debidos al VPH en *orofaringe* oscilaba entre un 25 y un 16%, en *nasofaringe* entre

TABLA I
VPH Y CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO: CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA SEGÚN LA IARC (4)

	VPH 16	VPH 18	VPH 6	VPH 11
Cavidad oral	Suficiente	Limitada		
Orofaringe y amígdalas	Suficiente	?		
Laringe	Limitada	Limitada	Producen papilomatosis laríngea que se maligniza ocasionalmente	
Fosas nasales	?			

un 8 y un 1%, en cavidad oral entre un 7 y un 3%, en laringe entre un 6 y un 2% y en *hipofaringe* entre un 4 y un 2% (16). En América Central y del sur, la proporción atribuible de casos duplicaba a la de Europa tanto en *cavidad oral*, como en *orofaringe* –en la que llegaba hasta un 35-40%– y en *laringe*. Además, había una clara diferencia por sexos tanto en *orofaringe* (33% en mujeres y 16% en hombres) como en *laringe* (5% en mujeres y 1% en hombres), y la fracción atribuible era mayor en los casos correspondientes a gente más joven. En todas las localizaciones el VPH más frecuente era el 16, que en los tumores de *orofaringe* llegaba a ser el 83%, siendo la *laringe*, con un 51%, la que mostraba menos predominio de este agente (16).

Estos datos proporcionan estimaciones más bajas que un metaanálisis publicado 10 años antes, con datos de 60 estudios de todo el mundo de más de 5.000 tumores de cabeza y cuello, en el que se clasificaron como VPH positivo aproximadamente al 26% de los mismos. Al evaluar separadamente las localizaciones anatómicas, de nuevo destacaba claramente la *orofaringe*, con un 36% de tumores VPH positivos, frente a la *cavidad oral* y la *laringe* con un 23-24%. Se vieron también marcadas diferencias geográficas, aunque en este caso las cifras de prevalencia de tumores positivos frente a VPH más altas en *cavidad oral* se encontraron en Asia, en *orofaringe* en Norteamérica y Asia, y en Asia y Europa en la *laringe*. En aquellos cánceres de la *orofaringe* en los que se detectaba el VPH, en más del 90% el tipo viral presente era el VPH-16 (17).

Otro gran metaanálisis publicado en 2014, que incluyó estudios procedentes de 44 países, encontró una prevalencia de infección (mediante detección de DNA viral por PCR) del 46% en tumores de la *orofaringe*, 22% en la *faringe* (incluyendo *hipofaringe*), y 24% en la *laringe*. De nuevo se observaba una importante variabilidad geográfica: los tumores orofaríngeos VPH positivos ascendían al 60,4% en Norteamérica y al 15% en América central y del sur. Si se utilizaba como criterio de positividad la expresión de E6/E7 mRNA o p16INK4a, la fracción de casos atribuible al VPH se reducía ligeramente, con un 40% en *orofaringe*, entre 16-7% en *cavidad oral* y entre 19-9% en *laringe*. De las sublocalizaciones, la prevalencia más alta se encontró

en *amígdalas* (54%). En relación con el tipo, el VPH-16 era el responsable de más del 80% de las infecciones en todas las localizaciones, aunque su peso era mayor en *orofaringe* que en *cavidad oral* o *laringe* (18). Otra revisión sistemática encontró también una prevalencia de alrededor de un 25% en carcinomas de células escamosas en *laringe* (19), y de un 27% en los *carcinomas de células escamosas senonasales* (20).

En España, en un trabajo recientemente hecho en Asturias, de 248 tumores situados en la *amígdala* o en la base de la *lengua* y diagnosticados entre 1990-2009, solo 8 fueron positivos a VPH-16 (3,2% del total) (21), y de 124 *carcinomas escamocelulares hipofaríngeos o laríngeos* diagnosticados entre 2002 y 2007 el VPH-16 solo se registró en 2 casos (1,6% del total) (22). Esta baja prevalencia, de las más bajas descritas en España, podría ser atribuida, según los autores de este trabajo, a las características de la población estudiada, con alta proporción de hombres, elevado consumo de alcohol y tabaco, y quizás diferentes hábitos sexuales, en comparación con otras poblaciones estudiadas en nuestro país.

En resumen, los estudios publicados reflejan que la contribución del VPH al cáncer de cabeza y cuello es sustancial, pero muy heterogénea según la localización anatómica, la región del mundo en la que se estudie y el sexo, siendo claramente la *orofaringe* la localización en la que juega actualmente un papel más importante.

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LOS TUMORES POSITIVOS VS. NEGATIVOS FRENTE A VPH

Como ya hemos comentado, la infección persistente con el VPH tipo 16 es un factor de riesgo importante para el desarrollo de cánceres de cabeza y cuello de células escamosas, y para el carcinoma de células escamosas orofaríngeo en particular. La información disponible hasta la fecha, procedente mayoritariamente de estudios en tumores orofaríngeos, indica que los carcinomas escamocelulares positivos frente a VPH tienen diferencias marcadas frente a los negativos. De hecho, los tumores de cabeza y cuello positivos a VPH presentan algunas similitudes con los cánceres de cuello uterino, aunque

también difieren de este en las alteraciones cromosómicas, patrones de expresión génica y en la expresión de microRNAs (23).

Como corresponde con un tumor asociado a una enfermedad de transmisión sexual, los cánceres VPH positivos presentan *características epidemiológicas propias*. Aunque todos los tumores orofaríngeos son más frecuentes en varones, los tumores con la infección se diagnostican en pacientes más jóvenes (24), presentan tipos histológicos ligeramente diferentes, y se asocian con factores de riesgo relacionados con los hábitos sexuales, como el número de compañeros sexuales a lo largo de la vida, la práctica de sexo oral o la edad de inicio de las relaciones sexuales (11,25). Se ha sugerido también su relación con el consumo de marihuana, mientras que su asociación con el consumo de alcohol y de tabaco o la mala higiene oral es menos clara que en los negativos frente a VPH (24,26-28), siendo de todas formas los resultados contradictorios entre los estudios publicados (26-28).

Estas diferentes características epidemiológicas hacen que los tumores de cabeza y cuello VPH positivos puedan también seguir tendencias temporales diferentes a los negativos. Dos revisiones sistemáticas reflejan un aumento en la proporción de casos VPH+ en tumores orofaríngeos en el tiempo, más marcado en estudios hechos en Europa, que partía de una prevalencia de

casos positivos mucho menor que en los de EE. UU. (29,30). Es esperable, sin embargo, que exista bastante variabilidad. En Suecia la proporción de tumores positivos frente a VPH ha ido creciendo en el tiempo, con un ascenso paralelo al de la incidencia de los cánceres de células escamosas localizados en las amígdalas y en la base de la lengua (31,32), y un estudio específico realizado en Estocolmo muestra también una tendencia descendente en los casos negativos frente a VPH, mientras que el número de casos positivos se duplicó entre 1970 y 2007 (33). En Holanda, sin embargo, los resultados son contradictorios (34,35). Otros países han descrito aumentos en la incidencia de tumores orofaríngeos de forma global (28).

En España los datos de incidencia disponibles, que solo reflejan lo ocurrido en aquellas regiones en las que existe registro poblacional de tumores desde hace tiempo, muestran un estancamiento o incluso un descenso en la incidencia de los tumores en la amígdala, otros tumores orofaríngeos y boca en varones, y un suave ascenso en las mujeres (Fig. 1). Si nos centramos en los datos de mortalidad, en los tumores orofaríngeos se ha producido un claro descenso en las tasas en los hombres desde el año 2000, de alrededor de un 2,5% anual, que contrasta con el incremento mantenido desde los años 80 de la mortalidad en mujeres, a razón de un 4,6% anual (36) (Fig. 2). También los ingresos hospitalarios han tenido

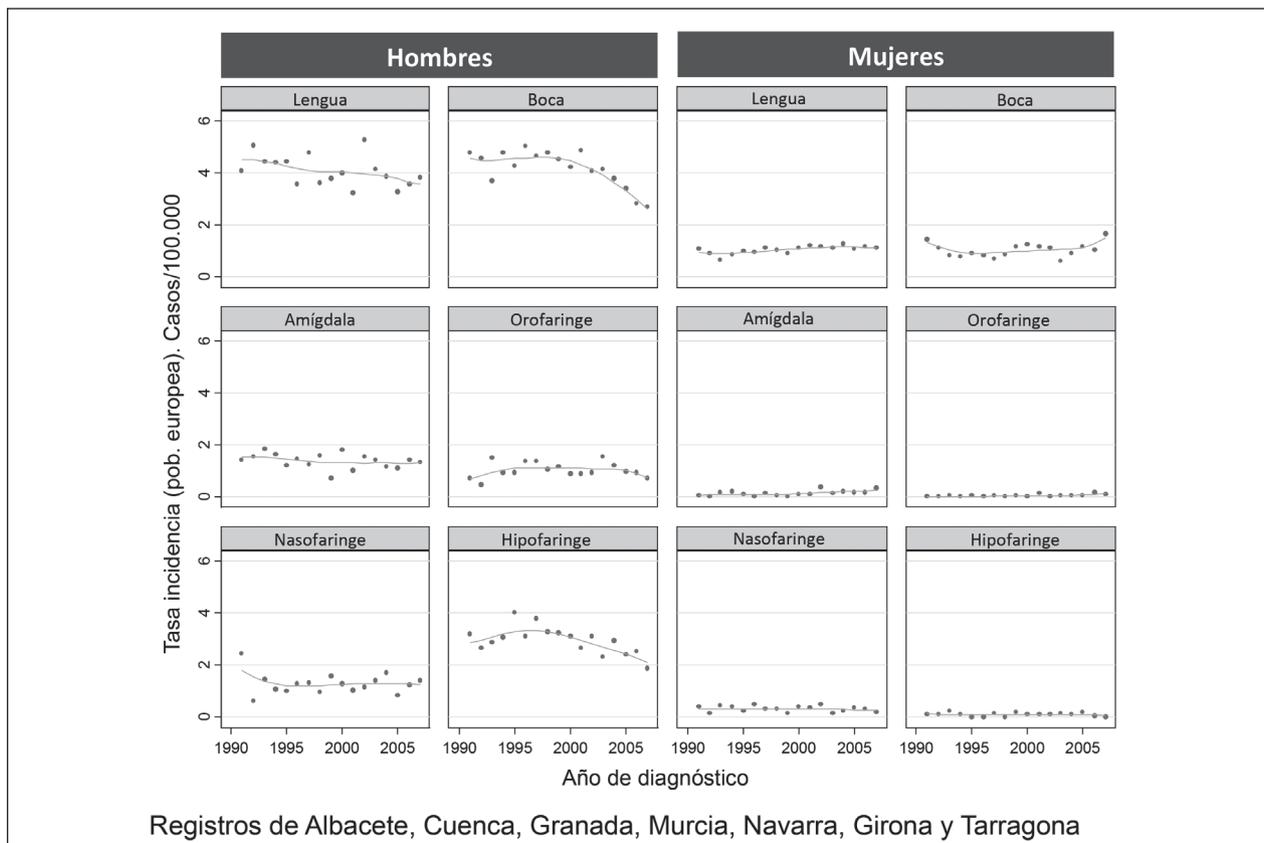


Fig. 1. Incidencia de tumores orofaríngeos en los registros de cáncer españoles. Tasas ajustadas por edad (población europea).

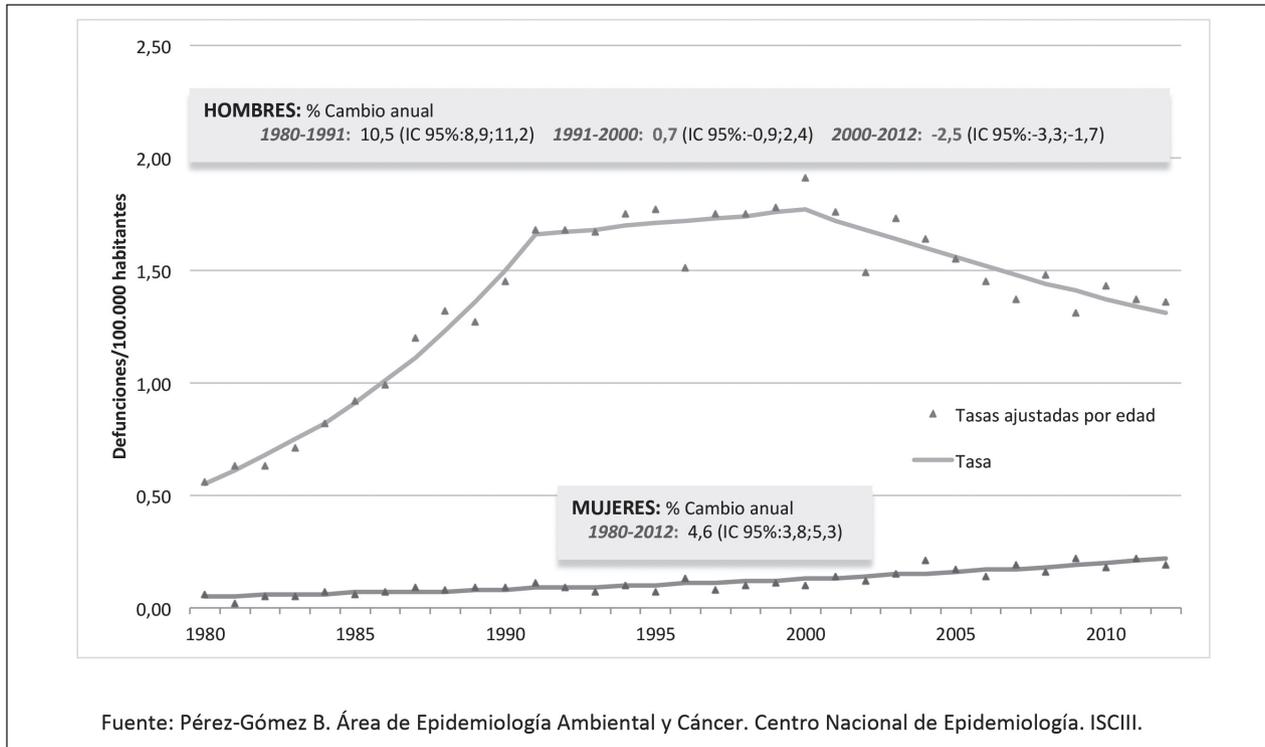


Fig. 2. Mortalidad por cáncer de orofaringe y amígdala (CIE-10 C09-10) en España 1980-2012. Tasas ajustadas por edad (población europea) y tendencia con porcentaje de cambio anual (análisis Joinpoint).

una evolución similar (37). Como información de interés complementaria incluimos las tasas de incidencia para los diferentes tumores de cabeza y cuello en España de acuerdo con la información de los registros de cáncer para 2003-2005 (Fig. 3) y las tasas de mortalidad de los mismos en 2012 (Fig. 4).

Otro aspecto clínicamente relevante en el que difieren los tumores orofaríngeos positivos y negativos frente a VPH es el *pronóstico*. Aquellos en los que el VPH está implicado parecen tener mejor pronóstico (38), sobreviviendo más tiempo que los tumores VPH negativos, independientemente del tratamiento (39). Algunos autores atribuyen estas diferencias a la menor presencia en estos tumores de mutaciones en el gen que codifica para p53, que se encontraría inactivado por otra vía, abriendo la posibilidad de identificar tratamientos para conseguir que vuelva a funcionar (40). Otros atribuyen esta diferencia a las características de estos afectados, generalmente más jóvenes y sanos.

Nuevos datos sugieren que los pacientes con tumores VPH+ también presentan menor riesgo de morir en caso de que el cáncer haya progresado (41), aunque la persistencia de la infección oral después del tratamiento se asocia con peor pronóstico y se ha propuesto como un indicador para el seguimiento (42,43). Algunos autores han encontrado que la expresión de p16 es también marcador de mejor pronóstico en pacientes con carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello no orofaríngeos (44).

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH EN CABEZA Y CUELLO

A diferencia de lo que ocurre con la infección genital, hay todavía poca información sobre historia natural de la infección por VPH en cavidad oral, faringe y laringe, y existen lagunas en el conocimiento de aspectos claves relacionados con la prevalencia de la infección, la persistencia y sus determinantes, el tiempo que transcurre desde la adquisición del virus hasta el desarrollo del tumor o sobre los factores asociados al desarrollo de un cáncer en los infectados (28).

Se cree que esta infección se localiza sobre todo en las criptas de las amígdalas palatina y lingual (23). Las amígdalas son órganos linfáticos que forman parte del sistema inmune de la mucosa faríngea y están cubiertas por un epitelio queratinizado con invaginaciones—criptas amigdalinas— tapizadas por un epitelio reticulado y discontinuo. Esta arquitectura histológica, que es diferente de la del tejido cervical o anal, junto con la yuxtaposición que existe con el tejido linfático, pueden hacer que la interacción huésped-agente tenga características particulares en esta localización anatómica (23).

PREVALENCIA DE INFECCIÓN ORAL POR VPH EN POBLACIÓN GENERAL

La presencia de infección por VPH suele evaluarse en enjuagues bucales o en frotis bucales obtenidos con

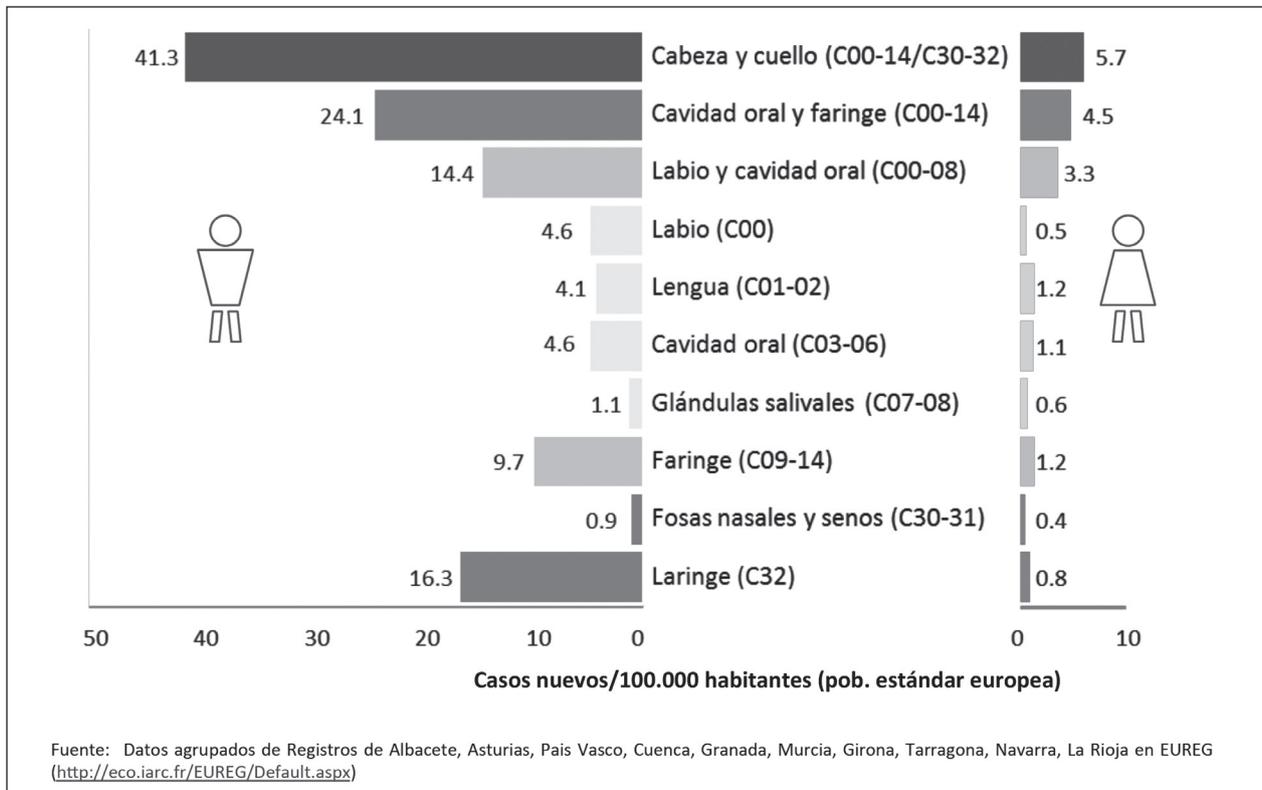


Fig. 3. Tasa de incidencia ajustada por edad en tumores de cáncer de cabeza y cuello en los registros poblacionales de cáncer españoles (2003-2005).

	Hombres					Mujeres					Razón de masculinidad (tasas ajustadas)
	Muertes	Tasa cruda	Tasa ajustada	Tasa ajustada < 50 años	Tasa ajustada ≥ 50 años	Muertes	Tasa cruda	Tasa ajustada	Tasa ajustada < 50 años	Tasa ajustada ≥ 50 años	
CABEZA Y CUELLO (C00-14;C30-32)	3191	14.08	11.37	1.08	36.57	660	2.81	1.69	0.24	5.25	6.72
CAVIDAD ORAL Y FARINGE (C00-14)	1728	7.62	6.33	0.71	20.10	547	2.33	1.37	0.19	4.24	4.64
LABIO, CAV. ORAL, LENGUA Y G.SALIVALES (C00-08)	837	3.69	2.95	0.30	9.44	393	1.67	0.91	0.10	2.88	3.26
LABIO (C00)	40	0.18	0.12	0.01	0.41	13	0.06	0.02	0.00	0.06	7.29
LENGUA (C01-02)	364	1.61	1.32	0.13	4.25	153	0.65	0.38	0.04	1.19	3.52
CAVIDAD ORAL (C03-06)	331	1.46	1.18	0.12	3.78	160	0.68	0.37	0.03	1.22	3.17
GLÁNDULAS SALIVALES (C07-08)	102	0.45	0.32	0.05	1.00	67	0.29	0.14	0.03	0.41	2.31
FARINGE TOTAL (C09-14)	891	3.93	3.38	0.40	10.66	154	0.66	0.46	0.09	1.37	7.36
OROFARINGE Y AMÍGDALA (C09-10)	357	1.57	1.36	0.20	4.21	62	0.26	0.19	0.04	0.56	7.14
NASOFARINGE (C11)	143	0.63	0.52	0.08	1.60	55	0.23	0.15	0.03	0.45	3.36
HIPOFARINGE (C12-13)	271	1.20	1.05	0.10	3.38	18	0.08	0.06	0.01	0.18	17.26
FARINGE INESP Y OTROS (C14)	120	0.53	0.45	0.03	1.47	19	0.08	0.05	0.01	0.17	8.42
FOSAS NASALES (C30-31)	66	0.29	0.22	0.06	0.61	33	0.14	0.09	0.03	0.23	2.54
LARINGE (C32)	1397	6.16	4.83	0.31	15.87	80	0.34	0.24	0.03	0.77	19.97

Fig. 4. Mortalidad por tumores de cabeza y cuello en España en 2012.

hisopos; el uso de una u otra muestra puede implicar variaciones en proporción de positivos (45). La metodología utilizada en la identificación de la infección, así como el tipo de población estudiada son otros de los factores que contribuyen a explicar la variabilidad en las cifras de prevalencia entre distintos estudios.

La infección oral por VPH en población general es relativamente infrecuente, con cifras mucho menores que

las encontradas en la zona anogenital, tanto en mujeres (46) como en hombres (47). A nivel mundial, una revisión sistemática llevada a cabo en 2010, que incluía 16 estudios y 4.040 sujetos, encontró una prevalencia de infección oral del 4,5% en población general (48), aunque existía una gran variabilidad geográfica, con cifras mayores en países en desarrollo (7,3%) que en países desarrollados (3,6%). La prevalencia de VPH-16 fue del

1,3% (0,7% en países desarrollados y 4,3 en países en vías de desarrollo) (48).

Estados Unidos es uno de los países que cuenta con más datos de prevalencia de infección oral por VPH. En una muestra representativa de población general de 14-69 años (NHANES 2009-2010), se estimó una prevalencia de infección por VPH en cavidad oral del 6,9%, siendo el virus de alto riesgo más frecuente el VPH-16, aunque sólo se encontró en el 1% de los participantes. La prevalencia tenía una distribución bimodal asociada a la edad, con un máximo entre 30-34 años y otro entre 60-69 años (27).

También existen otras estimaciones de prevalencia en diferentes poblaciones de diferentes países. Por ejemplo, en Australia, la prevalencia de infección oral en estudiantes universitarios de ambos sexos y entre 18-35 años fue estimada en un 2,3%, siendo el VPH de alto riesgo más frecuente el VPH-18 (49). Otro estudio reciente en Lima (Perú), en una muestra de algo más de 1.000 personas entre 10-85 años representativa de población general de barrios con pocos recursos, la prevalencia de infección por VPH fue del 7,4%, la de virus de alto riesgo del 2,2% y la de VPH-16 de 1,2% (50). En España, de momento, no se dispone de datos de prevalencia de infección oral en población general. En nuestro país, presumiblemente ha habido poca presencia del VPH, dadas las bajas tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix, aunque los cambios en el comportamiento sexual de la población parecen estar modificando esta situación (51-53).

La infección oral por VPH es normalmente *mucho más habitual en los varones* (49,50,54,55), algo que coincide con la mayor incidencia en hombres del cáncer orofaríngeo. En Perú, por ejemplo, el VPH se encontró en el 6,8% de los hombres y en el 2% en mujeres, siendo en los primeros, además, 4 veces mayor la probabilidad de estar infectado por un virus de alto riesgo (50). En Estados Unidos la proporción de infectados era de 10,1% en hombres y 3,6% en mujeres (27). Por ello, lógicamente, los estudios centrados exclusivamente en varones presentan cifras más elevadas que los que estudian ambos sexos. Un trabajo llevado a cabo en casi 1.700 varones entre 18 y 74 años mayoritariamente heterosexuales procedentes de EE. UU., México y Brasil encontró una prevalencia de cerca de un 6% en México, 3,6% en EE. UU. y 2,2% en Brasil; entre los VPH de alto riesgo, de nuevo el VPH-16 era el más habitual, aunque sólo se detectó en 10 personas (0,6%). En algunos estudios, la prevalencia tiende a aumentar con la edad (47). Las cifras, sin embargo, fueron sensiblemente mayores en una cohorte en varones sanos jóvenes finlandeses seguida durante 7 años, en la que oscilaban entre un 15 y un 31%, siendo el VPH-16 el responsable de un tercio de las infecciones detectadas (56).

Dado que la infección por VPH es una infección de transmisión sexual, un factor a tener en cuenta al evaluar la prevalencia de infección oral es la *mayor prevalencia en poblaciones con comportamientos sexuales de ries-*

go (48). Así, en mujeres que ejercen la prostitución se han descrito cifras de prevalencia del 7,6% en Perú (57), del 6,1% en Japón (58) o del 7,9% en *España*. Es este último estudio los virus más frecuentes fueron los de VPH de bajo riesgo, y la prevalencia del VPH-16 fue de 2,1% (59). En Puerto Rico, país con alta incidencia de cáncer oral, la prevalencia en hombres atendidos en una clínica de enfermedades sexuales fue de un 20%, siendo la de VPH-16 solo de un 2,4% (60). En *España*, en una cohorte de hombres HIV+ reclutados entre 2005 y 2009 la prevalencia fue del 16%, siendo el VPH-16 el más habitual, y estando asociada a recuentos muy bajos de CD4. Este subtipo tenía mayor presencia (7,8% vs. 3,7%) y una incidencia 3 veces superior en los participantes heterosexuales que en hombres con parejas masculinas (61,62). No obstante, algunos estudios en cohortes de varones que tenían sexo con otros hombres han encontrado proporciones muy elevadas de infección oral, de hasta un 24% en Holanda (63), cercana a un 20% en Italia (64), del 33% en Perú (65) o del 17% en Australia (66). En estos mismos trabajos la prevalencia de VPH16 oscilaba entre un 8% (65) y un 3,6% (Mooij et al. 2013).

En resumen, la infección oral por VPH en población general no es muy frecuente, aunque es más habitual en varones y puede llegar a ser alta en subgrupos de población con alta probabilidad de exposición al virus, existiendo una gran variación entre los países. Si nos centramos en el VPH-16, el principal responsable de la mayor parte de la patología neoplásica en cabeza y cuello, la proporción de personas infectadas suele ser muy baja, entre un 0% y un 2%. Esta baja exposición conlleva, por otro lado, que los datos sobre incidencia de nuevas infecciones orales por VPH sean escasos y probablemente poco extrapolables, pues se requeriría la realización de estudios con poblaciones grandes.

FACTORES QUE AFECTAN A LA INFECCIÓN ORAL POR VPH

Relaciones sexuales

Como ocurre con la infección vaginal, los hábitos sexuales son factores de riesgo importantes para presentar una la infección oral. Los datos disponibles señalan como factor especialmente relevante el número de compañeros sexuales a lo largo de la vida (5,45,54,60,67,68). En NHANES la probabilidad de detectar el virus en personas que no han tenido relaciones sexuales es 8 veces menor que en las que las han tenido, con cifras de prevalencia que llegan hasta un 20% en individuos que refieren más de 20 parejas en su vida (54). Sin embargo, el número de parejas no parece tener el mismo efecto en hombres y mujeres. En este mismo estudio se encontraron prevalencias similares en hombres y mujeres con 0-1 parejas, pero según aumentaba el número de parejas declaradas, la diferencia entre ambos sexos crecía claramente (69).

Algunos autores atribuyen las diferencias entre los sexos a la frecuente presencia del VPH en la vagina, que podría facilitar a las mujeres mayor protección natural frente al VPH (5); sin embargo, no parecen existir diferencias en la probabilidad de tener una infección oral por VPH-16 entre sujetos con serología positiva o negativa frente a este agente (70), a diferencia de lo que se ha descrito en cérvix (71). También se baraja la hipótesis de que haya mayor probabilidad de transmisión a través del sexo oral con mujeres, lo que explicaría la mayor prevalencia que se ha encontrado en heterosexuales en algunos trabajos (46,55).

Entre los hábitos sexuales, se ha descrito mayor riesgo asociado al sexo oral (49,55), especialmente en personas VIH positivas (67), pero esta relación, que intuitivamente parece lógica, en realidad es difícil de testar separando relaciones vaginales y sexo oral, ya que con frecuencia coexisten. En el NHANES, por ejemplo, ambas prácticas sexuales no parecen tener efectos independientes (54). Hay trabajos que apuntan también a la posible transmisión por autoinoculación o por compartir productos orales (72,73), y que sugieren mayor riesgo en las personas con edades tempranas de inicio de las relaciones sexuales (54).

Curiosamente, algunos autores han descrito que la concordancia (oral-genital) entre los genotipos virales en ambos miembros de una misma pareja no es alta (74).

Presencia del virus en otras localizaciones

Todavía se conoce poco sobre la relación entre la infección por VPH en el cérvix y en la mucosa oral. Por un lado, la prevalencia de infección oral parece ser *más alta*, hasta 5 veces mayor, en mujeres con infección cervical (75-77) o en mujeres con *Papanicolau* anormal (45). Sin embargo, llama la atención que en países como Mozambique, con alta incidencia de cáncer de cérvix, el VPH no juega un papel relevante en cánceres orofaríngeos y de lengua (78).

En general, suele haber moderada o poca concordancia intraindividual en los tipos virales encontrados en infección oral tanto respecto a los detectados en cérvix (45,75,76), como con los tipos encontrados en muestras obtenidas bajo las uñas (45).

Otros factores: tabaco, alcohol y coinfección por VIH

Como ocurre con la infección vaginal, la prevalencia de infección oral es mayor en fumadores (41,48,60,72,73,79), mientras que con el consumo de alcohol la relación no parece clara.

También es mayor la prevalencia en personas VIH+, tanto en hombres como en mujeres (63,67,80,81), especialmente en aquellos con recuentos muy bajos de CD4

(67,82). Incluso dentro de las mujeres con infección cervical se encontró mayor prevalencia y concordancia de genotipos si eran VIH+ (75). Estos datos sugieren que el VIH puede modular la historia natural de la infección oral por VPH. En *España*, en una cohorte de hombres HIV+ reclutados entre 2005 y 2009, la proporción de infecciones orales fue del 16%, siendo el VPH-16 el más habitual. Este subtipo tenía mayor presencia en los participantes heterosexuales que en hombres con parejas masculinas (7,8% vs. 3,7%), así como una incidencia tres veces superior en los primeros (61,62).

PERSISTENCIA DE LA INFECCIÓN ORAL POR VPH EN LA POBLACIÓN GENERAL

Todos los individuos, mujeres y hombres, son susceptibles a la infección por VPH, que generalmente ocurre al iniciar las relaciones sexuales. En el cérvix, la mayoría de las primo-infecciones (en torno al 70%) se resuelve espontáneamente en 6-12 meses, aunque algunas persisten y con el tiempo pueden ocasionar una neoplasia cervical. La definición de persistencia no está clara, pero se acepta que una infección que no se aclara en 12 meses aumenta el riesgo de desarrollar una enfermedad premaligna y posteriormente maligna.

En la cavidad oral y la faringe se cree que la evolución es similar: en la mayoría de los casos la primo-infección sería aclarada por el sistema inmune, pero en algunos individuos la infección se convertiría en persistente y, a largo plazo, podría evolucionar hacia una lesión cancerosa. La baja prevalencia de la infección oral por VPH hace que sean necesarios trabajos con muestras grandes para evaluar su historia natural real, estimar la persistencia y evaluar las variables asociadas a la misma. Desafortunadamente, la mayoría de los estudios realizados hasta el momento bien han sido realizados en muestras pequeñas, o bien han incluido solo hombres o solo mujeres, siendo pocos los que incluyen una amplia muestra de ambos sexos procedentes de la misma población. Además, muchos se basan en el seguimiento de cohortes específicas con alto riesgo de exposición a enfermedades de transmisión sexual, haciendo difícil la extrapolación de algunos de sus resultados a la población general.

Aún con estas limitaciones, estos trabajos han intentado entender los factores que se asocian al aclaramiento o persistencia de la infección. Aunque todavía existen muchas lagunas en este tema, los factores que modulan el riesgo de que la infección oral por VPH persista, determinando por tanto un mayor riesgo de desarrollo de un proceso maligno, incluirían factores propios del VPH (tipo, carga viral), factores del huésped y, por tanto, no modificables (edad, sexo, susceptibilidad genética), y factores ambientales o modificables (principalmente estilos de vida, tabaquismo y hábitos sexuales).

Uno de los mayores estudios prospectivos realizado hasta la fecha sobre la historia natural de la infección oral por VPH se ha llevado a cabo en una cohorte de hombres sanos, el denominado HIM Study (*HPV Infection in Men*), un estudio multicéntrico internacional en el que han participado hombres procedentes de Brasil, México y Estados Unidos. En los primeros análisis de este estudio, en los que se siguió durante un año a 1.626 hombres sanos entre 18-73 años, *la incidencia de infección oral fue muy baja* (4,4% de los hombres presentaron una nueva infección), y de nuevo *la mayoría de las infecciones desapareció en menos de un año*. Durante el seguimiento, solo el 1,7% de los hombres presentó una nueva infección por un virus oncogénico, y únicamente el 0,6% fue infectado por el VPH-16. El aclaramiento de la infección fue similar en las infecciones por VPH-16, VPH oncogénicos y por todos los tipos de VPH (83). Un análisis posterior en los participantes en este estudio, con un periodo de seguimiento mayor (de 44,4 meses en promedio) encontró que la persistencia del VPH-16 era mayor en infecciones prevalentes: el 90% de las infecciones persistían 12 o más meses, el 80% persistían 24 o más meses, el 57% persistían 36 o más meses y hasta un 40% persistían 48 o más meses (84).

Otro estudio sobre la persistencia de la infección oral por VPH de alto riesgo con un tamaño muestral relativamente grande fue el Estudio Familiar sobre VPH finlandés (85). En este trabajo, que incluye parejas de hombres y mujeres, los resultados son bastante discordantes con los demás, ya que a los 24 meses de seguimiento no se aclaró ninguna de las infecciones en mujeres, y solo se había aclarado un 5% de ellas en varones. Por otra parte, estos autores han encontrado que *la persistencia en la infección cervical y la oral pueden estar interrelacionadas*: las mujeres con infección cervical persistente por VPH tenían mayor riesgo de desarrollar una infección oral y su infección persistía hasta 3 veces más tiempo que en las mujeres que no tenían una infección cervical (86).

