



Revista Venezolana de Oncología
ISSN: 0798-0582
ISSN: 2343-6239
svotrabajoslibres@gmail.com
Sociedad Venezolana de Oncología
Venezuela

TRATAMIENTO RADIANTE HIPERFRACCIONADO EN CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO: REPORTE DE CASO

ROLDÁN CLAVIJO, SANTIAGO; LORENZO GUTIÉRREZ,, FEDERICO; RIVERO FUENTES,, MILEXYS;
GIORDANO MARENCO, MAURICIO; GARCÍA MACHADO,, SILVIA; KASDORF BARCIA., PEDRO
TRATAMIENTO RADIANTE HIPERFRACCIONADO EN CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO: REPORTE DE
CASO

Revista Venezolana de Oncología, vol. 33, núm. 4, 2021

Sociedad Venezolana de Oncología, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375667619007>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

TRATAMIENTO RADIANTE HIPERFRACCIONADO EN CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO: REPORTE DE CASO

SANTIAGO ROLDÁN CLAVIJO
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA, Uruguay

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375667619007>

FEDERICO LORENZO GUTIÉRREZ,
INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER (INCA),
Uruguay
ficolor@gmail.com.

MILEXYS RIVERO FUENTES,
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA,, Uruguay

MAURICIO GIORDANO MARENCO
SERVICIO DE RADIOTERAPIA INCA, Uruguay

SILVIA GARCÍA MACHADO,
SERVICIO DE RADIOTERAPIA INSTITUTO
NACIONAL DEL CÁNCER (INCA), Uruguay

PEDRO KASDORF BARCIA.
SERVICIO DE RADIOTERAPIA INSTITUTO
NACIONAL DEL CÁNCER (INCA), Uruguay

Recepción: 03 Junio 2021
Revisado: 15 Julio 2021
Aprobación: 19 Agosto 2021

RESUMEN:

OBJETIVO: El cáncer es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo, aunque específicamente el de orofaringe no se encuentra en los primeros lugares en incidencia, el diagnóstico en estadio avanzado es un factor adverso de respuesta al tratamiento, deteriorando la supervivencia de los pacientes. Actualmente se sabe que la respuesta a la radioterapia no depende solo de la dosis total entregada, según el cociente alfa beta del tumor, un cambio en el fraccionamiento puede mejorar el control tumoral sin un aumento de la toxicidad tardía. El fraccionamiento convencional con quimioterapia es aún el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad avanzada, sin embargo, hay evidencia del uso de la radioterapia hiperfraccionada como una opción para pacientes que no son candidatos a un tratamiento concurrente. **CASO CLÍNICO:** Paciente de sexo masculino con una neoplasia de orofaringe T4aN3bM0 estadio IVB fue tratado con radioterapia radical con un esquema de hiperfraccionamiento. Al año de evolución el paciente presenta respuesta locoregional completa de la enfermedad. **CONCLUSIÓN:** El uso de hiperfraccionamiento es recomendado en este tipo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, radioterapia, carcinoma escamoso, hiperfraccionamiento.

ABSTRACT:

OBJECTIVE: Cancer is one of the main causes of morbidity and mortality in the world, although specifically that of the oropharynx is not in the first places in incidence, the advanced stage diagnosis is an adverse factor in response to treatment, deteriorating the survival of patients. Currently it is known that the response to radiotherapy does not depend only on the total dose delivered, according to the alpha beta ratio of the tumor, a change in fractionation can improve tumor control without an increase in late toxicity. Conventional fractionation with chemotherapy is still the standard treatment for patients

NOTAS DE AUTOR

ficolor@gmail.com.

with advanced disease; however there is evidence for the use of hyperfractionated radiation therapy as an option for patients who are not candidates for concurrent treatment. **CLINICAL CASE:** We present the case of a male patient with stage IVB T4aN3bM0 oropharyngeal carcinoma who was treated with radical radiotherapy with a hyperfractionation scheme. One year after evolution, the patient presents a complete locoregional response to the disease. **CONCLUSION:** The use of hyperfractionation is recommended in this kind of patient.

