

Capítulo 33

Quimioterapia en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello

M^e José Morán Soto
Javier de Castro
Julio Acero Sanz
Yolanda Escobar Álvarez

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	463
1.1. Nuevas perspectivas	463
1.2. Repercusión social	463
1.3. Gestión sanitaria del problema	463
1.4. Objetivos de la Guía de Práctica Clínica	463
2. PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO	464
2.1. Tipos de agentes quimioterápicos	464
2.2. Factores que influyen en la respuesta al tratamiento con quimioterapia	464
2.3. Toxicidad	465
3. QUIMIOTERAPIA CON INTENCIÓN CURATIVA EN EL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	465
3.1. Esquema secuencial	466
3.2. Esquema concomitante	466
4. QUIMIOTERAPIA PARA LA PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS	467
5. QUIMIOTERAPIA CON INTENCIÓN PALIATIVA	468
6. TERAPIAS ANTIDIANA	468
7. LOCALIZACIONES ESPECIALES	469
7.1. Carcinoma de nasofaringe	469
7.2. Cánceres de glándulas salivales	469
7.3. Cáncer de tiroides	469
8. QUIMIOPREVENCIÓN EN CARCINOMAS ESCAMOSOS DE CABEZA Y CUELLO	470
8.1. Lesiones premalignas	470
8.2. Segundos primarios	470
9. INFORMACIÓN PARA PACIENTES	471
10. COMPLEMENTOS: ALGORITMOS	473
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	474

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Nuevas perspectivas

El papel tradicional que ha jugado la quimioterapia sistémica como tratamiento paliativo para el cáncer de cabeza y cuello metastásico y/o recurrente ha cambiado en los últimos tiempos.

Actualmente la realización de las combinaciones adecuadas de agentes quimioterápicos con tratamientos locoregionales (cirugía y/o radioterapia) ha mejorado los resultados.

Ensayos clínicos randomizados han demostrado una mejoría en las tasas de control de la enfermedad con programas integrados de quimio y radioterapia, comparados con aquellos obtenidos con radioterapia sola para el carcinoma escamoso de cabeza y cuello irreseccable.

Otro avance interesante ha sido la introducción de regímenes de tratamiento de modalidad combinada para la preservación de órganos cruciales como la laringe.

1.2. Repercusión social

El cáncer de cabeza y cuello tiene una incidencia global anual estimada de 533.100 casos. Es el quinto cáncer más común en el mundo entero. La gran mayoría de casos son carcinomas escamosos.

El tratamiento de la enfermedad localmente avanzada (estadios III, IVA, IVB), que supone más del 50% de los casos, requiere medidas multidisciplinares que multiplican el coste económico, personal y social.

1.3. Gestión sanitaria del problema

El tratamiento multimodal del paciente con cáncer avanzado de cabeza y cuello requiere la labor coordinada de un equipo multidisciplinario que necesariamente ha de contar con un oncólogo médico, un radioterapeuta y un cirujano especializado en el área de cabeza y cuello.

El tratamiento quimioterápico puede requerir ingreso hospitalario, con una estancia media de 5 días. El coste de un tratamiento estándar de tres ciclos de quimioterapia administrados en un hospital puede superar los 20.000\$

1.4. Objetivos de la Guía de Práctica Clínica

Esta GPC define el papel de la quimioterapia en el tratamiento del carcinoma avanzado de cabeza y cuello (estadios III y IV).

2. PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

2.1. Tipos de agentes quimioterápicos

Los quimioterápicos se clasifican en diferentes familias:

1. Agentes alquilantes: ciclofosfamida, ifosfamida...
2. Antimetabolitos: metotrexate, 5-fluoruracilo, gemcitabina...
3. Productos naturales y derivados: doxorubicina, alcaloides de la vinca, taxanos...
4. Miscelánea: cisplatino, carboplatino, dacarbazina...