Un estudio en algo más de 200 jóvenes universitarios varones estadounidenses (18-24 años) encontró una incidencia acumulada anual del 12% para cualquier VPH y del 0,8% para el VPH-16, siendo la incidencia mayor en los que referían mayor frecuencia de sexo oral o anal reciente con varones y en los que se podía detectar el mismo tipo de VPH en genitales o bajo las uñas. No persistió ninguna de las infecciones incidentes y solo un 39% de las prevalentes.

Entre los proyectos que incluyen personas de ambos sexos podríamos destacar el Persistent Oral Human Papillomavirus Study (POPS), un estudio estadounidense anidado en dos cohortes –MACS, de varones que tienen sexo con hombres y WIHS, de mujeres VIH+ o en riesgo de adquirirlo– en el que 1.200 participantes fueron seguidos de 2010 a 2013 para evaluar la persistencia del VPH. En este trabajo, en el que la prevalencia de infección fue muy elevada, *la incidencia acumulada de infección*

por cualquier tipo de VPH a los 2 años era *claramente diferente según el status VIH*: del 19% en personas VIH- (2,3% VPH-16) y del 34% en VIH+ (4,5% VPH-16), siendo mayor en las personas con bajo recuento de CD4 y con alto número de parejas con las que había habido sexo oral u oro-anal (87). La gran mayoría de las infecciones desaparecieron, y el seguimiento para medir la persistencia de la infección permitió observar que un 7% de las infecciones incidentes y hasta un 35% de las prevalentes se mantenían al menos dos años. La proporción de infecciones persistentes fue mayor en varones, en fumadores y en personas de mayor edad, aunque curiosamente no se encontraron claras diferencias entre VIH+ y VIH- (87). Otro estudio, realizado en una cohorte de 404 hombres y mujeres infectados por VIH encontraba una elevada proporción de infecciones persistentes en la zona oral (29%), aunque era mucho menor que la de la zona anal (54%) (46). Otra aportación interesante del POPS ha sido detectar que *la presencia de anticuerpos frente a VPH-16 no protegía frente a la infección* por este tipo viral (70), mientras que *la carga viral de VPH-16 sí predeciría su persistencia*. Ampliando el seguimiento hasta los 5 años, se observó que en los grupos con baja carga el virus desapareció a los dos años en el 94% de las personas, mientras que en el de alta carga esta proporción fue del 41% (88). Además, la carga viral se asociaba a mayor edad. En este sentido, estos autores proponen la posibilidad de considerar la alta carga de VPH-16 como biomarcador de persistencia de infección.

El tabaquismo parece favorecer la persistencia viral (87,89), aunque no todos los trabajos encuentran esta asociación (46). Pierce Campbell y cols. tampoco encontraron asociación con el consumo de tabaco ni con el consumo de alcohol (84). La relación no está clara y de existir no se conoce aún el mecanismo biológico que la explicaría, aunque el consumo de tabaco tiene efectos proinflamatorios e inmunosupresores que podrían estar implicados en el mecanismo causal, particularmente en la cavidad oral, donde los carcinógenos del tabaco entran en contacto directo con el epitelio (83).

Finalmente, algunos *factores genéticos* podrían favorecer una mayor persistencia de infección y condicionar la evolución fenotípica del proceso inflamatorio desencadenado por la presencia del VPH. A pesar del avance en el conocimiento del papel de los agentes infecciosos en la etiología del cáncer, quedan todavía muchas lagunas en este campo. Por ello, es imprescindible estudiar conjuntamente factores relacionados con el VPH, con el huésped y con el ambiente, entendiendo como ambiente el conjunto de factores modificables que pueden intervenir sobre el riesgo de infección y de desarrollo de infección crónica.

Como conclusión podemos destacar que las infecciones por VPH son en general transitorias, y que la proporción de infecciones persistentes, especialmente si nos centramos en VPH-16, es muy baja. Las infecciones

persistentes son más frecuentes en las personas con alta carga viral, en coinfectados por VIH+, y es posible que el tabaco también favorezca su mantenimiento en el tiempo.

PREVENCIÓN

Hace ya casi una década que se reconoció que la infección oral persistente por VPH-16 es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer en la orofaringe (2). Afortunadamente, en comparación con la frecuencia de infección por VPH en población general, podemos decir que el desarrollo de un cáncer asociado a una infección por este microorganismo es un suceso poco frecuente (6). Además, al igual que ocurre con el cérvix, se estima que el periodo de latencia que podría transcurrir entre la infección y el tumor podría oscilar entre 10 y 30 años (5).

Como se ha visto en el apartado anterior, la revisión de la literatura sugiere que pueden existir diferencias en la historia natural de la infección oral por VPH asociadas a la edad o al sexo o a la coinfección con otros agentes como el VIH+, entre otros factores. Sin embargo, todavía no se conoce bien el proceso de carcinogénesis que desemboca en la aparición de una lesión maligna. Es importante, por tanto, que se avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la persistencia de la infección, que a largo plazo puede progresar a un proceso premaligno y posteriormente maligno, de cara a poder desarrollar intervenciones preventivas, tanto en hombres como en mujeres.

La identificación del VPH como agente causal de una proporción importante de los casos de cáncer orofaríngeo y de cavidad oral abre una esperanzadora puerta a la prevención. Sin embargo, aún no disponemos de estrategias eficaces probadas para evitar esta infección. Por un lado, no hay estudios que avalen el papel del preservativo para este fin. Por otro, aunque existen vacunas frente al VPH cuya eficacia para prevenir lesiones preneoplásicas en cérvix ha hecho que se incorporen al calendario vacunal en niñas adolescentes (90), se desconoce qué papel pueden jugar en la prevención del cáncer orofaríngeo. Hay pocos datos aún, aunque es alentador que en un ensayo clínico en mujeres se encontrara que la vacuna frente a VPH-16 y 18 tenía una eficacia del 93% en la prevención de la infección oral por VPH tanto en mujeres con lesiones cervicales preexistentes como en las que no las tenían (91). El problema es que resulta costoso y difícil llevar a cabo ensayos orientados específicamente a esta localización anatómica, ya que la prevalencia de la infección oral es baja y que, a diferencia de lo que ocurre con el cáncer de cérvix, no se conocen lesiones precancerosas que puedan servir para evaluar el efecto de la vacuna a corto plazo (92).

Este mismo hecho hace que tampoco puedan diseñarse estrategias de prevención secundaria basadas en la detección precoz de lesiones precursoras o en estadios

precoces, que en el caso de los tumores orofaríngeos se ve dificultada por su localización preferente en las criptas amigdalinas, de difícil acceso. Algunos autores están proponiendo el uso de combinado de diferentes marcadores de exposición a VPH (presencia de infección oral y seropositividad frente a VPH E6/E7) con alta especificidad para identificar a personas con mayor riesgo de desarrollar estos cánceres, pero la sensibilidad de estas aproximaciones es aún excesivamente baja (5). Sin embargo, parece un prometedor camino para avanzar.

CORRESPONDENCIA:

Beatriz Pérez-Gómez
Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer
Centro Nacional de Epidemiología/CIBERESP
Instituto de Salud Carlos III
Avenida Monforte de Lemos, 5
28029 Madrid
e-mail: bperez@isciii.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis* 2014;41(11):660-4.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans IA for R on C. Human papillomaviruses [Internet]. Lyon, France; Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer ; Distributed by WHO Press; 2007 [cited 2014 Aug 5]. Available from: <http://site.ebrary.com/id/10252485>
3. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* 2004;31(6):744-54.
4. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A review of human carcinogens. Biological Agents [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B.pdf>
5. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33(29):3235-42.
6. Rautava J, Syrjänen S. Human papillomavirus infections in the oral mucosa. *J Am Dent Assoc* 1939 2011;142(8):905-14.
7. Bottalico D, Chen Z, Dunne A, et al. The oral cavity contains abundant known and novel human papillomaviruses from the Betapapillomavirus and Gammapapillomavirus genera. *J Infect Dis* 2011;204(5):787-92.
8. Forslund O, Johansson H, Madsen KG, Kofoed K. The nasal mucosa contains a large spectrum of human papillomavirus types from the Betapapillomavirus and Gammapapillomavirus genera. *J Infect Dis* 2013;208(8):1335-41.
9. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27.
10. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans IA for R on C. Human papillomaviruses [Internet]. Lyon, France; Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer ; Distributed by WHO Press; 1995 [cited 2014 Aug 5]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol64/mono64.pdf>

11. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356(19):1944-56.
12. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2014;26:13-21.
13. Agalliu I, Gapstur S, Chen Z, et al. Associations of oral α -, β -, and γ -human papillomavirus types with risk of incident head and neck cancer. *JAMA Oncol* [Internet] 2016 [cited 2016 Jan 29]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5504>
14. Holzinger D, Schmitt M, Dyckhoff G, Benner A, Pawlita M, Bosch FX. Viral RNA patterns and high viral load reliably define oropharynx carcinomas with active HPV16 involvement. *Cancer Res* 2012;72(19):4993-5003.
15. Holzinger D, Flechtenmacher C, Henfling N, et al. Identification of oropharyngeal squamous cell carcinomas with active HPV16 involvement by immunohistochemical analysis of the retinoblastoma protein pathway. *Int J Cancer J Int Cancer* 2013;133(6):1389-99.
16. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(6).
17. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2005;14(2):467-75.
18. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1319-31.
19. Gama RR, Carvalho AL, Filho AL, et al. Detection of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope* 2015. DOI: 10.1002/lary.25738
20. Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Hum Pathol* 2013;44(6):983-91.
21. Rodrigo JP, Heideman DAM, García-Pedrero JM, et al. Time trends in the prevalence of HPV in oropharyngeal squamous cell carcinomas in northern Spain (1990-2009). *Int J Cancer J Int Cancer* 2014;134(2):487-92.
22. Rodrigo JP, Hermsen MA, Fresno MF, et al. Prevalence of human papillomavirus in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas in northern Spain. *Cancer Epidemiol* 2015;39(1):37-41.
23. Andersen AS, Koldjær Sølling AS, Ovesen T, Rusan M. The interplay between HPV and host immunity in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2014;134(12):2755-63.
24. Grisar K, Dok R, Schoenaers J, et al. Differences in human papillomavirus-positive and -negative head and neck cancers in Belgium: an 8-year retrospective, comparative study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015. DOI: 10.1016/j.oooo.2015.10.035
25. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol* 2010;39(1):166-81.
26. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(6):407-20.
27. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJF, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F34-54.
28. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010;11(8):781-9.
29. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013;35(5):747-55.
30. Stein AP, Saha S, Kraninger JL, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review. *Cancer J Sudbury Mass* 2015;21(3):138-46.
31. Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, et al. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer* 2006;119(11):2620-3.
32. Attner P, Du J, Näsman A, et al. The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *Int J Cancer* 2010;126(12):2879-84.
33. Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer J Int Cancer* 2009;125(2):362-6.
34. Rietbergen MM, Leemans CR, Bloemena E, et al. Increasing prevalence rates of HPV attributable oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands as assessed by a validated test algorithm. *Int J Cancer J Int Cancer* 2013;132(7):1565-71.
35. Henneman R, Van Monsjou HS, Verhagen CVM, et al. Incidence Changes of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma and Effects on Survival in the Netherlands Cancer Institute, 1980-2009. *Anticancer Res* 2015;35(7):4015-22.
36. Seoane-Mato D, Aragonés N, Ferreras E, et al. Trends in oral cavity, pharyngeal, oesophageal and gastric cancer mortality rates in Spain, 1952-2006: an age-period-cohort analysis. *BMC Cancer* 2014;14:254.
37. Gil-Prieto R, Viguera-Ester P, Álvaro-Meca A, San-Martín-Rodríguez M, Gil de Miguel Á. The burden of hospitalizations for head and neck neoplasm in Spain (1997-2008): an epidemiologic study. *Hum Vaccines Immunother* 2012;8(6):788-98.
38. Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol* 2012;6 Suppl 1:S16-24.
39. Goodman MT, Saraiya M, Thompson TD, et al. Human papillomavirus genotype and oropharynx cancer survival in the United States of America. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2015;51(18):2759-67.
40. Xie X, Piao L, Bullock BN, et al. Targeting HPV16 E6-p300 interaction reactivates p53 and inhibits the tumorigenicity of HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene* [Internet] 2013 [cited 2016 Jan 31];33. Available from: <http://www.readcube.com/articles/10.1038%2Fonc.2013.25>
41. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32(30):3365-73.
42. Chuang AY, Chuang TC, Chang S, et al. Presence of HPV DNA in convalescent salivary rinses is an adverse prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2008;44(10):915-9.
43. Rettig EM, Wentz A, Posner MR, et al. Prognostic Implication of Persistent Human Papillomavirus Type 16 DNA Detection in Oral Rinses for Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinoma. *JAMA Oncol* 2015;1(7):907-15.
44. Chung CH, Zhang Q, Kong CS, et al. p16 protein expression and human papillomavirus status as prognostic biomarkers of nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32(35):3930-8.
45. Fu T-CJ, Hughes JP, Feng Q, et al. Epidemiology of Human Papillomavirus Detected in the Oral Cavity and Fingernails of Mid-Adult Women. *Sex Transm Dis* 2015;42(12):677-85.
46. Beachler DC, D'Souza G, Sugar EA, Xiao W, Gillison ML. Natural History of Anal vs Oral HPV Infection in HIV-Infected Men and Women. *J Infect Dis* 2013;208(2):330-9.
47. Kreimer AR, Villa A, Nyitray AG, et al. The epidemiology of oral HPV infection among a multinational sample of healthy men. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2011;20(1):172-82.
48. Kreimer AR, Bhatia RK, Messegue AL, González P, Herrero R, Giuliano AR. Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2010;37(6):386-91.

49. Antonsson A, Cornford M, Perry S, Davis M, Dunne MP, Whitman DC. Prevalence and risk factors for oral HPV infection in young Australians. *PloS One* 2014;9(3):e91761.
50. Rosen BJ, Walter L, Gilman RH, Cabrera L, Gravitt PE, Marks MA. Prevalence and correlates of oral human papillomavirus infection among healthy males and females in Lima, Peru. *Sex Transm Infect* 2016;92(2):149-54.
51. Pérez-Gómez B, Martínez C, Navarro C, et al. The moderate decrease in invasive cervical cancer incidence rates in Spain (1980-2004): limited success of opportunistic screening? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2010;21 Suppl 3:iii61-8.
52. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol* 2012;84(6):947-56.
53. Cervantes-Amat M, López-Abente G, Aragonés N, Pollán M, Pastor-Barriuso R, Pérez-Gómez B. The end of the decline in cervical cancer mortality in Spain: trends across the period 1981-2012. *BMC Cancer* 2015;15:287.
54. Gillison ML, Broutian T, Pickard RKL, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012;307(7):693-703.
55. D'Souza G, Kluz N, Wentz A, et al. Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection among Unvaccinated High-Risk Young Adults. *Cancers* 2014;6(3):1691-704.
56. Kero K, Rautava J, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S. Oral mucosa as a reservoir of human papillomavirus: point prevalence, genotype distribution, and incident infections among males in a 7-year prospective study. *Eur Urol* 2012;62(6):1063-70.
57. Brown B, Blas MM, Cabral A, Carcamo C, Gravitt PE, Halsey N. Oral sex practices, oral human papillomavirus and correlations between oral and cervical human papillomavirus prevalence among female sex workers in Lima, Peru. *Int J STD AIDS* 2011;22(11):655-8.
58. Matsushita K, Sasagawa T, Miyashita M, et al. Oral and cervical human papillomavirus infection among female sex workers in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2011;64(1):34-9.
59. Cañadas MP, Bosch FX, Junquera ML, et al. Concordance of prevalence of human papillomavirus DNA in anogenital and oral infections in a high-risk population. *J Clin Microbiol* 2004;42(3):1330-2.
60. Colon-López V, Quiñones-Avila V, Del Toro-Mejías LM, et al. Oral HPV infection in a clinic-based sample of Hispanic men. *BMC Oral Health* 2014;14:7.
61. Videla S, Darwich L, Cañadas M-P, et al. Natural history of human papillomavirus infections involving anal, penile, and oral sites among HIV-positive men. *Sex Transm Dis* 2013;40(1):3-10.
62. Darwich L, Cañadas MP, Videla S, et al. Oral human papillomavirus type-specific infection in HIV-infected men: a prospective cohort study among men who have sex with men and heterosexual men. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2014;20(9):O585-9.
63. Mooij SH, Boot HJ, Speksnijder AGCL, et al. Oral human papillomavirus infection in HIV-negative and HIV-infected MSM. *AIDS Lond Engl* 2013;27(13):2117-28.
64. Parisi SG, Cruciani M, Scaggiante R, et al. Anal and oral human papillomavirus (HPV) infection in HIV-infected subjects in northern Italy: a longitudinal cohort study among men who have sex with men. *BMC Infect Dis* 2011;11:150.
65. Blas MM, Brown B, Menacho L, Alva IE, Silva-Santisteban A, Carcamo C. HPV Prevalence in Multiple Anatomical Sites among Men Who Have Sex with Men in Peru. *PloS One* 2015;10(10):e0139524.
66. Ong JJ, Read TRH, Vodstrcil LA, et al. Detection of Oral Human Papillomavirus in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men 3 Years after Baseline: A Follow Up Cross-Sectional Study. *PLoS ONE [Internet]* 2014 [cited 2016 Feb 23];9(7). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4102527/>
67. Beachler DC, Weber KM, Margolick JB, et al. Risk factors for oral HPV infection among a high prevalence population of HIV-positive and at-risk HIV-negative adults. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2012;21(1):122-33.
68. Kero KM, Rautava J, Syrjänen K, Kortekangas-Savolainen O, Grenman S, Syrjänen S. Stable marital relationship protects men from oral and genital HPV infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2014;33(7):1211-21.
69. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. NHANES 2009-2012 Findings: Association of Sexual Behaviors with Higher Prevalence of Oral Oncogenic Human Papillomavirus Infections in U.S. Men. *Cancer Res* 2015;75(12):2468-77.
70. Beachler DC, Viscidi R, Sugar EA, et al. A longitudinal study of human papillomavirus 16 L1, e6, and e7 seropositivity and oral human papillomavirus 16 infection. *Sex Transm Dis* 2015;42(2):93-7.
71. Wilson L, Pawlita M, Castle PE, et al. Seroprevalence of 8 oncogenic human papillomavirus genotypes and acquired immunity against reinfection. *J Infect Dis* 2014;210(3):448-55.
72. Cook RL, Thompson EL, Kelso NE, et al. Sexual behaviors and other risk factors for oral human papillomavirus infections in young women. *Sex Transm Dis* 2014;41(8):486-92.
73. Dalla Torre D, Burtscher D, Sölder E, Widschwendter A, Rasse M, Puelacher W. The impact of sexual behavior on oral HPV infections in young unvaccinated adults. *Clin Oral Investig* 2015 [Epub ahead of print].
74. Kero K, Rautava J, Louvanto K, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S. Genotype-specific concordance of oral and genital human papillomavirus infections among marital couples is low. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2016 [Epub ahead of print].
75. Termine N, Giovannelli L, Matranga D, et al. Oral human papillomavirus infection in women with cervical HPV infection: new data from an Italian cohort and a metaanalysis of the literature. *Oral Oncol* 2011;47(4):244-50.
76. Steinau M, Hariri S, Gillison ML, et al. Prevalence of cervical and oral human papillomavirus infections among US women. *J Infect Dis* 2014;209(11):1739-43.
77. Vidotti LR, Vidal FCB, Monteiro SCM, et al. Association between oral DNA-HPV and genital DNA-HPV. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol* 2014;43(4):289-92.
78. Blumberg J, Monjane L, Prasad M, Carrilho C, Judson BL. Investigation of the presence of HPV related oropharyngeal and oral tongue squamous cell carcinoma in Mozambique. *Cancer Epidemiol* 2015;39(6):1000-5.
79. Fakhry C, Gillison ML, D'Souza G. Tobacco use and oral HPV-16 infection. *JAMA* 2014;312(14):1465-7.
80. Lima MDM, Braz-Silva PH, Pereira SM, Riera C, Coelho AC, Gallottini M. Oral and cervical HPV infection in HIV-positive and HIV-negative women attending a sexual health clinic in São Paulo, Brazil. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2014;126(1):33-6.
81. Vacharotayangul P, Rungsriyanont S, Lam-Ubol A, et al. Higher prevalence of oral human papillomavirus infection in HIV-positive than HIV-negative Thai men and women. *Cancer Epidemiol* 2015;39(6):917-22.
82. Robbins HA, Fennell CE, Gillison M, et al. Prevalence of and Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection among HIV-Positive and HIV-Negative People Who Inject Drugs. *PloS One* 2015;10(11):e0143698.
83. Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Lin H-Y, et al. Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. *The Lancet* 2013;382(9895):877-87.
84. Pierce Campbell CM, Kreimer AR, Lin H-Y, et al. Long-term persistence of oral human papillomavirus type 16: the HPV Infection in Men (HIM) study. *Cancer Prev Res Phila Pa* 2015; 8(3):190-6.
85. Rintala M, Grénman S, Puranen M, Syrjänen S. Natural history of oral papillomavirus infections in spouses: a prospective Finnish HPV Family Study. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2006;35(1):89-94.

86. Louvanto K, Rautava J, Syrjänen K, Grénman S, Syrjänen S. The clearance of oral high-risk human papillomavirus infection is impaired by long-term persistence of cervical human papillomavirus infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2014;20(11):1167-72.
87. Beachler DC, Sugar EA, Margolick JB, et al. Am J Epidemiol 2015;181(1):40-53.
88. Beachler DC, Guo Y, Xiao W, et al. High Oral Human Papillomavirus Type 16 Load Predicts Long-term Persistence in Individuals With or at Risk for HIV Infection. *J Infect Dis* 2015; 212(10):1588-91.
89. Kero K, Rautava J, Syrjänen K, Willberg J, Grenman S, Syrjänen S. Smoking increases oral HPV persistence among men: 7-year follow-up study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2014;33(1):123-33.
90. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario vacunación 2015 [Internet]. 2015; Available from: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunaciones.htm>
91. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced Prevalence of Oral Human Papillomavirus (HPV) 4 Years after Bivalent HPV Vaccination in a Randomized Clinical Trial in Costa Rica. *PLoS ONE* 2013;8(7):e68329.
92. Fakhry C, Rosenthal BT, Clark DP, Gillison ML. Associations between oral HPV16 infection and cytopathology: evaluation of an oropharyngeal "pap-test equivalent" in high-risk populations. *Cancer Prev Res Phila Pa* 2011;4(9):1378-84.

Estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello. Papel de la cirugía

M.C. IGLESIAS MORENO, M.A. LÓPEZ SALCEDO, M. GÓMEZ SERRANO, J. GIMENO HERNÁNDEZ,
J.M. ROAN ROAN, J. POCH BROTO

Servicio de ORL. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La cirugía convencional, por vía endoscópica con láser CO₂ o la cirugía robótica transoral es una técnica más dentro del *armamentarium* terapéutico en los estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello. En estos estadios la radioterapia con intención radical también ofrece buenos resultados (equiparables en la mayoría de las localizaciones a los obtenidos con cirugía) y se optará por una técnica u otra en función del paciente, ya que el tratamiento es individualizado y multidisciplinar, en función de la morbilidad que aporta cada modalidad de tratamiento, los resultados funcionales y la calidad de vida resultante. En líneas generales, con la radioterapia existirá mejor recuperación funcional de la zona afectada (función deglutoria y locutiva, fundamentalmente), pero existen complicaciones y efectos secundarios a largo plazo que la cirugía no tiene.

PALABRAS CLAVE: Preservación de órgano. Cirugía abierta. Cirugía endoscópica. Cirugía robótica transoral.

INTRODUCCIÓN

La preservación de órgano ha sido el tema central de todos los estudios publicados sobre el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello en los últimos 25-30 años y aun así, no se ha podido realizar un documento de consenso donde se establezca qué paciente es el ideal para beneficiarse de la preservación de órgano. Se trata de un tema que se inicia con el cáncer de laringe, ya que la laringectomía total supone una mutilación importante para el paciente con un impacto psicosocial muy marcado y, en líneas generales, se intentará la preservación laríngea en todos aquellos tumores que el cirujano sabe que puede controlar pasando por una laringectomía total, es decir T2 infiltrantes y T3. Dados los resultados que se obtienen en cáncer de laringe todos los protocolos

ABSTRACT

Conventional surgery with either endoscopic CO₂ laser or transoral robotic surgery, are techniques more in the therapeutic arsenal for early stage head and neck cancer. In these stages radiotherapy with radical intent also provides good results, comparable in most locations to those obtained with surgery, and one of them should be chosen depending on the patient (as each treatment is individualized and multidisciplinary) according to the morbidity, functional outcomes and quality of life provided by each treatment modality. Broadly, with radiotherapy there is better functional recovery of the affected area (swallowing and locutionary functions) but there are complications and long-term side effects that surgery does not have.

KEY WORDS: Organ Preservation. Open surgery. Endoscopic surgery. Robotic transoral surgery.

terapéuticos se amplían después a los tumores de cabeza y cuello, fundamentalmente cavidad oral, orofaringe e hipofaringe.

Será el artículo de Veteranos (1), publicado en NEJM en 1991, cuyos resultados dan la vuelta al mundo, el que suponga un punto de inflexión en los protocolos de tratamiento del cáncer de laringe. Posteriormente se vio que los resultados de este trabajo precisaban ser filtrados pero, desde luego, es obvio que este trabajo sienta las bases de la preservación de órgano y desde entonces, aunque los quimioterápicos y las técnicas de radiación han evolucionado, las indicaciones han variado poco.

Como esquema general, se mantiene que estadios iniciales (Tis, T1) serán subsidiarios de cirugía parcial (que no hemos de olvidar que es una técnica más de preservación de órgano) o de RT con intención radical; T2 poco

infiltrantes serán subsidiarios de cirugía parcial, asociada en ocasiones a radioterapia postoperatoria para mejorar los resultados; tumores localmente avanzados (T2 infiltrantes y T3) son los pacientes que más se beneficiarán de la preservación de órgano y los tumores T4a serán subsidiarios de cirugía radical, ya que las técnicas de preservación de órgano ofrecen resultados más pobres, aunque últimamente ya van apareciendo trabajos donde se realiza quimio-radio-preservación en tumores con infiltración cartilaginosa. Tumores T4b son tumores irresecables, tumores en los que el cirujano no puede garantizar un borde de resección libre, con buena seguridad oncológica y en ellos la preservación de órgano no cabe.

Como se observa, a pesar del avance en los resultados del tratamiento con quimio-radioterapia concomitante (platino + radioterapia), con quimio-radioterapia secuencial (TPF + [platino + radioterapia]) o con las terapias moleculares (fundamentalmente el cetuximab) más radioterapia, la cirugía sigue teniendo un espacio en el tratamiento de este tipo de tumores, bien en los estadios iniciales, donde será considerada como una técnica más de preservación de órgano, bien en estadios avanzados, donde la preservación de órgano no está indicada.

El problema que plantea la indicación quirúrgica en este tipo de tumores es que precisa una selección muy cuidadosa de los pacientes y una experiencia del equipo quirúrgico notable. Tumores de cabeza y cuello en estadio I (T1N0M0) presentan los mismos resultados con cirugía conservadora y con radioterapia con intención radical. Un caso diferente son los T2, que son tumores susceptibles de cirugía parcial en unas escuelas y de programa de preservación de órgano en otras, porque las habilidades y límites de la cirugía parcial (que ha de conseguir un órgano que funcione con buenos resultados oncológicos) son muy diferentes de unos lugares a otros, por lo que es muy difícil comparar las series para analizar los resultados.

No podemos olvidar que tanto la cirugía abierta, como la cirugía endoscópica, como la cirugía robótica, como los programas de preservación de órgano (radioterapia con intención radical, quimiorradioterapia concomitante, quimiorradioterapia secuencial, Terapias moleculares) tienen como objetivo el control locorregional de la enfermedad, obteniendo como resultado final un órgano que funcione, que en el caso de la laringe será una laringe que trague, respire y que hable; en el caso de la cavidad oral, orofaringe e hipofaringe, las funciones a mantener serán fundamentalmente la deglutoria y la locutiva. Cualquier otro resultado será un resultado parcial de la organopreservación.

Serán los estadios iniciales, tanto de cavidad oral, como de orofaringe, de hipofaringe y de laringe, donde la cirugía parcial vaya a tener un papel fundamental. En la mayoría de los casos, los resultados del tratamiento radioterápico con intención radical son similares a los de la cirugía en cuanto a supervivencia y a control local

de la enfermedad, y serán las condiciones generales del paciente las que nos ayuden a elegir entre una modalidad u otra de tratamiento. No olvidemos que, en cualquier caso, se trata de un tratamiento individualizado para cada paciente.

LOCALIZACIONES TUMORALES

Aunque, como ya se ha comentado, la preservación de órgano se inicia para tumores de laringe, los resultados obtenidos por un lado, y la mutilación que supone la cirugía de tumores de otras localizaciones dentro de los tumores de cabeza y cuello por otro, hace que se extienda fundamentalmente a la cavidad oral, orofaringe y a la hipofaringe. Otro tipo de tumores que se incluyen dentro de los tumores de cabeza y cuello no se incluirán dentro de la organopreservación, como los tumores de senos paranasales, de rinofaringe o de glándulas salivales.

A. *Cavidad oral*: dentro de la cavidad oral existen diferentes sublocalizaciones (2):

- *Labio*: el sistema linfático en esta localización tiene un drenaje hacia ganglios submentales, preauriculares o incluso infraparotídeos.
- *Alveolos dentarios*: los tumores en esta localización invaden el hueso en estadios precoces.
- *Lengua móvil*: se trata de la lengua situada por delante de la V lingual. La punta de la lengua tiene un drenaje linfático a ganglios submentales, mientras que el borde libre lateral drena a ganglios de los espacios I y II del cuello.
- *Trígono retromolar*: esta zona es la mucosa situada sobre la rama ascendente de la mandíbula. Los tumores de esta región, al igual que los del reborde alveolar, enseguida invaden el hueso y son muy linfófilos, drenando a ganglios subdigástricos.
- *Suelo de la boca*: el soporte estructural de este espacio lo componen los músculos milohioideo e hiogloso y el frenillo lingual lo divide en dos espacios ovales. La porción anterior del espacio tiene un drenaje linfático contralateral, mientras que el drenaje linfático de la posición posterior tiene un drenaje ipsilateral.
- *Mucosa de la cavidad oral*: drena a ganglios submentales y submandibulares.
- *Paladar duro*: los tumores de esta localización invaden el hueso en estadios precoces y pueden entrar en la cavidad nasal. El drenaje linfático es hacia ganglios cervicales y retrofaringeos.
- *Orofaringe*: se trata de tumores muy linfófilos, que incluso se pueden diagnosticar por una tumoración laterocervical como primer síntoma. Drenan fundamentalmente a ganglios de

los espacios II, III y IV del cuello homo y contralateral. Asimismo, la cavidad oral presenta diferentes sublocalizaciones con diferente significación oncológica (2), como son el paladar blando, la amígdala palatina, la base de lengua y la pared posterior de orofaringe.

- B. *Hipofaringe*: en todas las series publicadas (3-6) el tumor más frecuente de la hipofaringe es el tumor de seno piriforme. Otras sublocalizaciones de la hipofaringe son la pared posterior y la zona retrocricoidea. El tumor de seno piriforme se estudia dentro de los tumores de la laringe al tratarse de un tumor que, aunque nace en la hipofaringe, pronto invade la laringe paralizándola. A fin de cuentas se puede decir que se comporta como un tumor de la laringe. Incluso hay lesiones que es difícil saber donde nacieron, si en el repliegue ariepiglótico o en la pared interna del seno piriforme (2).
- C. *Laringe*: teniendo en cuenta que el cáncer de laringe es el tumor más frecuente del área ORL, será de capital importancia llegar a un diagnóstico precoz en la gran mayoría de los pacientes, para así controlar la enfermedad locorregional en el menor estadio posible.

La localización tumoral marca la sintomatología, evolución pronóstico y, sobre todo, su terapéutica (2):

- *Tumores vestibulares*: dan metástasis ganglionares precozmente, incluso en estadios iniciales (20% de T1; 40% de T2) y, en muchas ocasiones, tienen un comportamiento más parecido a tumores faríngeos y de seno piriforme que a tumores laríngeos puros.
- *Tumores glóticos*: dan clínica precozmente (en general disfonía), por lo que es más frecuente diagnosticarlos en estadios precoces. No tendrán el mismo pronóstico, sin embargo, los tumores de comisura anterior que, creciendo en el plano glótico, enseguida invaden los tres pisos laríngeos y se extienden a través de la membrana cricotiroides.
- *Tumores subglóticos*: crecen hacia la traquea, aunque también lo pueden hacer en sentido anterior y lateral hacia el cartílago cricoides.

Será en los estadios iniciales del cáncer de laringe (I y II) donde la cirugía parcial de la laringe va a tener un papel fundamental. No obstante, es importante reseñar que en T1 glóticos, los resultados del tratamiento radioterápico son similares a los de la cirugía en cuanto a supervivencia y a control locorregional de la enfermedad y serán las condiciones generales de cada paciente las que nos ayuden a elegir entre una opción terapéutica u otra. No hemos de olvidar que con tratamiento radio-

terápico la función fonatoria de la laringe queda mejor conservada que con la cirugía y que siempre se puede dejar la cirugía para tratar persistencias tumorales tras radioterapia o recidivas (7). Por el contrario, cuando optamos por el tratamiento quirúrgico de inicio, hemos de tener en cuenta que para obtener un buen resultado funcional de la laringe, hemos de conseguir bordes libres y no es lícito un tratamiento radioterápico postoperatorio (8). No obstante, existen trabajos que defienden un tratamiento con quimioterapia + radioterapia en carcinomas epidermoides de laringe (T1 y T2), recordando a la preservación de órgano que se hace en T2 infiltrantes y T3 que con tratamiento quirúrgico exigirían una laringectomía total (9).

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

TUMORES LARÍNGEOS

Técnicas endoscópicas

El desarrollo de las técnicas quirúrgicas endoscópicas con láser CO₂, concretamente para la laringe, ha desplazado en gran medida a la cirugía abierta parcial en estadios precoces. Para que la cirugía endoscópica sea posible es necesario una buena exposición tumoral para conseguir, a través del laringoscopio, la resección con márgenes aceptables de seguridad. Cuando eso es posible, para tumores glóticos se realizan cordectomías endoscópicas con los mismos resultados que con cirugía abierta, con menor morbilidad asociada, estancias hospitalarias menores y mejor conservación de las funciones laríngeas (7,10-12). Ansarin y cols. (13) publican que en este tipo de cirugía se exige siempre un borde libre de enfermedad mayor a 1 mm para garantizar una buena seguridad oncológica. Cuando el borde libre de enfermedad sea positivo será imprescindible algún tipo de tratamiento postoperatorio y si el margen de seguridad es menor de 1 mm se realizará un tratamiento postoperatorio dependiendo de la localización y de las características tumorales.

Sobre las cuerdas vocales: el cáncer de laringe es el cáncer más común de cabeza y cuello, tanto en EE. UU. como en Europa y el 75% de los casos están confinados en el área glótica. La mayoría de estos tumores asientan en el tercio anterior de la cuerda vocal y con frecuencia infiltran la comisura anterior.

La cordectomía láser CO₂ es la indicación principal de la cirugía endoscópica laríngea, ya que por un lado fue la primera técnica que se describió y, por otro, se trata de tumores pequeños, ya que dan clínica precozmente con disfonía y se diagnostican en estadios precoces más frecuentemente (14). Existen diferentes tipos de cordectomías, dependiendo de su extensión y la Sociedad Europea de Laringología las clasificó en el año 2000 (Tabla I),

consiguiendo así un lenguaje común para poder comparar resultados de las diferentes series. Se trata de una técnica en la que se extirpa una cuerda vocal ampliada o no a otras zonas de la laringe y se puede realizar en tumores que se exponen en su totalidad, excluyéndose los tumores infiltrantes.

Según la clasificación TNM de los tumores glóticos, un T1a es el tumor confinado en una cuerda vocal que puede infiltrar la comisura anterior o posterior con movilidad conservada. Un T1b es el tumor que infiltra las dos cuerdas vocales. El tratamiento de los T1 incluye radioterapia con intención radical, cirugía endoscópica con láser CO₂ y la laringectomía parcial. Los resultados obtenidos con cirugía endoscópica en tumores de cuerdas vocales son comparables a los obtenidos con cirugía abierta (10-12). Se controlan del 86-95% de T1s (15), del 72,2-93,2% de T2a y del 64,9-83,9% de T2b (16). En líneas generales, los tumores que infiltran la comisura anterior no presentan resultados tan satisfactorios como los que asientan en el tercio medio aunque los resultados no son concluyentes.

