



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

www.elsevier.es/rmclc

Manejo del cáncer avanzado de vía aérea-digestiva superior: magnitud de terapias requeridas, resultados oncológicos, funcionales y estéticos

Management of advanced upper airway-digestive cancer: magnitude of required therapies, oncological, functional and aesthetic results

Rodrigo Montes^a

^a Clínica Las Condes. Instituto Nacional del Cáncer. Fundación OREMA. Santiago, Chile.

Declaración de intereses

No tengo ningún conflicto de interés con el artículo (no recibí fondos para su publicación).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 18 04 2018.

Aceptado: 22 06 2018.

Palabras clave:

Cáncer cabeza y cuello, cirugía reconstructiva, equipo transdisciplinario implante dental, radioterapia, colgajo libre, rehabilitación oral.

Key words:

Head and neck cancer, reconstructive surgery, transdisciplinary team, dental implants, radiotherapy, free flaps, oral rehabilitation.

RESUMEN

Los tumores avanzados de la vía aérea digestiva superior son la presentación más frecuente de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello. El tratamiento siempre es un desafío y es indispensable el abordaje transdisciplinario por equipos altamente especializados y habituados a tratar este tipo de pacientes. El tratamiento oncológico habitualmente es multimodal. La reconstrucción es parte fundamental del tratamiento y requiere de un trabajo en conjunto con múltiples profesionales.

ABSTRACT

Advanced tumors of the upper digestive airway are the most frequent presentation of squamous carcinomas of the head and neck. Treatment is always a challenge and transdisciplinary approach is essential for highly specialized teams that are used to treating this type of patients. Oncological treatment is usually multimodal. Reconstruction is a fundamental part of the treatment and requires work in conjunction with multiple professionals.

INTRODUCCIÓN

El 90% de los tumores de la vía aérea-digestiva superior (VADS) son carcinomas escamosos y en más del 50% de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad (estadios III y IV)^{1,2}. El compromiso de los linfonodos del cuello es el factor pronóstico independiente más rele-

vante ya que disminuye la sobrevida en un 50%, exceptuando el carcinoma escamoso de orofaringe asociado a infección por virus papiloma humano (VPH) donde el comportamiento biológico de los tumores es diferente^{3,4}, tema desarrollado en profundidad en otro artículo de esta edición.

Autor para correspondencia

Correo electrónico: rmontes@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.06.005>

0716-8640/ © 2018 Revista Médica Clínica Las Condes. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Aunque todos los tumores a los que nos referiremos tienen características anatomopatológicas similares, debemos considerarlos como entidades clínicas distintas, existiendo diferencias gravitantes con respecto a su presentación clínica, comportamiento biológico, pronóstico y tratamiento.

El abordaje de estos pacientes siempre es complejo e implica grandes desafíos para el equipo tratante. Una mirada integral desde el inicio es fundamental para tratar adecuadamente a cada individuo. Evaluar y dimensionar el problema oncológico en su real magnitud y entender los alcances de las diversas estrategias de las terapias reconstructivas disponibles para cada caso, es esencial.

Este artículo corresponde a una revisión narrativa del tema donde además se incorpora una valiosa experiencia adquirida por el grupo de trabajo de cirugía de cabeza y cuello del Instituto Nacional del Cáncer, fundación OREMA y Clínica Las Condes durante estos últimos cinco años. El objetivo primario de este artículo es entregar los conceptos fundamentales del tratamiento oncológico y reconstructivos que se aplican en la actualidad.

TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DE LOS CARCINOMAS ESCAMOSOS DE LA VADS AVANZADOS

El tratamiento oncológico siempre debe ser transdisciplinario, lo que implica no sólo ser tratado por múltiples especialistas, sino que se requiere de que cada uno conozca el trabajo del otro en profundidad, las diversas alternativas de tratamiento disponibles y posean la capacidad de adecuarse al cambio y a las necesidades de los colegas, teniendo en el centro la real dimensión del problema oncológico sin alterar el *lex artis* del tratamiento oncológico, pero cuidando de no sobre tratar y secuestrar innecesariamente al paciente.

El tratamiento habitualmente es multimodal (cirugía, radioterapia y quimioterapia) y debe ser discutido en un comité oncológico conformado por un equipo experto habituado a evaluar y tratar pacientes con este tipo de dolencias.