Actúan a través de diferentes mecanismos: los agentes alquilantes actúan interaccionando con las bases de ADN. Los antimetabolitos son drogas que se asemejan a metabolitos normales y compiten como sustrato por determinadas enzimas, conduciendo a una inhibición directa o indirecta de la síntesis de ácidos nucleicos. Las antraciclinas se intercalan entre las vueltas de hélice del ADN interfiriendo también en su síntesis. Los alcaloides de la vinca desestructuran el huso mitótico a través de su acción sobre la tubulina, mientras que los taxanos actúan estabilizando los microtúbulos. La actividad de los compuestos de platino se atribuye sobre todo a sus propiedades alquilantes.

Como resultado de estos diferentes mecanismos de acción los agentes quimioterápicos actúan de forma relativamente selectiva sobre las células dependiendo de la fase del ciclo celular en que se encuentren.

Fármacos como el metotrexate, el cisplatino/carboplatino, 5-fluoruracilo, y más recientemente, paclitaxel, docetaxel e ifosfamida han demostrado ser activos frente al carcinoma escamosos de cabeza y cuello.

Los agentes quimioterápicos se utilizan con frecuencia en regímenes combinados buscando un efecto aditivo o incluso sinérgico contra la célula tumoral a la vez que se minimiza la toxicidad frente a la célula normal.

La mayoría de los quimioterápicos se administran en ciclos temporales, con dosis y esquemas derivados del mecanismo de acción del fármaco empleado, así como de sus interacciones y sinergias, y del grado de tolerancia por el tejido normal.

2.2. Factores que influyen en la respuesta al tratamiento con quimioterapia

Los factores que influyen en la respuesta a la quimioterapia pueden ser factores relacionados con el tumor, con el huésped o con el fármaco:

1. El tipo y grado histológico, volumen tumoral, vascularización del tumor y tratamientos previos recibidos son variables asociadas al tumor que influyen en la respuesta al tratamiento quimioterápico.
2. Factores dependientes de huésped son: la presencia de comorbilidad, el "Performance Status" (PS), el estado inmunológico y la extensión del tratamiento previo.

3. Por otra parte, hay que considerar factores relacionados con los agentes quimioterápicos, como son: el tipo y dosis del fármaco empleado, el régimen elegido (monoterapia vs terapias combinadas), la vía de administración, la combinación con tratamiento locorregional definitivo, el tiempo de administración de la quimioterapia en relación a ese tratamiento locorregional (secuencial vs concomitante), así como los efectos secundarios y toxicidad

2.3. Toxicidad

Los efectos secundarios de la quimioterapia incluyen astenia, náuseas, vómitos, alopecia, neutropenia (con mayor susceptibilidad a las infecciones), anemia, trombocitopenia (con aumento del riesgo de hemorragia en algunos casos), nefrotoxicidad, ototoxicidad, neuropatía periférica e infertilidad, sin olvidar posibles reacciones alérgicas.

El espectro de toxicidad varía dependiendo del agente empleado y de la dosis y esquema de administración. Así por ejemplo, el cisplatino es nefrotóxico, en mayor medida que el carboplatino.; la probabilidad de mucositis al administrar 5-fluoruracilo varía según se administre en bolo o en infusión continua.

La combinación de quimioterapia y radioterapia conlleva una mayor incidencia de efectos locales adversos como mucositis y disfagia.

3. QUIMIOTERAPIA CON INTENCIÓN CURATIVA EN EL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Cuando se administra quimioterapia como parte integrante de un plan de tratamiento curativo en el cáncer localmente avanzado de cabeza y cuello (estadios III y IVA-B), ésta debe combinarse con tratamientos loco-regionales eficaces (cirugía y radioterapia), para obtener los mejores resultados.

Existen tres formas de combinar la quimioterapia (que controla la enfermedad a distancia) con los otros tratamientos loco-regionales:

Esquema secuencial:

- abordaje neoadyuvante
- abordaje adyuvante

Esquema concomitante.

Se pueden utilizar también diferentes combinaciones de estos esquemas.