Sobre la región supraglótica: son técnicas que se han desarrollado menos que las cordectomías y son más delicadas. Se puede realizar una laringectomía supraglótica, que estará indicada en tumores pequeños de epiglotis o de repliegue ariepiglótico.

Realizando una laringectomía supraglótica por vía endoscópica se controlan bien los T1 y T2 poco infiltrantes de la región supraglótica. Dependiendo de las series, en general los resultados ofrecen buena seguridad oncológica (89-96%), aunque en algunos casos hay que asociar radioterapia postoperatoria (17,18). Grant y cols. (19) publica a los 2 años una supervivencia del 80% con una tasa de preservación de órgano funcional del 79%. De todas formas, es necesario advertir que no es frecuente

diagnosticar tumores vestibulares en estadios incipientes, por lo que las series publicadas sobre resultados no son amplias. Por otro lado, aunque se realice un tratamiento endoscópico sobre el tumor laríngeo, será necesario realizar algún tipo de tratamiento sobre el cuello, incluso en N0 al tratarse de tumores muy linfófilos (14).

Cirugía abierta

Sus indicaciones son cada vez más infrecuentes con el desarrollo de las técnicas endoscópicas por un lado y de los programas de preservación de órgano por otro. Hay que advertir que la realización de estas técnicas exige una selección muy cuidadosa de los pacientes y una experiencia quirúrgica notable.

Hoy por hoy la cirugía abierta es considerada una alternativa de la cirugía endoscópica en casos seleccionados, como cuando hay infiltración de la zona subglótica o de la comisura anterior. Para algunos autores la infiltración de la comisura anterior es una contraindicación para la cirugía endoscópica (20). En general, todas las series publicadas muestran buenos resultados con la cirugía abierta, publicando porcentajes de control de la enfermedad que superan el 90% (21-23).

Todas las técnicas que se realizan por vía endoscópica, también se pueden realizar por vía externa.

- *Cordectomía abierta mediante laringofisura:* se realiza cuando la exposición tumoral por vía endoscópica no es la adecuada.
- *Laringectomía horizontal supraglótica:* se realiza en tumores T2 y T3 poco infiltrantes de la región supraglótica. En esta técnica se extirpan las bandas ventriculares y la epiglotis, desde la vallécula lingual hasta el fondo del ventrículo.
- *Hemifaringolaringectomía supracricoidea:* se extirpa en monoblock la hemilaringe y el seno piriforme afecto. Se realiza en tumores localizados en la zona de los tres repliegues o de seno piriforme membranoso.
- *Laringectomía frontolateral:* indicada en tumores glóticos extendidos de forma superficial a la comisura anterior. Con los diferentes programas de preservación de órgano esta técnica es cada vez más infrecuente.
- *Laringectomía frontal anterior:* se realiza en tumores de ambas cuerdas vocales que respeta un aritenoides y no infiltra el cartílago tiroideos.

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE LAS CORDECTOMÍAS

Tipo I	Cordectomía subepitelial
Tipo II	Cordectomía subligamentosa
Tipo III	Cordectomía transmuscular
Tipo IV	Cordectomía total
Tipo Va	Cordectomía ampliada a comisura anterior y a la cuerda contralateral
Tipo Vb	Cordectomía ampliada al aritenoides
Tipo Vc	Cordectomía ampliada a la banda ventricular
Tipo Vd	Cordectomía ampliada a la subglotis
Tipo VI	Cordectomía ampliada a la comisura anterior y al petiolo epiglótico

Fuente: Sociedad Europea de Laringología.

Cirugía transoral robotizada

Se usa en tumores de orofaringe y su uso en la laringe es muy limitado por el difícil acceso, aunque se ha utilizado en tumores supraglóticos. La laringe se expone con retracción de la lengua y realizando una epiglotectomía parcial (24).

TUMORES DE LA CAVIDAD ORAL

Las lesiones del labio en estadios iniciales pueden ser tratadas con cirugía o con radioterapia con iguales tasas de control de la enfermedad (supervivencia a 5 años en torno al 90% en estos estadios iniciales). Aunque los resultados son buenos con radiación, la resección quirúrgica asociada o no a diferentes técnicas de reconstrucción, con la confirmación anatómopatológica de la pieza y el análisis de los márgenes de resección será la modalidad de tratamiento elegida en la gran mayoría de casos.

En tumores del reborde alveolar siempre que esté infiltrado el hueso, incluso el periostio, será necesario realizar una mandibulectomía marginal. También puede ser necesario en ocasiones extirpar alguna pieza dentaria para obtener un margen de resección aceptable. Estadios iniciales presentan una tasa de supervivencia a 5 años en torno al 85% (25).

La mayoría de los tumores linguales se diagnostican como T2 o menores. Para T1-T2 el tratamiento de elección es quirúrgico limitado, por vía endobucal. Antes de realizar la reconstrucción de la zona, es preciso esperar el análisis intraoperatorio de bordes para garantizar la extirpación completa del tumor. En la lengua es necesario extirpar la lesión con un margen muy amplio de seguridad, por lo que no siempre es posible que el resto de lengua sana funcione y es necesario recurrir a colgajos libres microanastomosados o a colgajos pediculados para reconstruir la zona exéretica.

La mayoría de los tumores de trigono retromolar se diagnostican en estadios avanzados; incluso alrededor del 50% de las lesiones se diagnosticarán con metástasis ganglionares laterocervicales en el momento del diagnóstico. El tratamiento quirúrgico incluye una resección marginal de la mandíbula, segmentaria o incluso una hemimandibulectomía. T1 presenta una supervivencia a 5 años que ronda el 76% (25).

El tratamiento de los tumores de suelo de boca en estadios iniciales es fundamentalmente quirúrgico y no incluye la mandibulectomía. Con una resección endobucal es suficiente para controlar el proceso. Presenta una supervivencia a 5 años del 90% en estadios I y del 80% en estadios II (25).

Los tumores incipientes de mucosa bucal se extirpan por vía endobucal. En muchas ocasiones es necesario extirpar también el músculo bucinador que se encuentra en profundidad e incluso el reborde alveolar o la maxila. La supervivencia a 5 años para estadios I es del 75-78% y para estadios II del 65-66% (25).

Las lesiones pequeñas de paladar duro son extirpadas por vía endobucal y hay que incluir el periostio óseo, aunque en la mayoría de casos (en estadios iniciales) se puede preservar el hueso. Se consiguen en estadios precoces cifras de supervivencia a 5 años que rondan el 80% (25).

TUMORES DE LA OROFARINGE

El principal criterio para el éxito del tratamiento es el control del tumor primario. En estadios precoces, al igual que sucede en la laringe y en la cavidad oral, se puede utilizar radioterapia con intención radical o cirugía como primera opción terapéutica. Para optar por uno u otro tratamiento se tienen en cuenta resultados funcionales (posibilidad de hablar y de tragar) postratamiento y de calidad de vida. En líneas generales, tras el defecto poscirugía se van a conseguir peores resultados funcionales que tras tratamiento radioterápico, pero a largo plazo la radioterapia tiene más complicaciones que la cirugía. Por otro lado, todos los casos de carcinoma de orofaringe exigirán un vaciamiento cervical ganglionar, incluso en estadios iniciales:

- *Paladar blando*: una buena técnica quirúrgica más reconstructiva, si es necesario, será el procedimiento preferido en estas lesiones incipientes. En estos pacientes será necesario realizar un vaciamiento ganglionar cervical por la alta tasa de metástasis cervicales en el momento del diagnóstico, aun en estadios precoces.
- *Fosa amigdalina*: los estadios precoces pueden ser tratados con radioterapia o con cirugía endobucal. Ambas técnicas consiguen buenos resultados oncológicos y funcionales. La cirugía puede ser convencional o con láser CO₂, incluso con las nuevas modalidades quirúrgicas con cirugía robótica transoral (26). En cualquier caso, la cirugía aporta poca morbilidad añadida.
- *Base de lengua*: las lesiones pequeñas de nuevo pueden ser tratadas con cirugía o con radioterapia. No hay diferencias en las tasas de control de la enfermedad y al igual que ocurre en la fosa amigdalina se puede realizar cirugía convencional, con láser CO₂ o mediante cirugía robótica transoral, aportando poca morbilidad, por lo que será la cirugía la modalidad de tratamiento elegida en estas lesiones incipientes en la mayoría de los casos (26). Las tasas de control locorregional de la enfermedad de lesiones incipientes en esta localización rondan el 80% con buenos resultados funcionales. Con cirugía robótica transoral se pueden intervenir también estadios más avanzados que por cirugía abierta convencional exigirían un abordaje transmaxilar con la consiguiente morbilidad asociada y deterioro de su funcionalidad.

TUMORES DE LA HIPOFARINGE

Tradicionalmente los tumores de hipofaringe se han tratado con cirugía con radioterapia postoperatoria o sin ella. Son tumores de mal pronóstico y que, por otro lado,

es difícil diagnosticarlos en estadios iniciales, ya que la clínica que producen es muy anodina y los pacientes no suelen consultar, por lo que cuando se diagnostican en etapas precoces suelen ser hallazgos casuales. Los tumores de hipofaringe precisan siempre tratamiento sobre los ganglios cervicales, aun en los primeros estadios, ya que son tumores muy linfófilos y presentan metástasis cervicales en un porcentaje importante de casos; incluso a veces la primera manifestación del tumor será una tumoración laterocervical:

- *Faringuectomía parcial*: se realiza en T1 y T2 y no precisará, por lo general, de ninguna técnica de reconstrucción. Esta técnica está contraindicada cuando está infiltrada más de una pared del seno piriforme, el vértice del seno piriforme o la laringe (27).
- *Faringolaringuectomía parcial* (precisa reconstrucción con algún tipo de colgajo): se realiza ante lesiones de pared medial de seno piriforme y está contraindicada en infiltraciones del vértice del seno piriforme, de la región retrocricóidea, cuando hay parálisis de las cuerdas vocales o invasión del músculo cricofaríngeo (27).
- *Faringolaringuectomía supracricóidea*: está contraindicada cuando hay afectación del vértice del seno piriforme, fijación laríngea ipsilateral, infiltración de la zona retrocricóidea o de la pared posterior de la hipofaringe (27).

CORRESPONDENCIA:

María Cruz Iglesias
Servicio de ORL. Hospital Clínico San Carlos
C/ Prof. Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: mariacruz.iglesias@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction Chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *New Eng J Med* 1991;324:1685-90.
2. Poch Broto J. *Otorrinolaringología y patología cervicofacial*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006.
3. Kirchner JA. Pyriform sinus cancer: a clinical and laboratory study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1975;84:793-803.
4. Carpenter III RJ. Cancer of the hypopharynx. Analysis of treatment and results in 162 patients. *Arch Otolaryngol* 1976;102:716-21.
5. Saleh EM, Abdullwahab AA, Kammal MM. Age and sex incidence of hypopharyngeal tumours in upper Egypt: Assuit University experience. *J Laryngol Otol* 1995;109:737-40.
6. Berrino F, Gatta G. Variation in survival of patients with head and neck cancer in Europe by the site of origin of the tumours. *Eur J Cancer* 1998;34:2154-61.
7. Silver CE, Beitler JJ, Sheha AR, Rinado A, Ferlito A. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266 (9):1333-52.
8. Quer M, León X. Organ preservation in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007; 58(10):476-82.
9. Nishimura G, Tsukuda H, Mikami Y, Matsuda H, Horiuchi C, Taguchi, T, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy for T1 and T2 laryngeal squamous cell carcinoma regarding organ preservation. *Anticancer Res* 2009; 29(2):661-6.
10. Rudert H, Werner J. endoscopic resections of resections of glottics and supraglottics carcinomas with the CO2 laser. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252:146-8.
11. Eckel ME. Current status of endoscopic laser surgery in head and neck surgical oncology. *Otorhinolaryngol Nova* 2002; 12:21-32.
12. Perreti G, Nicolai P, Piazza G, Redalli de Zinis LO, Valentini S, Anotonelli A. Oncological results of endoscopic resections of Tis and T1 glottic carcinomas by carbón dioxide laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110: 820-6.
13. Ansarin M, Santoro L, Cattaneo A, Massaro MA, Calbreza L, Gingliano G, et al. Laser surgery for early glottic cancer: impact of margin status on local control and organ preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(4):385-90.
14. Lefebvre J-L, Chevallier D. *Cancers du larynx*. EMC (Elsevier SAS Paris). Oto-rhino-laryngologie 2005;20-710 A-10.
15. Charbonneau N, Gelinas M, del Vecchio P, et al. Treatment results of carcinoma in situ of the glottic larynx: 61 patients treated with radiotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;37:572-6.
16. Canis M, Martin A, Inler F, et al. Transoral laser microsurgery in treatment of pT2 and pT3 glottic laryngeal squamous cell carcinoma. Results of 391 patients. *Head Neck* 2013;36:859-66.
17. Ambrosch P, Kron M, Steiner W. carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:680-8.
18. Davis RK, Kriskovitch MD, Galloway EB, Buntin CS, Jensen MC. Endoscopic supraglottic laryngectomy with postoperative irradiation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113:132-8.
19. Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, et al. Transoral laser microsurgery for carcinoma of the supraglottic larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:900-6.
20. Cabanillas R, Rodrigo JP, Llorente JL, Suárez C. Oncologic outcomes of transoral laser surgery of supraglottic carcinoma compared with a transecrival approach. *Head Neck* 2008; 30:750-5.
21. Mallet Y, Chevalier D, Darras JA, Wiel E, Desauky A. near toral laryngectomy with epiglottic reconstruction: our experience of 65 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:488-9.
22. Lacourreye O, Lacourreye L, García D, Gutiérrez Fonseca R, Brasnu D, Weinstein G. Vertical partial laryngectomy versus saupracrioid partial laryngectomy for selected carcinomas of the true voela cord classified as T2N0. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109: 965-71.
23. Giovanni A, Guelfucci B, Gras R, Yu P, Zannaret M. Partial frontolateral laryngectomy with epiglottic reconstruction. For management of early stage glottic carcinoma. *Laryngoscope* 2001;111:663-8.
24. Smith RV. Transoral robotic surgery for larynx cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2014;47(3):379-95.
25. Cumming´s *Otolaryngology Head & Neck Surg*. 5th Edition. Chapter Ninety Six.
26. Cumming´s *Otolaryngology Head & Neck Surg*. 5th Edition. Chapter One Hundred.
27. Cumming´s *Otolaryngology Head & Neck Surg*. 5th Edition. Chapter One Hundred three.
28. Rudert HH, Hoft S. transoral carbon dioxide laser resection of hypopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260:198-206.

Papel de la radioterapia en los estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello

J. GÓMEZ-MILLÁN, M.ªD. TOLEDO, R. ORDÓÑEZ, I. ZAPATA, J.A. MEDINA

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

RESUMEN

Los tumores precoces de cabeza y cuello tienen en general un buen pronóstico con un tratamiento adecuado. La radioterapia y cirugía son los dos pilares básicos del tratamiento, con resultados similares en cuanto a control tumoral y supervivencia. Ante la ausencia de estudios randomizados es necesario valorar distintos factores para hacer una correcta indicación terapéutica. Entre estos factores destaca la funcionalidad del órgano donde asienta el tumor tras el tratamiento, localización de lesión, disponibilidad técnica y preferencias del paciente. En esta revisión se analizan las técnicas de tratamiento y resultados de los tumores más frecuentes del área de cabeza y cuello.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de cabeza y cuello. Radioterapia. Radioterapia de intensidad modulada. Estadios iniciales. Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Los estadios iniciales en cáncer de cabeza y cuello comprenden los estadios I (T1N0M0) y II (T2N0M0), representando el 30-40% del total de tumores de esta localización. En este grupo de pacientes la cirugía (CIR) y la radioterapia externa (RTE) obtienen tasas de control local y supervivencia similares, si bien no existen apenas estudios randomizados que investiguen esta cuestión. En la práctica clínica, la elección del tratamiento inicial debe realizarse considerando diversos factores como la localización de la lesión, la disponibilidad técnica, la experiencia del centro, el resultado funcional previsto y las preferencias del paciente. Por lo tanto, debido al número de factores a tener en cuenta para realizar una indicación adecuada, los comités multidisciplinares juegan un papel

ABSTRACT

Radiotherapy and surgery are the two main treatments of early stages of head and neck cancer, with similar results in survival and tumour control. However, there are no randomized studies that compare these two treatments. It is necessary to evaluate different factors to choose between these two treatment options, such as the morbidity associated with each treatment, localization of the tumour, technical resources and patient preferences. In this review we analyze the treatment techniques and results of the most frequent tumours of the head and neck area.

KEY WORDS: *Head and neck cancer. Radiotherapy. Intensity-modulated radiotherapy. Early stage. Treatment.*

fundamental a la hora de decidir la mejor opción de tratamiento (1). En general, se puede afirmar que la opción de tratamiento debe ser la que mejor resultado funcional y menor morbilidad ocasione. Por ejemplo, la RT se puede considerar como elección en tumores de laringe en los que la cirugía no obtenga una fonación óptima, en tumores de orofaringe en los que el tratamiento quirúrgico pueda generar dificultades para la deglución o en tumores de piel en los que la cirugía se acompañe de defectos estéticos o funcionales. Por otro lado, la cirugía se considera generalmente electiva en tumores de cavidad oral por su menor morbilidad, y en tercio medio de cuerda vocal o en orofaringe cuando la técnica quirúrgica disponible permite realizar resecciones con mínima disfunción del órgano tratado. Por último, es fundamental señalar que estos estadios deben tratarse con una sola

arma terapéutica, ya que la combinación de tratamientos induce mayor morbilidad, peligrando la funcionalidad del órgano y el éxito del tratamiento.

Se puede afirmar que el avance en la última década en el tratamiento de estos tumores se ha producido en la disminución de toxicidad y mejora de la calidad de vida del paciente. Así, la microcirugía láser transoral (TOLM) y la cirugía robótica ofrecen altas tasas de curación con mínima morbilidad (2). Por otro lado, las técnicas de radioterapia conformada mediante la modulación de la intensidad de la dosis (IMRT) permiten obtener alta tasa de control con una morbilidad significativamente menor que la obtenida con técnicas más tradicionales como la radioterapia conformada con planificación en 3D (3), si bien en estadios precoces los tratamientos planificados en 3D ofrecen un alto control local con mínima toxicidad tardía, por lo que los estudios de IMRT publicados suelen incluir tumores avanzados.

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

La técnica más utilizada de tratamiento radioterápico es la radioterapia externa (RTE) seguida de la braquiterapia. El proceso del tratamiento con RTE pasa por diferentes etapas: primera consulta, simulación del tratamiento mediante TC, delimitación de volúmenes, planificación, verificación del tratamiento y seguimiento del paciente.

- *Simulación con TC*: se realiza con el paciente en decúbito supino y la cabeza inmovilizada con una máscara termoplástica que permita reproducir el tratamiento en las mismas condiciones en las que se realizó la simulación. El grosor máximo para la TC de simulación es de 5 mm, recomendándose actualmente 3 mm por aportar mayor precisión en el cálculo de la dosis.
- *Delimitación de volúmenes*: la nomenclatura más utilizada es la de la ICRU 83, destacando los siguientes volúmenes: 1. GTV (*Gross Tumor Volume*): incluye el tumor primario macroscópico (GTV) y las adenopatías macroscópicamente afectas por el tumor (GTV), definidos ambos según la información procedente de la exploración física y de las pruebas de imagen (RMN, TC, PET); 2. CTV (*Clinical Target Volume*): incluye las localizaciones susceptibles de contener enfermedad microscópica no detectable mediante examen físico o pruebas de imagen. Así, el CTVI resulta de añadir un margen estimado para cubrir la enfermedad microscópica alrededor del GTV, y para la extensión microscópica del GTV ganglionar en caso de que sea necesario. Se incluirán también en el CTV los niveles ganglionares de drenaje con riesgo de afectación microscópica (CTVII); 3. PTV (*Planning Target Volume*): se obtiene añadiendo un margen al CTV que ase-

gure la irradiación de este con dosis plenas. Este margen debe tener en cuenta las incertidumbres de posicionamiento del paciente, y las variaciones en la posición del CTV por el movimiento de los órganos. Por lo tanto, el margen de PTV debe ser personalizado en cada centro en función de las incertidumbres generadas por el sistema de inmovilización utilizado. Actualmente, la fusión de la imagen del TC con otras técnicas como la RMN o el PET permite delimitar los volúmenes tumorales con mayor precisión, disminuyendo la variabilidad en dicha delimitación entre los distintos oncólogos (4).

- *Planificación del tratamiento*: el requerimiento mínimo es la utilización de planificación en 3D, utilizando algunos centros en casos concretos algoritmos de cálculo específicos para IMRT.
- *Puesta en tratamiento y verificación*: los sistemas de placas portales integradas en los aceleradores o los sistemas con técnica de tratamiento guiado de la imagen (IGRT) permiten verificar la posición del paciente en la mesa de tratamiento.
- Finalmente, el objetivo es obtener la máxima tasa de curación con el mejor resultado funcional y estético, así como un seguimiento adecuado para detectar las recidivas precozmente y subsidiarias de rescate quirúrgico posterior.

TUMORES DE LARINGE

GENERALIDADES

Dentro de la laringe, los tumores de glotis, supraglotis y subglotis representan un 30-35%, 60-65% y 2%, respectivamente, del total de tumores laríngeos (5). En los tumores precoces de laringe, tanto la cirugía conservadora como la RTE pueden alcanzar tasas elevadas de curación en estadios tempranos, obteniendo tasas de supervivencia global y específica similares. De este modo, la supervivencia causa específica a 5 años con ambos tratamientos es mayor del 90% en estadios I y del 80% aproximadamente en estadios II (6). Al abordar el tratamiento de los tumores de laringe es importante considerar las distintas funciones que realiza la laringe, tales como el mantenimiento permeable de la vía aérea, la oclusión de la vía aérea durante la deglución y la fonación.

Debido al alto porcentaje de control tumoral obtenido con radioterapia y cirugía, deben considerarse otros factores para realizar una indicación correcta del tratamiento. La preservación de la función laríngea es un objetivo fundamental del tratamiento, y es uno de los factores decisivos a la hora de considerar el tratamiento más apropiado (7).

De este modo, hay que tener en cuenta el tamaño y la extensión de la lesión, la localización del tumor, la

función pulmonar del paciente y la función deglutoria. Por otro lado, otros factores de importancia son las preferencias del paciente, la experiencia del médico y los recursos disponibles en cada centro.

TUMORES DE GLOTIS

Los tumores de glotis producen disfonía precozmente, permitiendo el diagnóstico en etapas más precoces que los tumores de supraglotis y subglóticos, que suelen presentarse en estadios más avanzados. En general, la RTE y la cirugía con láser por vía transoral deben ser considerados como tratamientos de elección. Los mejores resultados obtenidos con la resección láser se obtienen en aquellos tumores que afectan a la parte membranosa del tercio medio de la cuerda vocal (8). Sin embargo, tumores más extensos o con afectación de estructuras como la comisura anterior o posterior requieren resecciones de mayor cantidad de tejido, obteniendo una peor funcionalidad que la RTE. La supervivencia global y cáncer específica con los tratamientos citados son del 95% y 80% (9). Es fundamental señalar que en los pacientes tratados con RTE, las interrupciones de tratamiento y la prolongación del tiempo total de tratamiento se asocian a un peor resultado (10).

TUMORES DE SUPRAGLOTIS

Los tumores de supraglotis suelen diagnosticarse en estadios más avanzados que los tumores de glotis. Al igual que ocurre en los tumores de glotis, en estos tumores la cirugía y la RTE obtienen tasas similares de control local, oscilando entre un 90% en estadios I y un 80% en estadios II, con tasas de supervivencia global del 55-75% debido a la imposibilidad para rescatar un porcentaje importante de recidivas (11). En los pacientes tratados con cirugía, la resección transoral con láser obtiene las mismas tasas de control local que la cirugía abierta supraglótica, con una morbilidad menor (12).

Debido a la rica irrigación linfática de la laringe supraglótica, existe alta probabilidad de diseminación linfática cervical en estos tumores, por lo que se recomienda el tratamiento electivo de los niveles ganglionares II, III y IV bilateral (13). Asimismo, la cirugía local debe acompañarse de una disección cervical funcional de dichos niveles.

TUMORES DE SUBGLOTIS

Los tumores primarios de subglotis son infrecuentes, se presentan en estadios avanzados y presentan una supervivencia inferior a las otras dos localizaciones laríngeas. La supervivencia global y libre de enfermedad de las series descritas oscila entre un 86% y 71% en estadios I y entre

un 50% y 42% en estadios II (14). Debido a las altas tasas de recidiva local y a la baja supervivencia, el tratamiento de esta sublocalización es agresivo, contemplándose la laringectomía total o parcial, junto con tiroidectomía y la disección ganglionar paratraqueal bilateral (14).

VOLÚMENES Y TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

En lo que respecta al tratamiento del primario, el GTV incluye el volumen tumoral macroscópico. El CTV debe incluir las cuerdas vocales, las cuerdas falsas, las comisuras anteriores y posteriores, los cartílagos aritenoides, la parte inferior de los repliegues aritenoepiglóticos y la subglotis (15). Por otro lado, en los tumores de supraglotis, el CTVII debe incluir a toda la laringe (15). En lo referente a la irradiación ganglionar, los tumores de supraglotis deben ser tratados incluyendo en el volumen profiláctico (CTVI) los niveles ganglionares II-III-IV. En los tumores de subglotis, la RT debe contemplar el tratamiento electivo de los niveles II, III, IV y VI (16).

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

En los carcinomas de glotis, estudios randomizados han mostrado que el control local con tratamientos hipofraccionados (fracciones mayores a 2 Gy) es superior a normofraccionados (fracciones de 2 Gy). Basándose en estos estudios las dosis recomendadas son 63 Gy a 2,25 Gy por sesión en T1 y 65,25 a 2,25 Gy por sesión en T2 (17).

En los tumores de supraglotis y subglotis el tratamiento comprende al tumor y los niveles ganglionares correspondientes, debido a la rica irrigación linfática que presentan ambas localizaciones. Se puede utilizar el fraccionamiento convencional, 50 Gy a 2 Gy a cadenas y tumor y 70 Gy solo al tumor. Por otro lado, la IMRT puede también utilizarse en este grupo de pacientes, realizando la irradiación simultánea del volumen electivo y el tumoral macroscópico simultáneamente. Un estudio reciente que demostró una menor toxicidad crónica con IMRT frente a RT convencional con planificación en 3D incluyó un 32% de pacientes con estadios precoces (18).

TUMORES DE OROFARINGE

GENERALIDADES

Los tumores de orofaringe son poco frecuentes, según la SEER en 2015 el número de casos nuevos diagnosticados de carcinoma de cavidad oral y faringe fue de 11 por 100.000 habitantes por año (19). La orofaringe incluye a la base de la lengua, amígdala y paladar blando, pared faríngea, vallécula y repliegue glosopiglótico. Aunque

los tumores de orofaringe se relacionan epidemiológicamente con el tabaco y el alcohol, existe una incidencia creciente en tumores relacionados etiopatogénicamente con la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Se trata de tumores genómicamente diferentes a los tumores relacionados con tabaco y alcohol (20), que se presenta en pacientes más jóvenes, con mejor pronóstico y respuesta a la radioterapia. Actualmente no se considera un factor predictivo a los tratamientos y, por tanto, no existen diferencias en su abordaje terapéutico con respecto a los demás tumores no asociados a infección por HPV (21).

Los estadios I y II contemplan aquellos tumores menores a 4 cm, que no infiltran estructuras adyacentes, sin ganglios afectados. Estos tumores se asientan en zonas con una rica irrigación linfática, por lo que existe riesgo de metástasis ganglionares ocultas en todos sus estadios, afectándose con mayor frecuencia los niveles II y III, con tasas del 81% y 23%, respectivamente (22). En caso de afectación del muro posterior, la diseminación se produce también hacia los ganglios retrofaríngeos, con tasas de hasta el 16% en tumores sin afectación ganglionar clínica.

Aunque no existen estudios prospectivos que comparen ambos tratamientos, distintos estudios retrospectivos han mostrado que tanto la RTE como la cirugía obtienen tasas similares de control local y supervivencia, que oscilan entre el 52% y el 90% respectivamente (23). Por tanto, la indicación del tratamiento debe contemplar la morbilidad prevista asociada al mismo. Así, la RT se recomienda en la mayoría de los casos como tratamiento inicial al preservar en mayor medida que la cirugía la funcionalidad de la orofaringe. Sin embargo, la cirugía mediante un abordaje transoral se asocia a una morbilidad significativamente menor que la abierta (24,25) y puede considerarse un tratamiento electivo en función de la extensión y localización de la lesión.

VOLÚMENES Y TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

El GTV incluye el tumor macroscópico demostrable por exploración o pruebas de imagen, y el CTVI contempla un margen de 5 mm sobre el GTV. Algunos autores recomiendan no añadir margen, excepto en zonas con peor delimitación con respecto al tumor, tales como la parte anterior de la base de lengua o el surco glosotonsilar. Deben respetarse las barreras naturales como el hueso, fascia muscular o cartílago (15). Con respecto al CTVII del tumor, el volumen debe incluir un margen de 5-10 mm sobre el GTV tumoral, si bien algunos autores recomiendan incluir regiones adyacentes al tumor, tales como el hemipaladar afectado, el surco glosotonsilar, trígono retromolar, y base de lengua ipsilateral en tumores de amígdala y paladar blando (15). Asimismo, en tumores que afectan al espacio parafaríngeo se recomienda irradiar la totalidad de este espacio por no existir

barreras anatómicas. Con respecto al CTVII ganglionar, el volumen a irradiar con dosis profiláctica va a ser diferente en función de la localización. Así, todas las localizaciones deben incluir la irradiación de los niveles II y III bilaterales, exceptuando la región amigdalina en la que la no afectación de línea media ni base de lengua permite irradiar los niveles referidos en su localización ipsilateral, con la consiguiente disminución en la morbilidad aguda y crónica (26). Por otro lado, los tumores que afectan a la pared faríngea deben contemplar la irradiación de los retrofaríngeos bilaterales y del nivel VI.

En lo referente a técnicas de irradiación, pueden utilizarse técnicas de irradiación conformada con planificación en 3D y técnicas de IMRT. Esta última ha demostrado inducir menor xerostomía que la planificación en 3D, sobre todo en casos más avanzados (18). Por otro lado, la irradiación local mediante braquiterapia puede utilizarse como parte de una estrategia combinada en combinación con RT externa (27).

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

Las dosis radicales en tumores precoces de orofaringe en el tumor primario pueden oscilar entre 66 y 74 Gy a 2 Gy por fracción, y en los niveles ganglionares electivos entre 45-50 Gy a 2 Gy por fracción. En caso de utilizar RTE externa más BT, la dosis administrada al tumor primario y a las cadenas ganglionares con RT es de 50 Gy, y la dosis de sobreimpresión al tumor con BT entre 16 y 30 Gy, dependiendo del fraccionamiento utilizado.

En cuanto al fraccionamiento, diferentes estudios han mostrado que el hiperfraccionamiento aporta el mayor beneficio frente a otros fraccionamientos en términos de supervivencia y control locorregional. Aunque estos estudios incluyen mayoritariamente tumores en estadios más avanzados, hasta un 25% de los tumores incluidos en estos estudios pertenecen a estadios I-II (28,29). Por otro lado, estudios randomizados que incluyen en su mayoría estadios precoces de diferentes localizaciones han mostrado un mayor control locorregional con esquemas de RT moderadamente acelerada (acortamiento del tiempo total del tratamiento en 1 semana) frente a fraccionamiento convencional. Así, el estudio DAHANCA mostró un aumento en control locorregional y supervivencia libre de enfermedad del 12% y 7% respectivamente al comparar el fraccionamiento con 2 Gy durante 5 fracciones semanales frente a 2 Gy durante 6 fracciones semanales (30). Por tanto, parece claro que el tratamiento de los tumores precoces debe incluir preferentemente un esquema con fraccionamiento alterado.

TUMORES DE LA CAVIDAD ORAL

Los tumores de la cavidad oral son poco frecuentes, según la SEER en 2015 el número de casos nuevos diagnosticados de carcinoma de cavidad oral y faringe fue de

11 por 100.000 habitantes por año (19). En la cavidad oral existen distintas sublocalizaciones tales como el labio, suelo de boca, lengua oral, encía superior e inferior, trígono retromolar, paladar duro y mucosa bucal. Los estadios precoces son aquellos que presentan tumores < 4 cm sin invasión de estructuras adyacentes y sin afectación ganglionar. El riesgo de afectación ganglionar al diagnóstico de estos tumores es muy variable, estimándose entre 6-36% para carcinomas de lengua, y entre 20-60% para carcinomas de suelo de boca en función de que sean T1 o T2. Los niveles ganglionares más afectados son el II, el I y el III por este orden (31).

Con respecto al tratamiento, la cavidad oral es una zona compleja, con distintas estructuras anatómicas con diferentes funciones que es necesario considerar a la hora de plantear el tratamiento más adecuado, teniendo en cuenta que tanto la enfermedad tumoral como los tratamientos pueden comprometer la funcionalidad y la estética en el paciente. Aunque no existen estudios aleatorizados que comparen estos tratamientos, la cirugía ofrece la mejor relación entre control tumoral y toxicidad. El papel de la RT se reservaría para pacientes que no se pueden intervenir o en los que quedaría una alteración funcional de relevancia, sobre todo en los tumores localizados en el trígono retromolar (32). Hay que tener presente que los pacientes con carcinomas de la cavidad oral son propensos a desarrollar segundos tumores primarios metacrónicos de la mucosa oral relacionados con la ingesta de alcohol y tabaco, así como por la infección por HPV. Los pacientes con lesiones precancerosas como la eritroplasia, leucoplasia o liquen plano también son susceptibles de desarrollo de tumores múltiples. En este sentido, el tratamiento conservador resulta más adecuado que la RT debido a la posibilidad de reintervención, reservando la RT para situaciones de alto riesgo o de mayor déficit funcional. Los tumores de labio se pueden considerar como un grupo aparte, debido a la baja incidencia de metástasis cervicales y la factibilidad de ser irradiados con BT, por lo que la indicación terapéutica debe realizarse en función de criterios estéticos y funcionales en cada paciente.

Las ventajas de la cirugía son la inclusión de menor cantidad de tejido expuesto al tratamiento, menor duración del mismo, evitar el riesgo de toxicidad de la radiación y reservar la RT para el tratamiento de un segundo tumor primario. Frente a ella, las ventajas de la irradiación son evitar el riesgo de una complicación postquirúrgica, posibilidad de irradiación ganglionar profiláctica con menor morbilidad añadida que la cirugía y reservar la cirugía como tratamiento de rescate (1). El pronóstico de estos tumores en estadios tempranos es muy bueno, con una supervivencia libre de recidiva a 10 años del 94% y 78% en estadios I y II, respectivamente (33).

VOLÚMENES Y TÉCNICA DE IRRADIACIÓN

En relación a los volúmenes de tratamiento, el GTV incluirá el tumor macroscópico demostrable por explora-

ción o pruebas de imagen, el CTVI tumoral contemplará un margen alrededor del GTV de 5 mm, excluyendo hueso, si bien algunos autores contemplan no añadir margen al GTV (15). Los volúmenes ganglionares electivos (CTVII) variarán en función de la estructura anatómica afectada por el tumor. Así, los tumores de labio T2 y T1 con factores de mal pronóstico requieren tratamiento al menos sobre los niveles IA y IB (submental y submandibular) (34,35), los tumores de lengua T1 con un espesor más allá de 3mm y los T2 requieren tratamiento sobre los niveles I a III (36), al igual que los tumores situados en el trígono retromolar y encía inferior. Sin embargo, los tumores de encía superior y paladar duro son poco linfógenos y no requieren tratamiento profiláctico sobre el cuello. Por otro lado, las estructuras laterales (lengua lateral, encía lateral, trígono) pueden tratarse mediante la irradiación de los niveles Ib, II y III homolaterales con el objeto de preservar mayor cantidad de tejido sano de los efectos secundarios de las radiaciones.

El tratamiento radioterápico se basa en la combinación de RT +/- BT. La braquiterapia puede desempeñar un papel importante en tumores de cavidad oral al realizar la irradiación de modo altamente conformada al volumen tumoral residual, preservando a las estructuras sanas de la toxicidad inducida por la radiación. En pacientes seleccionados donde el riesgo de afectación ganglionar regional es mínimo, como en algunos tumores de labio, la BT puede utilizarse como tratamiento exclusivo.