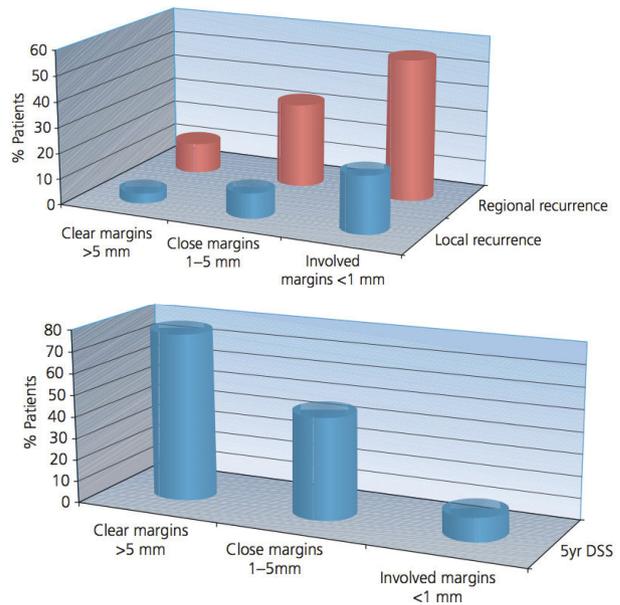
Evaluación clínica y cirugía

En la mayoría de los tumores avanzados de cabeza y cuello la cirugía es el pilar del tratamiento. Las intervenciones son complejas, por lo que requieren de un grupo de cirujanos formados y entrenados en tratar de manera rutinaria este tipo de pacientes. Esto es extremadamente relevante, ya que aunque existen criterios de irreseccabilidad claramente establecidos, como lo son el compromiso vascular carotídeo, compromiso de la fascia pre vertebral o el compromiso masivo del espacio pterigoideo, existen numerosos casos en los cuales la interpretación de la capacidad de resección tumoral segura con límites oncológicos adecuados difiere según las destrezas del equipo

quirúrgico que evalúa al paciente.

La correcta evaluación clínica e imagenológica es clave para determinar la real posibilidad de reseccionar el tumor con márgenes adecuados durante la intervención. Es importante recalcar este punto, ya que el impacto en el pronóstico del paciente con márgenes quirúrgicos inadecuados no es subsanable con incorporación de radioterapia y/o quimioterapia en el post operatorio (Figura 1).

Figura 1. Porcentaje de recurrencia local, regional y sobrevida específica



Tomado de Stell and Maran's Textbook of Head and Neck Surgery and Oncology, 5ª edición, 2012, pag 557.

Frente a un paciente que acude a nosotros con este tipo de enfermedad conviene plantearse algunas interrogantes:

1. ¿Existe coherencia entre la historia clínica, los hallazgos en el examen físico, el estudio radiológico y el anatomopatológico?
2. ¿Es suficiente la descripción del informe anatomopatológico o requiere de más estudios o de una nueva biopsia?
3. ¿El examen físico es capaz de evaluar correctamente la extensión de la enfermedad o requiero de un examen bajo anestesia para obtener la información adecuada?
4. ¿Cuál es el riesgo de segundos primarios sincrónicos y metacrónicos?
5. ¿Requiere estudio endoscópico adicional?
6. ¿Cuál es el mejor estudio de etapificación?

Es habitual tener que examinar pacientes con tumores localmente avanzados que se presentan con dolor, curso u otro impedimento que impida realizar una correcta valoración de la situación local.

En estos casos la evaluación clínica bajo anestesia aporta información de gran utilidad. Además, si el caso así lo amerita, se puede tomar una nueva muestra para estudio histológico y completar el estudio endoscópico (endoscopia digestiva alta y broncoscopia) en búsqueda de segundos primarios. Este último punto guarda especial relevancia en aquellos pacientes que tienen historia de abuso de consumo de tabaco y/o alcohol, ya que su riesgo de presentar lesiones simultaneas en otros sitios de la vía aérea digestiva es de alrededor de un 9 a 14%⁵.

El PET/CT FDG es un examen de gran utilidad clínica, permitiendo evaluar de manera global a este tipo de pacientes. Las imágenes obtenidas nos permiten visualizar la extensión local del tumor, la presencia de metástasis cervicales y a distancia, como la presencia de segundos primarios sincrónicos. Esto permite definir con mayor precisión el tratamiento oncológico en cada caso.

La resonancia nuclear magnética (RNM) también aporta valiosa información en casos específicos donde se requiere evaluar la extensión local del tumor ya sea a la base de cráneo, base de lengua, compromiso de pares craneanos específicos o compromiso endomedular de la mandíbula, por nombrar algunos casos.

Como se describe más arriba, los tumores de VADS son múltiples y su presencia en diferentes sitios anatómicos hace que cada ubicación posean características únicas en la manera de abordar el problema oncológico, por lo que la descripción detallada de esto escapa al objetivo de este artículo.