3.1. Esquema secuencial

En el esquema secuencial se utiliza primero una estrategia terapéutica (control local o control a distancia) y luego la otra. Existen dos modalidades:

3.1.1. Quimioterapia neoadyuvante o quimioterapia de inducción: se emplea cómo primer tratamiento, seguida de cirugía y/o radioterapia

La gran ventaja de este abordaje es que existe una alta tasa de respuestas a la quimioterapia con menor toxicidad, por ser pacientes vírgenes.

Las desventajas son que retrasa el tratamiento locorregional –y se dificulta en caso de no respuesta–, y se carece en principio de estadificación patológica.

Aunque dos estudios europeos han demostrado beneficio en la supervivencia con la quimioterapia de inducción no puede considerarse un estándar de tratamiento, y los resultados de varios metaanálisis la sitúan todavía como tratamiento experimental.

3.1.2. Quimioterapia adyuvante: se administra después de la cirugía

Su ventaja es que no demora el tratamiento locorregional. La desventaja es que es una modalidad de tratamiento mal tolerada por el paciente tras el tratamiento locorregional y además no aporta datos acerca de la actividad de la quimioterapia sobre el tumor. Actualmente ha sido superada por la quimiorradiación adyuvante en casos de características patológicas adversas. El momento óptimo para comenzar el tratamiento adyuvante postcirugía no se ha estudiado suficientemente. La limitada evidencia existente y la experiencia clínica del tiempo que los pacientes necesitan para recuperarse sugiere que debería comenzar 4-6 semanas postcirugía.

3.2. Esquema concomitante

Integra la estrategia de control locorregional y a distancia desde el principio. El empleo de quimioterapia concomitantemente con radioterapia para el tratamiento de la enfermedad avanzada no resecable es uno de los avances más prometedores de la pasada década.

La quimioterapia actúa como radiosensibilizante, potenciando los efectos de las radiaciones ionizantes para el control de la enfermedad locorregional a la vez que controla la enfermedad a distancia.

Los beneficios de la quimiorradiación han sido probados en diferentes estudios randomizados.

La quimioterapia puede administrarse concomitantemente con la radioterapia siguiendo diferentes esquemas. Pueden modificarse todas las variables que entran en juego: agentes qui-

mioterápicos y sus dosis, tiempo de administración y dosis y fraccionamiento de la radioterapia.

La mayoría de los ensayos clínicos randomizados han evaluado la quimiorradiación concomitante frente a la radioterapia sola como tratamiento definitivo, con la cirugía limitada al cuello o a un procedimiento de rescate. Contrariamente al esquema secuencial, se ha demostrado un aumento de la supervivencia global.

Dado el éxito, existe un interés creciente en el esquema concomitante para la preservación de órganos y en las estrategias adyuvantes (después del tratamiento radical). Recientemente dos ensayos fase III, randomizados y multicéntricos que comparaban la radioterapia adyuvante vs quimiorradiación en el carcinoma avanzado de cabeza y cuello con características de alto riesgo han demostrado un claro beneficio para la quimiorradiación adyuvante, al precio de aumentar la toxicidad aguda grado III y grado IV (nivel 1 de evidencia).

El esquema considerado estándar es el cisplatino en monoterapia a dosis de 100 mg/ml x 3 dosis, los días 1, 22 y 43 de la radioterapia.

La quimioterapia intraarterial a altas dosis con bloqueo periférico con tiosulfato, concomitantemente con radioterapia, se encuentra en fase de experimentación.

4. QUIMIOTERAPIA PARA LA PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS

En los ensayos con quimioterapia de inducción los autores se dieron cuenta de que pacientes seleccionados cuya enfermedad respondía favorablemente al tratamiento podían ser controlados con radioterapia sola, con la posibilidad de preservar órganos cruciales como la laringe, sin comprometer la supervivencia. Se realizaron estudios pilotos que confirmaron este hallazgo.