Los tumores de cavidad oral precoces permiten una irradiación electiva ganglionar ipsilateral, excepto para aquellos tumores localizados en estructuras centrales como la encía anterior, el suelo de boca, y la punta de la lengua. Este volumen de tratamiento permite preservar las estructuras glandulares contralaterales y gran parte de la mucosa de la cavidad oral, con la consiguiente disminución de efectos tóxicos (37).

En lo referente a técnicas de irradiación, pueden utilizarse técnicas de irradiación conformada con planificación en 3D y técnicas de IMRT. Esta última ha demostrado inducir menor xerostomía que la planificación en 3D, sobre todo en casos más avanzados (18).

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

La dosis con RT externa exclusiva debe ser de 66-70 Gy con un fraccionamiento diario de 2 Gy y de 50 Gy más 20-30 Gy con implante intersticial cuando se realiza mediante la combinación de RTE y BT. Las dosis de RT profiláctica deben oscilar entre 46 Gy y 50 Gy.

TUMORES DE HIPOFARINGE

La hipofaringe se divide en tres regiones: seno piriforme, donde asientan el 65% de los tumores, pared faríngea

posterior (20%) y espacio poscricoideo (15%), representando un 6% de los tumores de cabeza y cuello (38,39).

Solo el 15% de estos tumores se diagnostican en estadios localizados por la ausencia de síntomas de alarma precoces. La hipofaringe tiene un abundante drenaje linfático, presentando estos tumores un alto riesgo de afectación ganglionar (40-70%), principalmente a los niveles II y III y en menor grado retrofaríngeos, IV y V. Asimismo, el espacio poscricoideo drena también hacia el nivel VI o paratraqueal anterior.

Aunque en la actualidad no hay estudios randomizados que comparen la RTE y la cirugía en estadios precoces, la radioterapia se considera a menudo como el tratamiento de elección al permitir la preservación de la función del órgano y tratar la enfermedad subclínica ganglionar con una sola técnica. En recientes revisiones se ha objetivado un aumento de su uso en detrimento de la cirugía radical, sin impacto negativo sobre la supervivencia (39). Por otro lado, la cirugía transoral mínimamente invasiva con láser (TLM) o la cirugía robótica (TORS) son técnicas válidas en pacientes bien seleccionados (tumores limitados a hipofaringe, sin afectación en profundidad o de espacio poscricoideo ni afectación ganglionar), aunque a menudo precisa de tratamiento adyuvante con RT por imposibilidad de obtener márgenes libres o incertidumbre acerca de los márgenes, presencia de ganglios positivos ocultos o invasión perineural o linfovascular. Las cifras de control local a cinco años oscilan desde el 74-90% en T1 al 59-79% en T2.

VOLÚMENES Y TÉCNICA DE IRRADIACIÓN

El GTVp es el volumen tumoral macroscópico. El CTVI incluye un margen de 5 mm sobre el GTV, si bien hay autores que solo añaden este margen cuando la imagen ofrece poca definición (15). Con respecto al CTVII, en los tumores del seno piriforme deben irradiarse el seno piriforme y las paredes faríngeas, desde el límite inferior de la nasofaringe hasta el cartílago cricoides, así como la hemilaringe homolateral. En los tumores del área poscricoidea el CTVII debe incluir a ambos senos piriformes y paredes faríngeas, incluyendo laringe, con los mismos límites superior e inferior.

En cuanto al tratamiento electivo de los niveles ganglionares, el CTVII debe incluir los niveles II, III, IV y los ganglios retrofaríngeos bilaterales, así como el nivel VI si existe afectación de área poscricoidea.

Con respecto a la técnica de irradiación, se aconseja el uso de IMRT por reducir significativamente la xerostomía e impactar positivamente sobre la calidad de vida (18).

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

Las dosis habituales son 50 Gy en irradiación profiláctica y 66-70 Gy en enfermedad clínica a 2 Gy/frac-

ción. Los pacientes con tumores de hipofaringe pueden beneficiarse de IMRT, al preservar en mayor medida la irradiación de glándulas salivales (18), aplicando una dosis de 54 Gy en 30 fracciones sobre volumen electivo y 65.10 Gy sobre volumen macroscópico mediante *boost* concurrente, si bien no se ha demostrado actualmente cuál es el esquema de IMRT más óptimo.

TUMORES DE NASOFARINGE

Los tumores de nasofaringe se diagnostican en estadios localmente avanzados por su localización profunda. Por su baja accesibilidad y alta radiosensibilidad, la radioterapia se considera el tratamiento de elección en esta patología, quedando la cirugía reservada para la persistencia de enfermedad o el rescate de recaídas ganglionares cervicales tras el tratamiento actínico.

Debido a la rica irrigación linfática, un 85% de los casos presentarán afectación ganglionar al diagnóstico y frecuentemente de forma bilateral. La diseminación ganglionar sigue una distribución craneocaudal ordenada. Los niveles II y retrofaríngeos son los más afectados (40). Con las técnicas actuales, diferentes estudios retrospectivos han reportado en estos tumores tasas de supervivencia causa específica por encima del 95% en estadios I y II (41,42). El uso de la quimioterapia en estadios localizados es controvertido. Solo existe un estudio randomizado comparando RT sola con QT con cisplatino semanal concurrente a la RTE en tumores T2N0 que ha demostrado una mejora de la supervivencia global en un 5% por disminución de metástasis a distancia, aunque a expensas de un aumento de toxicidades severas grado 3-4 en el brazo de la QT (43).

VOLÚMENES Y TÉCNICA DE IRRADIACIÓN

El GTV lo constituye el volumen tumoral macroscópico visible en la exploración o las pruebas de imagen y los ganglios clínica o radiológicamente afectados. El CTVI incluye un margen de 5 mm sobre el GTV, si bien hay autores que solo añaden este margen cuando la imagen ofrece poca definición. El CTVII del tumor debe incluir al CTVI junto a áreas de riesgo de enfermedad microscópica local a valorar en función de la localización y extensión tumoral (nasofaringe completa, fosa pterigoidea, espacio parafaríngeo, seno esfenoidal, 1/3 posterior senos maxilares y 1/3 posterior seno etmoidal) y niveles ganglionares bilaterales (niveles II, III, IV, V, retrofaríngeos) (15). En estadios localizados N0 se recomienda evitar la irradiación electiva cervical baja debido a la baja incidencia de metástasis a este nivel en ausencia de adenopatías cervicales patológicas (44).

La IMRT constituye la técnica de elección en estos tumores. Aunque no existen ensayos randomizados que comparen IMRT con radioterapia conformada en 3D, sí se ha demostrado que la primera preserva la función

salival y mejora la calidad de vida en estadios precoces comparado con RT convencional (45). Asimismo, un estudio randomizado ha mostrado un aumento de supervivencia global con IMRT respecto a la radioterapia convencional 2D (79,6% vs. 67,1% a 5 años, $p = 0,001$), con una reducción también significativa de la toxicidad tanto aguda como crónica en favor de la IMRT (46).

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

Existen distintos esquemas de dosis y fraccionamientos con técnica de IMRT. El esquema utilizado en el MSKC incluye la irradiación del PTVI con 70 Gy a 2,12 Gy por fracción, y el PTVII con 59,4 Gy a 1,8 Gy por fracción de manera simultánea en los dos volúmenes (15). Sin embargo, no existe actualmente un esquema de elección en IMRT de cabeza y cuello, existiendo diferentes opciones válidas (18).

BRAQUITERAPIA

La braquiterapia (BT) es una técnica de irradiación mediante isótopos radiactivos, que permite alcanzar altas dosis de radiación en volúmenes pequeños, con mínima irradiación de los tejidos circundantes. Aunque actualmente la BT se utiliza con menor frecuencia que hace años, continúa desempeñando un papel como tratamiento exclusivo o complementario a la RTE, siendo altamente eficaz para eliminar tumores de labio y cavidad oral con una baja toxicidad. Existen varias técnicas para aplicarla que van desde la baja tasa (BT-LDR), clásicamente utilizada desde hace varias décadas, la de alta tasa (BT-HDR), y la braquiterapia pulsada (PDR). Estas dos técnicas más recientes tienen la ventaja de hacerse en un corto espacio de tiempo, ofrecen la posibilidad de optimizar la distribución de la dosis mediante planificación en 3D guiada por TAC y con la opción de modificar los tiempos de parada de la fuente (47).

Existen distintas localizaciones que pueden beneficiarse de BT. En tumores de labio existen numerosas series publicadas con LDR y PDR con un control local a 5 años por encima del 95% con dosis de 60-65 Gy para T1 y 65-70 Gy para T2. Guinot y cols. han reportado recientemente excelentes resultados de BT-HDR con mínima toxicidad usando 9 fracciones de 4,5-5,5 Gy (48). En tumores de mucosa oral, la BT aporta tasas de control local como tratamiento exclusivo de más del 80%, cuando se tratan tumores menores de 4 cm de diámetro y menos de 1,5 cm de profundidad. Las dosis utilizadas son de 65-70 Gy como BT exclusiva o 25-30 Gy tras RTE 45-50 Gy. En tumores de la lengua móvil, se utiliza el implante intersticial para tratamiento radical o de forma postoperatoria si hay márgenes insuficientes. En una serie retrospectiva con 187 pacientes T1-T2N0 tratados con 70 Gy mediante BT-LDR la supervivencia a 10 años publicada es de 88,4% con una recurrencia local de solo el 8%. La toxicidad más frecuente fue la úlcera lingual (25%), ningún

paciente presentó xerostomía (49). En tumores de la cavidad oral, la BT está indicada en tumores de < 3 cm y que distan más de 5 mm de la mandíbula. Se recomiendan dosis de 65 Gy como BT exclusiva o 15-30 Gy en combinación con RTE (50 Gy a 2 Gy por fracción). La necrosis de mucosa y ósea es mayor que en otras localizaciones (hasta un 20%). En la orofaringe la BT es técnicamente compleja y exige una gran experiencia, por lo que ha sido desplazada por nuevas técnicas como la IMRT. Se usa en el tratamiento de tumores de base de lengua, paladar blando, amígdala o vallécula. Ha sido utilizada como sobreimpresión tras 45-50 Gy de RTE y puede suponer una opción interesante para la escalada de dosis con IMRT o en reirradiación de recurrencias o segundos primarios (50). En los tumores de *cavum*, la BT se utiliza fundamentalmente como sobreimpresión tras RTE y en recaídas en tumores superficiales sin invasión intracaneal. Se utilizan moldes específicos o aplicadores intracavitarios como el de Rotterdam. La experiencia con HDR es mayor que en otras localizaciones; con dosis publicadas de RTE de 60-70 Gy seguido de 1-3 aplicaciones de 3-6 Gy se obtiene un 90-95% de control local en T1-T2.

CORRESPONDENCIA:

Jaime Gómez-Millán
Servicio de Oncología Radioterápica.
Hospital Universitario Virgen de la Victoria.
Campus de Tealinos, s/n
29010 Málaga
e-mail: jaimegomezmillan@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Medina JA, Correa R, Toledo MD. Estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello. Papel de la radioterapia. *Revisiones en Cáncer* 2010;24:16-24.
2. Corry J, Peters LJ, Rischin D. Impact of center size and experience on outcomes in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:138.
3. Beadle MD, Liao K, Elting L, et al. Improved survival using intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: A SEER-Medicare analysis. *Cancer* 2014;120:702-10.
4. García AM, Soriano A, Jiménez GA. PET/CT in radiotherapy planning in head and neck. *Médecine Nucléaire* 2015;39:465-70.
5. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006;116:1-13.
6. Tamura Y, Tanaka S, Asato R, et al. Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007;127:62-6.
7. Pfister D, Laurie S, Weinstein G, et al. ASCO Clinical practice guidelines for use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24 (2):3693-704.
8. Vilaseca I, Huerta P, Blanch JL, et al. Voice quality after CO2 laser cordectomy-what can we really expect? *Head Neck* 2008; 30(1):43.
9. Mendenhall W, Werning J, Hinerman R, et al. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer* 2004;100:1786-92.
10. Groome PA, O'Sullivan B, Mackillop WJ, et al. Compromised local control due to treatment interruptions and late treatment

- breaks in early glottic cancer: Population-based outcomes study supporting need for intensified treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(4):1002.
11. Rutkowski T, Wygoda A, Skladowski K, et al. Predictors of radiotherapy outcome in patients with T2 supraglottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012 Mar; 269(3):923-9.
 12. Cabanillas R, Rodrigo JP, Llorente JL, et al. Oncologic outcomes of transoral laser surgery of supraglottic carcinoma compared with a transcervical approach. *Head Neck* 2008;30(6):750.
 13. Tamura Y, Tanaka S, Asato R, et al. Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007;127:62-6.
 14. Dahm J, Sessions D, Paniello R, et al. Primary subglottic cancer. *Laryngoscope* 1998;108:741-6.
 15. Lee N, Lu JJ. Target volume delineation and field setup. A practical guide for conformal and intensity modulated radiation therapy. Springer 2012.
 16. Garas J, McGuirt WF. Squamous cell carcinoma of the subglottis. *Am J Otolaryngol* 2006;27:1.
 17. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:77-82.
 18. Nutting M, Morden J, Harrington K, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2011;12:127-36.
 19. USA: National Cancer Institute; January 2016. Disponible en: www.seer.cancer.gov
 20. Rischin D, Ferris R, Le Q. Overview of Advances in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3225-6.
 21. D'Souza G, Gross N, Pai S, Haddad R, Anderson K, Rajan S, et al. Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection in HPV-Positive Patients With Oropharyngeal Cancer and Their Partners. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2408-15.
 22. Gregoire V, Coche E, Cosnard G, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56(2):135-50.
 23. Mendenhall W, Morris C, Amdur R, et al. Definitive radiotherapy for tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29:290-7.
 24. Genden E, Kotz T, Tong C, et al. Transoral robotic resection and reconstruction for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2011;121:1668-74.
 25. Weinstein G, Quon H, Newman H, et al. Transoral robotic surgery alone for oropharyngeal cancer: an analysis of local control. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138:628-34.
 26. Lim Y, Koo B, Lee J, et al. Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma: therapeutic implications for the N0 neck. *Laryngoscope* 2006;116:1148-52.
 27. Levendag P, Nijdam W, Noever I, et al. Brachytherapy versus surgery in carcinoma of the tonsillar fossa and/or soft palate: late adverse sequelae and performance status: can we be more selective and obtain better tissue sparing? *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004;59(3):713-24.
 28. Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8 (12). DOI: 10.1002/14651858.
 29. Beitler J, Zhang Q, Fu K, et al. Final Results of Local-Regional Control and Late Toxicity of RTOG 9003: A Randomized Trial of Altered Fractionation Radiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(1):13-20.
 30. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:933-40.
 31. Gregoire V, Coche E, Cosnard G, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56(2):135-50.
 32. De Visscher J, Grond A, Botke G, et al. Results of radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vermilion border of the lower lip. A retrospective analysis of 108 patients. *Radiother Oncol* 1996;39:9-14.
 33. McCombe D, MacGill K, Ainslie J, et al. Squamous cell carcinoma of the lip: a retrospective review of the Peter MacCallum Cancer Institute experience 1979-88. *Aust N Z J Surg* 2000;70:358-61.
 34. Schantz SP, Harrison LB, Forasteriere AA. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx. En: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg, SA, editores. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5.a ed. Philadelphia: Lippincott Raven;1997. p.753.
 35. Harma P, Sculler D, Baker S. Malignant lesions of the oral cavity. In: Cummings CC, Frederickson JM, Harker LA, et al. editores. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. St. Louis: Mosby-Year Book; 1998.
 36. Kurokawa H, Yamashita Y, Takeda S, et al. Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head Neck* 2002;24:731.
 37. Pillsbury H, Clark M. A rationale for therapy of the N0 neck. *Laryngoscope* 1997;107:1294-315.
 38. Newman JR, Connolly TM, Illing EA, et al. Survival trends in Hypopharyngeal cancer: A population-based review. *Laryngoscope* 2015 Mar;125(3):624-9.
 39. Kuo P, Chen MM, Decker RH, et al. Hypopharyngeal cancer incidence, treatment, and survival: temporal trends in the United States. *Laryngoscope* 2014;124(9):2064-9.
 40. Ho FC, Tham IW, Earnest A, Lee K, Lu JJ. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of clinical evidence. *BMC Cancer* 2012;12(1):98.
 41. Beadle BM, Liao K-P, Elting LS, Buchholz TA, Ang KK, Garden AS, et al. Improved survival using intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: A SEER-Medicare analysis. *Cancer* 2014;120(5):702-10.
 42. Sun X, Su S, Chen C, Han F, Zhao C, Xiao W, et al. Long-term outcomes of intensity modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities. *Radiother Oncol* 2014; 110(3):398-403.
 43. Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1761.
 44. He X, Pan Z, Guo X, Ye M, Zhang Z, He S, et al. The pattern of relapse and survival of elective irradiation of the upper neck for stage N0 nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol* 2012;7(1):35.
 45. Pow EHN, Kwong DLW, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol* 2006; 66(4):981-91.
 46. Peng G, Wang T, Yang K, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012;104(3):286-93.
 47. Mazoner JJ, Ardiet JM, Haie-Méder C, Kovács G, Levendag P, Peiffert D, et al. GEC ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2009;91(2):150-6.
 48. Guinot JL, Arribas L, Vendrell JB, Santos M, Tortajada MI, Mut A, et al. Prognostic factors in squamous cell lip carcinoma treated with high-dose-rate brachytherapy. *Head Neck*. 2014;36(12):1737-42.
 49. Abdalmeear MM, Tomita M, Shibuya H. Long-term results of brachytherapy in early mobile tongue cancer with 10-year minimal follow-up. *Anticancer Res*. 2013;33(1):317-24.
 50. Kovács G. Modern head and neck brachytherapy: From radium towards intensity modulated interventional brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2015;6(4):404-16.

Carcinoma de *cavum*

A.A. DÍAZ GAVELA, E. DEL CERRO PEÑALVER

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Quirón Madrid. Madrid

RESUMEN

El carcinoma nasofaríngeo es un tipo de cáncer que asienta en la nasofaringe o *cavum*, la porción más craneal de la faringe. La distribución de la incidencia muestra una marcada variabilidad geográfica, siendo endémica en zonas del sur de China, sudeste asiático, norte de África y el Ártico, pero por el contrario es baja en Estados Unidos y Europa. El agente etiológico involucrado más importante es la infección por el virus Epstein-Barr, pero existen otros agentes, especialmente en áreas endémicas, que pueden tener un papel importante en la reactivación del virus.

Los pilares del diagnóstico son la exploración física completa, biopsia endoscópica, RM y 18-FDG-PET. El tratamiento de elección de primera línea se basa en la radioterapia, más concretamente IMRT o radioterapia de intensidad modulada, sobre el tumor primario y el cuello bilateral. Puede administrarse de forma exclusiva en estadios precoces, o combinada con quimioterapia basada en platino concomitante en estadios intermedio y avanzado. En pacientes de muy alto riesgo, añadir quimioterapia adyuvante puede ser una opción en casos seleccionados.

En esta revisión intentaremos resumir la evidencia actual en el manejo del carcinoma de nasofaringe o *cavum* discutiendo aspectos de la epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de *cavum*. Nasofaringe. Infección por Epstein-Barr. IMRT de cabeza y cuello.

INTRODUCCIÓN

Entendemos por cáncer de nasofaringe o *cavum* aquella neoplasia maligna que se desarrolla en la parte de la faringe comprendida entre la base del cráneo y el velo del paladar. Existen importantes diferencias en cuanto a epidemiología, etiología, historia natural y pronóstico con el resto de los tumores del área de cabeza y cuello, lo que tendrá importantes implicaciones en el abordaje terapéutico.

ABSTRACT

Nasopharyngeal carcinoma is a type of cancer that arises from the nasopharynx, the upper part of the pharynx. The distribution of the incidence shows a marked geographical variability, being endemic in some areas like southern China, Southeast Asia, the Arctic and North Africa while it is infrequent in Europe and the United States. The primary etiologic agent is the infection with EBV (Epstein-Barr virus), but other agents that can lead to the reactivation of the EBV are thought to contribute, especially in endemic areas.

Physical examination, endoscopic-guided biopsy, MRI and 18-FDG-PET are the mainstay of diagnosis. Radiotherapy, more concretely IMRT (intensity modulated radiotherapy) to the primary tumor and bilateral neck, is the elective first-line treatment, exclusively in early stage of the disease and combined with concurrent platinum-based chemotherapy in intermediate and advanced stage. In very high risk patients, adding adjuvant chemotherapy may be an option in selected patients

In this review we will summarize the current evidence in the management of the nasopharyngeal cancer discussing the epidemiology, diagnosis and treatment.

KEY WORDS: *Nasopharyngeal cancer. Nasopharynx. Epstein-Barr virus. infection. Head and neck IMRT.*

ANATOMÍA

La faringe es un conducto musculomembranoso (1,2) que se encuentra por detrás de las fosas nasales, boca y laringe, por delante de la columna vertebral y por debajo de la base del cráneo. Se subdivide en tres porciones: nasofaringe, rinofaringe o *cavum*, la orofaringe, también llamada bucofaringe y la hipofaringe o laringofaringe. Estas dos últimas no serán objeto de descripción.

NASOFARINGE O CAVUM

Presenta seis paredes (Fig. 1). La *pared anterior* corresponde a las coanas, orificios posteriores de las fosas nasales. La pared superior está inclinada hacia atrás y abajo, relacionándose con la apófisis basilar del occipital y presenta: La amígdala faríngea, el receso medio y un divertículo en el fondo de este receso que es la bolsa faríngea. La *pared posterior* se relaciona con el ligamento occipitoatloideo posterior y se encuentra a ese nivel la parte inferior de la amígdala faríngea. Las *paredes laterales* se relacionan con las trompas de Eustaquio y sus músculos, con el orificio faríngeo de la trompa de Eustaquio y la fosita supratubárica, ubicada sobre el orificio de la trompa y que se continúa por detrás y abajo con la fosita de Rosenmüller. A su vez, la fosita de Rosenmüller está limitada por delante por el repliegue salpingofaríngeo que prolonga hacia abajo el borde posterior del orificio de la trompa y por detrás, por la pared posterior de la rinofaringe. Finalmente, la *pared inferior de la nasofaringe* está formada hacia adelante por el velo del paladar y por detrás se comunica con la bucofaringe.

Existe una estrecha comunicación entre el *cavum* y la base del cráneo. Es a través de esas rutas, fundamentalmente por los agujeros rasgado anterior y oval, a través de las cuales los carcinomas nasofaríngeos se pueden extender intracranalmente. Dichos forámenes tienen una relación anatómica directa con el seno cavernoso y, por ende, con los pares craneales del III al VI.

Los linfáticos del *cavum* forman una red mucosa y otra muscular, drenando fundamentalmente a través de tres vías: la primera vía drena a los ganglios del espacio retrofaríngeo y parafaríngeo, en proximidad a los pares craneales IX- XII. El ganglio más craneal a este nivel es el llamado ganglio de Rouviere. La segunda vía drena a la

cadena yugular, involucrando a los ganglios yugulodigástricos y yugulares profundos. Y, finalmente, la tercera vía de drenaje es hacia la cadena espinal accesoria, cuyo ganglio más craneal asienta en la punta del proceso mastoideo.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CAVUM

Se trata de una neoplasia en la que existe una gran variabilidad en cuanto a su incidencia y prevalencia en función del área geográfica a la que nos referimos. A nivel mundial se diagnostican unos 86.000 casos al año y se producen unas 50.000 muertes directamente relacionadas con ella. Es poco frecuente en Estados Unidos y en Europa (0,5-2 casos /100.000 habitantes/año), pero se considera endémica en el sur de China y Hong Kong (hasta 25 casos /100.000 habitantes/año). Entre ambos extremos existen áreas geográficas de incidencia intermedia: sudeste asiático, África del norte y medio-este africano, así como el Ártico (3). Con respecto a España, su incidencia está en torno a 1 caso/100.000 habitantes/año. Por otro lado, se ha observado que la incidencia global del cáncer de *cavum* ha ido disminuyendo en las últimas décadas a expensas sobre todo de las áreas de alto riesgo. No se conoce la causa de este hecho, pero parece que los cambios en el estilo de vida o en la alimentación en dichas zonas pueden jugar un gran papel, lo mismo que la variación en los patrones migratorios. En este sentido, cabe destacar que cuando se produce trasvase de población de áreas de alto riesgo a zonas de bajo o intermedio riesgo, los nuevos inmigrantes mantienen durante su vida la misma probabilidad de desarrollar un cáncer de *cavum* que en su área endémica de origen, pero ese riesgo va decreciendo progresivamente en las sucesivas generaciones (3,4).

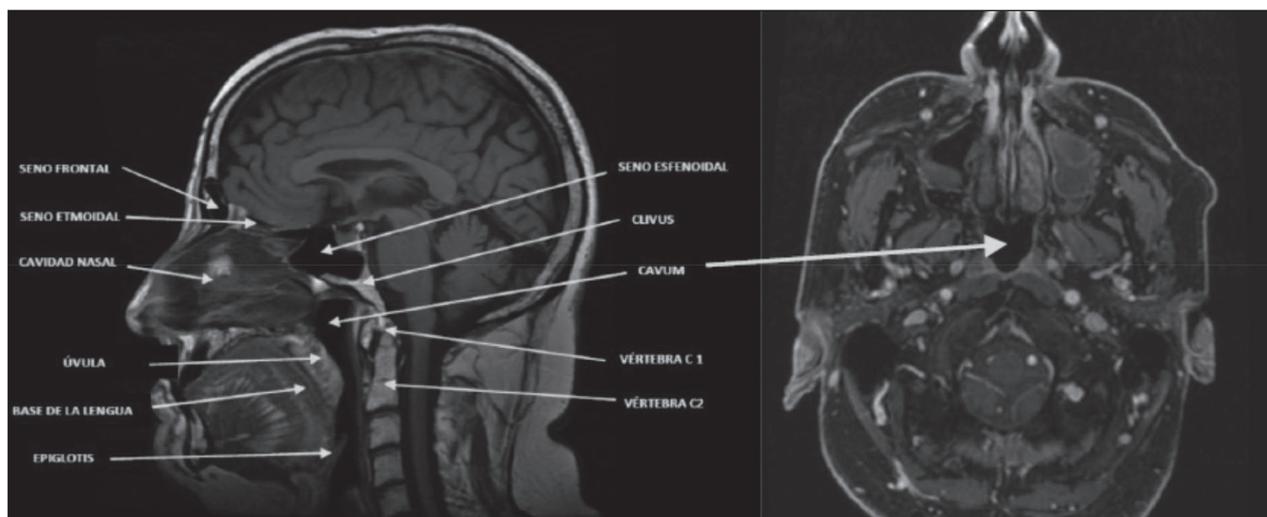


Fig. 1. Cortes sagital y axial de faringe y cavum sin patología asociada. RM con contraste. Con las flechas se destacan las relaciones anatómicas.

Se trata de un tumor más frecuente en varones que en mujeres, en proporción 1:2-3. En el caso de las poblaciones de alto riesgo existen dos picos de incidencia. El más marcado ocurre en la edad adulta (50-60 años) y existe otro, pero de menor intensidad, en la adolescencia y juventud. En las áreas no endémicas, aunque existe un ligero aumento de la incidencia en pacientes jóvenes, podemos decir que en general el riesgo va aumentando con la edad (3,4).

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Se considera que el cáncer de *cavum* tiene una etiología multifactorial. Dicha teoría proviene de la marcada diferencia en cuanto a la incidencia según el área geográfica. En las áreas endémicas el aumento del riesgo parece que depende de la interacción entre varios factores: infección por Epstein-Barr (VEB), predisposición genética y factores medioambientales como la dieta o el tabaco. El hecho de que exista un pico de incidencia marcado en la juventud parece apuntar a que la exposición a los distintos agentes etiológicos en edades tempranas puede tener un importante impacto en el posterior y temprano desarrollo de la enfermedad. En las zonas no endémicas, existe una relación más importante con factores de riesgo comunes con otros tumores del área de cabeza y cuello, como es el consumo de tabaco.

INFECCIÓN POR VIRUS EPSTEIN-BARR (VEB)

Es considerado el principal agente etiológico implicado en la patogénesis del carcinoma nasofaríngeo. El VEB (6-9) pertenece a la familia *Herpesviridae*, de la que se conocen 8 miembros que afectan a humanos. Para comprender el papel patogénico del VEB en el desarrollo de algunas neoplasias es importante saber que después de la infección primaria el VEB nunca es erradicado completamente del organismo, ya que permanece presente en una pequeña población de linfocitos B en una situación de relativa inactividad o *infección latente*, habiéndose detectado expresión de ADN de VEB tanto en lesiones premalignas como en células tumorales. En la forma de latencia vinculada a la infección por VEB se expresan las proteínas EBNA-1 y LMP-1, LMP-2A y 2B y los EBER. Es la forma de latencia que caracteriza a la enfermedad de Hodgkin y al carcinoma nasofaríngeo. Asimismo, algunos pacientes con carcinoma nasofaríngeo presentan respuestas serológicas específicas al VEB, como es el caso de la mediada por anticuerpos IgA contra un antígeno de la cápsula del VEB (VCA/IgA).

En el futuro podría utilizarse esta relación etiológica para desarrollar test diagnósticos no invasivos, utilizar como *screening* (lo que está en fase de desarrollo) o incluso para el tratamiento de la enfermedad diseminada. En este sentido, ya existe experiencia exitosa en el uso de

inmunoterapia adoptiva mediante transferencia adoptiva de células T citotóxicas específicas para VEB, en la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada a VEB, lo cual podría extrapolarse al manejo de neoplasias asociadas a este agente etiológico. No obstante, y hasta el momento, el uso de este tipo de inmunoterapia en el carcinoma nasofaríngeo o en el linfoma Hodgkin es todavía experimental y se encuentra en fase de desarrollo. Recientemente, Chia y cols. (8) presentaron los resultados de un ensayo de fase II de 35 pacientes con carcinoma nasofaríngeo metastásico o recurrente en el que, tras administrar quimioterapia de primera línea, se realizó transferencia de linfocitos T citotóxicos específicos para VEB con resultados prometedores que garantizan futuras investigaciones.

INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS (HPV)

Se ha detectado infección por HPV (9) en muestras de pacientes con el diagnóstico de carcinoma de *cavum* no endémico. No obstante, la evidencia a este respecto es todavía limitada, no pudiendo establecer una relación causa-efecto (10).

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

La mayor incidencia de carcinoma de *cavum* (10,11) se ha relacionado con: HLA tipos A2, B14 (Asia), A10, B13, B18 (Magreb), B5 (en raza caucásica); anomalías genéticas: cromosoma 3 (gen *RASSF1A*, relacionado con reparación del ADN); genotipo c2/c2 del citocromo P450 2E1 (X2,6 RR).

DIETA Y HÁBITOS

Existen ciertos hábitos dietéticos (12-15) en las áreas endémicas que se relacionan con una alta incidencia de carcinoma nasofaríngeo en esas zonas. Entre ellos, podríamos destacar el consumo de productos en salazón o fermentados por su alto contenido en nitrosaminas, genotoxinas o sustancias reactivantes del EBV. Si además son posteriormente cocinados se podría favorecer la formación de nitrosaminas volátiles que llegarían a la mucosa nasofaríngea por el vapor generado y que es aspirado. También existe relación con el consumo de grasa de oveja y mantequilla rancia, típico entre la población magrebí de Túnez, Marruecos o Argelia, que contienen ácido butírico, un reactivador potencial del EBV o incluso con el uso de ciertas hierbas medicinales tradicionales en áreas endémicas.

La combinación VEB-tabaco podría estar relacionada con la patogénesis de carcinoma nasofaríngeo, pero en este caso como posible agente causante de la reactivación del virus (12).

PATOGÉNESIS DEL CARCINOMA NASOFARÍNGEO

Por lo anteriormente expuesto, el desarrollo de un carcinoma nasofaríngeo se relaciona con un buen número de agentes etiológicos (víricos, genéticos, ambientales). Se ha propuesto un modelo por el cual la patogénesis del carcinoma de *cavum* (16) dependería de alteraciones genéticas específicas en relación con una infección latente por EBV. Se han identificado múltiples anomalías cromosómicas (ej. cambios en el número de copias en los cromosomas 3p, 9p, 11q, 12p y 14q), alteraciones génicas (ej. supresión de p16 y amplificación de LTBR) y epigenéticas (p. ej. metilación de RASSF1A y TSLC1), en estudios *in vitro* de células cancerosas y precancerosas, que pueden tener relación con el desarrollo de un cáncer de *cavum* y concluyendo que eventos génicos críticos contribuyen a la iniciación y progresión del carcinoma nasofaríngeo.

HISTOLOGÍA

La clasificación histológica más utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (17). Diferencia los grupos en función de la presencia o no de epitelio queratinizante, la presencia de infiltrado linfocitario o su grado de diferenciación:

- Tipo 1 o epidermoide queratinizante bien diferenciado: 25%.
- Tipo 2 o epidermoide no queratinizante: 15%.
- Tipo 3 o indiferenciado, también conocido como linfoepitelioma debido a la presencia de células epidermoides indiferenciadas junto a un infiltrado reactivo de linfocitos normales: 60-65%. Es el más relacionado con el VEB, aunque también se relaciona con el tipo 2. En zonas endémicas, el tipo 3 puede suponer hasta un 90-95% de los casos.

HISTORIA NATURAL

EXTENSIÓN LOCAL

El carcinoma de *cavum* suele asentar (18) en las caras laterales de la nasofaringe, sobre todo en la fosa de Rosenmüller. A nivel local puede inicialmente obstruir el orificio de la trompa de Eustaquio, infiltrar el músculo del velo del paladar o extenderse *anteriormente* hacia fosa nasal, *posterolateralmente* a través de la fascia faringobasilar al espacio parafaríngeo y carotídeo, *lateralmente* a los músculos pterigoideos, *posteriormente* a la musculatura prevertebral e *inferiormente* a la orofaringe. Si existe mayor extensión local, puede llegar a afectar a la base del cráneo (base del seno esfenoidal, *clivus* y al ápex del peñasco).

Existe diseminación perineural frecuente intracraneal a través de las ramas maxilar (V2) y mandibular (V3) del trigémino (19); también puede afectar a los nervios III-VI por extensión a través del agujero rasgado anterior y/o agujero oval, con un orden de infiltración marcado por la disposición de los pares en la anatomía del seno cavernoso (V→VI→IV→III). En ocasiones, la rama V3 o mandibular del trigémino se puede ver comprometida si existe lesión directa sobre el ganglio de Gasser.

En casos de extensión local avanzada, también pueden verse implicados los pares IX al XII a su salida de la base del cráneo (canal del hipogloso y agujero yugular), cuando existe afectación del espacio parafaríngeo.

DISEMINACIÓN LINFÁTICA

La nasofaringe posee una rica red linfática (Tabla I), existiendo un patrón habitual de diseminación desde áreas ganglionares más craneales a más distales. King y cols. (20) publicaron el porcentaje de afectación radiológica por RM en pacientes diagnosticados de carcinomas de nasofaringe: 94% de afectación retrofaríngea, 72% yugular interna, 57% espinales accesorios, 3% submandibulares y 2%. Por otra parte, Ng y cols. (21) realizaron el mismo estudio, pero por niveles anatómicos del cuello: 94% de nivel II, 85% nivel de III, 80% retrofaríngeos, 46% Va, 19% IV, 17% Vb y 17% de nivel I. Y finalmente, Francis (22) publicó en 2012 los resultados de un metaanálisis donde concluyó que las áreas más frecuentemente afectadas eran la retrofaríngea (69%), el nivel II (70%) y a continuación los niveles III, IV y V (45%, 11% y 27% respectivamente); de forma anecdótica, presentaron afectación los niveles IA/IB, intraparotídeos y nivel supraclavicular, con riesgo de afectación menor del 7%.