La forma de acceder al tumor primario y los niveles de disección de linfonodos cervicales son puntos a considerar en todos los tumores avanzados de resolución quirúrgica en cabeza y cuello.

Respecto a la vía de abordaje se debe definir si ésta será por vía abierta, endoscópica o mixta. En general, la gran mayoría de los casos de tumores avanzados lo indicado son abordajes directos ya sea por incisiones faciales que exponen adecuadamente el área cráneo facial, permitiendo una resección oncológica en bloque. También son útiles los abordajes transfaciales, trans mandibulares o combinados, con lo que se logra acceder a regiones anatómicas profundas logrando un adecuado control quirúrgico y oncológico. La combinación con accesos neuroquirúrgicos para tumores de fosa anterior o media son complejos y se requiere de una planificación cuidadosa de cada caso con los distintos equipos quirúrgicos involucrados.

El manejo de los linfonodos del cuello es fundamental. Siempre se debe tratar el cuello por alto riesgo de metástasis ocultas. Los niveles de disección de los linfonodos cervicales depende del patrón de diseminación linfática y la ubicación anatómica de cada tumor.

Técnicamente nos referimos a una disección cervical profiláctica cuando no existe compromiso metastásico de los linfonodos al

examen físico y en el estudio imagenológico. Las ventajas de diseccionar el cuello es que nos permite etapificar adecuadamente a los pacientes, tratar aquellos casos en que existen micrometástasis y tener los fundamentos para indicar la adyuvancia en los casos que así lo ameriten.

La disección terapéutica se refiere al tratamiento oncológico de los linfonodos cervicales clínica y/o radiológicamente metastásicos. En estos casos el tratamiento quirúrgico es agresivo debiendo reseccionar todo los compartimentos cervicales afectados en bloque con la lesión primaria. Frecuentemente es necesario reseccionar estructuras vascular, nerviosas o musculares para asegurar el adecuado control regional. Estos casos habitualmente requieren de adyuvancia⁶.

Por último, es importante señalar que a pesar de realizar un tratamiento oncológicamente correcto existen varios pacientes que recurren. Por este motivo el seguimiento estricto y cercano durante los primeros años es crucial para pesquisar una recidiva y plantear un tratamiento de rescate. Como concepto general el 90% de las recidivas se producen durante los dos primeros años del tratamiento inicial. Mientras menor sea el tiempo transcurrido entre el tratamiento y la recidiva el pronóstico se ensombrece⁷. La sobrevida del cáncer oral y laríngeo se describen en las figuras 2a y 2b.

Figura 2a. Sobrevida del Cáncer oral a 10 años.

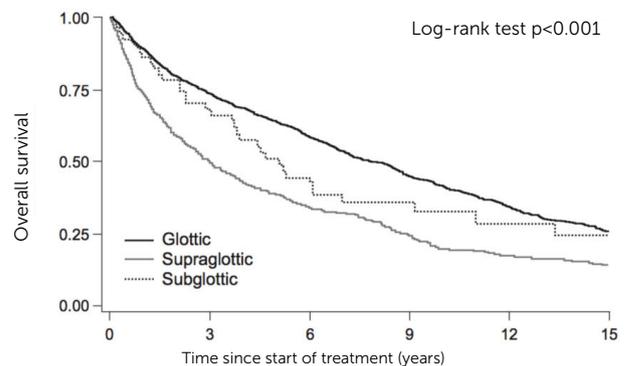
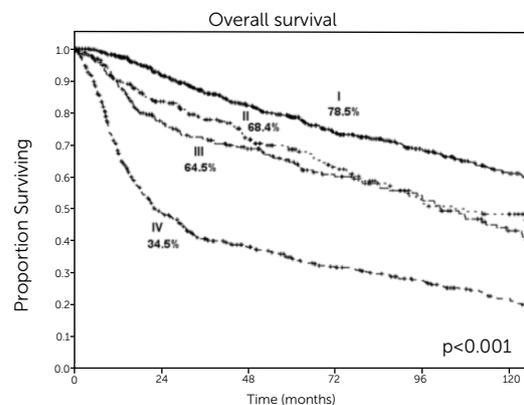


Figura 2b. Sobrevida del Cáncer laríngeo a 10 años.²³



Sobrevida del cáncer oral a los 10 años de seguimiento. Ann Surg Oncol 2008;15: 915-922.

ADYUVANCIA

La radioterapia es parte fundamental del tratamiento local y regional de los pacientes con tumores avanzados de la VADS. Fue introducida a mediados del siglo pasado y desde entonces han existido múltiples avances técnicos lo que en la actualidad se reflejan en mantener su efecto oncológico pero con toxicidades muy inferiores a las de antaño. Esto ha permitido planear la re irradiación de recidivas tumorales en zonas anatómicas complejas y de difícil acceso.