La quimiopreservación de órganos ha sido comparada con el tratamiento más tradicional (laringectomía total seguida de radioterapia) en tres ensayos clínicos controlados randomizados (VALGSG, EORTC, GETTEC). Un metanálisis posterior incluyendo datos de estos tres estudios mostró que la quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia arroja tasas de supervivencia comparables a las observadas con el tratamiento convencional de laringectomía total y radioterapia postoperatoria.

Dado que la quimiorradiación ofrece mejores resultados que la quimioterapia secuencial, se despertó un gran interés en el tratamiento concomitante para la preservación de órganos. El ensayo Intergroup Trial R91-11 ha demostrado mayor porcentaje de preservación de laringe en el brazo de quimiorradiación frente al de quimioterapia secuencial y al de radioterapia sola. La quimiorradiación consiguió mayor tasa de control local, pero sin impacto en la supervivencia.

La quimiorradiación debe considerarse el tratamiento estándar para esta población, con el mismo esquema de cisplatino en monoterapia descrito para la quimiorradioterapia concomitante en enfermedad loco-regionalmente avanzada no resecable.

5. QUIMIOTERAPIA CON INTENCIÓN PALIATIVA

Una vez que se han agotado las opciones de cirugía y/o radioterapia para el tratamiento de carcinomas recurrentes y/o metastásicos de cabeza y cuello, la probabilidad de curación disminuye sustancialmente y el objetivo terapéutico vira hacia la paliación de síntomas. La mediana de supervivencia en este grupo de pacientes se sitúa entre los 5 y 8 meses.

Aunque se han comunicado tasas de respuesta global más altas con quimioterapia de combinación no se ha demostrado un aumento de la supervivencia con este tratamiento respecto a la monoquimioterapia y sí un incremento de la toxicidad en el grupo de quimioterapia de combinación. Por tanto, a la hora de planificar un tratamiento paliativo con quimioterapia habrá que tener en cuenta la severidad de los síntomas del paciente, su estado general y la toxicidad del tratamiento.

La aplicación de protocolos de investigación, incluyendo ensayos clínicos en fase I se considera apropiada para estos pacientes.

El metaanálisis de Browman y Cromin (1994) estableció como estándar de tratamiento la combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo (éste en infusión continua) por su mayor actividad, a pesar de no haber demostrado aumentar la supervivencia. Como monoquimioterapia, el metotrexate continúa siendo el estándar.

Los taxanos, tanto en mono como en poli-quimioterapia producen mayor tasa de respuestas globales pero sin aumentar la supervivencia respecto de los tratamientos considerados aceptados. Además, no existe indicación aprobada para ellos en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello; su uso es experimental o por uso compasivo.

6. TERAPIAS ANTIDIANA

En los últimos años han aparecido nuevos fármacos capaces de actuar contra dianas moleculares (se encuentran en fase experimental). En el caso de los tumores de cabeza y cuello, destacan los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico. Estos se han desarrollado de dos formas:

- Como pequeñas moléculas (Cefitinib, Erlotinib)
- Como anticuerpos monoclonales (Cetuximab)

Su uso en estos tumores va ampliándose en el tiempo pues pueden administrarse solos, con radioterapia o con quimioterapia y ser útiles en estadios loco-regionalmente avanzados y en enfermedad metastásica.

Su toxicidad es diferente de la de la quimioterapia (fundamentalmente cutánea, y reacciones de hipersensibilidad).

7. LOCALIZACIONES ESPECIALES

7.1. Carcinoma de nasofaringe

El carcinoma de nasofaringe, especialmente el carcinoma indiferenciado se caracteriza por una alta incidencia de metástasis ganglionares y a distancia en comparación con el carcinoma escamoso típico de cabeza y cuello.

Existe evidencia clínica de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico en el 5-10% de los pacientes, porcentaje que se eleva a un 40% si se lleva a cabo una búsqueda minuciosa.