DISEMINACIÓN HEMATÓGENA

Aunque solo el 6% de los pacientes presentan diseminación a distancia al diagnóstico, alrededor de un 30% de los pacientes que se diagnostican en un estadio locorregionalmente avanzado van a fallecer de enfermedad metastásica (23).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Como se comentó anteriormente, el lugar de asiento más frecuente de los carcinomas de nasofaringe es la fosa de Rosenmüller. Dado que se trata de una localización "oculta", los pacientes con cáncer de nasofaringe pueden permanecer asintomáticos durante mucho tiempo o bien presentar unos síntomas iniciales que no siempre son fáciles de interpretar como hipoacusia de transmisión ipsilateral por obstrucción tumoral de la trompa

TABLA I
NIVELES GANGLIONARES DEL CUELLO

<i>Nivel I: ganglios submentonianos y submandibulares</i>	
IA	Submentonianos: ganglios situados entre ambos vientres anteriores del músculo digástrico y el hueso hioides
IB	Submandibulares: ganglios situados entre el cuerpo de la mandíbula, el vientre anterior del músculo digástrico y el músculo estilohioideo (su correlación radiológica es el borde posterior de la glándula submaxilar)
<i>Nivel II: grupo ganglionar yugular alto</i>	
Ganglios adyacentes a la vena yugular interna desde la base del cráneo hasta el borde inferior del hioides, por detrás del músculo estilohioideo y por delante del borde posterior del esternocleidomastoideo (ECM)	
IIA	Anteriores, mediales o laterales a la vena yugular interna
IIB	Posteriores a la vena yugular interna
<i>Nivel III: grupo ganglionar yugular medio</i>	
Ganglios adyacentes a la vena yugular interna situados entre los bordes anterior y posterior del ECM, desde el borde inferior del hioides hasta el borde inferior del cricoides	
<i>Nivel IV: grupo ganglionar yugular bajo</i>	
Ganglios adyacentes a la vena yugular interna y situados entre los bordes anterior y posterior del ECM, bajo el borde inferior del cricoides y sobre la clavícula	
<i>Nivel V: grupo ganglionar del triángulo posterior</i>	
Ganglios situados por detrás del borde posterior del ECM y por delante del borde anterior del trapecio, desde la confluencia de estos músculos a nivel craneal de este espacio extendiéndose caudalmente hasta la clavícula	
VA	Desde la base del cráneo hasta el borde inferior del cricoides.
VB	Desde el borde inferior del cricoides hasta la clavícula
<i>Nivel VI: grupo ganglionar del compartimento anterior</i>	
Situados entre ambas arterias carótidas, se extiende desde el hioides por arriba hasta el esternón por abajo. Incluye los ganglios pretraqueales y paratraqueales, precricoides y peritiroideos	

Adaptado de la clasificación de la American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. Neck Dissection classification Update. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:731-8.

de Eustaquio o síntomas rinológicos como obstrucción, epístaxis y rinorrea. Lee y cols. (24) mostraron que existe una relación significativa entre la duración de los síntomas antes del diagnóstico con el estadio del tumor en el momento del diagnóstico y, por ende, con una menor supervivencia global.

Precisamente por esa sintomatología tan inespecífica y la discreta clínica local en estadios precoces, lo más habitual es diagnosticarlo cuando se trata ya de un tumor regionalmente avanzado con enfermedad ganglionar en el cuello, o localmente avanzado, presentándose por ejemplo con dolor por infiltración ósea o con clínica neurológica por afectación de pares craneales. Al tratarse de un tumor con tendencia a la diseminación linfática precoz, el motivo más frecuente de consulta (entre el 66 y el 76% dependiendo de las series) es la aparición de adenopatías cervicales, encontrándose ganglios unilaterales positivos al diagnóstico en un 75-90% de los pacientes y bilaterales en torno a un 50% (20-22).

Por el contrario, solo el 5-11% de los pacientes presentan metástasis a distancia al diagnóstico. Las localizaciones más frecuentes de asiento de la enfermedad diseminada son hueso, pulmón, hígado y áreas ganglionares no locorregionales. Más rara, aunque no es desdeñable su frecuencia (hasta un 0,9%, sobre todo en áreas endémicas) sería la presentación en forma de síndrome paraneoplásico como fiebre tumoral, neutrofilia, osteoartritis o dermatomiositis, por poner unos ejemplos (25).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico ha de incluir historia clínica y exploración física completas, incluyendo la neurológica, para valorar si existe afectación de pares craneales. Se realizará analítica incluyendo bioquímica con perfil hepático

y renal, hemograma y fosfatasa alcalina. Se puede completar con radiografía de tórax, aunque esta ha sido ya desplazada por la CT (*computed tomography*) torácica.

El diagnóstico definitivo siempre ha de pasar por una biopsia endoscópica mediante nasofaringoscopia de la lesión primaria del *cavum*.

El estudio de imagen dirigido al tumor primario ha de incluir una resonancia magnética, prueba que ya ha demostrado una mayor sensibilidad y especificidad que el CT craneal a la hora de visualizar su extensión y relación con las estructuras adyacentes, así como a la hora de valorar si existe o no afectación de base de cráneo o intracraneal. El conocimiento de la anatomía del paciente y la extensión tumoral local permitirá una mayor precisión a la hora de planificar tratamientos dirigidos. Ng y cols. (26) compararon ambas pruebas diagnósticas. La RM detectó de forma más precisa y estadísticamente significativa comparada con el CT, la extensión intracraneal (57% vs. 36%), la invasión de base de cráneo (60% vs. 40%), la invasión ganglionar retrofaríngea (58% vs. 21%) y la invasión muscular prevertebral (51% vs. 22%). La RM cambió la estadificación de la T de estadios más precoces a superiores en el 22% de los pacientes y de superior T a estadios menores en el 4%. La RM no infraestadificó ningún paciente que presentase erosión ósea en el CT.

En pacientes en los que se sospeche afectación ganglionar de cuello extensa o bien metástasis a distancia, se recomienda la realización de una tomografía de emisión

de positrones (PET)- (18F) fluorodeoxyglucose (FDG), ya que ha demostrado ser superior en cuanto a la detección de enfermedad metastásica y ganglionar si lo comparamos con los estudios morfológicos habituales. Un estudio comparativo de Chang y cols. (27) demostró que el PET-FDG es superior a la Rx de tórax, gammagrafía ósea y ecografía abdominal en términos de detección de enfermedad metastásica. Asimismo, este trabajo determinó que el grado de afectación ganglionar era el mayor factor predictor de la presencia de diseminación a distancia, estando presente hasta en el 56% de los pacientes N3. Por tanto, el FDG- PET y su fusión con un CT es actualmente el estudio de elección e indicación en la estadificación regional y a distancia del cáncer de *cavum* en combinación con la prueba de diagnóstico local estándar, que sería la RM, siendo además de gran utilidad, lo mismo que la RM en la planificación de los tratamientos locorregionales (28) (Fig. 2).

PAPEL DEL RECUENTO DE COPIAS DE ADN DE VEB EN EL PLASMA

En la actualidad no se considera una determinación imprescindible ni rutinaria en el diagnóstico y estadificación del cáncer de *cavum*, pero existe cada vez más evidencia que relaciona los niveles de ADN del virus en el plasma con el pronóstico de la enfermedad. No existe

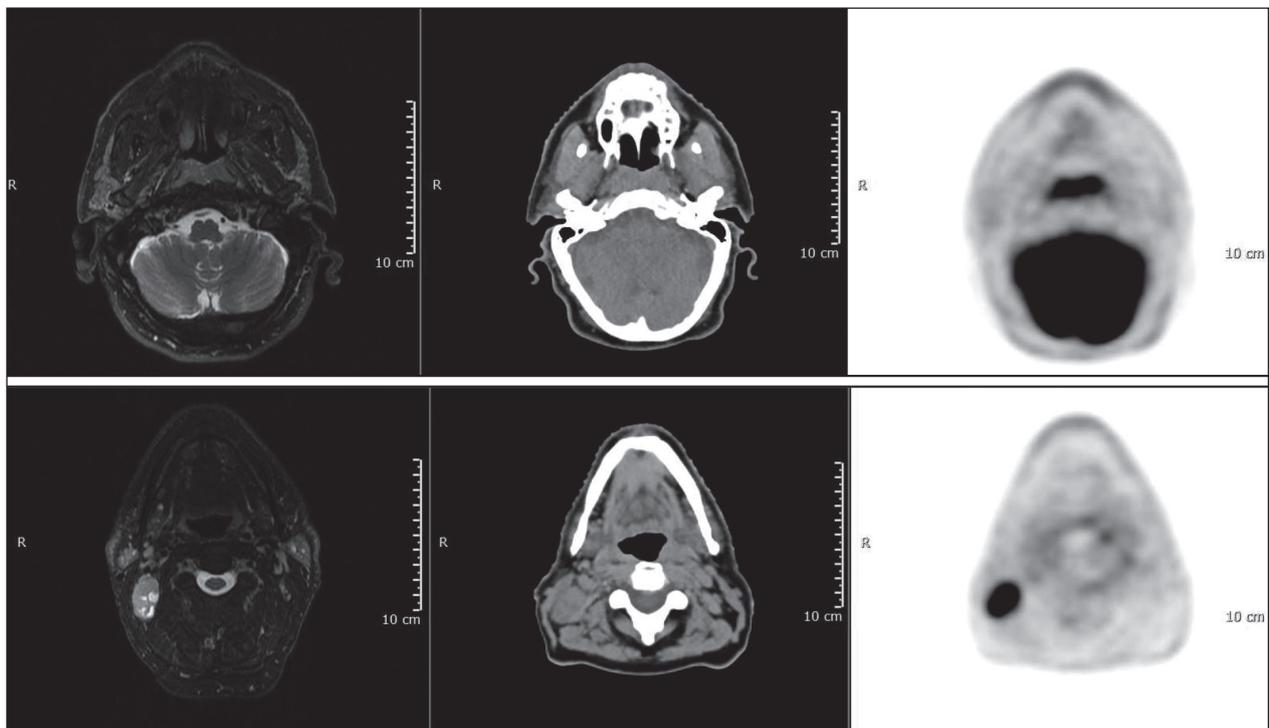


Fig. 2. Carcinoma de cavum con afectación regional en imágenes de RM, CT y 18F-FDG PET. La combinación de las tres pruebas de imagen permite una adecuada estadificación regional y a distancia. Además, utilizar el PET-CT como simulación del tratamiento radioterápico nos permitirá un más preciso contorneo de los distintos volúmenes diana.

tampoco consenso acerca de qué número de copias serían consideradas como punto de corte entre los grupos pronósticos y dependiendo de los trabajos consultados, oscilan entre 1.500-4.000 copias (29,30).

ESTADIFICACIÓN

Un sistema de clasificación preciso y claro es imprescindible para poder guiar las decisiones de tratamiento, clasificar al paciente en función del pronóstico y unificar criterios de manejo y estudio de los distintos tumores. Ello permitirá diseñar proyectos de investigación cuyos datos sean extrapolables y transmitir uniformemente los datos obtenidos entre centros.

El sistema TNM es el método de estadificación de tumores desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en colaboración con la UICC (Unión Internacional Contra Cáncer). Desde su primera edición en 1977, se ha actualizado en diferentes ocasiones hasta la séptima edición, que entró en vigor en 2010. Se parte de la premisa de que los tumores de la misma procedencia e histología comparten patrones de extensión y crecimiento similares. El sistema TNM ha sido validado en múltiples series de pacientes que se siguen recogiendo a través de plantillas de estadificación y seguimiento que se analizan posteriormente en el registro global de la AJCC. Lo que se pretende es asegurar de manera razonable que cada estadio es relativamente homogéneo respecto a la supervivencia y diferente de los demás estadios. En el caso del *cavum*, el TNM se muestra en la tabla II (Cancer Staging Manual, 7th edition. American Joint Committee on Cancer (2010) published by Springer New York Ink).

GRUPOS PRONÓSTICOS

Se pueden diferenciar cuatro grupos pronósticos de acuerdo con la estadificación TNM atendiendo a la supervivencia global a 5 años: estadio I: 90%; estadio II: 84%; estadio III: 75%; estadio IV A-B: 58% (31).

Si a la clasificación TNM se le añade el impacto que confieren los niveles sanguíneos de copias de ADN del VEB sobre la supervivencia a 5 años también tendremos cuatro grupos pronósticos que se distribuyen de la siguiente forma: estadio I, II con < 4.000 copias/ml: 91%; estadio I, II con \geq 4.000 copias/ml: 64%; estadio III, IV con < 4.000 copias/ml: 66%; estadio III, IV con \geq 4.000 copias/ml: 54% (30).

TRATAMIENTO

El carcinoma de *cavum* se comporta de forma significativamente diferente de otras neoplasias del área de

cabeza y cuello si tenemos en cuenta la epidemiología, etiología, evolución, pronóstico, manejo terapéutico y respuesta a los tratamientos.

RADIOTERAPIA

La radioterapia (RT) es el pilar terapéutico de esta neoplasia. La cirugía no tiene ningún papel en el tratamiento estándar de primera línea, ya que la resección completa del primario sería técnicamente muy dificultosa, tanto por la localización anatómica de la nasofaringe como por su relación directa con estructuras neurovasculares críticas, impidiendo en casi todos los casos conseguir márgenes libres y obligando a realizar posteriormente RT adyuvante a prácticamente las mismas dosis que si se tratara de un tratamiento radical de inicio.

Los beneficios de las técnicas modernas de RT, en concreto la radioterapia de intensidad modulada o IMRT, las han convertido en el tratamiento de indicación en el manejo del cáncer de *cavum*. Dos estudios randomizados han demostrado la superioridad de la IMRT con respecto a la radioterapia 3D (3D-RT) en cuanto a preservación funcional de las parótidas, lo que lleva a la reducción de la severidad de la xerostomía sin afectar al control local en pacientes diagnosticados de carcinoma nasofaríngeo precoz (32,33). En este sentido, Lee y cols. publicaron en 2009 un estudio en el que la IMRT combinada o no con quimioterapia conseguía un control locorregional a dos años del 91% con un 14% de xerostomía de grado 2. Posteriormente, Peng y cols. (34) publicaron en el 2012 un ensayo prospectivo de fase III en el que randomizaron 616 pacientes diagnosticados de carcinoma de nasofaringe no metastásico a recibir tratamiento radioterápico 2D vs. IMRT, demostrándose una mejoría significativa en los efectos secundarios y en la supervivencia global a favor de esta última. Por este motivo, la IMRT se considera el *tratamiento estándar* en el tratamiento de esta neoplasia (Fig. 3). No así otras modalidades de irradiación como la protonterapia de intensidad modulada (IMPT), ya que no hay datos que aporten superioridad de este tratamiento si se compara con la IMRT (35).

Hay que tener en cuenta que una de las características de la IMRT es que existe un marcado gradiente de dosis en los límites de PTV, por lo que es de vital importancia disponer de sistemas que permitan una correcta y reproducible inmovilización, así como de sistemas de verificación del posicionamiento del paciente que nos sirvan también de método de control de cambios anatómicos (disminución de tamaño adenopático en ganglios *bulky*, adelgazamiento del paciente, etc.) que puedan comprometer la adecuada cobertura del PTV y que hagan necesaria una replanificación del tratamiento. La radioterapia guiada por la imagen o IGRT en sus distintas modalidades combinada con la IMRT nos permite este punto.

TABLA II
ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE CAVUM

<i>T o extensión local del tumor primario</i>			
Tx	No se puede documentar el primario		
T0	No hay evidencia de tumor primario		
Tis	Tumor <i>in situ</i>		
T1	Tumor localizado en la nasofaringe o que se extiende a la orofaringe y/o cavidad nasal pero sin extensión parafaríngea		
T2	Tumor con extensión parafaríngea		
T3	El tumor afecta a estructuras óseas de la base del cráneo y/o senos paranasales		
T4	Tumor con extensión intracraneal y/o afectación de nervios craneales, hipofaringe, órbita o que se extiende la fosa infratemporal o espacio masticador		
<i>N o afectación ganglionar locorregional</i>			
Nx	No se puede documentar la existencia de metástasis ganglionares		
N0	No hay evidencia de metástasis ganglionares		
N1	Metástasis ganglionar/es unilateral/es en los espacios cervicales del cuello por encima de la fosa supraclavicular, de 6 cm o menos en su diámetro mayor También es N1 la existencia de ganglios uni o bilaterales que afecten al área retrofaríngea, de 6 o menos cm de diámetro mayor Los ganglios localizados en espacio retrofaríngeo (línea media) se consideran como unilaterales		
N2	Afectación ganglionar bilateral, siempre que tengan un tamaño < 6cm en su diámetro mayor que se localicen por encima de la fosa supraclavicular Si la afectación es retrofaríngea (línea media), la afectación bilateral se considera N1		
N3	Metástasis ganglionar unilateral o bilateral con un diámetro mayor \geq 6 cm y/o afectación de fosa supraclavicular		
N3a	Ganglio/s \geq 6 cm		
N3b	Afectación de fosa supraclavicular menor, que incluiría el nivel IV del cuello y el nivel Vb		
<i>M o presencia de metástasis a distancia</i>			
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
<i>Distribución por estadios</i>			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio III	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Estadio IVA	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Estadio IVB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Estadificación adaptada de Cancer Staging Manual, 7th edition. American Joint Committee on Cancer (2010) published by Springer New York Ink.

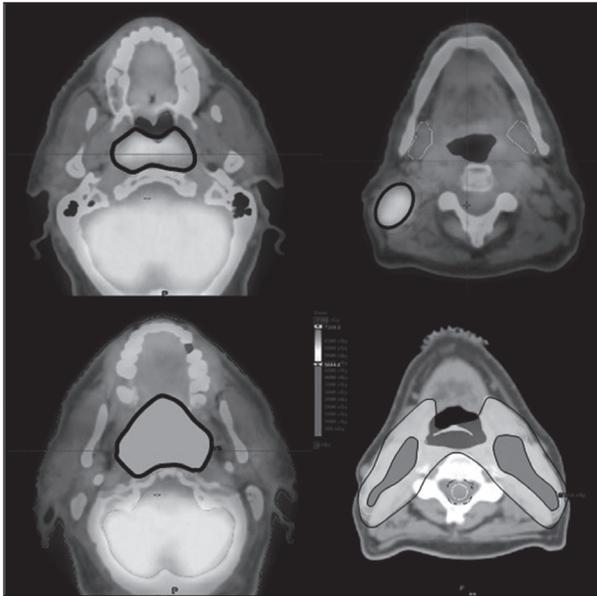


Fig. 3. Contorneo de volúmenes de radioterapia sobre 18F-FDG PET/CT de simulación para IMRT y verificación dosimétrica.

Como regla general, y esto vale para todos los estadios, las dosis estándar de RT son de 70-74 Gy sobre el primario y enfermedad ganglionar macroscópica, en torno a los 60-66 Gy sobre las áreas ganglionares de alto riesgo adyacentes a las afectas si lo que estamos tratando es una enfermedad locorregionalmente avanzada y en torno a 50 Gy sobre el cuello profiláctico. El fraccionamiento convencional consistiría en administrar 2 Gy por sesión, 5 sesiones por semana. En este punto, hay que tener en cuenta que técnicamente es posible realizar tratamientos de IMRT con *boost* simultáneo, es decir, administrar distintas dosis a diferentes volúmenes de tratamiento en el contexto de la misma sesión de RT o administrar la RT con fraccionamientos alterados como dos sesiones diarias o seis sesiones en semana, por lo que habrá que tener en cuenta las dosis biológicas equivalentes (DBE) de lo prescrito para cada PTV, lo que comentaré más adelante.

Dado que el carcinoma nasofaríngeo metastatiza precozmente al cuello y se trata de un tumor central con drenaje ganglionar bilateral, es preciso tratar las áreas de alto riesgo de recidiva en ambos cuellos, incluso en pacientes N0 (22,36).

El carcinoma de *cavum* endémico (WHO III, carcinoma indiferenciado) parece ser particularmente radiosensible y puede asociarse con una mayor supervivencia global que el de tipo I, más común en Europa y Estados Unidos). Sin embargo, y hasta el momento, no existe evidencia que justifique el realizar un tratamiento diferente en función de la clasificación histopatológica.

Fraccionamientos alterados de radioterapia

Al contrario que en otras localizaciones del área de cabeza y cuello en las que el papel de los fraccionamientos alterados está bastante estudiado y existe un importante cuerpo de evidencia, en el carcinoma nasofaríngeo la experiencia es limitada. La más extensa surge de un ensayo sobre 189 (37) pacientes con carcinomas localmente avanzados (T3-4 N0-1) que fueron randomizados en cuatro grupos: RT acelerada sola, RT estándar, RT acelerada + QT y RT estándar + QT. Si bien es cierto que el grupo de RT acelerada combinada con QT demostró en este trabajo una mejoría significativa en el tiempo libre de progresión a 5 años, hay que tomar con cautela estos resultados. En este trabajo se reclutó un bajo número de pacientes en cada brazo, y si además extrapolamos los datos de toxicidad de otros ensayos similares en otras localizaciones del área de cabeza y cuello, en los que los perfiles de toxicidad son peores que si hacemos fraccionamientos convencionales, considero que es preciso esperar a que haya una mayor evidencia como para considerar la RT con fraccionamiento alterado como el estándar en esta localización tumoral, sobre todo si se administra de forma concomitante con quimioterapia.

QUIMIOTERAPIA

El protocolo de quimioterapia (QT) estándar en estos momentos es el esquema utilizado en el estudio del Intergroup 0099 (38). Consiste en cisplatino (100 mg/m² los días 1, 22 y 43) concurrente con la RT seguido de 3 ciclos adyuvantes de cisplatino (80 mg/m² el día 1) combinado con fluorouracilo (1.000 mg/m² a lo largo de los días 1-4) administrados cada 4 semanas.

Hay que tener en cuenta que este protocolo es particularmente tóxico y es frecuente el no conseguir su cumplimiento. Por ello, existen otros regímenes que se han ensayado para intentar minimizar los efectos secundarios del tratamiento sistémico.

El carboplatino tiene un perfil de seguridad algo mejor que el cisplatino y existe un ensayo (39), aunque con relativo poco tiempo de seguimiento a su publicación, que compara el esquema del Intergroup 0099 con un protocolo basado en 100 mg/m² de carboplatino semanal concurrente con la radioterapia y seguido de una adyuvancia con carboplatino combinado con fluorouracilo cada 4 semanas x 3 ciclos e iniciando el tratamiento un mes después del fin de la RT. Hubo mejor cumplimiento del tratamiento, menor toxicidad renal y digestiva y menor necesidad de soporte nutricional en el grupo del carboplatino. A 26 meses el control de la enfermedad y supervivencia fueron similares pero, como ya comenté antes, el seguimiento es escaso.

En el carcinoma nasofaríngeo, el cetuximab combinado con cisplatino en concurrencia o la adición de

bevacizumab en adyuvancia están en estudio con resultados preliminares en trabajos fase II que, si bien no han obtenido resultados espectaculares, garantizan nuevos ensayos en el futuro.

Estadio I o estadio precoz

Los tumores de *cavum* en estadio precoz se tratan con radioterapia sobre el primario y el cuello bilateral profiláctico con buenos resultados en cuanto a control locorregional, con supervivencias a 5 años que rondan el 90% (40). Estudios retrospectivos apuntan que los buenos resultados en cuanto a control publicados en los últimos años podrían deberse tanto a los avances tecnológicos en planificación y administración de RT, como en la mejora en la estadificación por imagen por la generalización de la RM como técnica diagnóstica (41,42).

En los trabajos publicados de carcinoma nasofaríngeo tratado con RT y quimioterapia (QT) concomitante se han incluido pocos pacientes en estadio precoz, por lo que se desconoce el impacto que en estos pacientes podría tener la adición de esta (43).

Estadio II o estadio intermedio

Los tratamientos combinados de RT y QT son de indicación en este estadio tumoral por la elevada tasa de fallos a distancia en este subgrupo de pacientes (44). La evidencia con más peso al respecto la proporcionó un ensayo en fase III (45) en el que 230 pacientes diagnosticados de carcinoma nasofaríngeo de estadio II (T1-2 N1 y T2 N0, con invasión de espacio parafaríngeo) fueron randomizados a realizar RT exclusiva *versus* RT combinada con 30 mg/m² de cisplatino semanal. Hay que tener en cuenta que los pacientes se estadificaron según la versión 6º del TNM. Al reestadificarlos *a posteriori* con la intención de valorar el impacto del nuevo TNM del 2010, un 13% fueron reclasificados como un estadio III. Con un seguimiento mediano de 5 años, la adición de cisplatino mejoró significativamente la supervivencia global (94,5% *vs.* 85,8%, HR 0,30, IC 95%). Esta diferencia dependió directamente de un aumento en la supervivencia libre de metástasis, ya que el control locorregional no se vio influido por el tratamiento quimioterápico asociado a la RT (supervivencia libre de fracaso local del 93% *vs.* 91,1%). El estudio multivariante concluyó que el único factor independiente vinculado al aumento de la supervivencia fue el número de ciclos de cisplatino administrados. Por el contrario, la combinación de quimioterapia a la RT se asoció de forma estadísticamente significativa con un aumento de efectos secundarios agudos severos (grados 3 o 4) como leucopenia/neutropenia, náuseas, vómitos o mucositis pero sin relación estadísticamente significativa con la toxicidad crónica.

Estadios III y IV o estadios avanzados

El estándar de manejo es la radioquimioterapia concomitante con adición o no de quimioterapia de consolidación o adyuvante tras el tratamiento concurrente o quimioterapia de inducción previo al tratamiento RT/QT.

Existen varios trabajos de impacto que justifican la indicación del tratamiento combinado y todos ellos han sido incluidos en el *Meta-Analysis of Chemotherapy in Nasopharynx Carcinoma (MAC-NPC) Collaborative Group* (46), en el que se evaluó el impacto de la quimioterapia combinada con la radioterapia en sus distintas modalidades y combinaciones.

Incluyó 4.806 casos de 19 ensayos con un seguimiento mediano de 7,7 años. Mostró un incremento significativo de la supervivencia global en un 6,3% (HR 0,79, IC 95% 0,73-0,86), de la supervivencia libre de progresión (HR 0,75, IC 95% 0,69-0,81), control locorregional (HR 0,73, IC 95% 0,64-0,83), progresión sistémica (HR 0,67, IC 95% 0,59-0,75) y mortalidad causa-específica (HR 0,76, IC 95% 0,69-0,84), en los pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia.

Si analizamos el subgrupo de 1.834 pacientes de este metaanálisis que recibieron concurrencia de QT + RT *versus* RT exclusiva, observamos una mayor supervivencia global en el grupo de tratamiento combinado, (supervivencia a 10 años del 58,7% *versus* 50,5%, HR 0,80 IC 95% 0,70-0,93), siendo también significativa la supervivencia libre de progresión.

En el metaanálisis también se analizaron seis ensayos clínicos en los que 1.267 pacientes en total habían sido randomizados a recibir QT/RT seguida de QT adyuvante *versus* RT exclusiva. También se vio un significativo aumento de la supervivencia global a 10 años (57% *vs.* 43,1%, HR 0,65, IC 95% 0,56-0,76) y de la supervivencia libre de progresión (53,2 *vs.* 38,5%).

Por tanto, las únicas situaciones clínicas en las que se obtuvo impacto sobre la supervivencia global y libre de progresión fueron: QT/RT concurrentes y QT/RT concurrentes seguidas de QT adyuvante. Por el contrario, no se demostró impacto significativo en RT exclusiva seguida de QT adyuvante ni en QT de inducción seguida de RT exclusiva.

Controversias en el tratamiento combinado. Quimioterapia de inducción

Hasta el momento no se han conseguido probar los beneficios en la supervivencia global de la QT de inducción si la comparamos con el tratamiento combinado estándar ni está claro el esquema de quimioterapia más adecuado.

El metaanálisis MAC-NPC (46) incluyó seis ensayos en los que se evaluaba el papel de la quimioterapia de inducción en el cáncer nasofaríngeo. Hubo efectivamente una diferencia estadísticamente significativa a favor de la inducción en

la supervivencia libre de progresión (47 vs. 39% a 5 años), pero no se consiguió demostrar aumento en la supervivencia global (57 vs. 55% a 5 años, HR: 0,96 IC 95% 0,80-1,16).

En la actualidad están abiertos varios ensayos fase III que evalúan esta cuestión, pero hasta que no se obtengan resultados de los mismos y se aclare el papel de la inducción, el tratamiento estándar es el tratamiento combinado RT/QT concurrentes \pm QT adyuvante. No obstante, parece razonable, dado el aumento de control local que proporciona la QT de inducción en estos pacientes, que en situaciones clínicas especiales pueda ser recomendable o planteable el tratamiento de inducción como es el caso de N3, tumores de rápido crecimiento en los que el volumen de enfermedad macroscópica pudiese variar entre la simulación del tratamiento de radioterapia y el inicio del tratamiento o masas Bulky que dificultasen o impidiesen una adecuada y completa administración de la radioterapia, como sería el caso de histogramas dosis-volumen inaceptables.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO

No existe un consenso acerca de los plazos óptimos ni las pruebas adecuadas para realizar la evaluación de la respuesta a los tratamientos combinados, pero lo lógico es utilizar las mismas herramientas que en el diagnóstico.

La RM permitirá realizar una evaluación morfológica del grado de respuesta, lo mismo que la imagen directa por fibroscopia, y el PET-CT nos servirá para valorar la respuesta metabólica. En nuestro equipo realizamos las reevaluaciones por imagen nunca antes de tres meses tras la finalización de los tratamientos, salvo que clínicamente tengamos sospecha de progresión de la enfermedad, ya que el edema secundario a estos puede llevar a una alta frecuencia de falsos positivos.

Posteriormente, y dado que los carcinomas de *cavum* tienen una tendencia a recurrir tarde, solemos seguir a los pacientes con RM, evaluación fibroscópica cada 3 meses y CT torácico cada 6 meses alternando con Rx de tórax los primeros dos años y posteriormente RM, fibroscopia y CT torácico cada 6 meses hasta cumplir los 5 años y luego anualmente.

Está en estudio la utilización de los niveles de ADN de VEB circulante como monitorización y seguimiento de estos pacientes. Se sabe que existe una correlación entre el ascenso del número de copias en plasma con la recurrencia de la enfermedad, pero por el momento no se ha determinado ni el punto de corte para considerar el ascenso como sospechoso ni las implicaciones que esto tiene en un posible rescate de la enfermedad (47,48).

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LOS TRATAMIENTOS

Mucositis, epitelitis y edema de glándulas salivales son los efectos secundarios más frecuentes secundarios

al tratamiento radioterápico (38,49,50). La adición de quimioterapia potencia de manera importante esta toxicidad añadiendo la hematológica, digestiva como emesis y neurológica como la neuropatía periférica entre otras.

De forma crónica la toxicidad más frecuente es la xerostomía. Como se comentó previamente, la implementación de la IMRT ha reducido de forma importante la dosis recibida por las glándulas salivares y, por tanto, ha convertido en anecdótica la aparición de xerostomía de grados 3-4.

Otros efectos secundarios anecdóticos pero posibles son el síndrome de Lhermitte, la osteorradionecrosis de la base del cráneo, la necrosis de lóbulos temporales y la parálisis bulbar.

Los lóbulos temporales pueden recibir una dosis significativa de radiación en el contexto de un tratamiento radical o curativo. Esto ha sido relacionado con alteraciones neurocognitivas objetivables si se realizan test de valoración neuropsicológica, en los que se observa una disminución de las habilidades en el lenguaje o alteraciones en la memoria a corto plazo, siendo la gravedad de la afectación mayor cuanto más dosis llegue a los lóbulos temporales, concretamente, a los hipocampos. La IMRT y su sistema inverso de planificación nos permiten realizar una protección selectiva de los hipocampos al mismo tiempo que se administra la dosis de radiación de indicación sobre los distintos volúmenes diana, lo cual está actualmente en estudio (51).

CONCLUSIONES

- Aunque la incidencia del carcinoma nasofaríngeo es baja en occidente, existen áreas endémicas como China, sudeste asiático y áreas de África, en las que el subtipo más frecuente es el carcinoma escamoso no queratinizante o WHO 3.
- El agente etiológico más importante en la patogénesis del carcinoma nasofaríngeo es la infección por virus Epstein-Barr.
- El diagnóstico definitivo siempre es patológico y las pruebas de imagen de indicación para la estadificación local, regional y a distancia son la RM y el PET-CT.
- El tratamiento estándar es la radioterapia sobre el primario y el cuello bilateral aún en cN0 y la técnica que, según la evidencia científica, proporciona un mayor control con menor número de efectos secundarios es la IMRT.
- En estadios precoces, el tratamiento radioterápico puede ser exclusivo sobre el tumor primario y el cuello bilateral, que se trata de forma profiláctica. Se desconoce el papel que podría tener en este estadio el asociar quimioterapia.
- En el estadio II el tratamiento ha de ser combinado con QT basada en platino de forma concomitante

con la RT, aunque en el caso de tratarse de un N0 se puede omitir la quimioterapia y tratar al paciente como en un estadio I.

- Estadios III-IV: el tratamiento estándar es la quimioterapia basada en platino concomitante con la radioterapia. El añadir quimioterapia adyuvante aumenta la toxicidad de forma sustancial y no se conoce de forma precisa el impacto en cuanto al aumento de la supervivencia cuando se asocia al tratamiento concomitante, ya que los estudios no han abordado esta cuestión, pero parece razonable administrarla en pacientes de alto riesgo.
- Hoy por hoy no se justifica el realizar tratamiento de quimioterapia de inducción en los carcinomas nasofaríngeos salvo en situaciones clínicas muy concretas de muy alto riesgo.
- La reestadificación metabólica no debería realizarse antes de 3 meses de la finalización de la RT para evitar falsos positivos.

CORRESPONDENCIA:

Ana A. Díaz Gavella
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Quirón Madrid
C/ Diego de Velázquez, 1
28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid
e-mail: anadiazgavella@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Latarjet A, Ruiz Liard. Anatomía de la vía respiratoria. Anatomía Humana. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1989. Caps. 91-93. p. 1194-1248.
2. Testut L, Latarjet A. Tratado de Anatomía Humana. 9ª ed. Barcelona: Salvat; 1966.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359.
4. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IN: World Health Organization Classification of Tumors. Lyon: IARC Press; 2005.
5. Lee AW, Foo W, Mang O, et al. Changing epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong over a 20-year period (1980-99): an encouraging reduction in both incidence and mortality. *Int J Cancer* 2003;103:680.
6. Raughupathy R, Hui EP, Chan AT. Epstein-Barr virus as a paradigm in nasopharyngeal cancer: from lab to clinic. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014;149.
7. Klein E, Kis LL, Klein G. Epstein-Barr virus infection in humans: from harmless to life endangering virus-lymphocyte interactions. *Oncogene* 2007;26(9):1297-305.
8. Chia WK, Teo M, Wang WW, et al. Adoptive T-cell transfer and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic and/or locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Mol Ther* 2014;22(1):132-9.
9. Dogan S, Helderberg ML, Ferris RL, et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a low- incidence population. *Head Neck* 2014; 36:511.
10. Hu SP, Day NE, Li DR, et al. Further evidence for an HLA-related recessive mutation in nasopharyngeal carcinoma among the Chinese. *Br J Cancer* 2005;92:967.
11. Tiwawech D, Srivatanakul P, Karalak A, et al. Cytocrome P450 2A6 polymorphism in nasopharyngeal carcinoma in the Cantonese population. *BMC Cancer* 2006;24:135.
12. Xu FH, Xiong D, Xu YF, et al. An epidemiological and molecular study of the relationship between smoking, risk of nasopharyngeal carcinoma and Epstein-Barr virus activation. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1396.
13. Yuan JM, Wang XL, Xiang YB, et al. Preserved foods in relation to risk of nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China. *INT J Cancer* 2000;85:358.
14. Yuan JM, Wang XL, Xiang YB, et al. Preserved foods in relation to risk of nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2000;85(3):358.
15. Hildesheim A, West S, De Veyra E, et al. Herbal medicine use, Epstein-Barr virus and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1992;52:3048.
16. Lo KW, Chung GT, To KF. Deciphering the molecular genetic bases of NFC through molecular, cytogenetic and epigenetic approaches. *Semin Cancer Biol* 2012;22:79.
17. Shanmugaratnam K, Sobin LH. Histological typing of tumors of the upper respiratory tract and ear. International Histological classification of tumors. Geneva: WHO; 1991. p. 32-3.
18. Sham JS, Wei WI, Nichols J, et al. Extent of nasopharyngeal carcinoma involvement inside the nasopharynx. Lack of prognostic value on local control. *Cancer* 1992;69:854-9.
19. Su CY, Lui CC. Perineural invasion of trigeminal nerve in patients with nasopharyngeal carcinoma. Imaging and clinical correlations. *Cancer* 1996;78:2063-9.
20. King AD, Ahuja AT, Leung SF, et al. Neck node metastases from nasopharyngeal carcinoma. MR imaging of patterns of disease. *Head Neck* 2000;22:275-81.
21. Ng WT, Lee AWM, Kan WK, et al. Pattern of nodal involvement in patients with nasopharyngeal carcinoma and possibility of re-defining N3 category by magnetic resonance imaging. East- West Symposium on Nasopharyngeal Cancer; June 16-18, 2005; Toronto, Canada.
22. Ho FC, Tham WK, Earnest A, et al. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of clinical evidence. *BMC Cancer* 2012;12:98.
23. Lee AWM, Poon YF, Foo W, et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: Overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:261-70.
24. Lee AWM, Foo W, Law SC, et al. Nasopharyngeal carcinoma: Presenting symptoms and duration before diagnosis. *Hong Kong Med J* 1997;3:355-61.
25. Teo PM, Tsao SY, Shiu W, et al. Nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:471-4.
26. Ng SH, Chang TC, Ko SF, et al. Nasopharyngeal carcinoma: MRI and CT assessment. *Neuroradiology* 1997;39:741-6.
27. Chang JT, Chang SC, Yen TC. Nasopharyngeal carcinoma staging by (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:501-7.
28. Newbold K, Powell C. PET/CT in Radiotherapy Planning for Head and Neck Cancer. *Front Oncol* 2012;10:2:189.
29. Leung SF, Zee B, Ma BB, et al. Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5414.
30. Lin JC, Wang WY, Chen KY. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2004;350(24):2461.
31. Lee, AW, Sze, WM, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: The Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1107.
32. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):981.