Para obtener el impacto deseado de las terapias radiantes es fundamental cumplir los plazos en los cuales tienen mayor efecto ya que a medida que se posterga el inicio del tratamiento se pierde el beneficio oncológico y solo se mantiene la toxicidad. De manera general los pacientes con carcinomas escamoso de VADS deberían completar todo su tratamiento radiante dentro de las próximas 14 semanas de su cirugía para así obtener el máximo beneficio⁸.

El rol de la quimioterapia en este tipo de tumores es fundamentalmente sensibilizar a las células tumorales a la radioterapia. Por este motivo, es clave evaluar adecuadamente si el paciente tiene las condiciones fisiológicas para completar todo el tratamiento ya que, de no ser así, el impacto en la supervivencia es escaso y solo se agrega la toxicidad propia de la terapia. De las múltiples alternativas evaluadas la administración de la quimioterapia concomitante a la radioterapia es la que ha demostrado tener los mejores resultados oncológicos. El esquema en base a platino endovenoso en 3 ciclos sigue siendo el gold estándar⁹.

En los casos que los pacientes no son candidatos para este tipo de tratamiento, las terapias target son la primera elección ya que permiten mejorar los resultados oncológicos que la terapia unimodal pero con toxicidad significativamente menor¹⁰.

En la actualidad existen múltiples trabajos intentando definir el rol de la inmunoterapia en este grupo de pacientes cuyos resultados son prometedores¹¹.

RECONSTRUCCIÓN DEL PACIENTE CON CARCINOMA DE VADS AVANZADO

La reconstrucción en este tipo de pacientes tiene como objetivo primario devolver las funciones fisiológicas propias de los órganos alterados y secundariamente lograr un aspecto estético previo al inicio de su enfermedad. Con esto se busca que el paciente se reinserte en su vida social, laboral y familiar.

En la actualidad existen grandes avances técnicos en el proceso reconstructivo de esta área. Sin embargo, el real desafío consiste en integrar el conocimiento y trabajo de los diferentes profesionales involucrados en el proceso recons-

tructivo, colocando al centro de éste las necesidades del paciente, logrando de esta manera construir un plan de trabajo individualizado.

Para elegir correctamente el proceso reconstructivo, todo el equipo debe comprender la enfermedad oncológica de base, su pronóstico, la necesidad de terapias adyuvantes, sus dosis, campos y tiempos de ejecución. También se deben considerar todas las opciones reconstructivas disponibles e implementar en el momento oportuno para disminuir las complicaciones y fallas potencialmente evitables.

Reconstrucción funcional y las preocupaciones del paciente

Este término se refiere al objetivo fundamental en cual se basa el éxito de nuestra rehabilitación. Hace más de una década se comenzaron a utilizar los cuestionarios de calidad de vida para intentar objetivar los logros en las terapias reconstructivas. Sin embargo, aunque útil, estos cuestionarios adolecen de la información necesaria para cambiar conductas de planificación, reconstrucción y rehabilitación.

Existen pocos grupos que han intentado medir objetivamente los resultados de sus reconstrucciones con instrumentos precisos comparando los resultados pre y post cirugía y post adyuvancia^{12,13}.

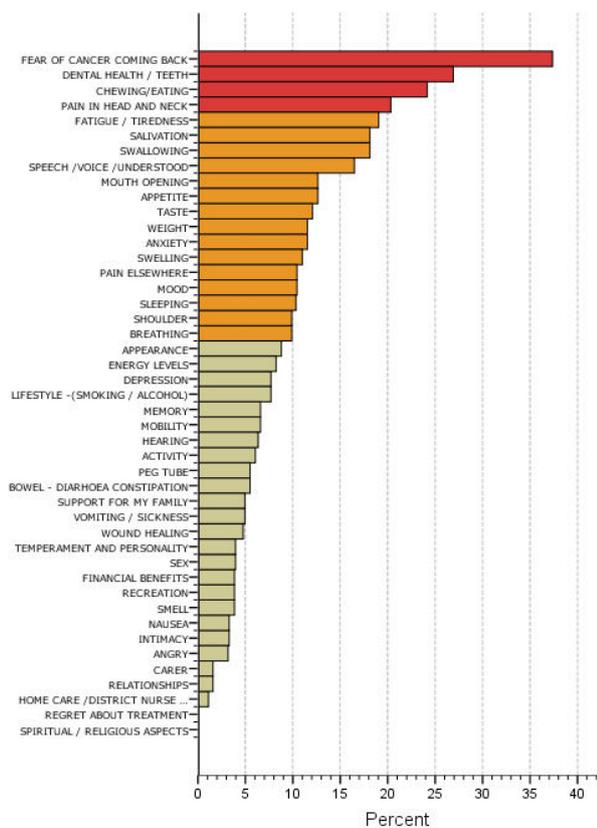
Durante los últimos años nuestro equipo reconstructivo y de rehabilitación ha experimentado una profunda transformación modificando radicalmente la manera de enfrentar la reconstrucción y rehabilitación de nuestros pacientes. En este nuevo esquema hemos colocado como objetivo central de nuestro trabajo las necesidades y aspiraciones de los individuos afectados por la enfermedad y no las del equipo de salud.