A la vista de estos datos, aunque el carcinoma de nasofaringe ha sido considerado tradicionalmente como una enfermedad radiosensible –el tratamiento estándar ha sido la radioterapia-, se ha investigado el papel de la quimioterapia combinada con la radioterapia para su tratamiento.

El uso de quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia no ha demostrado una mejoría de los resultados. Sin embargo, la quimiorradiación concomitante seguida de quimioterapia adyuvante sí ha demostrado aumentar la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad a costa de un aumento de la toxicidad.

El carcinoma nasofaríngeo recurrente o metastásico responde mejor a la quimioterapia que el carcinoma escamoso típico de cabeza y cuello. El esquema estándar es cisplatino en monoterapia asociado a la radioterapia, y en fase experimental: cisplatino + 5 fluorouracilo si se asocia quimioterapia adyuvante posterior. En enfermedad diseminada, no existe tratamiento estándar, y se han usado múltiples esquemas incluyendo cisplatino, 5 fluorouracilo, taxanos, bleomicina, epirubicina, etc.

7.2. Cánceres de glándulas salivales

La cirugía y/o la radioterapia son las modalidades de tratamiento principales en el cáncer de glándulas salivales. El papel de la quimioterapia queda relegado al tratamiento de la enfermedad recurrente y metastásica.

Con los datos disponibles hasta el momento no existe indicación para la quimioterapia de inducción ni adyuvante en el tratamiento de los carcinomas de glándulas salivales.

7.3. Cáncer de tiroides

El papel de la quimioterapia en los cánceres de tiroides se limita al tratamiento de los carcinomas anaplásicos y tumores que no responden al yodo radiactivo.

8. QUIMIOPREVENCIÓN EN CARCINOMAS ESCAMOSOS DE CABEZA Y CUELLO

8.1. Lesiones premalignas

1. El conocimiento de la biología molecular de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello se ha construido sobre el concepto de "cancerización de campo" propuesto por Slaughter hace medio siglo.

2. El papel etiopatogénico del tabaco y/o alcohol forma parte del modelo escalonado de carcinogénesis en cabeza y cuello.

3. El riesgo de desarrollar un cáncer no desaparece por completo en estos individuos a pesar de abandonar los hábitos tóxicos.

3. Las estrategias de quimiopreención pretenden reducir o eliminar este riesgo suprimiendo o revirtiendo acontecimientos tempranos en la carcinogénesis que conducen al carcinoma invasivo en pacientes susceptibles.

4. La cavidad oral ha sido la localización que más interés ha despertado, principalmente por la alta incidencia de lesiones premalignas en poblaciones seleccionadas, pero también por el fácil acceso para comprobar la respuesta. La desaparición de una lesión premaligna se ha usado para evaluar la eficacia del tratamiento.

5. Varios compuestos naturales y sintéticos se han usado (vitamina A y sus análogos); la mayoría basados en evidencias epidemiológicas. Estos agentes modifican y modulan el crecimiento celular, la diferenciación, la proliferación y la apoptosis a través de distintos mecanismos.

6. El ácido 13-cis-retinoico ha sido evaluado en ensayos clínicos randomizados. Altas dosis de este derivado sintético de la vitamina A se asocian a remisiones parciales y completas de lesiones premalignas; pero las lesiones aparecían de nuevo a los 2-3 meses de interrumpir el tratamiento. Los efectos secundarios, como sequedad de la piel, queilitis, conjuntivitis e hipertrigliceridemia aumentaban en el grupo de tratamiento.

8.2. Segundos primarios

1. Los pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello tienen un relativamente alto riesgo de desarrollar segundos tumores primarios del tracto aerodigestivo superior, con una tasa constante de aproximadamente un 4% al año, incluso aunque hayan abandonado el alcohol y el tabaco.