33. Kam MK, Leung SF, Zee B et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007;25(31):4873.
34. Peng G, Wang T, Yang KY, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2012;104(3):286-93.
35. Taheri-Kadkhoda Z, Björk-Eriksson T, Nill S. Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons. *Radiat Oncol* 2008;3:4.
36. Grégoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. *DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines*. *Radiother Oncol* 2014;110(1):172-81.
37. Lee AW, Tung SY, Chan AT, et al. A randomized trial on addition of concurrent-adjuvant chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally-advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2011;98(1):15.
38. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1310.
39. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer* 2007;43(9):1399.
40. Ma BB, Kam MK, Leung SF, et al. A phase II study of concurrent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23(5):1287.
41. Lee AW, Sze WM, Au JS, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4):1107.
42. Chua DT, Sham JS, Kwong DL et al. Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I-II nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2003;98(1):74.
43. Chua DT, Ma J, Sham JS, et al. Improvement of survival after addition of induction chemotherapy to radiotherapy in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma: Subgroup analysis of two Phase III trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(5):1300.
44. Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 (Suppl 7):vii83-5.
45. Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(23):1761.
46. Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 2015;16(6):645.
47. Hsu CL, Chan SC, Chang KP. Clinical scenario of EBV DNA follow-up in patients of treated localized nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2013;49(6):620-5.
48. Chan AT, Ma BB, Lo YM. Phase II study of neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: therapeutic monitoring with plasma Epstein-Barr virus DNA. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3053.
49. Chen Y, Liu MZ, Liang SB, et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of china. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(5):1356.
50. Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(2):242.
51. Gondi V, Tomé WA, Metha MP, et al. Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiotherapy and Oncology* 2010; 97(3):370-6.

Cáncer de tiroides

J. MARTÍNEZ TRUFERO, I. PAJARES BERNAD

Servicio de Oncología Médica. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente y la principal causa de muerte por tumores endocrinos. Su variabilidad histológica, pronóstica y los avances terapéuticos más recientes hacen necesario, ahora más que nunca, la colaboración multidisciplinar a la hora de plantear las mejores estrategias de tratamiento. El desarrollo de inhibidores tirosina kinasa, dirigidos contra dianas sobre receptores y vías de señalización moleculares, ha abierto nuevos horizontes para los pacientes. En los últimos años, dos nuevas drogas, con indicación aprobada, se han incorporado dentro del arsenal terapéutico para el carcinoma diferenciado de tiroides refractario a radioyodo. Asimismo, de la misma manera, otros dos nuevos fármacos también han sido aprobados en el tratamiento del carcinoma medular de tiroides. Junto a ello, se han desarrollado gran cantidad de nuevas moléculas con potencial actividad no solo en estas dos variantes histológicas, sino también en otros subtipos de especial mal pronóstico como es el carcinoma anaplásico de tiroides. Estos hallazgos, además, van unidos a la detección de alteraciones moleculares que aportan información pronóstica y predictiva como biomarcadores.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma diferenciado de tiroides. Yodorrrefractario. Carcinoma medular de tiroides. Carcinoma anaplásico de tiroides. Inhibidores tirosina kinasa. Biomarcadores.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides constituye menos del 1% de las neoplasias malignas. La incidencia anual de esta neoplasia varía de 0,5 a 10 /100,000 según la región geográfica. En España 5 casos /100.000 en mujeres y 1,9/100.000 en hombres. Es la neoplasia endocrina más frecuente (90% de todas las neoplasias endocrinas), y la principal responsable de muertes de todos los tumores endocrinos.

ABSTRACT

Thyroid cancer is the most common endocrine neoplasm, and the main cause of death by endocrine tumors. Its histological variability, its different prognosis, and the last therapeutic advances, have raised the requirement, more than ever, of multidisciplinary collaboration, in order to develop new treatment strategies. The development of new tyrosin-kinase inhibitors aimed against specific targets as receptors and molecular signaling pathways, has opened new horizons for the patients. Recently, two new drugs, with approved indication, have been incorporated to therapeutic arsenal in radioiodine –refractory differentiated thyroid carcinoma. Likewise, two other agents have also been approved in Medullary thyroid carcinoma. Along with them, a great amount of new drugs with potential efficacy have been discovered, not only in these subtypes, but also in other rare and more aggressive entities as Anaplastic Thyroid Carcinoma. These findings are linked to the detection of molecular and genetic changes that give also prognostic and predictive information, potentially useful as biomarkers.

KEY WORDS: Differentiated thyroid carcinoma. Radioiodine-refractory. Medullary thyroid carcinoma. Anaplastic thyroid carcinoma. Tyrosin-kinase inhibitors. Biomarkers.

Múltiples estudios han demostrado que la incidencia de este cáncer se ha incrementado en las últimas décadas. Por ejemplo en EE. UU., entre los años 1997 y 2007 la incidencia pasó de 16.100 a 33.550 casos/año (1). Sin embargo, la mortalidad se ha mantenido estable. En estudios sobre series de autopsias se ha visto que la incidencia de carcinoma papilar oculto e indolente ronda entre 6 y 23 % (2), por lo que una posible razón del incremento de la incidencia puede ser atribuido a un mejor control

y el diagnóstico de estos procesos, especialmente desde que se hace un mayor seguimiento ecográfico de nódulos tiroideos y desde que se aplica de forma sistemática la punción con aguja fina en caso de haber sospecha. El factor etiológico más reconocido para el cáncer de tiroides es la exposición a radiaciones ionizantes, especialmente en la infancia, tanto con fines terapéuticos (radioterapia) o por cercanía a fuentes radioactivas exógenas medioambientales. Otros factores que se han relacionado con una mayor incidencia en mujeres son la historia reproductiva y el uso de anticonceptivos orales. También se conocen algunas causas genéticas. El carcinoma papilar puede ser en algunos casos una manifestación de varios síndromes hereditarios autonómicos dominantes como son el síndrome de Gardner, la enfermedad de Cowden y el complejo de Carney (3). El carcinoma medular de tiroides (CMT) también en un 20% de los casos se asocia a síndromes genéticos hereditarios que por su complejidad explicaremos en un apartado aparte.

PATOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

El carcinoma de tiroides es habitualmente de origen folicular, aunque el carcinoma medular de tiroides deriva de las células parafoliculares o células C. Se distinguen cuatro tipos histológicos distintos de origen en células foliculares: papilar, folicular, células de Hurthle y anaplásico. De ellos, a los tres primeros se les agrupa dentro del concepto de carcinoma diferenciado de tiroides (CDT).

El subtipo histológico más frecuente es el carcinoma papilar, que constituye el 80% de todos los casos. El carcinoma folicular representa el 10%, y el 10% restante incluye al CMT y el anaplásico (CAT) principalmente. Cada tipo histológico presenta un distinto patrón de recurrencia y diseminación metastásica (4).

Las diferencias pronósticas entre los diferentes subtipos han hecho que en el sistema de estadificación de la American Joint Comitee of Cancer (AJCC) se haya añadido como factor de estadificación el subtipo histológico y la edad, de tal manera que hay subtipos como el papilar que incluso con enfermedad metastásica son considerados estadio II, y otro como es el anaplásico que siempre es considerado como estadio IV independientemente de la extensión (5).

CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

Dentro del grupo del CDT, el carcinoma papilar es el que mejor pronóstico tiene, con tasas de supervivencia a 5 años del 99% para estadios localizados. El carcinoma folicular presenta un comportamiento algo más agresivo, aunque en parte puede ser debido a que se da en edades y estadios más avanzados. El carcinoma de células de Hürthle constituye una variante del carcinoma folicular

con un comportamiento similar, aunque hay estudios que lo etiquetan como de peor pronóstico. En general, el pronóstico de CDT es excelente, pero en los casos que son etiquetados como refractarios a tratamiento con radioyodo, la supervivencia a 10 años es menor del 15%.

Además de por el subtipo histológico, el pronóstico de estos tumores viene condicionado por una serie de factores que sirven para agrupar a los pacientes (p) en diferentes categorías de riesgo. Se han establecido múltiples sistemas de clasificación según el riesgo en CDT. Existe cierta controversia sobre cuál de estos sistemas tiene mayor reproductibilidad (6,7). Estos sistemas de clasificación incluyen entre los factores pronósticos más importantes: edad, diferenciación, sexo, tamaño tumoral, extensión y presencia de metástasis.

La PET (tomografía de emisión de positrones) constituye una prueba diagnóstica con un valor pronóstico relevante, ya que la hipercaptación de FDG marcada en PET en CDT presenta un valor pronóstico independiente por encima de los establecidos, y además esa captación se correlaciona inversamente con la avidéz por el radioyodo. Por tanto, parece que esta prueba puede discriminar subgrupos de pacientes de peor pronóstico, que no van a responder al radioyodo y que precisan nuevos enfoques de tratamiento (8).

Merece una mención aparte hablar del *carcinoma pobremente diferenciado de tiroides* (CPDT), que hasta el año 2006 no estaba bien definido y se consideraba equivalente al CAT. Actualmente se considera una entidad aparte con unas características histológicas y un comportamiento biológico específico, que se origina por desdiferenciación de un CPT o CFT, y que le hace ser más agresivo que el CDT, pero de un pronóstico mejor que el CAT. Los criterios que se han considerado para definirlo fueron: 1) presencia de arquitectura sólida; 2) al menos una de las siguientes características: núcleo abollonado, actividad mitótica mayor de 3 por 10 CGA, o presencia de necrosis, y 3) ausencia de características nucleares de CPT (9).

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

El CMT, tanto en los casos esporádicos como en los familiares, constituye una entidad aparte. Deriva de las células parafoliculares o células C, productoras de calcitonina y que, en estadios avanzados, provocan un típico cuadro clínico caracterizado por enrojecimiento facial, diarrea y síndrome de Cushing. Este tipo tumoral presenta tasas de supervivencia a 5 años en torno al 80%.

Aspectos genéticos del carcinoma medular de tiroides

La mayoría de los CMT (10) son esporádicos, pero un 20% aproximadamente se presentan dentro de un

síndrome hereditario. Hay tres síndromes hereditarios asociados a CMT: MEN2A, MEN2B, y FMTC (CMT familiar), que se heredan de forma autosómica dominante pero con penetrancia variable.

Carcinoma medular de tiroides hereditario

- *MEN2A*: es el síndrome más frecuente e incluye CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario. CMT es el principal tumor asociado en un 95% de los MEN2A, que suele ser bilateral y multifocal. Es frecuente que se presente en adultos jóvenes, aunque puede variar según la mutación en RET que presenten. Un diagnóstico precoz del proceso es muy importante para evitar la mortalidad asociada al CMT. Puede ser prevenido mediante tiroidectomía precoz. Feocromocitomas ocurren en más del 50% de los casos y suele ser también multifocales. Pueden ser detectados precozmente midiendo metanefrinas en plasma o metanefrinas/catecolaminas en orina. Una vez detectado se puede realizar adrenalectomía, siempre mejor previamente a la tiroidectomía. El hiperparatiroidismo se da en el 20-35% de los casos y su detección puede hacerse mediante control del calcio sérico y niveles de PTH.
- *MEN2B*: afecta al 8-15% de los pacientes con MEN. Presentan también incidencia mayor de CMT y feocromocitoma, aunque no se asocian a hiperparatiroidismo. Sí que se asocian a otros trastornos como son neuromas mucosos, ganglioneuromas intestinales, megacolon, anomalías del desarrollo (cifoescoliosis, hábito marfanoide, pupilas evertidas, mielinización corneal). Casi el 100% de los pacientes presentan CMT, y a edades muy tempranas, por lo que se recomienda la tiroidectomía profiláctica en el periodo neonatal.
- *FMTC*: FMTC es un síndrome de predisposición a CMT, pero sin el resto de alteraciones asociadas en los otros MEN. Presenta similares mutaciones en RET que MEN2A. Suele aparecer en edades mayores de 50 años.

Los defectos genéticos en estas enfermedades tienen que ver con alteraciones del protooncogén RET en el cromosoma 10q11. Las mutaciones de RET ocurren en el 95% de los CMT hereditarios, por lo que está recomendado su determinación en línea germinal en el paciente y sus familiares, para establecer las recomendaciones profilácticas según el síndrome asociado. Cualquier mutación germinal en RET puede dar lugar a la transformación maligna, a través de la activación de las vías de señalización intracelulares que después comentaremos. La localización de las mutaciones puede variar según el síndrome genético asociado, de tal manera que los

síndromes MEN2A y FMTC se asocian más frecuentemente a mutaciones en el dominio extracelular de RET. Sin embargo, el MEN2B se asocia a mutaciones en el dominio intracelular, especialmente la M918T. Algunos FMTC pueden tener también mutaciones en el dominio intracelular.

Según la localización de la mutación también se han descrito diferentes grados de agresividad de tumor y la ATA (American Thyroid Association) ha establecido recomendaciones específicas según el tipo de mutación hallada (11).

El CMT esporádico puede presentar también mutaciones somáticas de RET en las células tumorales, la más frecuente es precisamente la M918T. Estas mutaciones somáticas pueden tener importancia pronóstica y predictiva de respuesta a la hora de aplicar los nuevos tratamientos.

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

El CAT es una neoplasia de comportamiento especialmente agresivo, con una especial tendencia a la invasión extratiroidea con compromiso frecuente del tracto aerodigestivo superior. Aunque parece que tiene un origen folicular, carece de receptores de tirotrópina y no produce tiroglobulina. La supervivencia a 5 años suele ser inferior al 10% en la mayoría de las series publicadas. Existe cierta controversia sobre si el CAT constituye una entidad histológica independiente o se trata de una evolución extrema a la indiferenciación de CDT.

ENFOQUE TERAPÉUTICO GENERAL

En la actualidad el cáncer de tiroides es una patología que presenta un interés terapéutico en alza gracias al desarrollo de nuevas terapias que han permitido mejorar la historia natural de la enfermedad. Esto no siempre ha sido así, ya que durante años el cáncer de tiroides se ha considerado una patología de evolución indolente con un paradigma de tratamiento establecido, donde la quimioterapia ha presentado unos resultados decepcionantes.

El tratamiento inicial del CDT es la tiroidectomía total. La lobectomía tiroidea queda reservada para aquellos casos que presentan características de bajo riesgo, tamaño menor a 1 cm, unifocal, intratiroideo, de histología papilar, sin signos de afectación ganglionar y sin historia previa de irradiación cervical (12).

La linfadenectomía cervical (niveles IIa, III, IV y Vb) se debe realizar siempre que exista evidencia de enfermedad metastásica ganglionar (13). La linfadenectomía profiláctica del compartimento cervical central (pDCC) (nivel VI) en aquellos pacientes sin afectación ganglionar es controvertida. La existencia de un metaanálisis de cinco estudios retrospectivos muestra una tendencia no

significativa hacia una menor tasa global de recidivas para el grupo de pDCC (14). Mientras que la linfadenectomía lateral (LL) profiláctica no ha demostrado aumento de la supervivencia global (SG) ni disminución de la mortalidad por cáncer (15).

Se recomiendan dos medidas posteriores a una cirugía radical de CDT. La primera medida es la terapia con yodo radiactivo (RAI) para eliminar los posibles restos tiroideos en aquellos pacientes que presentan factores pronósticos desfavorables; la segunda es la terapia supresora de TSH con altas dosis de levotiroxina (LT4) para disminuir el riesgo de recidivas (16). Con estas estrategias se logran cifras de supervivencia específica a 20 años en torno al 90% (17). Incluso en caso de recaída y en estadios avanzados con metástasis a distancia, el pronóstico puede ser aún relativamente favorable, debido en muchos casos a un curso indolente y poco agresivo, y a que la paliación con RAI muestra eficacia durante un largo periodo de tiempo (18,19).

En las recaídas de la enfermedad el esquema terapéutico que se debe seguir es la realización de una cirugía radical en metástasis a distancia aisladas o en enfermedad locorregional en pacientes potencialmente curables, RAI para aquellos pacientes que presenten absorción con RAI, vigilancia activa en pacientes asintomáticos y sin evidencia de progresión, y las nuevas terapias en pacientes yodorrefractarios (20). En la figura 1 se presenta un algoritmo terapéutico simplificado del tratamiento general del CDT.

Para el CMT el enfoque terapéutico inicial se basa en la tiroidectomía total con linfadenectomía del compartimento central. En casos con afectación cervical ganglio-

nar debe realizarse una linfadenectomía de los niveles II-V, considerando también esta posibilidad en presencia de niveles elevados de calcitonina a pesar de un existir afectación demostrada a ese nivel. La radioterapia complementaria se puede plantear en casos seleccionados, no contemplándose el tratamiento sistémico, salvo en el terreno del tratamiento paliativo (21,22). En la figura 2 se muestra un algoritmo del tratamiento en el CMT.

El tratamiento de etapas iniciales del CAT es la tiroidectomía con disección ganglionar central y lateral, y el posterior tratamiento de radioterapia complementaria. La agresividad, el rápido crecimiento y el consecuente compromiso de estructuras vecinas aerodigestivas que caracterizan a este tipo tumoral hacen que escasas veces pueda ser susceptible de cirugía radical de entrada, recurriendo a la quimiorradioterapia en estos casos (23,24). La figura 3 muestra un algoritmo terapéutico simplificado de esta entidad.

El área terapéutica que abarca el oncólogo médico es aquella que ocupa un subgrupo de pacientes que hasta hace unos años presentaban un “vacío terapéutico” debido a que no existía una alternativa posible. Estos pacientes son aquellos con CDT avanzado previamente tratado, no susceptible de rescate quirúrgico y con refractariedad a RAI; pacientes con CMT avanzado, que por definición no captan yodo, con peor pronóstico que el diferenciado, y que fuera de indicación quirúrgica, la quimioterapia hasta ahora ofrece pobres resultados; y los pacientes con CAT, que aunque es raro, casi siempre se presenta como irreseccable, y es altamente resistente a cualquier tratamiento. En la actualidad la presencia de nuevas terapias permite ofrecer una alternativa a estos pacientes.

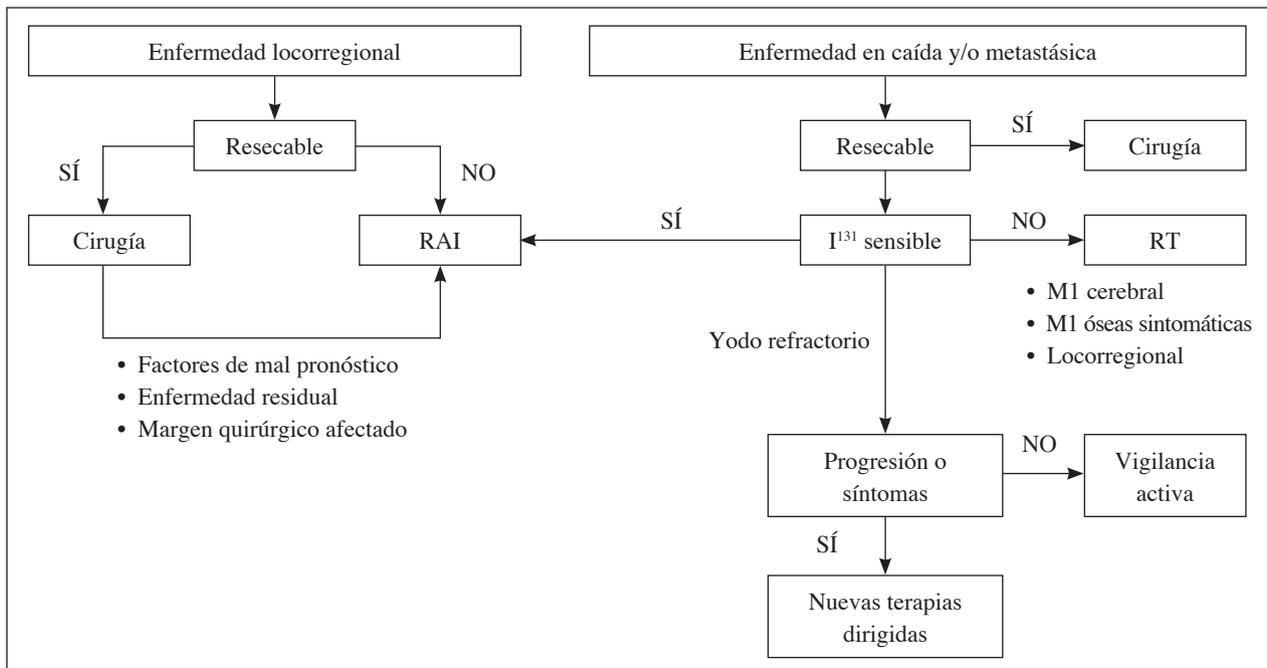


Fig. 1. Algoritmo terapéutico CDT.

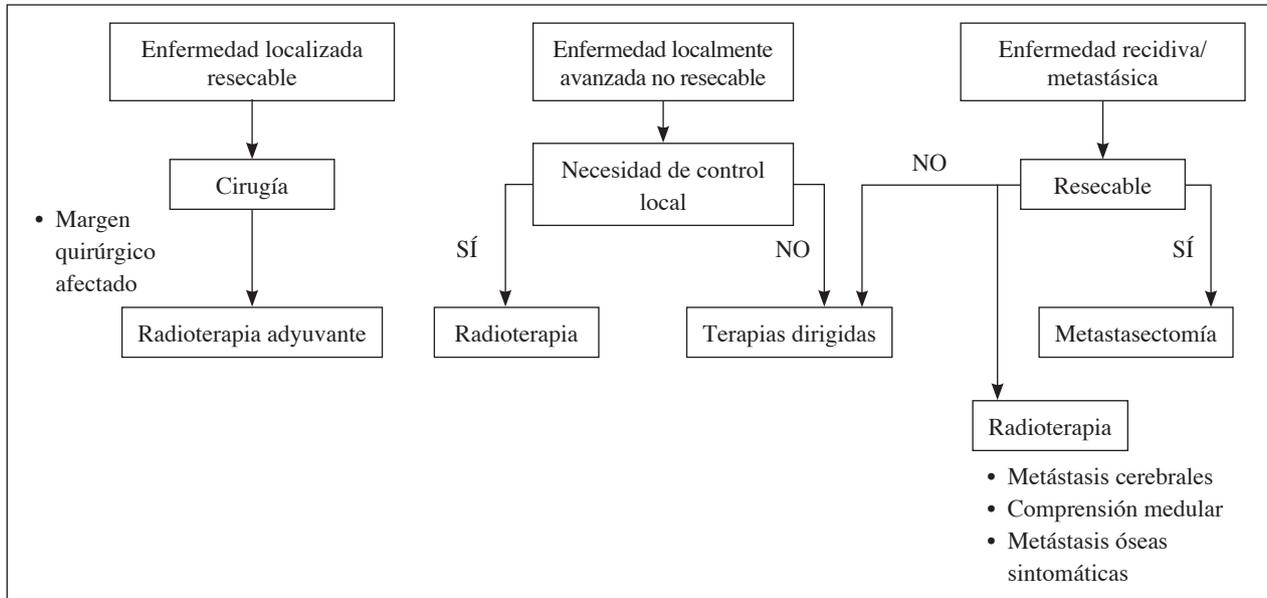


Fig. 2. Algoritmo terapéutico CMT.

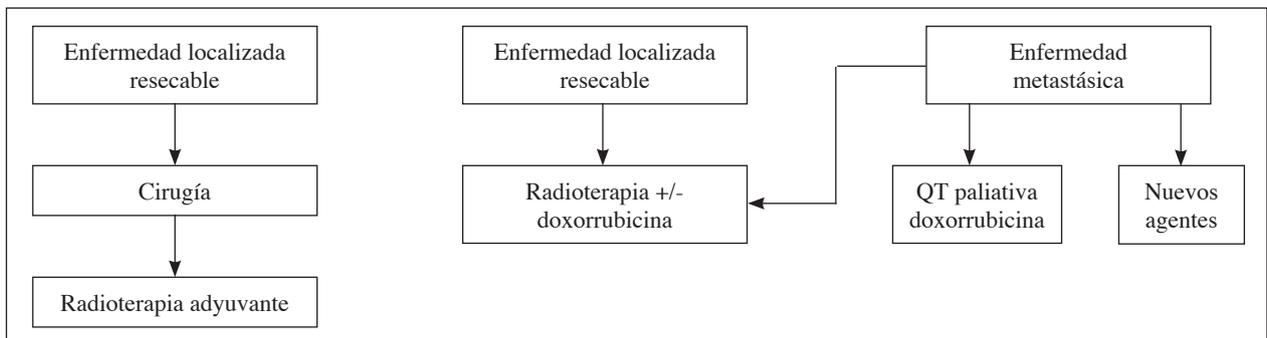


Fig. 3. Algoritmo terapéutico CAT.

PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE TIROIDES

Hasta hace poco tiempo el único fármaco aprobado para su uso en cáncer de tiroides yodorrrefractario ha sido la doxorubicina. Entre los años ochenta-noventa se publicaron bastantes experiencias con doxorubicina en monoterapia en estudios no controlados, con diseños discutibles y escasos pacientes, en los que se describen tasas de respuestas entre 20-40%. Posteriormente se ensayaron algunas terapias con doxorubicina en combinación principalmente con Cisplatino, en pacientes con diferentes tipos histológicos. Entre ellos destaca un estudio en fase III randomizado de Shimaoka en 1985 (25), en el que se compara la eficacia de doxorubicina frente a doxorubicina-cisplatino. En el grupo de la combinación se aprecia una mayor tasa de respuesta, aunque no parece demostrarse que ellos impacten sobre la supervivencia.

Existe alguna experiencia de la administración concomitante de doxorubicina con radioterapia en CAT, con tasas de respuesta de hasta un 91%, pero esos resultados

no se han confirmado posteriormente en estudios controlados y bien diseñados (26).

Llama la atención la falta de estudios de nuevos citotáticos, que, al contrario que la mayoría de los tumores en las dos últimas décadas donde se han desarrollado espectacularmente, en el cáncer de tiroides prácticamente ni se ha probado su potencial eficacia. Existen experiencias que casi se podían llamar anecdóticas con algunos fármacos como el paclitaxel. Solo es destacable entre datos recientes los presentados con la combinación de irifulven con capecitabina (27), que en un ensayo en fase II con 19 pacientes con todos los tipos histológicos, sin lograr ninguna respuesta objetiva, arroja una tasa de estabilizaciones de 79%, con 4,8 meses de mediana de duración.

NUEVAS MOLÉCULAS EN CÁNCER DE TIROIDES

NUEVAS MOLÉCULAS EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

La mediana de supervivencia en los pacientes con CDT yodorrrefractario en enfermedad recurrente y/o

metastásica es menor a 3 años (18,28). Las líneas de investigación actuales han permitido mejorar estos datos gracias a la identificación de mecanismos moleculares implicados en la etiopatogenia del CDT. El desarrollo de terapias dirigidas hace disponer de un arsenal terapéutico eficaz en CDT.

Las principales alteraciones génicas con capacidad oncogénica que se observan en el CDT son aquellas que incluyen a los genes *BRAF* (especialmente la V600E) hasta en el 70%, *RAF* y los reordenamientos en *RET/PTC* (29). Estos genes son los responsables de la codificación de kinasas implicadas en el proceso de señalización, proliferación y diferenciación celular.

La cascada de activación se desencadena con la unión del ligando a la porción extracelular del receptor tirosina kinasa de membrana, tales como vascular *endothelial growth factor* (VEGF), *epidermal growth factor* (EGFR) y *platelet derived growth factor* (PDGFR) permitiendo su fosforilación y posterior activación de las vías de transducción intracelulares, tales como vía *mitogen activated protein kinases* (MAPK) (30).

VEGFR, EGFR y PDGFR realizan un importante papel, debido a su implicación la angiogénesis, crecimiento celular y aparición de metástasis a distancia. VEGF ejerce su efecto por unión a sus dos receptores, VEGFR-1 y VEGFR-2, desencadenando la vía de señalización MAPK. El hallazgo de niveles elevados en VEGFR se ha

relacionado con un menor intervalo libre de progresión y de recurrencia (31,32).

La activación de receptores se traduce a nivel intracelular en la activación de las vías MAPK/RAS/BRAF/MEK y PI3K/AKT/mTOR. Existen otros receptores y vías de señalización implicados como son RET y NTRK, que se activan también de forma retrógrada. Las mutaciones en oncogenes supresores como p53 y PTEN también intervienen aumentando los niveles de VEGF en suero y la expresión de EGFR, actuando sobre los factores de transcripción intranuclear como PPAR γ (33) (Fig. 4).

El enfoque terapéutico se ha basado en el desarrollo inhibidores de dianas dependientes de receptores tirosina kinasa (TKI). Estos inhibidores pueden clasificarse en dependencia de la diana terapéutica en la cual ejercen su acción. Numerosas moléculas han sido testadas en estudios en fase I y en fase II. En la tabla I se presentan la mayoría junto a los datos más relevantes (34-49).

De todas estas moléculas, cabe descartar aquellas cuyos buenos resultados en estudios en fase II han permitido el desarrollo de ensayos en fase III.

Sorafenib fue la primera molécula que demostró actividad en el CDT refractario al tratamiento con RAI. Se trata de un inhibidor oral selectivo tirosina kinasa que actúa sobre PDGFR-A, RAF, RET, VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR 3. Existen varios estudios en fase II que demuestran la actividad de este fármaco, el realizado por

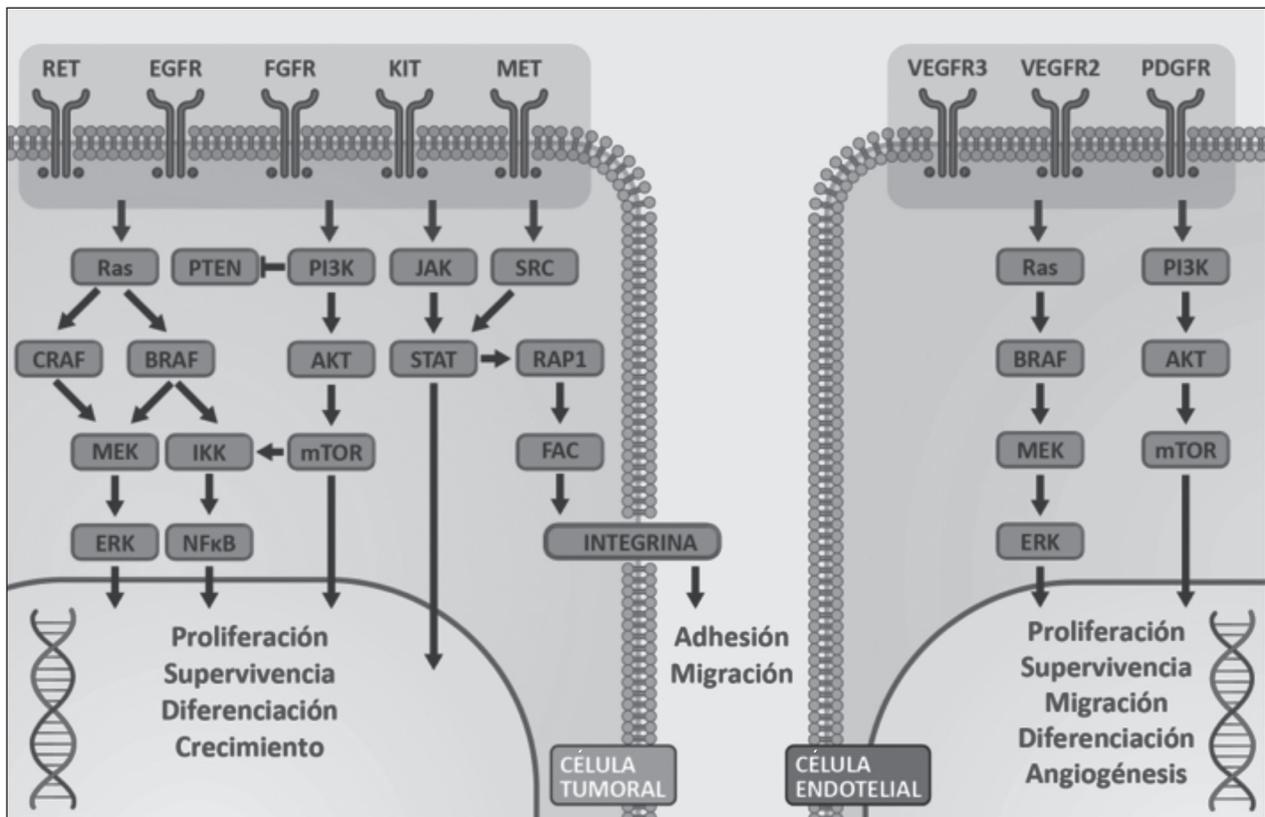


Fig. 4. Esquema general de las alteraciones moleculares y vías de señalización implicadas en la carcinogénesis del cáncer de tiroides.

TABLA I
ESTUDIOS EN FASE I Y II CON TERAPIAS DIRIGIDAS EN PACIENTES CON CDT YODORREFRACTARIOS

<i>Estudio</i>	<i>Tipo</i>	<i>Agente</i>	<i>Diana</i>	<i>Subtipo</i>	<i>n</i>	<i>RR (%)</i>	<i>EE (%)</i>	<i>PFS (meses)</i>
Gupta Abramson et al. (2008) (34)	Fase II	Sorafenib	PDGFR RAF, RET VEGFR 1, 2, 3	CDT	30	23	56	18,2
Carr et al. (2010) (35)	Fase II	Sunitinib	FLT3 KIT PDGFR VEGFR-2	CDT/CMT	35/28 CDT	31	46	12,8
Bible et al. (2010) (36)	Fase II	Pazopanib	PDGFR, VEGFR1, 2, 3	CDT	37	49	47	11,7
Cohen et al. (2014) (37)	Fase II	Axitinib	VEGF-1, 2, 3 PDGFR cKit	CDT/CMT	60	30	38	18
Sherman et al. (2008) (38)	Fase II	Motesanib	VEGF-1, 2, 3 PDGFR cKit	CDT	93	24	67	10
Leboulleux et al. (2012) (39)	Fase II	Vandetanib	RAF, RET VEGFR-1, -2, -3 EGFR	CDT	145	8,3	48	11,1
Sherman et al. (2011) (40)	Fase II	Lenvatinib	VEGF-1, -2, -3 PDGFR RET cKit	CDT	58	50	36	13
Pennell et al. (2008) (41)	Fase II	Gefitinib	EGFR	CDT/CMT/ CAT	27/17 CDT	32	48	3,7
Cabanillas et al. (2014) (42)	Fase I	Cabozantinib	MET, RET VEGFR-2	CDT	8	71	-	-
Brose et al. (2013) (43)	Fase II	Vemurafenib	BRAF, RET	DTC BRAF + V600E	26	35	58	15,6
Falchook et al. (2012) (44)	Fase I	Dabrafenib	BRAF	CPT	14	21	-	-
Lim et al (2013) (45)	Fase II	Everolimus	mTOR	CPT	40/24 DTC	5	76	18,5
Hayes et al. (2012) (46)	Fase II	Selumetinib	MEK1-2	CPT	32	3	36	7,4
Sherman et al. (2010) (47)	Fase II	Aflibercept	VEGF	CDT	21	0	85,7	-
Putzer et al. (2012) (48)	Fase II	Bortezomib	Proteasa	CDT	7	0	57,4	-
Kebebew et al. (2006) (49)	Fase II	Rosiglitazone	PARP γ	CDT	20	5	-	-

RR: ratio respuesta; EE: enfermedad estable; SLP: supervivencia libre de progresión; CDT: carcinoma diferenciado de tiroides; CMT: carcinoma medular de tiroides; CPT: carcinoma papilar de tiroides; VEGF: vascular endothelial growth factor; EGFR: epidermal growth factor; PDGFR: platelet derived growth factor; RET: rearranged during transfection; mTOR: mammalian target of rapamycin; MEK: mitogen activated protein-kinase; PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor.