Rogers et al¹⁴ publicó un interesante estudio donde se evalúan cuales son los tópicos más relevantes para los pacientes operados por tumores de la cavidad oral. En la población estudiada la principal preocupación era el temor a la recurrencia y en segundo lugar fueron sus dientes. El aspecto estético ocupó el vigésimo lugar. (Figura 3).

Opciones reconstructivas

El objetivo de nuestra reconstrucción es llegar a la mejor opción de la manera más rápida y efectiva. Un ejemplo que ilustra adecuadamente el quiebre del paradigma clásico es la reconstrucción de paladar con prótesis obturadora v/s colgajo libre. Si analizamos cual es el problema central para el paciente con una comunicación oro nasal nos daremos cuenta que básicamente se trata de un problema social y funcional al tener problemas con determinados fonemas y la filtración de alimentos líquidos durante la fase oral de la deglución. La solución más sencilla al

Figura 3. Inventario de las preocupaciones de los pacientes (PCI) tratados por tumores de la cavidad oral



Oral Oncol. 2009 Jul;45(7):555-61

problema parece ser la instalación de una prótesis obturadora. Sin embargo, si consideramos que en la gran mayoría de la población adulta de nuestro país existe una proporción significativa de pacientes con dentadura incompleta o edentada total y la necesidad de ajustes protésicos permanentes para que las prótesis funcionen adecuadamente, en la práctica esta solución es inadecuada en la gran mayoría de los casos. Por el contrario, si en este mismo caso se realiza un colgajo libre para obtener de manera definitiva el defecto en cuestión, solucionaremos el problema de manera definitiva en un acto quirúrgico sin la necesidad de depender de múltiples ajustes de su aparato protésico.

El concepto soporte, retención y estabilidad son los principios de toda rehabilitación protésica. Las somatoprotesis implanto retenidas o adhesivas son una buena opción en casos seleccionados. Sin embargo, siempre hay que tener en consideración que estas estructuras requieren de una gran cantidad de horas/hombre para su confección y mantenimiento. De no ser esto posible habitualmente no se logran cumplir los principios básicos de la rehabilitación.

Actualmente los colgajos libres son el pilar de la reconstrucción de este grupo de pacientes. Sin embargo, son pocos los centros que tienen en mente el resultado funcional final en la planificación inicial con este tipo de colgajos¹⁵. En el caso de la reconstrucción de la cavidad oral, conocer detalladamente el plan de rehabilitación oral, antes de operar al paciente es fundamental para orientar adecuadamente los segmentos óseos, el material de osteosíntesis y la disposición espacial del colgajo. El adaptarse a las necesidades del rehabilitador como son mantener un adecuado espacio protético funcional y las relaciones oclusales básicas son esenciales para un resultado óptimo.

PLANIFICACIÓN QUIRÚRGICA DIGITAL

Probablemente este sea el avance tecnológico más relevante en reconstrucción durante los últimos años¹⁶. En este trabajo están involucrados todo el equipo reconstructivo y de rehabilitación. El diseñador industrial es la pieza clave del equipo el cual debe tener conocimientos clínicos y anatómicos claros para lograr integrar adecuadamente las necesidades de los diferentes grupos involucrados. Evaluar y proyectar los tejidos blandos a transferir y la ubicación y dirección del pedículo vascular es igual o más trascendente que la disposición y angulación de los diferentes segmentos óseos (Figura 4).

En nuestra práctica quirúrgica diaria hemos podido comprobar que, si bien es de gran utilidad contar con los modelos 3D al momento de la cirugía, para nuestro grupo es más relevante contar con el diseñador industrial y su modelación digital en el pabellón con lo que es posible modificar el plan quirúrgico de existir cambios en la amplitud de la resección oncológica.