2. Los agentes quimiopreventivos se han estudiado para prevenir segundos primarios en esta subpoblación.

3. Al igual que en los ensayos con lesiones premalignas, la toxicidad asociada con altas dosis de isotretinoína en un estudio obligó a reducir las dosis administradas. Se produjo una

reducción significativa de la tasa de segundos primarios en el brazo de tratamiento, pero el control de la enfermedad y la supervivencia fueron similares a los obtenidos en el brazo placebo.

4. No todos los estudios han sido favorables, lo que pone de manifiesto la naturaleza empírica de estas aproximaciones.

9. INFORMACIÓN PARA PACIENTES

La quimioterapia consiste en el uso de medicamentos para destruir las células cancerosas. Este tratamiento se puede administrar de forma oral o inyectarse en una vena o músculo. La quimioterapia se considera un tratamiento sistémico porque los medicamentos se introducen en el torrente sanguíneo, viajan a través del cuerpo y pueden destruir células cancerosas en cualquier localización que tenga aporte vascular.

Si su cirujano elimina todo el cáncer que puede verse en el momento de la operación, a usted se le puede administrar quimioterapia después de la cirugía para destruir células cancerosas que hayan quedado. La quimioterapia administrada después de una operación a una persona que no tiene células de cáncer visibles se llama quimioterapia adyuvante, mientras que la que se administra antes de la operación para tratar de reducir el cáncer antes de extraerlo se llama quimioterapia neoadyuvante.

La cavidad oral es altamente vulnerable a los efectos secundarios de la quimioterapia y la radioterapia por diferentes razones:

1. La quimioterapia y la radioterapia interrumpen la proliferación de células de multiplicación rápida, como las células cancerígenas. Dado que las células normales en el recubrimiento de la boca también se multiplican rápidamente, el tratamiento contra el cáncer evita la proliferación de las células en la boca, con lo cual se dificulta la reparación del tejido oral y se produce una mucositis.

2. La boca contiene cientos de bacterias distintas, algunas beneficiosas y otras dañinas. La quimioterapia y la radioterapia producen cambios en el recubrimiento de la boca y la producción de saliva y alteran el equilibrio saludable de las bacterias. Estas modificaciones dan lugar a llagas, infecciones bucales y caries dentales.

La radioterapia y la quimioterapia producen algunos efectos secundarios orales comunes (de hecho mutuamente potenciados), entre ellos los siguientes:

- Mucositis (una inflamación de las membranas mucosas en la boca). En pacientes tratados con quimioterapia, la mucositis cicatriza sola, generalmente en 2 a 4 semanas cuando no hay infección.
- Hemorragia en pacientes tratados con quimioterapia. La hemorragia ocurre durante la quimioterapia cuando los medicamentos contra el cáncer afectan la capacidad de coagulación de la sangre. En los esquemas usados en estos tumores es un efecto raro; lo habitual es hemorragia tumoral.

- Infecciones bucales.
- Alteración del gusto. El cambio en el sentido del gusto (disgeusia) es un efecto secundario común debido al daño sobre las papilas gustativas, la sequedad bucal, la infección y los problemas dentales. También puede notarse un gusto desagradable en relación con la propagación del fármaco dentro de la boca. En la mayoría de los pacientes el gusto retorna a lo normal unos meses después de terminado el tratamiento.
- Sequedad bucal. Ocurre cuando las glándulas salivales producen una cantidad muy baja de saliva. La saliva es necesaria para el gusto, la deglución y el habla. Ayuda a evitar las infecciones y las caries dentales al neutralizar el ácido y limpiar los dientes y las encías. La quimioterapia puede dañar las glándulas salivales. La sequedad bucal durante la quimioterapia es generalmente de carácter temporal. Las glándulas salivales suelen recuperarse de 2 a 8 semanas al cabo de la quimioterapia. En cambio, el daño tras radioterapia es mucho más frecuente y permanente.
- Dolor
- Malnutrición (falta de nutrientes que necesita el cuerpo para la salud, a menudo consecuencia de la dificultad para comer).
- Caries dentales y enfermedad de las encías. La sequedad bucal y los cambios en el equilibrio de las bacterias orales aumentan el riesgo de caries dentales
- Astenia. Los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia y/o radioterapia pueden sufrir astenia (falta de energía) debido a los tratamientos o al propio tumor.