Gupta-Abramson y cols. (34) demostró una eficacia con una ratio de respuestas (RR) de 23% y una estabilización de la enfermedad (EE) en el 56% de los casos. El estudio en fase III DECISION es un estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego, en el cual se reclutaron 417 p con CDT localmente avanzado y/o metastásico refractario a RAI, con progresión demostrada mediante criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) en los últimos 14 meses previos y que anteriormente no hubieran recibido ninguna otra terapia anti-neoplásica (quimioterapia, terapia dirigida o talidomida). Se randomizaron 1:1 a recibir sorafenib en dosis de 400 mg/12 horas frente a placebo. El objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP), resultando estadísticamente significativa, para el brazo de sorafenib con 10,8 meses y una *hazard ratio* (HR) 0,59, 95% CI 0,45-0,76; $p < 0,0001$). En el análisis por subgrupos no existieron diferencias significativas basadas en el estado mutacional de BRAF ni de RAS en cuanto a SLP. La tasa de respuestas objetivas fue del 12% en la revisión central y en el análisis *post hoc* realizado a los subgrupos de tamaño tumoral mayor a 1,5 cm y sintomatología inicial demostró un beneficio significativo para la rama de tratamiento con sorafenib. Los efectos secundarios observados fueron principalmente cutáneos, observando síndrome mano-pie en un 76,3% (grado 3/4 en un 20,3) y digestivos (diarreas en un 68,6%) (50).

El siguiente fármaco que requiere comentar detenidamente es *lenvatinib*. Se trata de un inhibidor multikinasa frente a VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3, PDGF, RET y cKit. El estudio en fase III de lenvatinib fue el estudio SELECT, donde 392 pacientes fueron incluidos con diagnóstico histológico confirmado para CDT refractario a RAI, en progresión radiológica en los últimos 13 meses y a diferencia del estudio DECISION podrían haber sido tratados previamente con un TKi. Se randomizaron a recibir en proporción 2:1, lenvatinib en dosis de 24 mg cada 24 horas frente a placebo. Se permitió el entrecruzamiento durante el estudio. El objetivo principal del estudio resultó estadísticamente significativo con una SLP de 18,3 meses ratio (HR) 0,20, 95% CI 0,15-0,27; $p < 0,001$, con un beneficio de todos los subgrupos, incluyendo aquellos que habían recibido terapias previas. Se observó un RR de un 65%. Los efectos adversos fueron hipertensión arterial en un 68% (grado 3/4 42%) y diarrea en un 60% (grado 3/4 5,8%) (51).

Estos datos permitieron la aprobación de ambas terapias. Tanto sorafenib como lenvatinib son en el momento actual las únicas terapias dirigidas aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) y por la EMEA (European Medicines Agency) para el tratamiento de los pacientes con CDT refractario al RAI.

Otro TKi potente que, mediante un bloqueo similar sobre VEGFR, PDGFR y c-kit, ha demostrado excelentes resultados en el estudio en fase II realizado por Cohen y cols. es *axitinib*, el cual presenta una SLP de 18 meses

con una tasa de respuestas de 30% y 38% de estabilizaciones (37).

Everolimus presenta un mecanismo inhibitorio distinto actuando sobre mTOR. En el estudio de Lim y cols., la SLP es de 18,5 meses, hallando una tasa de respuestas poco relevante, de un 5% pero una estabilización de la enfermedad en el 76%, cifras mayores a 3/4 partes de la muestra (45).

Existen varios ensayos clínicos que pretenden realizar un bloqueo dual mediante dos inhibidores multikinasa, un inhibidor VEGFR y RET como sorafenib y un inhibidor mTOR como es everolimus, evitando así transmisión de la señal intracelular mediante dos mecanismos (52).

Otro mecanismo de acción que ha demostrado datos muy prometedores es la inhibición de MEK. *Selumetinib* es un inhibidor multikinasa que actúa sobre MEK-1 y MEK-2 con capacidad para revertir la yodorrrefractoriedad en los CDT. En el estudio publicado por Ho y cols. en 2013, 20 pacientes (9 mutación *BRAF* y 5 *NRAS*) recibían tratamiento con selumetinib en dosis de 75 mg, 2 veces al día durante 4 semanas. En función de la respuesta evaluada por tomografía con emisión de positrones (PET), los pacientes continuaban tratamiento y recibían RAI en caso de objetivarse un decremento de la actividad. Ocho pacientes fueron tratados con RAI, obteniendo una respuesta en 5 de estos pacientes y estabilidad en 3. Cabe destacar que los 5 pacientes que presentaron mutación en n-RAS fueron tratados con RAI. No se observaron efectos secundarios graves (53). Otro inhibidor MEK que está demostrando una actividad prometedora en estudios preclínicos es *trametinib* en su asociación con un antiangiogénico como es pazopanib (54).

Es necesario mencionar que para el caso del CPDT hay un gran vacío terapéutico, ya que no existen prácticamente datos del valor de los nuevos tratamientos en este subtipo histológico. Todos los grandes ensayos con nuevas moléculas incluyen un porcentaje mínimo de casos con CPDT, pero no se aportan datos acerca de sus resultados terapéuticos. Es posible que muchas de estas moléculas funcionen también en este subtipo, ya que comparten la mayoría de las alteraciones moleculares y genéticas, pero no existe evidencia clínica que avale su uso (55).

NUEVAS MOLÉCULAS EN CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

Se han desarrollado múltiples TKI dirigidos contra el receptor RET, algunos de ellos han llegado a convertirse en una opción de tratamiento en pacientes con CMT. En general, la activación del receptor tirosina kinasa empieza con la unión de ligandos en la parte extracelular del receptor, dando lugar a la homodimerización, que provoca la autofosforilización y genera la activación intracelular de las vías habituales de señalización. Para RET esto es

un poco más complicado, ya que necesita primero unirse a la proteína GFRa1, tras lo cual el factor neurotrófico derivado de la célula glial se une a este complejo, dando lugar a la autofosforilación. La autofosforilación de RET activa las vías de señalización de RAS-MAPK, PI3-AKT y JAK. Los TKI bloquean el bolsillo de ATP del receptor impidiendo la autofosforilación. Los TKI son proteínas bastante homólogas y, por lo tanto, actúan sobre múltiples receptores, por lo que se llaman inhibidores multi-kinasa. RET es una de las principales kinasas que nos interesa atacar en CMT. En la tabla II se presentan la mayoría de los estudios clínicos con TKI dirigidos contra RET en los últimos años (56-60).

Además de RET, otras moléculas que interactúan con la vía MAPK incluyen los receptores para el VEGFR, PDGFR y EGFR (61) (véase Fig. 4).

Ya en estudios *in vitro* destacaron dos agentes como los más potentes inhibidores de progresión tumoral, vandetanib y cabozantinib. Cabozantinib es especialmente activo en cultivos celulares de portadores de proteínas con mutaciones asociadas a MEN2A y PTC. Vandetanib, sin embargo, funciona mejor en células portadoras de mutaciones de MEN2B (62).

Vandetanib es un potente inhibidor oral selectivo tirosina kinasa que actúa selectivamente sobre RET, VE-

GFR y EGFR. Se demostró que evita la activación de receptores RET con mutaciones frecuentes, aunque hay algunas mutaciones en RET como V804M y V804L que se han mostrado resistentes al fármaco (63). Hubo dos ensayos en fase II no publicados con 19 y 30 pacientes incluyendo solamente CMT en ambos. En el primero de Haddad y cols. (64) con 19 pacientes se obtiene una tasa de RP de 16%, con estabilizaciones de más de 6 meses de duración del 55% y de más de 8 semanas de 9%. En el segundo de Wells y cols. (65) con 30 pacientes se obtiene tasa de RP de 17%, con estabilizaciones de más de 6 meses de duración del 50% y de más de 8 semanas 23%. La toxicidad del fármaco son principalmente las diarreas, náuseas, *rash* cutáneo y astenia, con muy escasos casos reportados de toxicidad grado III-IV (< 3%).

Con estos datos, se diseñó un estudio de fase III randomizado, doble ciego con vandetanib en dosis de 300 mg/día *versus* placebo en CMT irsecable y/o metastásico. Se incluyeron 331 pacientes con CMT esporádico o hereditario. El objetivo primario del estudio se demostró consiguiendo prolongar vandetanib la SLP, que fue de 30,5 meses con vandetanib, frente a 19,3 meses con placebo ($p < 0,001$). La tasa de respuestas radiológicas objetivas fue de 45% para vandetanib frente 13% para placebo ($p < 0,001$), y la tasa de control de la enfermedad

TABLA II
ESTUDIOS II CON TERAPIAS DIRIGIDAS EN PACIENTES CON CMT

	<i>Diana terapéutica</i>	<i>n</i>	<i>Tasa respuesta (%)</i>	<i>Estabilización > 6 meses (%)</i>
		30	20	NR
Vandetanib (64-66)	VEGFR, EGFR, RET	19	16	53
		331	45	53
		37	27	41
Cabozantinib (68)	VEGFR2, MET, c-Kit, FTL3, Tie2	330	28	NR
		11	18	NR
Axitinib (56)	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3	21	21	52
		15	13	NR
Sorafenib (70,71)	RAF, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, RET	25	32	NR
		15	33	NR
	VEGFR1, VEGFR2 and VEGFR3, RET, c-Kit, FGFR1, FGFR2, FGFR3 and FGFR4, PDGFR	59	36	NR
Lenvatinib				
	VEGFR1, VEGFR2 and VEGFR3, PDGFR, c-Kit, RET	91	2	48
Motesanib (59)				
	GFR 1-3, c-Kit, PDGFR α y β	35	14	NR
Pazopanib				
	Bcr-Abl, PDGFR α y β , c-Fms, c-Kit, RET	15	0	27
Imatinib (60)				

NR: no reportado; VEGFR: vascular endothelial growth factor; EGFR: epidermal growth factor; PDGFR: platelet derived growth factor; RET: rearranged during transfection.

de 87% frente a 71% respectivamente ($p = 0,001$). No se detectaron diferencias en la supervivencia, probablemente debido a que se permitía el entrecruzamiento a vandetanib de los pacientes con placebo a la progresión (causando la mayoría de las respuestas en ese grupo excepto una). Las toxicidades fueron bastante habituales y un 35% de los pacientes requirieron reducciones de dosis por efectos adversos. Los efectos adversos grado II-IV fueron: diarrea (11%), hipertensión (9%), prolongación de espacio QTc (8%) y astenia (6%) (66).

Un problema potencial que resulta de la inhibición del VEGFR es la inducción de resistencias por sobre-regulación de otras vías alternativas de señalización. Una de las vías que se potencia ante la inhibición de la angiogénesis es precisamente la vía de MET. Precisamente cabozantinib o XL184 es inhibidor multikinasa de MET, VEGFR2, RET y otros. En estudios de cultivos celulares y modelos animales es capaz de impedir la fosforilación de sus kinasas, reducir la proliferación celular, invasividad y la capacidad de metastatizar. Por lo tanto, es un fármaco con potencial de revertir la resistencia a tratamientos antiangiogénicos (67).

En un ensayo en fase I-II en CMT avanzado, 10 de 37 pacientes incluidos (29%) presentaron una respuesta parcial, y el 68% de los pacientes estaban libres de progresión a 6 meses (68).

Con estos datos se realizó un ensayo randomizado de fase III, doble ciego en CMT avanzado en progresión. Se incluyeron 330 pacientes que fueron randomizados a recibir cabozantinib 140 mg/día frente a placebo hasta progresión o toxicidad inaceptable. Los pacientes en el brazo experimental presentaron un SLP significativamente mejor que placebo (mediana SLP de 11,2 vs. 4 meses, $p < 0,001$). Se documentó una tasa de respuesta del 28% a cabozantinib frente a 0% en placebo (en este estudio no se permitió el entrecruzamiento). A pesar de esas diferencias en SLP, no se han encontrado diferencias en SG, pese a que no se permitió el entrecruzamiento. Los efectos adversos de grado III-IV se dieron más en el brazo experimental (69 vs. 33 %) y fueron: diarreas (16%) y síndrome palmoplantar (13%). El 79% de los pacientes en tratamiento con cabozantinib requirió reducciones de dosis (69).

En el momento actual ambas moléculas (vandetanib y cabozantinib) han recibido la aprobación en la indicación de CMT avanzado por las agencias regulatorias americana (FDA) y europea (EMA), y es un tratamiento recomendado por las guías de tratamiento internacionales (70). Es difícil establecer comparación entre ambos estudios en fase III, ya que existen dos diferencias sustanciales que impiden una correcta interpretación de los datos. La primera es que en el ensayo de cabozantinib se exigía la progresión radiológicamente documentada en el momento de la inclusión. La otra es que el primero permitía el entrecruzamiento tras progresión a placebo, mientras que el segundo no lo permitía. Sin embargo, lo primero

que llama la atención es la gran diferencia en SLP en el brazo de placebo entre ambos estudios (19 meses en el estudio de vandetanib y 4 meses en el estudio de cabozantinib). Este dato subraya la importancia de seleccionar bien qué pacientes precisan un tratamiento activo, dado que existe una población de pacientes con CMT con progresión lenta y curso indolente que pueden permanecer un intervalo largo de tiempo sin tratamiento, y a los que se les puede ofrecer un cuidadoso seguimiento mientras no exista progresión o síntomas relevantes. En ambos estudios se realizó análisis de eficacia por subgrupos, no detectándose diferencias en función de ningún factor. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en SLP entre los pacientes con mutaciones de RET y los que no las tenían en ninguno de los estudios, aunque en ambos se observa una tendencia a mejores resultados en pacientes con mutación en RET frente a los que no la tienen. Seguramente en futuros estudios se tiene que delimitar mejor el papel específico del estado mutacional como factor predictivo de respuesta a tratamiento.

Hay que reseñar también la importancia de que en ambos estudios no se describen diferencias en respuestas en dependencia de si habían recibido previamente otros TKI, lo cual abre la posibilidad del uso secuencial de estos.

Existen otros tratamientos TKI que se han demostrado eficaces en CMT en ensayos en fase II (Tabla II). De todos ellos cabe destacar algunas moléculas. *Sorafenib* que también actúa sobre VEGFR, PDGFR y RET, tanto *wildtype* como mutado. Dos estudios en monoterapia muestran actividad relevante comparable a otros TKI (71,72). Un ensayo en fase I estudia además la combinación del fármaco con tipifarnib (inhibidor de farnesyl transferasa), logrando tasas de control a 6 meses de la enfermedad del 69% (73). *Sunitinib* es otro TKI con actividad contra VEGFR1 y 2, c-KIT, FLT3, PDGFR y RET (wildtype o mutado). En un ensayo en fase II con este fármaco donde se incluían otros tumores tiroideos, se incluyeron 7 pacientes con CMT, presentando 3 respuestas objetivas y 2 estabilizaciones prolongadas. En dos experiencias posteriores con más pacientes se ha mostrado igualmente eficaz con tasas de respuesta objetivas en torno al 30 % (57,58). *Motesanib* es otro inhibidor TKI con actividad anti VEGFR 1-3, PDGFR y KIT. En un ensayo en fase II con 91 pacientes un 76% de ellos presentaban beneficio clínico. Es interesante reseñar que este fármaco presentaba actividad en pacientes con mutaciones en RET y sin ellas, pero incluso se observaba una mayor actividad en los que no presentaban mutación (42 vs. 62%, respectivamente), al contrario de lo que ocurre con vandetanib o cabozantinib (59).

Lenvatinib, otro TKI, ha sido testado en un ensayo en fase II con 55 pacientes, detectándose un beneficio clínico en un 80% de los casos (36% RR), y una mediana de PFS de 9 meses. Es interesante ver que la eficacia se mantiene igualmente en pacientes tratados previamente con otros TKI (74). En la tabla II pueden verse otras

experiencias clínicas con diferentes TKI en CMT con actividad documentada.

Otro fármaco TKI con amplia actividad sobre BCR-ABL, RET, VEGFR2, PDGFR α , SRC, kit, FGFR1 y FLT3 es *ponatinib*. Este fármaco se muestra especialmente prometedor, ya que es 100-1.000 veces más potente que inhibidos de RET como vandetanib o cabozantinib. Estudios en cultivos celulares y en modelos animales se muestra especialmente activo, incluso en presencia de mutaciones resistentes a otros TKI (75). Sin embargo, su desarrollo clínico ha chocado con la presencia de una alta tasa de eventos tromboticos arteriales, que ha obligado a suspender todos los ensayos clínicos con el fármaco (76).

NUEVAS MOLÉCULAS EN CAT

Debido a su mal pronóstico y a las mínimas posibilidades terapéuticas que tiene esta entidad, existe una necesidad imperiosa de encontrar nuevas alternativas de tratamiento. Resulta especialmente difícil realizar ensayos clínicos en este tipo de pacientes, ya que su evolución rápida y la generación de complicaciones de forma muy precoz dejan poco espacio para poder planificar mínimamente los tratamientos. A pesar de ello existen algunas experiencias reseñables que abren la puerta a una futura investigación.

Como todos los tumores tiroideos, también el CAT presenta una alta vascularización y expresión de los VEGFR. Debido a ello, en esta entidad se han investigado unas moléculas conocidas como disruptores vasculares que, a diferencia de los antiangiogénicos que bloquean la formación de nuevos vasos, detienen el flujo vascular en los vasos ya existentes. Uno de ellos es el combretastatín A4 phosphate (CA4P). Este agente ha demostrado actividad en líneas celulares y modelos animales en CAT. En un ensayo en fase I un paciente logró una supervivencia libre de progresión de 30 meses. Posteriormente, en un ensayo fase II con 18 pacientes con CAT avanzado no se objetivaron respuestas con CA4P, aunque un 25% de los pacientes sobrevivieron más de 3 meses (77). Un tercer estudio fase II de CA4P en combinación con carboplatino y paclitaxel en 26 pacientes con CAT reportó una mediana de supervivencia de 4,7 meses, con más de un tercio de pacientes que sobrevivieron más de 6 meses.

Es interesante resaltar el potencial papel de imatinib en CAT. Imatinib es capaz de inhibir la ABL kinasa (producto de fusión de los genes *Abl* y *Bcr*) y además el PDGFR, que también está sobreexpresado en CAT. Un ensayo fase II con 11 pacientes (8 evaluables) con CAT recurrente y pretratado presenta 2 respuestas parciales y 4 estabilizaciones, con un 27% de supervivencia sin progresión a 6 meses (78).

Dado que un 27% de los CAT pueden presentar mutaciones en BRAF, se han ensayado agentes con capacidad de actuar sobre esta diana, como sorafenib, que en

estudio en fase II con 20 pacientes logró una respuesta parcial y 5 estabilizaciones y una mediana de supervivencia de 3,9 meses (79). Más interesante aun es el estudio fase II de vemurafenib en una población de pacientes con diferentes tumores portadores de la mutación V600 de BRAF. Se incluyó a 7 pacientes con CAT, de los cuales 2 presentaron respuesta, una de ellas completa (80). Otros ITK que se han estudiado en ensayos que incluían múltiples tumores también han incluido CAT. Entre ellos está axitinib, un ITK con actividad contra VEGFR, PDGFR-b, KIT, que un ensayo en fase II produjo una respuesta parcial en un CAT (81).

En estudios preclínicos en líneas celulares de CAT se ha descrito recientemente una alta expresión de receptores nucleares PPAR- γ . El tratamiento con ligandos de este receptor inducen apoptosis y regulan a la baja el potencial invasivo de estas células, y además potencian la apoptosis inducida por etoposido (80). Basado en estos datos se ha desarrollado un estudio en fase I/II de la combinación de paclitaxel con un agonista de PPAR- γ (CS7017), habiéndose reportado preliminarmente una respuesta parcial entre 15 pacientes incluidos (83).

Hay que destacar también algunos casos aislados de respuestas de larga duración en pacientes con CAT en estudios basados en tratamientos dirigidos sobre determinadas alteraciones génicas en diferentes tumores, como es el caso de un inhibidor de mTOR (everolimus) en un CAT con una mutación en este gen (84) o un inhibidor de ALK en otro CAT con un reordenamiento del ALK con crizotinib (85).

Otros agentes con potencial eficacia en CAT en estudios preclínicos han sido algunos antiangiogénicos como bevacizumab (86) y AZD2171 (87). También la inhibición de la vía relacionada con el *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) puede tener un potencial terapéutico en CAT, ya que está sobreexpresado en líneas celulares de CAT. Tanto Gefitinib (88) como cetuximab (89) se han mostrado activos en CAT en estudios preclínicos. Lo mismo ocurre con agentes dirigidos sobre la vía de NF- κ B (90), Farnesyl-transferasa (91), matrix-metaloproteinasas (MMP) (92).

CONCLUSIONES

En los últimos años estamos asistiendo a un desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos frente a dianas moleculares en cáncer de tiroides. En los últimos años, además, estos avances están llegando a la clínica habitual, desde el momento que se han aprobado hasta 4 nuevos fármacos en indicación en menos de 5 años, lo que permite dar nuevas oportunidades a pacientes que antes no tenían opciones terapéuticas. El perfil de toxicidad es bastante común en casi todas las moléculas, y parece relativamente manejable en la práctica clínica, aunque en manos de oncólogos médicos con experiencia en la administración de

este tipo de fármacos. Estos datos demuestran que la investigación en tumores infrecuentes es posible y eficaz en cuanto a resultados. Quedan numerosos interrogantes que deben de ser contestados en los próximos años, como son:

- Establecer qué pacientes se benefician más de cada tratamiento en función de características clínicas y biomarcadores.
- Establecer cuál es la mejor secuencia terapéutica cuando existen varios TKI aprobados en indicación.
- Investigar tratamientos de 2.^a y 3.^a línea ante la aparición de resistencias a los TKI ya establecidos.
- Investigar tratamientos en situaciones que aún no tienen alternativas terapéuticas efectivas como puede ser el CAT y el CPDT.
- Mejorar la coordinación multidisciplinar de estos pacientes en comités de tumores, centralizando su tratamiento en centros de referencia.

CORRESPONDENCIA:

Javier Martínez Trufero
Servicio de Oncología Médica
Hospital Miguel Servet
Avda. Isabel la Católica, 1-3
50004 Zaragoza
e-mail: jmtrufero@seom.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973 - 2002. *JAMA* 2006;295(18):2164-7.
2. Fukunaga F, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinoma. *Cancer* 1975;36:1095.
3. Davidson BJ, Burman KD. Cancer of thyroid and parathyroid. *Head and Neck Cancer A Multidisciplinary Approach* by Louis B. Harrison, et al. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott; 2003.
4. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361(9356):501-11.
5. Hundahl SA, Fleming ID, Fleming AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998;15:83(12):2638-48.
6. Lang BH, Lo CY, Chan WF, et al. Staging Systems for Papillary Thyroid Carcinoma. A Review and Comparison. *Ann Surg* 2007;245(3):366-78.
7. Lang BH, Lo CY, Chan WF, et al. Staging systems for follicular thyroid carcinoma: application to 171 consecutive patients treated in a tertiary referral centre. *Endocrine-Related Cancer* 2007;14(1):29-42.
8. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):498-505.
9. Volante M, Collini P, Nikiforov E, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *American Journal of Surgical Pathology* 2007; 31(8):1256-64.
10. Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 2013;18(10):1093-100.
11. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: Management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19:565-612.
12. Momesso DP, Vaisman F, Cordeiro de Noronha Pessoa CH, et al. Small differentiated thyroid cancer: time to reconsider clinical management and treatment. *Surg Oncol* 2012;21(4):257-62.
13. Stack BC Jr, Ferris RL, Goldenberg D, et al.; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22(5):501-8.
14. Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, et al. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2010;17(12):3287-93.
15. Bardet S, Malville E, Rame JP, et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2008;158(4):551-60.
16. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al.; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-803.
17. Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet* 2002; 360(9340):1131-5.
18. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892-9.
19. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97(5):418-28.
20. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al.; 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
21. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al.; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610.
22. Giuliani M, Brierley J. Indications for the use of external beam radiation in thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2014;26(1):45-50.
23. Gómez Sáez JM, Jiménez-Fonseca P, Santamaría Sandi J, et al. Spanish consensus for the management of patients with anaplastic cell thyroid carcinoma. *Endocrinol Nutr* 2015;62(3):e15-22.
24. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al.; American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22(11):1104-39.
25. Shimaoka K, Schoenfeld D, DeWys WD, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56:2155-2160.
26. Lim S, Lee NY, Fury MG, et al. Doxorubicin and concurrent radiotherapy for anaplastic thyroid cancer: We need to do better. *J Clin Oncol* 2007;25:669s (abstr 16506).
27. Droz J, Baudin E, Medvedev V. Activity of irofulven (IROF) combined with capecitabine (CAPE) in patients (pts) with advanced thyroid carcinoma: Phase II international multicenter study (preliminary results). *J Clin Oncol* 2006;24: 15511.
28. Pfister DG, Fagin JA. Refractory thyroid cancer: a paradigm shift in treatment is not far off. *J Clin Oncol* 2008;10;26(29):4701-4.
29. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2008;8(1):83-95.
30. Kojic KL, Kojic SL, Wiseman SM. Differentiated thyroid cancers: a comprehensive review of novel targeted therapies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12(3):345-57.

31. Klein M, Picard E, Vignaud JM, et al. Vascular endothelial growth factor gene and protein: strong expression in thyroiditis and thyroid carcinoma. *J Endocrinol* 199;161(1):41-9.
32. Capdevila J, Argiles G, Rodríguez-Frexinos V, et al. New approaches in the management of radioiodine-refractory thyroid cancer: the molecular targeted therapy era. *Discov Med* 2010;9(45):153-62.
33. Nikiforov YE. Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets. *Mod Pathol* 2008;21 (Suppl 2):S37-43.
34. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;10;26(29):4714-9.
35. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res* 2010;1;16(21):5260-8.
36. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al.; Endocrine Malignancies Disease Oriented Group; Mayo Clinic Cancer Center; Mayo Phase 2 Consortium. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol* 2010;11(10):962-72.
37. Cohen EE, Tortorici M, Kim S, et al. A Phase II trial of axitinib in patients with various histologic subtypes of advanced thyroid cancer: long-term outcomes and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74(6):1261-70.
38. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al.; Motesanib Thyroid Cancer Study Group. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008;3;359(1):31-42.
39. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(9):897-905.
40. Sherman SI, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A phase II trial of the multitargeted kinase inhibitor E7080 in advanced radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC). *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl):5503.
41. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, et al. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid*. 2008;18(3):317-23.
42. Cabanillas ME, Brose MS, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2014;24(10):1508-14.
43. Brose M, et al. Vemurafenib in Patients With RAI Refractory, Progressive, BRAFV600E-mutated Papillary Thyroid Cancer. *ESMO* 2013.
44. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2012; 19;379(9829):1893-901.
45. Lim SM, Chang H, Yoon MJ, et al. A multicenter, phase II trial of everolimus in locally advanced or metastatic thyroid cancer of all histologic subtypes. *Ann Oncol* 2013;24(12):3089-94.
46. Hayes DN, Lucas AS, Tanvetyanon T, et al. Phase II efficacy and pharmacogenomic study of Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in iodine 131 refractory papillary thyroid carcinoma with or without follicular elements. *Clin Cancer Res* 2012;1;18(7):2056-65.
47. Sherman EJ, Ho AL, Haque S, et al. A phase II study of VEGF trap (aflibercept) in patients with radioactive iodine-refractory, positron emission tomography (PET) positive thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl; abstr 5587):15s.
48. Putzer D, Gabriel M, Kroiss A, et al. First experience with proteasome inhibitor treatment of radioiodine nonavid thyroid cancer using bortezomib. *Clin Nucl Med* 2012;37(6):539-44.
49. Kebebew E, Peng M, Reiff E, et al. A phase II trial of rosiglitazone in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2006;140(6):960-6; discussion 966-7.
50. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al.; DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;26;384(9940):319-28.
51. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;12;372(7):621-30.
52. Clinicaltrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=differentiated+thyroid+carcinoma&Search=Search>
53. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al.. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;14;368(7):623-32.
54. Ball DW, Jin N, Xue P, et al. Trametinib with and without pazopanib has potent preclinical activity in thyroid cancer. *Oncol Rep* 2015;34(5):2319-24.
55. Hannallah J, Rose J, Guerrero MA. Comprehensive Literature Review: Recent Advances in Diagnosing and Managing Patients with Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *International Journal of Endocrinology* 2013; [317487].
56. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al. Axitinib Is an Active Treatment for All Histologic Subtypes of Advanced Thyroid Cancer: Results from a Phase Ii Study. *J Clin Oncol* 2008; 26(29):4708-13.
57. De Souza JA, Busaidy N, Zimrin A, et al. Phase II trial of sunitinib in medullary thyroid cancer (MTC). *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(15S)abstract 5504.
58. Ravaud A, de la Fouchardie`re C, Asselineau J, et al. Efficacy of sunitinib in advanced medullary thyroid carcinoma: intermediate results of phase II THYSU. *Oncologist* 2010;15:212-3.
59. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, et al. Phase II Study of Safety and Efficacy of Motesanib in Patients with Progressive or Symptomatic, Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(23):3794-801.
60. De Groot JW, Zonnenberg BA, Van Ufford-Mannesse PQ, et al. A Phase Ii Trial of Imatinib Therapy for Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9): 3466-9.
61. Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, et al. Medical management of metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 2014;1; 120(21):3287-301.
62. Verbeek HH, AlvesMM, de Groot JW, et al. The effects of four different tyrosine kinase inhibitors on medullary and papillary thyroid cancer cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011;96:991-5.
63. Carlomagno F, Santoro M. Identification of Ret Kinase Inhibitors as Potential New Treatment for Sporadic and Inherited Thyroid Cancer. *J Chemother* 2004;16(Suppl 4):49-51.
64. Hadadd R, Krebs A, Vasselli J, et al. A phase II open-label study of vandetanib in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26;(20 suppl): abstr 6024.
65. Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF, et al: Vandetanib in metastatic hereditary medullary thyroid cancer: Follow-up results of an open-label phase II trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:303s.
66. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30:134-41.
67. Yakes FM, Chen J, Tan J, et al. Cabozantinib (XL184), a Novel Met and Vegfr2 Inhibitor, Simultaneously Suppresses Metastasis, Angiogenesis, and Tumor Growth. *Mol Cancer Ther* 2011;10(12):2298-308.
68. Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, et al. Activity of XL184 (Cabozantinib), an Oral Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*2011;29(19):2660-6.
69. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;10;31(29):3639-46.
70. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, et al. Thyroid Carcinoma. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2013;2.

71. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al. Phase I Clinical Trial of Sorafenib in Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2323-30.
72. Capdevila J, Iglesias L, Halperin I, et al. Sorafenib in Metastatic Thyroid Cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012;19(2):209-16.
73. Hong DS, Cabanillas ME, Wheler J, et al. Inhibition of the Ras/Raf/Mek/Erk and Ret Kinase Pathways with the Combination of the Multikinase Inhibitor Sorafenib and the Farnesyltransferase Inhibitor Tipifarnib in Medullary and Differentiated Thyroid Malignancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(4):997-1005.
74. Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A Phase II Trial of the Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor Lenvatinib (E7080) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res*. 2016;1:22(1):44-53.
75. Mologni L, Redaelli S, Morandi A, et al. Ponatinib is a potent inhibitor of wild-type and drug-resistant gatekeeper mutant RET kinase. *Mol Cell Endocrinol* 2013;5:377(1-2):1-6.
76. FDA.gov. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/2034691bl.pdf
77. Cooney MM, Savvides P, Agarwala S, et al. Phase II study of combretastatin A4 phosphate (CA4P) in patients with advanced anaplastic thyroid carcinoma (ATC) *J Clin Oncol* 2006;24:A5580.
78. Ha HT, Lee JS, Urba S, et al. A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20(9):975-80.
79. Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2013;23(5):600-4.
80. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015;20:373(8):726-36.
81. Kim S, Rosen LS, Cohn EE, et al. A Phase II study of axitinib (AG-013736), a potent inhibitor of VEGFRs, in patients with advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5529.
82. Hayashi N, Nakamori S, Hiraoka N, et al., Antitumor effects of peroxisome proliferator activate receptor gamma ligands on anaplastic thyroid carcinoma. *Int J Oncol* 2004;24:89-95.
83. Smallridge RC, Copland JA, Brose MS, et al. Phase I study of CS-7017, an oral PPAR- γ agonist, in combination with paclitaxel in advanced anaplastic thyroid cancer. *Cancer Res* 2011;15(71):1278.
84. Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM, et al. Response and acquired resistance to everolimus in anaplastic thyroid cancer. *N Engl J Med* 2014; 9:371(15):1426-33.
85. Godbert Y, Henriques de Figueiredo B, Bonichon F, et al. Remarkable Response to Crizotinib in Woman With Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;10:33(20):e84-7.
86. Bauer AJ, Terrell R, Doniparthi NK, et al. Vascular endothelial growth factor monoclonal antibody inhibits growth of anaplastic thyroid cancer xenografts in nude mice. *Thyroid* 2002;12(11):953-61.
87. Gómez-Rivera F, Santillán-Gómez AA, Younes MN, et al. The tyrosine kinase inhibitor, AZD2171, inhibits vascular endothelial growth factor receptor signaling and growth of anaplastic thyroid cancer in an orthotopic nude mouse model. *Clin Cancer Res* 2007;13:4519-27.
88. Schiff BA, McMurphy AB, Jasser SA, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is overexpressed in anaplastic thyroid cancer, and the EGFR inhibitor gefitinib inhibits the growth of anaplastic thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2004;15:10(24):8594-602.
89. Kim S, Prichard CN, Younes MN, et al. Cetuximab and irinotecan interact synergistically to inhibit the growth of orthotopic anaplastic thyroid carcinoma xenografts in nude mice. *Clin Cancer Res* 2006;12:600-7.
90. Mitsiades CS, McMillin D, Kotoula V, et al. Antitumor effects of the proteasome inhibitor bortezomib in medullary and anaplastic thyroid carcinoma cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):4013-21.
91. Xu G, Pan J, Martin C, et al. Angiogenesis inhibition in the vivo antineoplastic effect of manumycin and paclitaxel against anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1769-77.
92. She M, Jim Yeung SC. Combining a matrix metalloproteinase inhibitor, a farnesyltransferase inhibitor, and a taxane improves survival in an anaplastic thyroid cancer model. *Cancer Lett* 2006;238:197-201.

Evaluación de la calidad de vida de los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello

J. HERCE LÓPEZ¹, Á. ROLLÓN MAYORDOMO¹, P. INFANTE COSSÍO²

¹Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ²Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello (CCC) puede tener un importante impacto en la calidad de vida (CV). Su evaluación a través de cuestionarios es cada vez más habitual y constituye un importante aspecto en la evaluación clínica y terapéutica de pacientes. Junto con la recurrencia y supervivencia, la medición de la CV ayuda a anticipar los resultados del tratamiento en beneficio de la salud del paciente. Existe un creciente interés en valorar la CV en pacientes tratados de CCC mediante cuestionarios estandarizados. El objetivo de este trabajo ha sido revisar los artículos indexados que evalúan la CV en pacientes tratados de CCC, los cuestionarios usados y sus resultados clínicos, con especial énfasis en pacientes con supervivencia superior a 5 años tras el tratamiento. Los factores más relacionados con la CV fueron aquellos derivados del paciente (edad, sexo, comorbilidad), del tumor (localización, tamaño tumoral) y del tratamiento (cirugía, radioterapia, reconstrucción quirúrgica, disección cervical). Si bien son necesarias nuevas investigaciones para incorporar los cuestionarios de CV a la práctica diaria, constituye un indicador para valorar la supervivencia de pacientes con CCC. La valoración de CV en pacientes oncológicos se ha convertido en un parámetro más para considerar en el cuidado y manejo de pacientes, entendimiento de los resultados de los tratamientos, supervivencia, morbilidad y años libres de enfermedad. Es necesario evaluar los resultados de CV a largo plazo, ya que los pacientes pueden necesitar mucho tiempo para recuperarse de la enfermedad y de los efectos adversos del tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Calidad de vida. Cáncer de cabeza y cuello. Calidad de vida relacionada con la salud. Supervivientes. Cuestionarios.