KEYWORDS: Cancer, radiotherapy, squamous cell carcinoma, hyperfractionation.

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer y la tasa de mortalidad varían entre los países como resultado de las condiciones socioeconómicas, exposiciones ambientales y el estilo de vida adoptado. Según GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*), en 2020 se reportaron 107 296 nuevos casos de cáncer de orofaringe en el mundo, de los cuales 8 884 casos en Latinoamérica y el Caribe, con una mayor incidencia en el sexo masculino ⁽¹⁾. En Brasil, Cuba y Uruguay hay una mayor incidencia respecto al resto de países de la región, lo cual se atribuye a la alta prevalencia de tabaquismo. Alrededor del 60 % de los casos de cáncer de orofaringe son detectados en estadios avanzados ⁽²⁾. A pesar de los avances terapéuticos y el beneficio de un tratamiento multimodal, el pronóstico de pacientes con carcinoma de cabeza y cuello (HNSCC) en estadios avanzados sigue siendo pobre ⁽¹⁾.

La radioterapia (RT) sola o combinada con agentes citotóxicos o moleculares es un pilar dentro del tratamiento definitivo para la enfermedad localmente avanzada no tratada previamente. El deterioro en la calidad de vida causado por la resección de grandes lesiones orofaríngeas en ocasiones sin beneficio en la supervivencia, inclinó la balanza al uso de la quimio-radioterapia (RT/QT) en pacientes con estadios avanzados. La RT/QT concurrente ofrece preservación del órgano con un 30 %-50 % de control locorregional a largo plazo y es el tratamiento estándar actualmente ^(3,4).

Durante muchos años dentro de la RT se tomó como dogma el esquema de fraccionamiento convencional, sin embargo, desde los estudios realizados en cultivos expuestos a radiaciones surgieron diferentes modelos teóricos para explicar estos efectos. El más aceptado actualmente es el modelo lineal cuadrático, a partir del cual se introduce el concepto del cociente alfa beta, parámetro con el cual podría predecirse la respuesta del tejido y con ello se empezaron a realizar fraccionamientos alterados buscando una ventaja terapéutica ^(5,6,7,8,9). Una tendencia actual es el hipofraccionamiento en ciertos tumores, en los cuales se entrega una dosis fracción mayor con una disminución del tiempo total de tratamiento con resultados equivalentes o superiores al fraccionamiento convencional ^(10, 11). No obstante, en el caso de los carcinomas de cabeza y cuello (CCC) por su alto cociente alfa beta, que corresponde a un alto recambio celular, un esquema hiperfraccionado en ciertos casos nos permite obtener mejor respuesta al tratamiento, aumentando la dosis total, reduciendo la probabilidad de repoblación tumoral con mayor tolerancia de los tejidos sanos ^(5,9, 12,13,14).

Si bien el fraccionamiento acelerado también ha demostrado un mejor control local en CCC, no ha demostrado beneficio en control regional ni en supervivencia y se deben evaluar las toxicidades tardías ^(15,16).

CASO CLÍNICO

Consideraciones éticas: Se obtiene consentimiento informado del paciente para la presentación del caso, se llevó a cabo la redacción de acuerdo con los estándares éticos y con las Declaración de Helsinki de 1964 y sus modificaciones posteriores.

Paciente de sexo masculino, 60 años, con antecedentes de ex fumador con un índice paquete año de al menos 30 y un episodio cardiovascular que requirió revascularización coronaria en agosto de 2017.

En septiembre de 2017 comienza con odinofagia permanente y progresiva, posteriormente en febrero de 2018 nota en auto examen tumoración en cara lateral derecha de cuello, que ha aumentado progresivamente de tamaño, levemente dolorosa.

Niega disnea o estridor, tampoco presenta elementos de repercusión general como astenia, adinamia, adelgazamiento, ni anorexia. No presenta disfonía, ni trastornos en la voz.

Al examen físico paciente lúcido con buen estado general, performance status 0, normocoloreado y bien hidratado. En bucofaringe, ausencia de focos sépticos, prótesis parcial superior.