Las complicaciones son producidas directa o indirectamente por la terapia contra el cáncer. La quimioterapia generalmente produce complicaciones agudas que se manifiestan durante la terapia y se curan después de que finaliza el tratamiento, por lo general con pocas secuelas o ninguna.

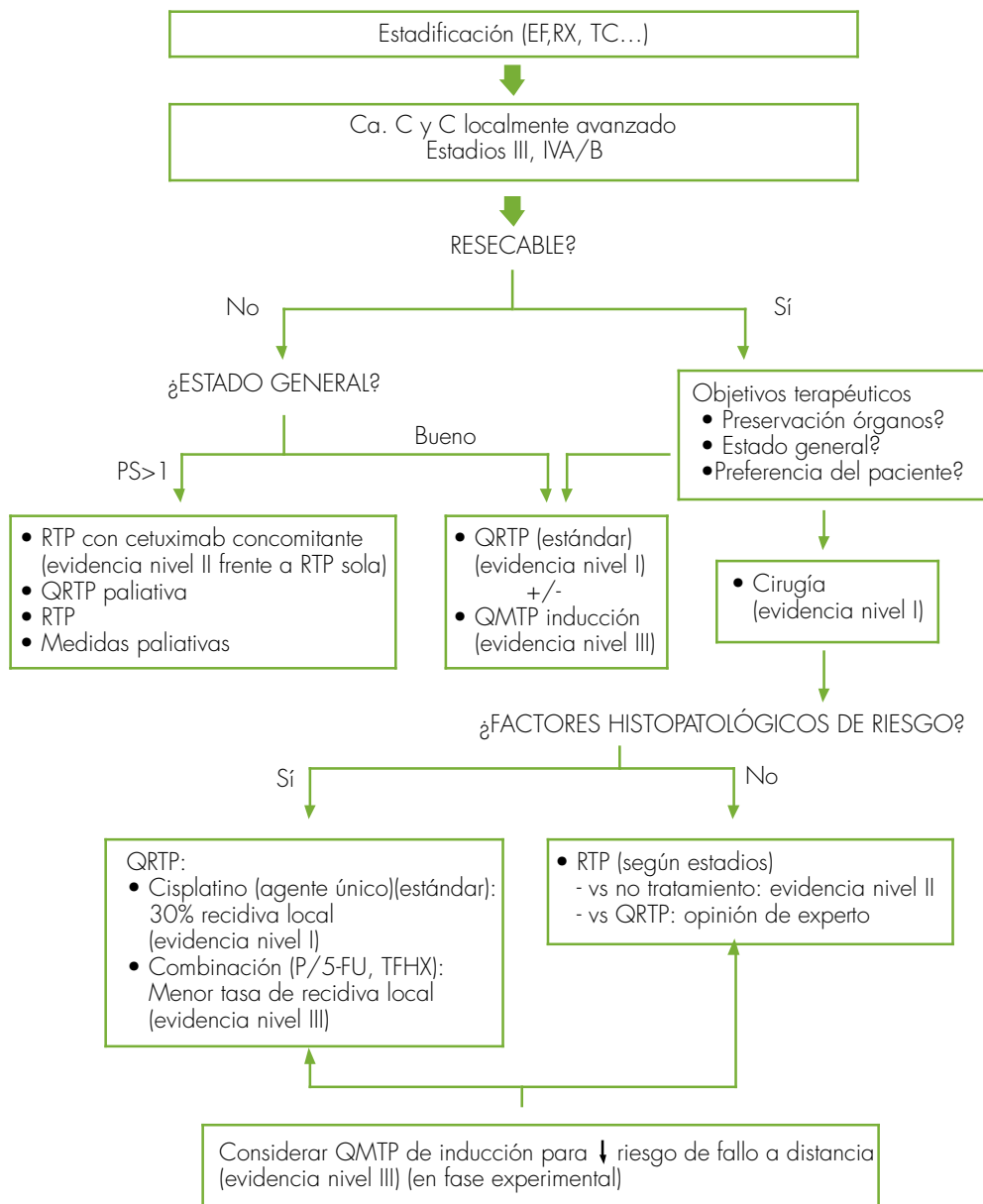
Las complicaciones orales en pacientes bajo tratamiento por cáncer de la cabeza y el cuello pueden reducirse mediante medidas de prevención antes del inicio del tratamiento. Esto hará que la boca y los dientes estén en las mejores condiciones posibles para tolerar el tratamiento.