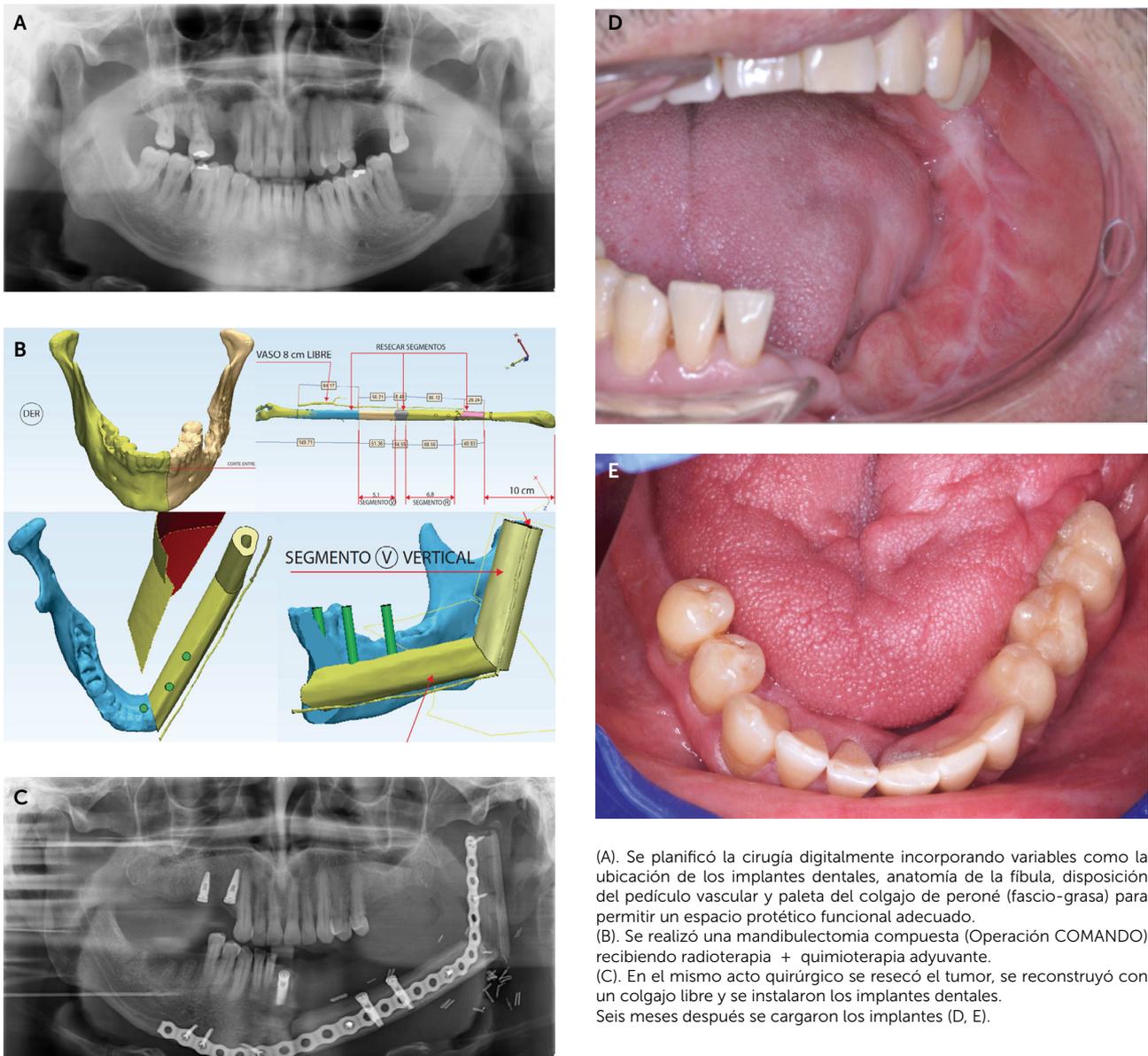
IMPLANTES OSTEOINTEGRADOS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO DE CABEZA Y CUELLO

Existe gran controversia y precaución en el uso de implantes de titanio orales o extra orales en los diferentes grupos oncológicos¹⁷⁻²⁰. Las principales razones para no utilizarlos son su alto costo económico, la escasa integración del mundo médico con el odontológico y el temor a que se produzca una complicación seria como lo es la radio osteonecrosis.

Existen algunos grupos quirúrgicos que han logrado trabajar integralmente con el mundo odontológico y en conjunto han logrado incorporar los costos de la rehabilitación basada en implantes a sus programas de salud. La información disponible de los resultados de este tipo de tratamiento hay que analizarlos con objetividad y entender los puntos débiles de ellos.