Conglomerado ganglionar en cara anterolateral derecha de cuello, pétreo, inmóvil, irregular de unos 7 cm, indoloro, sin elementos inflamatorios.

Consultó en junio de 2018 en el hospital donde se realizó una laringoscopia directa y biopsia, en la cual se observa una lesión sobre elevada con mucosa sana, que compromete polo inferior de amígdala derecha, pared lateral de orofaringe, repliegue faringo-epiglótico, ambas vertientes de seno piriforme, repliegue aritenoepiglótico edematoso con cuerda vocal derecha hipomóvil.

La anatomía patológica nos informa un carcinoma sólido pobremente diferenciado.

Se le realiza una tomografía diagnóstica en junio de 2018 de cuello, tórax y abdomen que informa proceso expansivo que afecta pliegue aritenoepiglótico y partes blandas adyacentes.

Conglomerado ganglionar yugulo-carotídeo bilateral con mayor entidad derecha donde mide unos 6 cm. Tórax abdomen sin alteraciones a destacar.

Hemograma, función renal y función hepática dentro de rangos de normalidad. Es estadificado según la AJCC octava edición como un estadio IVB (T4aN3bM0).

Valorado por oncólogo médico y cardiólogo, descartando la posibilidad de realizar QT/RT. Se presenta el caso en el servicio de radioterapia, se plantea realizar tratamiento de RT hiperfraccionado de 68 fracciones, dosis por fracción de 120 cGy, 2 veces al día, para lograr una dosis total de 81,6 Gy en 7 semanas ⁽¹⁷⁾.

El paciente está de acuerdo con el planteamiento del servicio, se acepta y firma consentimiento informado de tratamiento radiante.

Utilizamos un sistema de planificación de tratamiento computarizado MIRS versión 6 (Figura 1). Se elaboró un primer plan, por 9 campos, 5 oblicuos, dos laterales, uno anterior y uno posterior, del cual se entregaron 4 320 cGy en 36 fracciones de 120 cGy por fracción (Figura 2).

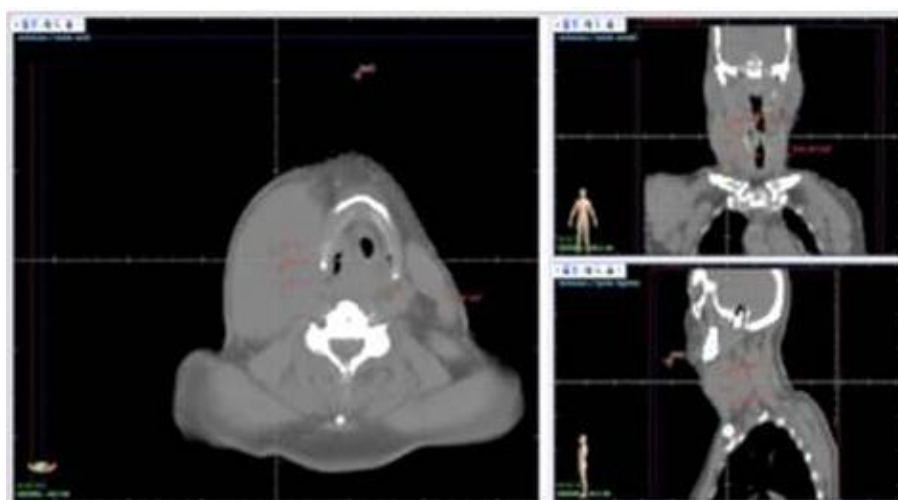


FIGURA 1

Registro de imagen del MIRS, donde se observa de la tomografía de simulación en el servicio de radioterapia, cortes axial, sagital y coronal, con isocentro en tumoración.



FIGURA 2.

Registro de imagen del MIRS de primera planificación. A la izquierda corte axial de tomografía de simulación con curvas de isodosis. A la derecha superior, vista 3D del Body con los 9 campos de tratamiento. A la derecha inferior corte sagital de tomografía de simulación con curvas de isodosis.