En caso de presentarse complicaciones, su oncólogo médico le indicará la mejor forma de tratarlas

10. COMPLEMENTOS

ALGORITMOS

Algoritmo terapéutico basado en la evidencia para el manejo del Cáncer de Cabeza y Cuello avanzado (estadios III y IVA/B)



11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA. J Clin Oncol. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer 2003. J Clin Oncol 2003 Jan 1;21(1):92-8.
- Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, Forastiere AA, Adams G, Sakr WA, Schuller DE, Ensley JF. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998 Apr;16(4):1310-7.
- Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004 May 6;350(19):1945-52.
- Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, George SL, Huang AT, Prosnitz LR. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 1998 Jun 18;338(25):1798-804.
- Browman GP, Cromin L. Standard Chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. Semin Oncol 1994; 21:311-9.
- Cohen EEW. Novel therapeutic targets in squamous cell carcinoma of the head and neck. Semin Oncol 2004;31:755-68.
- Cost estimate-Georgetown University Hospital, 1995.
- Dornge C, Hill C, Lefebvre JL, De Raucourt D, Rhein B, Wibault P, Marandas P, Coche-Dequeant B, Stromboni-Luboini M, Sancho-Garnier H, Luboini B; French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete et du Cou (GETTEC). Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete et du Cou (GETTEC). Br J Cancer 2000 Dec;83(12):1594-8.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere A, Jacobs J, Fu KK, Ang KK, Laramore GE, Al-Sarraf M. Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on RTOG #85-03 and #88-24: targets for postoperative radiochemotherapy? Head Neck 1998 Oct;20(7):588-94.
- El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. J Clin Oncol 1996 Mar;14(3):838-47.
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003 Nov 27;349(22):2091-8.
- Hong WK, Endicott J, Itri LM, Doos W, Batsakis JG, Bell R, Fofonoff S, Byers R, Atkinson EN, Vaughan C, et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. N Engl J Med 1986 Dec 11;315(24):1501-5.
- Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. N Engl J Med 1991 Dec 5;325(23):1656-7.
- Lefebvre JL, Chevalier D, Luboini B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst 1996 Jul 3;88(13):890-9.
- Lippman SM, Benner SE, Hong WK. Retinoid chemoprevention studies in upper aerodigestive tract and lung carcinogenesis. Cancer Res 1994 Apr 1;54(7 Suppl):2025s-2028s.
- Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, Zorat PL, Cavaniglia G, Sileni VC, Jirillo A, Tomio L, Fila G, Fede A, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. J Natl Cancer Inst 1994 Feb 16;86(4):265-72.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 2001 Oct 15;94(2):153-6.
- Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboini B, Lefebvre JL, Dehesdin D, Stromboni-Luboini M, Hill C. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. Oral Oncol 1998 May;34(3):224-8.
- Suen JY, Johns ME. Chemotherapy for salivary gland cancer. Laryngoscope 1982 Mar;92(3):235-9.
- Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. Cancer 1953 Sep;6(5):963-8.

Seiwert TY, Cohen EEW. State of the art management of locally advanced head and neck cancer. Br J Cancer 2005 92 (8): 1341-1348.

Tepperman BS, Fitzpatrick PS. Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer. Lancet 1981;2:547-9.