INTRODUCCIÓN

La definición de calidad de vida (CV) más aceptada y difundida en la actualidad es la desarrollada por la OMS,

ABSTRACT

Treatment of head and neck cancer (HNC) can have a significant impact on quality of life (QoL). Evaluation through questionnaires is increasingly common, being an important aspect in the clinical and therapeutic evaluation of patients. Together with the analysis of recurrence and survival, the QoL measurement helps anticipate the results of treatment in patient's health benefit. There is a growing interest in evaluating QoL in patients treated for HNC using standardized questionnaires. The aim of this study was to review the indexed papers evaluating the QoL in patients treated for HNC, the questionnaires used and clinical outcomes, with special emphasis on patients who survived more than 5 years after treatment. The aspects most related to QoL were those derived from patient (age, gender, comorbidity), tumor (location, tumor size) and treatment (surgery, radiation therapy, surgical reconstruction, neck dissection). While further research are needed to incorporate QoL questionnaires to daily practice, QoL represents an indicator to assess the survival of patients with HNC. The assessment of QoL in cancer patients has become another parameter to consider in the care and management of patients, understanding of treatment outcomes, survival, morbidity and disease-free years. Long-term assessment of QoL outcomes are needed since patients may take a lot of time to recover from illness and adverse effects of treatment.

KEY WORDS: *Quality of life. Head and neck cancer. Health-related quality of life. Survivors. Questionnaires.*

que la define como “la percepción adecuada y correcta que tiene de sí misma una persona en el contexto cultural y de valores en que está inmersa, en relación con sus objetivos, normas, esperanzas e inquietudes. Su percepción

puede estar influida por su salud física, psíquica, su nivel de independencia y sus relaciones sociales” (1).

La evaluación de la CV de los pacientes no es un hecho novedoso, y desde hace años existe la necesidad de encontrar instrumentos válidos y fiables para medirla. La CV relacionada con la salud se refiere a una evaluación subjetiva que incluye la función física, social, cognitiva, el autocuidado y el bienestar emocional (2). En consecuencia, se trata de una valoración subjetiva que el paciente hace de diferentes aspectos de su vida en relación con su estado de salud, que engloba varios dominios específicos:

- *CV física*. Es el dominio más ligado a la medicina. Valora el dolor, los síntomas, las limitaciones funcionales y la función cognitiva.
- *CV social*. Incluye indicadores relativamente objetivos de relación con el mundo externo. El nivel óptimo varía según los individuos (relación social, contactos, participación en actividades y espacio social).
- *CV percibida*. Generalmente representa el análogo subjetivo de la CV social, como la calidad familiar, de amigos, del tiempo y la seguridad económica.
- *CV psicológica*. Se compone de los afectos posibles y de los síntomas disfóricos y necesidades personales que tienen un efecto más generalizado en la CV global.

La importancia de la CV radica en que aporta la perspectiva del paciente como un parámetro de resultado, independiente de la supervivencia, la recurrencia de la enfermedad, los años libres de enfermedad o la función física. La información que proporcionan estas medidas de CV permite identificar distintos estados de morbilidad y bienestar (o malestar), valorar el impacto de distintos tratamientos y de las intervenciones sanitarias, identificar las características sociodemográficas de la población de estudio y la forma en que repercute el estado de salud/enfermedad en el ámbito físico, psicológico y social.

CALIDAD DE VIDA EN EL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) incluye los cánceres originados en cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe. El 40% de los CCC ocurren en la cavidad oral, el 25% en la laringe, el 15% en oro-hipofaringe, el 17% en las glándulas salivales y el 3% en otras localizaciones (3). Supone uno de los cánceres más frecuentes en el mundo (4) y en el hombre es el sexto más frecuente, representando el 6 % del total (5). La incidencia anual aproximada en España es de 11,3 casos por 100.000 habitantes al año (6). La mayoría son diagnosticados en la 6.^a-7.^a década de la vida, con una frecuencia en varones casi tres veces superior que en mujeres. El tipo histológico-

co de carcinoma epidermoide constituye más del 95% de los casos (6), exceptuando los cánceres de las glándulas salivares, nasofaringe y senos paranasales.

El CCC presenta una elevada mortalidad (7) debido a que el diagnóstico se realiza de forma tardía hasta en un 75% de los casos (1), con lesiones invasivas en profundidad y a menudo con metástasis ganglionares cervicales. Los objetivos últimos del tratamiento del CCC son la curación o control local/sistémico de la enfermedad, la consecución de una adecuada CV y la prevención de la aparición de recidivas. Teniendo en cuenta estos objetivos, contamos con varias alternativas de tratamiento para el paciente: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, juntas o por separado, que se emplean con finalidad curativa o paliativa. Cada una de ellas cuenta con indicaciones específicas pero que en muchos casos se complementan. El tratamiento quirúrgico es el más utilizado y hasta ahora el más eficaz en la lucha contra el CCC. Se realiza como tratamiento primario de la lesión o tras el fracaso de la radioterapia (enfermedad residual o recidiva). El tratamiento deberá ir dirigido a la eliminación del tumor evitando la recidiva local, al cuello para evitar la recidiva regional y a la reconstrucción quirúrgica para conseguir los mejores resultados estéticos y funcionales.

La heterogeneidad de la presentación clínica del CCC, la complejidad del área anatómica afectada, las diferentes alternativas terapéuticas y las importantes secuelas, tanto funcionales como sociales, provocan un impacto en la estética y la funcionalidad de los pacientes en mayor o en menor medida, afectando a funciones básicas como el habla, la masticación y la deglución. Esta merma en funciones básicas para la relación del paciente con su entorno (el habla, la alimentación o el aspecto físico) producen un impacto negativo en la CV del paciente.

El objetivo del análisis de la CV en el CCC es múltiple. Por una parte, medir la CV de los pacientes sometidos a los tratamientos, con la finalidad última de perfeccionar las terapéuticas que se ofrecen y seleccionar la más apropiada en cada caso, permite conseguir mejores resultados con un mínimo coste. Por otra, analizar cuáles son los factores (del paciente, del tumor, del tratamiento) que influyen en la supervivencia de estos pacientes. La relevancia de estos estudios aumenta a medida que la incidencia de estos tumores se incrementa, y con ello su demanda asistencial.

RECORRIDO HISTÓRICO

Ya en el año 1947, Karnofsky y Burchenal (8) introdujeron estos aspectos en estudios de quimioterapia en el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Pero no fue hasta 1952, con la definición de la OMS, cuando se planteó considerar la CV como una medida específica para tener en cuenta, ya que representa el resultado final de una actuación médica desde la visión de su protagonista,

el propio paciente. El auge de la investigación de la CV en medicina se produce en la década de los 80. Hasta 1973 solo aparecen 5 artículos en *PubMed/Medline* con la palabra clave “*quality of life*”. Desde entonces, estos temas han adquirido un importante papel, lo que se demuestra por (9):

- El desarrollo y la publicación de numerosos cuestionarios de CV relacionada con la salud.
- La publicación de muchos artículos en que estos cuestionarios se utilizan como un parámetro objetivo de evaluación de resultados.
- La creación de sociedades científicas interesadas específicamente en este tema.
- La aparición de revistas médicas específicas (por ejemplo, *Quality of Life Research*).

A nivel mundial, la CV se ha convertido en un instrumento ampliamente utilizado por las autoridades sanitarias para la planificación y el desarrollo de políticas de salud. Por ejemplo, instituciones del prestigio del National Cancer Institute (NCI), el National Institute of Health (NIH), la American Cancer Society (ACS), la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y la US-FDA utilizan los resultados de CV como una herramienta más de trabajo (10), dentro del marco ampliamente extendido en los últimos años de los resultados reportados por pacientes donde la metodología juega un papel trascendente para su validez y aplicabilidad (11,12).

En España, diversos estudios se han ocupado de la valoración de la CV en pacientes con CCC. Infante-Cossío y cols. (13,14) utilizaron el cuestionario EORTC para valorar la CV al diagnóstico de un subgrupo de 149 pacientes con cáncer oral y orofaríngeo, y establecer el impacto de la edad, el sexo, la localización y el estadio tumoral. Arraras y cols. publicaron dos estudios (15,16) con una muestra de 201 pacientes con CCC y realizaron tres mediciones para validar la versión española del EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35. Herce y cols. (17) han empleado el cuestionario SF-36 (*Short Form 36-Item Health Survey*) para comparar la CV en 23 pacientes sometidos a cirugía por cáncer oral con una tasa de supervivencia superior a 5 años, con los valores de referencia para la población española. Estos mismos autores (18) publicaron en el año 2009 una revisión sobre 50 pacientes con el mismo cuestionario y, más recientemente, otro estudio sobre 60 pacientes para analizar la CV de pacientes que han sobrevivido más de 5 años (19). Álvarez-Buylla y cols. (20) evaluaron la CV en pacientes intervenidos de cáncer de orofaringe, hipofaringe y laringe mediante EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35. Nazar y cols. (21) llevaron a cabo la validación al español del *The University of Washington Quality of Life questionnaire* (UW-QoL). López-Jornet y cols. (22) establecieron un estudio sobre 109 pacientes con CCC en la región de Murcia empleando los cuestionarios EORTC QLQ-C30

y QLQ-H&N35. Barrios y cols. (23,24) han estudiado la CV en pacientes con cáncer oral mediante cuestionarios de salud oral.

La evaluación de la CV debe incluir todas las áreas de la vida que se encuentran afectadas no solo por la enfermedad, sino también por el tratamiento de la misma: la física, la psicológica, la social y la espiritual. Uno de los problemas para medir la CV ha residido en la falta de un instrumento único y global capaz de acomodar todos los componentes que definen el concepto de CV. De hecho, hasta la fecha no existe consenso en cuanto al *gold-standard* de los cuestionarios (25).

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

Los instrumentos para medir la CV son los cuestionarios específicamente diseñados para ello. Los cuestionarios de CV no sustituyen a las evaluaciones clínicas, sintomáticas, analíticas, morfológicas, etc., sino que las complementan, introduciendo algo tan trascendente como la visión del propio paciente sobre su percepción de salud. Estos deben tener una serie de características, sin las cuales un cuestionario no puede ser considerado como válido (26):

- Amplio, que incorpore una parte considerable de los aspectos de la salud.
- Válido para medir dichos aspectos y conceptos.
- Fiable, reproducible y que tenga consistencia interna, de manera que no haya contradicciones en las respuestas y, en caso de haberlas, que puedan ser detectadas.
- Sensible, capaz de detectar variaciones incluso pequeñas en el estado de salud y, por tanto, capaz de reflejar las variaciones sintomáticas tras un determinado tratamiento.

Los cuestionarios o escalas están compuestos por ítems o preguntas, organizadas en dominios o campos, que se pueden analizar individual o globalmente. Son instrumentos de medida que contienen instrucciones para su cumplimentación, dimensiones (o conceptos que pretende medir) y un número determinado de preguntas que describen cada dimensión. Estos cuestionarios contemplan aspectos físicos (síntomas frecuentes de la enfermedad y efectos secundarios de tratamientos antitumorales), psíquicos (fundamentalmente ansiedad y depresión, frecuentes en estos pacientes), sociales (cantidad y calidad de relaciones con personas del entorno) y funcionales (nivel de actividad para realizar tareas cotidianas y cuidados personales).

La principal dificultad en la utilización de cuestionarios radica en que su desarrollo requiere una apropiada metodología que asegure su validez, fiabilidad y pertinencia, y que además tengan en cuenta las variaciones

culturales que puedan existir de un país a otro. Estos cuestionarios deben ser fáciles de entender y responder, autocumplimentables, multidimensionales (que valoren diversas áreas para poder tener una percepción global del paciente), adaptados transculturalmente al medio donde se van a aplicar y presentar las adecuadas propiedades psicométricas (validez, fiabilidad y sensibilidad).

CUESTIONARIOS GENÉRICOS

Los cuestionarios genéricos se suelen usar para medir la CV en personas o pacientes sin centrarse en la enfermedad o patología específica y permiten comparar pacientes con más de una enfermedad o con diferentes procesos patológicos. Las escalas genéricas intentan cubrir todos los aspectos de la vida y se resumen en una puntuación global. Sin embargo, estos cuestionarios genéricos son poco adecuados para detectar cambios inducidos por un tratamiento concreto en una determinada enfermedad. Los más utilizados en pacientes con CCC son el *Short Form-36* (SF-36) y el *Sickness Impact Profile* (SIP).

CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS

Los cuestionarios específicos son aquellos que solo incluyen los ítems que suelen estar afectados por la patología o el tratamiento concreto que se esté evaluando. Dentro de ellos distinguiremos los dirigidos a pacientes oncológicos de forma genérica tales como: el *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) (27), el *Functional Assessment of Cancer Therapy General* (FACT G) (27) y el *Functional Living Index-Cancer* (FLIC) (FLIC) (28).

Hay otros dirigidos a pacientes afectados de CCC como son el *University of Washington QOL Questionnaire* (UWQOL), el *European Organization for Research into the Treatment of Cancer* (EORTC HN-C35) (29), el *Functional Assessment of Cancer Therapy Head and Neck Cancer Questionnaire* (FACT HN) (30) y el *Head Neck Cancer Inventory* (HNCI) (31).

Otros cuestionarios de CV encaminados más específicamente a los síntomas del CCC son el *Voice Related QOL* (VRQOL), el *MD Anderson Dysphagia Inventory* (MDADI), el *Swallowing Quality of Life* (SWAL QOL) (32) y el *MD Anderson Dysphagia Inventory* (MDADI) (33) y el *Xerostomia-related Quality of Life Scale* (XeQoLS) (34).

En la revisión de Rathod y cols. (35) se seleccionaron 26 trabajos que analizaban la CV en pacientes que habían sido intervenidos quirúrgicamente por CCC con o sin radio-quimioterapia adyuvante. El test más frecuentemente utilizado fue el de UW, seguido del EORTC QLQ/HN, mientras que el test general de cáncer más usado fue el EORTC C30. El SF36 fue el cuestionario de CV general más utilizado.

EL MOMENTO DE PASAR EL CUESTIONARIO

Un elemento a tener en cuenta cuando nos enfrentamos a un estudio sobre CV en CCC es el momento que elegimos para pasar el cuestionario a los pacientes. Si revisamos la literatura existente observamos gran variabilidad en cuanto a esta elección, puesto que existen numerosos trabajos que analizan la CV de los pacientes al primer año del tratamiento, muchos menos a los 2-3 años y muy pocos centrados en los resultados a largo plazo, concretamente pasados los 5 años del diagnóstico y tratamiento del cáncer.

En el momento inicial antes del tratamiento, se describe la afectación de las dimensiones dolor y actividad en más del 62% de los casos (36), y del habla, deglución y ansiedad en 38-42% (37). Se refieren mejores valores globales de CV en el momento inicial con los jóvenes, mujeres, tamaños T1-T2 y localizados en zona posterior (36,38,39).

Sin embargo, es importante considerar si la medida de CV en el momento inicial se ha realizado antes o después de que el paciente fuese informado de su enfermedad, tratamiento, pronóstico, etc., ya que todo ello puede afectar negativamente a su CV, independientemente de la repercusión de su enfermedad.

Sobre la tendencia temporal de cambio de la CV desde el momento inicial con el paso del tiempo, los resultados no son consistentes (35). Mientras algunos autores describen un empeoramiento significativo de CV global (37,40), otros consideran que permanece estable o con mínimo empeoramiento (36,41) y otros reportan un empeoramiento inmediato tras el tratamiento que luego se recupera (39,42). Si bien la función emocional y la ansiedad mejoran en todos los estudios, en algunos lo hace de manera significativa (37,43).

Rogers y cols. (44) consideraron que la CV evaluada después de un año del tratamiento constituye un indicador útil a más largo plazo y que, por tanto, los resultados obtenidos en ese momento nos servirían para concluir cómo estarán esos pacientes a medio y largo plazo. Sin embargo, otros autores como Schlipake y cols. (45) encontraron que la CV general y los síntomas depresivos pueden mejorar a partir de los 3 años y que, por tanto, las mediciones hechas con anterioridad a este tiempo no aportarían datos fiables para saber cómo estarán esos pacientes a largo plazo. Otros trabajos también han detectado cambios entre el primer y el quinto año, especialmente en pacientes tratados con radioterapia (46,47). Herce y cols. (17-19) también van en la línea de estos autores y concluyeron que la medida de la CV de los pacientes a los 5 años del tratamiento aporta datos muy valiosos y nos da una visión real de cuál es la situación del paciente cuando este tiene la percepción de haber superado la enfermedad.

Tanto el cáncer en sí como los tratamientos que aplicamos suponen una merma importante en funciones básicas

para la relación del individuo con los que le rodean, tales como son el habla, la masticación o el aspecto físico. En numerosas ocasiones el tratamiento quirúrgico va acompañado de tratamientos complementarios, generalmente radioterapia, y el efecto de estos permanece durante meses e incluso años, observando una adaptación del paciente transcurrido ese tiempo, por lo que difícilmente los resultados al año sean iguales que aquellos que se obtienen transcurridos 3-5 años. Además, existe un hecho que para muchos autores es fundamental (17-19): a los 5 años del diagnóstico el paciente deja de acudir a las consultas o espacia mucho más sus revisiones y empieza a pensar en la superación total de la enfermedad, por lo que pasarle los cuestionarios en ese momento daría una visión mucho más real de cuál es la CV del paciente a largo plazo.

OTROS FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR A LA CALIDAD DE VIDA

Además del momento de pasar el cuestionario, tenemos que tener en cuenta una serie de factores que afectan a la CV y que han sido ampliamente analizados en la literatura. Respecto a la edad, parece que los pacientes mayores reportan mejores resultados en el dolor, la limitación física y el aspecto (36,42). Respecto al sexo, los resultados son algo más contradictorios, sobre todo el mayor dolor en las mujeres (36,48), aunque los tumores avanzados tienen peor CV global y en determinados síntomas tales como la deglución, el habla, la apariencia, *trismus*, etc. (36). Respecto a las diferentes localizaciones del tumor, los situados en la parte anterior de la cavidad oral tienen peor CV pretratamiento y empeora poco durante el seguimiento, y los situados en la parte posterior, justo al contrario (36-39). Si analizamos la bibliografía sobre el efecto del tipo de tratamiento, encontramos que la cirugía extensa y la reconstrucción con colgajos tienen peor CV (35) y que la disección cervical se asocia también a peores resultados en cuanto a la CV global (49), así como en diferentes dimensiones más específicas (deglución, habla, apariencia y funcionalidad del hombro) (48). Por último, encontramos mucha bibliografía sobre la relación con la radioterapia, y aunque existen trabajos que no relacionan esta con peores resultados en la laringe y la orofaringe (50,51), la mayoría reportan un efecto negativo (35).

CALIDAD DE VIDA EN CÁNCER DE CUELLO Y CABEZA Y SUPERVIVENCIA SUPERIOR A 5 AÑOS

CALIDAD DE VIDA DE LOS SUPERVIVIENTES

En la base de datos PubMed/Medline en los últimos 5 años aparecen 1.782 trabajos con los términos de búsqueda “*head neck cancer AND quality of life AND english*”. La mayoría de estos trabajos valoran la CV de los

pacientes al primer año del diagnóstico y tratamiento del cáncer, mostrando de forma mayoritaria un descenso en los niveles de CV de la mayoría de parámetros estudiados y una mejora a partir de los 6 meses en los niveles de CV general, en el habla y algunos aspectos de la función orofaríngea (52-55).

Sin embargo, el consenso existente en la literatura especializada sobre el impacto del CCC en la CV de los pacientes en torno al año del diagnóstico es más difícil de encontrar si la valoración se plantea a largo plazo. En una reciente revisión sistemática (35) pocos son los trabajos que se incluyen en dicha revisión que evalúan la CV de los pacientes más allá del quinto año postratamiento (45,30).

Si añadimos el término “*survivors*” a nuestra búsqueda en PubMed/MedLine (“*head neck cancer survivors AND quality of life AND english*”), en los últimos cinco años aparecen solo 160 artículos, de los cuales 4 tienen un seguimiento mínimo de 5 años (31,57-59). Esta valoración a largo plazo es difícil de realizar debido a la complejidad de encontrar muestras de pacientes de un tamaño adecuado, pero necesaria, debido a los cambios producidos con el paso de los años, desde el diagnóstico y tratamiento hasta que los pacientes perciben que han superado la enfermedad. En este sentido se dirigen los trabajos de Herce y cols. (17-19), que analizan con el test SF36 el impacto del tratamiento quirúrgico del cáncer oral en pacientes con supervivencia superior a 5 años. Resultan especialmente relevantes los resultados de estos trabajos en lo referido a las dimensiones salud general y vitalidad del cuestionario SF36, ambas mejor valoradas por el grupo de pacientes que en el control y con diferencias estadísticamente significativas (17-19). De la misma forma, son muy significativos los resultados obtenidos por estos autores en la dimensión limitación física (19), donde no encuentran diferencias significativas, diferencias que sí aparecen con significación estadística en esta dimensión en otros trabajos con menor seguimiento (60), lo cual quiere decir que aquellos pacientes que sobreviven más de cinco años acaban adaptándose y superando las limitaciones físicas propias de la enfermedad y de su tratamiento, hecho este que no puede ser constatado en la literatura por el menor seguimiento de los trabajos publicados. Posteriormente a este trabajo, Oskam y cols. (61) publicaron un estudio prospectivo en pacientes con cáncer orofaríngeo, donde encontraron que el empeoramiento en los niveles de CV que se produce en el primer año no mejora hasta niveles basales, sino que se mantiene en el tiempo durante varios años.

Mehanna y cols. (62) llevaron a cabo un estudio prospectivo a 10 años con pacientes de CCC y concluyeron que la CV al año no es predictora de la CV a los 10 años. Aunque con limitaciones, los hallazgos de estos autores también van en la línea de los trabajos anteriormente citados.

Por tanto, es evidente que la medida de la CV de los pacientes a los 5 años del tratamiento aporta datos muy

valiosos y nos da una visión real de cuál es la situación del paciente cuando este tiene la percepción de haber superado la enfermedad.

CALIDAD DE VIDA COMO PREDICTOR DE SUPERVIVENCIA

La relación entre CV del paciente al diagnóstico de la enfermedad y la supervivencia de estos años libres de enfermedad está bien documentada en la literatura en diferentes cánceres (63-65). Sin embargo, esta relación está menos estudiada en la oncología de la cabeza y el cuello. Montazeri y cols. (66), en una revisión de la literatura sobre CV en diferentes cánceres, encontraron una fuerte asociación entre puntuaciones altas de CV al diagnóstico y una mejor tasa de supervivencia de estos pacientes. Esta asociación es más débil y está basada en estudios con limitado número de pacientes en los cánceres de CCC. No obstante, en los últimos años se han publicado varias revisiones en CCC que muestran resultados similares a otras localizaciones y que van en la línea de relacionar los niveles de CV pretratamiento y la supervivencia.

Klein y cols. (67) analizaron la bibliografía sobre CV en pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello tratados con radioterapia y/o radio-quimioterapia. Eligieron 18 artículos como de alta calidad. El cuestionario más utilizado fue el de la EORTC (8 de los 18 artículos), seguido del de la Universidad de Washington (5 de los 18 artículos). Ocho fueron estudios prospectivos y todos, excepto 2, con más de un año de seguimiento. Los autores refirieron que las puntuaciones de CV de estos pacientes bajan después de la intervención y que en torno al año vuelven a niveles basales, salvo la xerostomía, que tarda más. Concluyeron también que los pacientes a los que se asoció quimioterapia tienen peores puntuaciones de CV y que los que recibieron radioterapia de intensidad modulada respecto a los que recibieron radioterapia convencional o *three-dimensional conformal radiotherapy* tienen mejor CV. Por último, concluyeron que los niveles de CV pretratamiento son predicciones de supervivencia global.

Otra reciente revisión apunta a una fuerte asociación positiva entre la función física pretratamiento y la supervivencia, así como entre el cambio en la CV general desde el pretratamiento a los 6 meses y la supervivencia (68).

Por tanto, a pesar de que son necesarios más estudios que analicen esta asociación, la CV al diagnóstico de la enfermedad constituye un indicador a tener en cuenta para valorar la supervivencia de los pacientes con CCC. Es por ello que la valoración de la CV en los pacientes oncológicos se ha convertido en un parámetro más a considerar en el cuidado y manejo de estos pacientes, entendimiento de los resultados de los tratamientos, supervivencia, morbilidad y años libres de enfermedad. Es necesario evaluar los resultados de CV a largo plazo, ya

que los pacientes pueden necesitar mucho tiempo para recuperarse de la enfermedad y de los efectos adversos del tratamiento.

CORRESPONDENCIA:

Pedro Infante Cossío
Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla
e-mail: pinfante@us.es

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Constitution of the World Health Organization. En: Ten years of the World Health Organization (Annexe I). Geneva: OMS; 1958.
2. Torres-Carranza E, Infante-Cossío P, Hernández-Guisado JM, Hens-Aumente E, Gutiérrez-Pérez JL. Assessment of quality of life in oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:E735-41.
3. Shah J, Patel S. Cirugía y oncología de cabeza y cuello. Nueva York: Elsevier; 2004.
4. Conway DI, Hashie M, Boffeta P; INHANCE consortium. Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer: INHANCE-The International head and neck cancer epidemiology consortium. *Oral Oncol* 2009;45:743-6.
5. German RR, Fink AK, Heron M, Stewart SL, Johnson Ch J, Finch JL, et al.; Accuracy Cancer Mortality Study Group. The accuracy of cancer mortality statistics based on death certificates in the United States *Cancer Epidemiology* 2011;35:126-31.
6. Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2009;21:194-200.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
8. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. En: Macleod CM, editor. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia; 1947. p. 37-56.
9. Barrios R, Montero J, González-Moles MA, Baca P, Bravo M. Levels of scientific evidence of the quality of life in patients treated for oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;18:e578-84.
10. Lipscomb J, Gotay CC, Snyder CF. A review of recent research and policy initiatives of patient-reported outcomes in cancer. *CA Cancer J Clin* 2007;57:278-300.
11. Reeve B, Wyrwich K, Wu A, Velikova G, Terwee C, Snyder C, et al. ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research. *Qual Life Res* 2013;22:1889-905.
12. Calvert M, Brundage M, Jacobsen PB, Schunemann HJ, Efficace F. The CONSORT Patient-Reported Outcome (PRO) extension: implications for clinical trials and practice. *Health Qual Life Out* 2013;11:184.
13. Infante-Cossío P, Torres-Carranza E, Cayuela A, Gutiérrez-Pérez JL, Gili-Miner M. Quality of life in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:250-5.
14. Infante-Cossío P, Torres-Carranza E, Cayuela A, Hens-Aumente E, Pastor-Gaitán P, Gutiérrez-Pérez JL. Impact of treatment on quality of life for oral and oropharyngeal carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:1052-8.
15. Arraras JI, Arias F, Tejedor M, Pruja E, Marcos M, Martínez E, et al. The EORTC QLQ-C30 (version 3.0) Quality of Life

- questionnaire: validation study for Spain with head and neck cancer patients. *Psychooncology* 2002;11:249-56.
16. Arraras JI, Arias F, Tejedor M, Vera R, Pruja E, Marcos M, Martínez E, et al. El cuestionario de calidad de vida para tumores de cabeza y cuello de la EORTC QLQ-H&N35. Estudio de validación para nuestro país. *Oncología* 2001;24:482-91.
 17. Herce J, Rollón A, Polo J. Calidad de vida en pacientes intervenidos de cáncer bucal con supervivencia superior a 5 años: comparación con los valores de referencia de la población española. *Med Clin (Barc)* 2007;128: 692-6.
 18. Herce López J, Rollón Mayordomo A, Lozano Rosado R, Salazar Fernández CI, Gallana S. Quality of life in long-term oral cancer survivors: a comparison with Spanish general population norms. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1607-14.
 19. Herce-López J, Rollón Mayordomo A, Lozano-Rosado R, Infante-Cossio P, Salazar-Fernández CI. Assessment of quality of life of oral cancer survivors compared with Spanish population norms. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42:446-42.
 20. Álvarez-Buylla Blanco M, Herranz González-Botas J. [Quality of life evolution in patients after surgical treatment of laryngeal, hypopharyngeal or oropharyngeal carcinoma]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011;62:103-12.
 21. Nazar G, Garmendia ML, Royer M, McDowell JA, Weymuller EA Jr, Yueh B. Spanish validation of the University of Washington Quality of Life questionnaire for head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:801-7.
 22. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, López-Tortosa J, Palazón Tovar T, Rodríguez-González MA. Assessing quality of life in patients with head and neck cancer in Spain by means of EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40:614-20.
 23. Barrios R, Tsakos G, Gil-Montoya JA, Montero J, Bravo M. Association between general and oral health-related quality of life in patients treated for oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015;20:e678-846.
 24. Barrios R, Bravo M, Gil-Montoya JA, Martínez-Lara I, García-Medina B, Tsakos G. Oral and general health-related quality of life in patients treated for oral cancer compared to control group. *Health Qual Life Outcomes* 2015;23:13:9. DOI: 10.1186/s12955-014-0201-5.
 25. Murphy BA, Ridner S, Wells N, Dietrich M. Quality of life research in head and neck cancer: a review of the current state of the science. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;62:251-67.
 26. Monés J. ¿Se puede medir la calidad de vida? ¿Cuál es su importancia? *Cir Esp* 2004;76:71-7.
 27. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11:570-9.
 28. Schipper H, Clinch J, McMurray A, Levitt M. Measuring the quality of life of cancer patients: the functional living index-cancer: development and validation. *J Clin Oncol* 1984;2:472-83.
 29. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
 30. List MA, D'Antonio LL, Cella DF, Siston A, Mumby P, Haraf D, et al. The performance status scale for head and neck cancer patients and the functional assessment of cancer therapy-head and neck scale. A study of utility and validity. *Cancer* 1996;77:2294-301.
 31. Funk GF, Karnell LH, Christensen AJ, Moran PJ, Ricks J. Comprehensive head and neck oncology health status assessment. *Head Neck* 2003;25:561-75.
 32. McHorney CA, Robbins J, LOMax K, Rosenbek JC, Chignell K, Kramer AE, et al. The SWAL-QLQ and SWAL-Carte outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: III. Doc Rel Validity. *Disphagia* 2002;17:97-114.
 33. Chen AY, Frankowski R, Bishop-Leone J, Hebert T, Leyk S, Lewin, et al. The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer: the M.D. Anderson dysphagia inventory. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2001;127:870-6.
 34. Henson BS, Inglehart MR, Eisbruch A, Ship JA. Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. *Oral Oncol* 2001;37:84-93.
 35. Rathod S, Livergant J, Klein J, Witterick I, Ringash J. A systematic review of quality of life in head and neck cancer treated with surgery with or without adjuvant treatment. *Oral Oncology* 2015;51:888-900.
 36. Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. The University of Washington head and neck cancer measure as a predictor of outcome following primary surgery for oral cancer. *Head Neck* 1999;21:394-401.
 37. Biazevic MG, Antunes JL, Togni J, de Andrade FP, de Carvalho MB, Wunsch-Filho V. Survival and quality of life of patients with oral and oropharyngeal cancer at 1-year follow-up of tumor resection. *J Appl Oral Sci* 2010;18:279-84.
 38. Derks W, de Leeuw RJ, Hordijk GJ, Winnubst JA. Quality of life in elderly patients with head and neck cancer one year after diagnosis. *Head Neck* 2004;26:1045-52.
 39. Rogers SN, Humphris G, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. The impact of surgery for oral cancer on quality of life as measured by the medical outcomes short form 36. *Oral Oncol* 1998;34:171-9.
 40. Fang FM, Chien CY, Kuo SC, Chiu HC, Wang CJ. Changes in quality of life of head-and-neck cancer patients following postoperative radiotherapy. *Acta Oncol* 2004;43:571-8.
 41. Rogers SN, Lowe D, Fisher SE, Brown JS, Vaughan ED. Health-related quality of life and clinical function after primary surgery for oral cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40:11-8.
 42. Derks W, de Leeuw RJ, Hordijk GJ, Winnubst JA. Quality of life in elderly patients with head and neck cancer one year after diagnosis. *Head Neck* 2004;26:1045-52.
 43. De Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JA. A prospective study on quality of life of patients with cancer of the oral cavity or oropharynx treated with surgery with or without radiotherapy. *Oral Oncol* 1999;35:27-32.
 44. Rogers SN, Hannah L, Lowe D, Magennis P. Quality of life 5-10 years after primary surgery for oral and oro-pharyngeal cancer. *J Craniomaxillofac Surg* 1999;27:187-91.
 45. Schliephake H, Maximilian J. Impact of intraoral soft-tissue reconstruction on the development of quality of life after ablative surgery in patients with oral cancer. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:421-30.
 46. Bjordal K, Kaasa S, Mastekaasa A. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: a follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:847-56.
 47. Nordgren M, Hammerlid E, Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Boysen M, Jannert M. Quality of life in oral carcinoma: a 5-year prospective study. *Head and Neck* 2008;30:461-70.
 48. Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, Priante AV, de Melo RL, Correia LM, et al. Long-term quality-of-life evaluation after head and neck cancer treatment in a developing country. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1209-13.
 49. Klozar J, Lischkeova B, Betka J. Subjective functional results 1 year after surgery and postoperative radiation for oropharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:546-51.
 50. Tschudi D, Stoeckli S, Schmid S. Quality of life after different treatment modalities for carcinoma of the oropharynx. *Laryngoscope* 2003;113:1949-54.
 51. Paleri V, Stafford FW, Leontsinis TG, Hildreth AJ. Quality of life in laryngectomies: a post-treatment comparison of laryngectomy alone versus combined therapy. *J Laryngol Otol* 2001;11:450-4.
 52. Goldstein DP, Hynds Karnell L, Christensen AJ, Funk GF. Health-related quality of life profiles based on survivorship status for head and neck cancer patients. *Head Neck* 2007;29:221-9.
 53. De Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJG, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JAM. Long-term quality of life of patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000;110:98-106.

54. Magné N, Marcy PY, Chamorey E, Guardiola E, Pivot X, Schneider M, et al. Concomitant twice-a-day radiotherapy and chemotherapy in unresectable head and neck cancer patients: a long-term quality of life analysis. *Head Neck* 2001;23:678-82.
55. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, et al. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients, part II: longitudinal data. *Laryngoscope* 2001;111:1440-52.
56. Tschudi D, Stoeckli S, Schmid S. Quality of life after different treatment modalities for carcinoma of the oropharynx. *Laryngoscope* 2003;113:1949-54.
57. Huang TL, Chien CY, Tsai W, Liao KC, Chou SY, Lin HC, et al. Long-term late toxicities and quality of life for survivors of nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy versus non-intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck* 2015;3.
58. Eickmeyer SM, Walczak CK, Myers KB, Lindstrom DR, Layde P, Campbell BH. Quality of life, shoulder range of motion, and spinal accessory nerve status in 5-year survivors of head and neck cancer. *PM R* 2014;6:1073-80.
59. Chen AM, Daly M, Farwell DG, Vázquez E, Courquin J, Lau DH, et al. Quality of life among long-term survivors of head and neck cancer treated by intensity-modulated radiotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140(2):129-33.
60. Hammerlid E, Taft C. Health-related quality of life in long-term head and neck cancer survivors: a comparison with general populations norms. *Br J Cancer* 2001;84:149-56.
61. Oskam IM, Verdoonck-de Leuw IM, Aronson NK, Witte BL, de Bree R, Doornaert P, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in long-term oral and oropharyngeal cancer survivors and the perceived need for supportive care. *Oral Oncology* 2013;49:443-8.
62. Mehanna H, Morton R. Deterioration in quality-of-life of late (10-year) survivors of head and neck cancer. *Clin Otolaryngol* 2006;31:204-11.
63. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26:1355-63.
64. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MA, Cleeland C, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol* 2009;10:865-71.
65. Quinten C, Martinelli F, Coens C, Sprangers MA, Ringash J, Gotay C, et al. A global analysis of multirial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. *Cancer* 2013;120:302-11.
66. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:102.
67. Klein J, Livergant J, Ringash J. Health related quality of life in head and neck cancer treated with radiation therapy with or without chemotherapy: A systematic review. *Oral Oncology* 2014;50:254-62.
68. Van Nieuwenhuizen AJ, Buffart LM, Brug J, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM. The association between health related quality of life and survival in patients with head and neck cancer: A systematic review. *Oral Oncology* 2015;51:1-11.