Al revisar y conocer a estos grupos, nos damos cuenta de diferencias significativas en la manera de abordar el problema y que, de alguna manera, explican la diferencia en sus resultados.

Figura 4. Paciente portador de un carcinoma escamoso de trigono retromolar izq. Localmente avanzado.



(A). Se planificó la cirugía digitalmente incorporando variables como la ubicación de los implantes dentales, anatomía de la fibula, disposición del pedículo vascular y paleta del colgajo de peroné (fascio-grasa) para permitir un espacio protético funcional adecuado.
(B). Se realizó una mandibulectomía compuesta (Operación COMANDO) recibiendo radioterapia + quimioterapia adyuvante.
(C). En el mismo acto quirúrgico se resecó el tumor, se reconstruyó con un colgajo libre y se instalaron los implantes dentales.
Seis meses después se cargaron los implantes (D, E).

Los grupos quirúrgicos que reconstruyen a los pacientes sin considerar en su planificación inicial la ubicación - orientación de los implantes y necesidades del equipo rehabilitador, sino más bien, solo se limitan a derivar al paciente una vez terminado el tratamiento oncológico al grupo de rehabilitación, exigen a estos últimos desarrollar estrategias complejas y sub óptimas de rehabilitación en pacientes ya irradiados, lo que en parte, explicaría sus resultados con tasas de complicaciones considerables.

El momento de instalación y las características físicas de los

implantes son otros aspectos relevantes a tener en mente cuando se analizan los resultados de las publicaciones.

En este punto, es necesario mencionar que los grupos que implantan en el mismo momento de la cirugía ablativa son los que obtienen mejores resultados con tasas de complicaciones similares a las que se observan en pacientes no oncológicos^{21,22}.

Por otro parte, los grupos de rehabilitadores que cuentan con implantólogos con experiencia y destreza en implantes cigo-

máticos abre un abanico de posibilidades no tradicionales que permiten reconstruir defectos complejos de manera simple, rápida y eficaz.

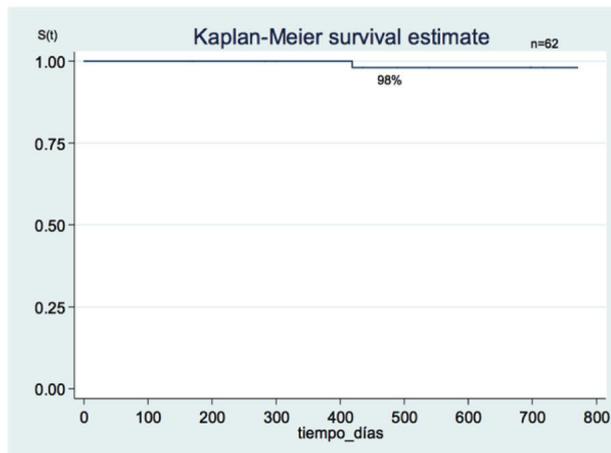
Un punto crítico que se debe considerar cuando, por alguna razón, se opta no instalar implantes orales y se decide rehabilitar con una prótesis tradicional retenida en piezas dentales nativas del paciente irradiado, es que estas últimas, tarde o temprano presentarán complicaciones propias de la radioterapia sumadas a las de la sobrecarga de la estructura protésica.

Es muy importante que el equipo de profesionales de la salud se consolide como un grupo de trabajo coordinado entre el equipo quirúrgico, odontológico, fonoaudiológico, kinesiológico, terapia ocupacional, somatoprotésico y del diseño industrial desde el inicio del plan reconstructivo. Esto ha cambiado profundamente la manera de enfocar y ejecutar la reconstrucción microquirúrgica de esta área anatómica lo que ha permitido obtener excelentes resultados en relación al éxito de los implantes (Figura 5).

CONCLUSIONES

Los tumores avanzados de la VADS son la presentación más frecuentes de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello en nuestro medio. El tratamiento siempre es un desafío y es indispensable el abordaje transdisciplinario por equipos altamente especializados y habituados a tratar este tipo de pacientes. El tratamiento oncológico habitualmente es multimodal. La

Figura 5. Sobrevida global de Implantes en pacientes operados e irradiados



Se instalaron un total de 62 implantes, con una mediana de sobrevida de 489 días. Solo se perdió un IOI sin presentar signos clínicos ó radiográficos de osteoradionecrosis. Datos en vías de publicación. Experiencia Instituto Nacional del Cáncer y Clínica OREMA (2014-2017).

reconstrucción es parte fundamental del tratamiento y requiere de un trabajo en conjunto con múltiples profesionales.