Durante los controles semanales intra-tratamiento, se constata una modificación del volumen blanco, por lo cual se decide realizar otra tomografía de simulación para elaborar un nuevo plan de RT adaptativa ⁽¹⁸⁾.

El segundo plan, constituido también por 9 campos con una disposición similar a la primera, planificando 32 fracciones de 120 cGy (Figura 3).

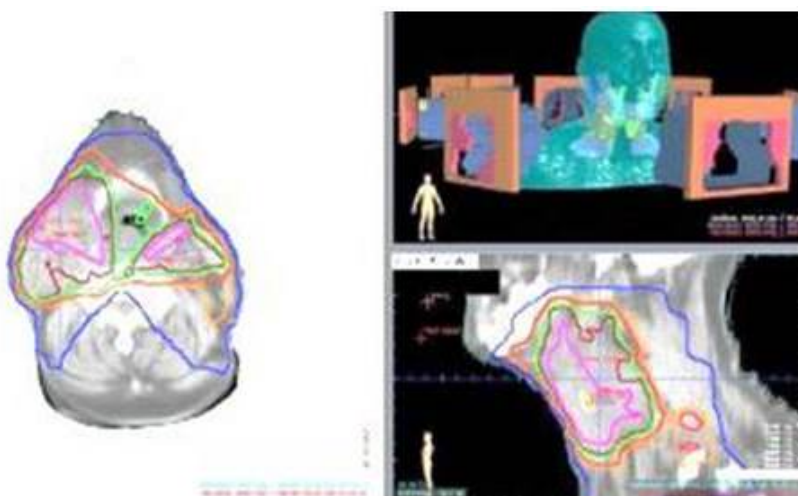


FIGURA 3

Registro de imagen del MIRS de segunda planificación. A la izquierda corte axial de tomografía de simulación con curvas de isodosis. A la derecha superior, vista 3D con regiones y con los 9 campos de tratamiento. A la derecha inferior corte sagital de tomografía de simulación con curvas de isodosis.

Para el tratamiento utilizamos un acelerador lineal con energía de 6 MeV con colimador multiláminas. El mismo no presentó interrupciones, cumplió con los controles semanales con radioterapeuta de referencia, así como con los controles bisemanales con hemograma. No presentó complicaciones mayores.

El tratamiento finalizó con una dosis total de 7 920 cGy, debido a la presencia persistente de disfagia grado II, odinofagia grado II, astenia grado II y radio dermatitis grado II según escala CTCAE v 5.0

Al concurrir posteriormente a controles clínicos, presentó una disminución lenta pero progresiva de su sintomatología.

En marzo de 2019, se encuentra el paciente en cura clínica, presentando xerostomía grado I y disfagia grado I.

En julio de 2019 el paciente se realiza en PET-IQ-TC que muestra control local completo sin evidencia metabólica de recidiva local, con signos de captación difusa origen pos inflamatorio del tratamiento radiante recibido (Figura 4).

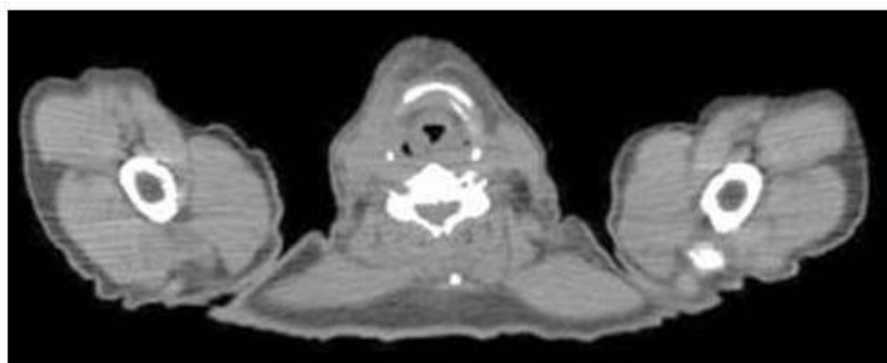


FIGURA 4.
Registro de imagen de PET-IQ-TC del 12/06/2019,
corte axial al mismo nivel del corte axial de la Figura 1.