Por último, para hablar de éxito en el tratamiento de este tipo de pacientes, hay que entenderlo como el control de la enfermedad oncológica con una toxicidad controlada y una reconstrucción funcional que permita la re inserción social, laboral y familiar del individuo.

REFERENCIAS

1. Cardemil M F. *Epidemiología del carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Rev Chil Cir.* diciembre de 2014;66(6):614-20.
2. Bórquez M P, Capdeville F F, Madrid M A, Veloso O M, Cárcamo P M. *Sobrevida global y por estadios de 137 pacientes con cáncer intraoral: Experiencia del Instituto Nacional del Cáncer. Rev Chil Cir.* agosto de 2011;63(4):351-5.
3. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. *Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. N Engl J Med.* julio de 2010;363(1):24-35.
4. Jones HB, Sykes A, Bayman N, Sloan P, Swindell R, Patel M, et al. *The impact of lymphovascular invasion on survival in oral carcinoma. Oral Oncol.* enero de 2009;45(1):10-5.
5. Licciardello JT, Spitz MR, Hong WK. *Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* septiembre de 1989;17(3):467-76.
6. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. *Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. N Engl J Med.* 2004;8.
7. Dhooge IJ, De Vos M, Van Cauwenberge PB. *Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives. The Laryngoscope.* febrero de 1998;108(2):250-6.
8. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, et al. *Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de noviembre de 2001;51(3):571-8.
9. Noronha V, Joshi A, Patil VM, Agarwal J, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, et al. *Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. J Clin Oncol.* 10 de abril de 2018;36(11):1064-72.
10. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. *Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med.* 9 de febrero de 2006;354(6):567-78.
11. Ferris RL, Blumenschein GJ, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. *Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med.* 10 de noviembre de 2016;375(19):1856-67.
12. List M, Bilir S. *Functional outcomes in head and neck cancer. Semin Radiat Oncol.* abril de 2004;14(2):178-89.
13. Kirschneck M, Sabariego C, Singer S, Tschiesner U. *Assessment of functional outcomes in patients with head and neck cancer according to the International Classification of Functioning,*

- Disability and Health Core Sets from the perspective of the multi-professional team: Results of 4 Delphi surveys: Assessment of Functional Outcomes in Head and Neck Cancer. Head Neck. julio de 2014;36(7):954-68.*
14. Rogers SN, El-Sheikha J, Lowe D. *The development of a Patients Concerns Inventory (PCI) to help reveal patients concerns in the head and neck clinic. Oral Oncol. julio de 2009;45(7):555-61.*
 15. Urken ML, Roche AM, Kiplagat KJ, Dewey EH, Lazarus C, Likhterov I, et al. *Comprehensive approach to functional palatamaxillary reconstruction using regional and free tissue transfer: Report of reconstructive and prosthodontic outcomes of 140 patients. Head Neck. 14 de marzo de 2018;*
 16. Witjes MJH, Schepers RH, Kraeima J. *Impact of 3D virtual planning on reconstruction of mandibular and maxillary surgical defects in head and neck oncology. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. abril de 2018;26(2):108-14.*
 17. Chambrone L, Mandia J, Shibli JA, Romito GA, Abrahao M. *Dental Implants Installed in Irradiated Jaws: A Systematic Review. J Dent Res. diciembre de 2013;92(12_suppl):119S-130S.*
 18. Anderson L, Meraw S, Al-Hezaimi K, Wang H-L. *The Influence of Radiation Therapy on Dental Implantology: Implant Dent. febrero de 2013;22(1):31-8.*
 19. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. *Dental implants in irradiated versus nonirradiated patients: A meta-analysis: Dental implants and irradiation. Eisele DW, editor. Head Neck. marzo de 2016;38(3):448-81.*
 20. Pace-Balzan A, Rogers SN. *Dental rehabilitation after surgery for oral cancer: Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. abril de 2012;20(2):109-13.*
 21. Curi MM, Condezo AFB, Ribeiro KDCB, Cardoso CL. *Long-term success of dental implants in patients with head and neck cancer after radiation therapy. Int J Oral Maxillofac Surg. 6 de febrero de 2018;*
 22. Burgess M, Leung M, Chellapah A, Clark JR, Batstone MD. *Osseointegrated implants into a variety of composite free flaps: A comparative analysis. Head Neck. 2017;39(3):443-7.*
 23. Brandstorp-Boesen J, Sørum Falk R, Boysen M, Brøndbo K. *Impact of stage, management and recurrence on survival rates in laryngeal cancer. Ahmad A, editor. PLOS ONE. 14 de julio de 2017;12(7):e0179371.*