DISCUSIÓN

En este caso clínico un paciente con cáncer de orofaringe en estadio avanzado tratado con RT exclusiva en esquema hiperfraccionado, se prescribió la dosis según el estudio RTOG 9003⁽¹³⁾, tratando de aumentar la dosis total un 13 % para un mejor control local lo que se traduce en mayor supervivencia. A pesar de no lograrse la dosis prescrita, la dosis total fue mayor a la entregada con un fraccionamiento convencional, con respuesta completa y una tolerancia aceptable.

Varios ensayos, entre ellos el RTOG 9003 y el EORTC 22791^(17, 19, 20), aportan datos sólidos en cuanto al tratamiento hiperfraccionado en CCC. El estudio EORTC 22791⁽²⁰⁾ comparó el fraccionamiento convencional con el hiperfraccionamiento de 80,5 Gy en 70 fracciones en 7 semanas utilizando 2 fracciones de 1,15 Gy por día, en pacientes con carcinoma de orofaringe sin tratamiento sistémico. El control local a los 5 años fue 59 % versus 40 %, hiperfraccionamiento vs., fraccionamiento convencional. El RTOG 9003⁽¹⁷⁾ comparó el fraccionamiento estándar con tres fraccionamientos alterados en pacientes con CCC irresecable sin tratamiento sistémico. Se administraron 70 Gy en 35 fracciones durante 7 semanas (convencional), 81,6 Gy en fracciones de 1,2 Gy dos veces al día durante 7 semanas (hiperfraccionado), 67,2 Gy a 1,6 Gy/fracción, durante 6 semanas, con un descanso de 2 semanas después de 38,4 Gy (acelerado con split) y 72 Gy durante 6 semanas en fracciones diarias de 1,8 Gy y durante los últimos 12 días de tratamiento se añadió una fracción de 1,5 Gy por la tarde como un boost integrado (acelerado continuo). El hiperfraccionamiento mejoró el control locorregional del 46 % al 54,4 % comparado con el fraccionamiento convencional. Los esquemas acelerados se asociaron a mayores toxicidades tardías.

El meta-análisis (MARCH)^(13,14) que revisó 33 artículos y un total de 11 423 pacientes comparó cuatro diferentes esquemas de fraccionamiento alterado y realizó una segunda comparación evaluando el fraccionamiento alterado vs., fraccionamiento convencional. El beneficio en la supervivencia global fue exclusivo para el régimen hiperfraccionado, la diferencia absoluta fue del 8,1 % a los 5 años. También

mostró beneficio en el control locorregional. Sin embargo, no mostró beneficio en control metastásico ni en mortalidad no asociada al cáncer.

Si bien el tiempo total de tratamiento es otro aspecto importante, el beneficio en los esquemas acelerados se encontró en la supervivencia libre de progresión, no en la supervivencia global, que incluso fue significativamente menor en comparación con la QT/RT convencional.

En cuanto a las toxicidades, se observó un aumento en toxicidad aguda con los esquemas de fraccionamiento alterado, sin aumento de las toxicidades a largo plazo.

Los pacientes con cáncer de orofaringe actualmente son estadificados en base a la detección del HPV (*Human Papillomavirus Infection*), la presencia del virus se asocia con mejor pronóstico, pero hasta el momento las guías de manejo internacionales no hablan de tratamientos diferentes según la positividad o no del virus, pues hace falta mayor evidencia al respecto ^(10, 21, 22).

Concluimos: la QT/RT concurrente en fraccionamiento convencional continúa siendo el estándar para los pacientes con CCC en estadio avanzado, pero en los pacientes que no son aptos para quimioterapia el hiperfraccionamiento ha demostrado ser superior a los otros esquemas alterados y es una de las recomendaciones de las *NCCN Guidelines: Head and Neck Cancers*. Siendo el resultado en nuestro paciente consistente con dicha recomendación.

REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R L, Torre L A, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A cancer journal for clinicians. [Internet] 2018 [Consultado: 01 septiembre 2020]; 68(6), 394-424. Disponible en: URL: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>. Importar lista
2. Herrera-Serna B, Lara-Carrillo E, Toral-Rizo VH, do Amara RC. Comparación entre incidencia y factores de riesgo en cáncer oral en diferentes países de América Latina. Revista de Salud Pública. [Internet] 2020 [Consultado: 01 febrero 2021]; 2:50-64. Disponible en: URL: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/RSD/article/view/24336>
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines): Head and Neck Cancers Version 1.2021. Disponible en: URL: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf Importar lista
4. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radio-chemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. Journal of Clinical Oncology: Official journal of the American Society of Clinical Oncology. [Internet] 2004 [Consultado: 01 febrero 2021]; 22(1), 69-76. Disponible en: URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.08.021>
5. Nuradh J, Kirkby NF, Hoskin PJ, West C, Choudhury A. Dale RG. Radiobiologically derived biphasic fractionation schemes to overcome the effects of tumour hypoxia. The British Journal of Radiology. [Internet] 2020 [Consultado: 01 diciembre 2020]; 93 : 1112. Disponible en: URL: <https://www.birpublications.org/doi/abs/10.1259/bjr.20190250>
6. Bentzen SM. Quantitative clinical radiobiology. Acta Oncologica (Stockholm, Sweden). [Internet] 1993 [Consultado: 03 de septiembre 2020]; 32(3), 259-275. Disponible en: URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/02841869309093594>
7. Hall Eric J, Giaccia Amato J, Hall E. Radiobiology for the Radiologist. 8a edición. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2018. Importar lista
8. Joiner MC, van der Kogel AJ. Basic Clinical Radiobiology. 5a edición. London: CRC Press; 2018.
9. Kim Y, Tomé WA. Optimization of Radiotherapy Using Biological Parameters. En: Bentzen SM, Harari PM, Tomé WA, Mehta MP, editores. Radiation Oncology Advances. Cancer Treatment and Research. Boston: Springer; 2008. p. 253-274. Importar lista

10. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Executive Summary of an ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. *Practical radiation oncology*. [Internet] 2018 [Consultado: 03 de septiembre 2020] 8(6), 354-360. Disponible en: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879850018302479> Importar lista
11. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. [Internet] 2010 [Consultado: 03 de septiembre 2020] 362(6), 513-520. Disponible en: URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0906260> Importar lista
12. Bernier J, Bentzen SM. Altered fractionation and combined radio-chemotherapy approaches: Pioneering new opportunities in head and neck oncology. *European Journal of Cancer*. [Internet] 2003 [Consultado: 01 febrero 2021] 39(5), 560-571. Disponible en: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804902008389> Importar lista
13. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Lancet*. [Internet] 2006 [Consultado: 01 febrero 2021]; 368(9538), 843-854. Disponible en URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69121-6). Importar lista
14. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, et al. MARCH Collaborative Group. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): An updated meta-analysis. *The Lancet. Oncology*. [Internet] 2017 [Consultado: 01 febrero 2021]; 18(9), 1221-1237. Disponible en: URL: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30458-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30458-8). Importar lista
15. Saunders MI, Rojas AM, Parmar MK, Dische S, CHART Trial Collaborators. Mature results of a randomized trial of accelerated hyperfractionated versus conventional radiotherapy in head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. [Internet] 2010 [Consultado: 01 febrero 2021]; 77(1), 3-8. Disponible en: URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.082>. Importar lista
16. Overgaard J, Mohanti BK, Begum N, Ali R, Agarwal JP, Kuddu M, et al. Five versus six fractions of radiotherapy per week for squamous-cell carcinoma of the head and neck (IAEA-ACC study): A randomised, multicentre trial. *The Lancet. Oncology*. [Internet] 2010 [Consultado: 01 septiembre 2020]; 11(6), 553-560. Disponible en: URL: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70072-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70072-3).
17. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, Trotti A, Spencer SA, Jones CU, 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. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. [Internet] 2014 [Consultado: 03 septiembre 2020]; 89(1), 13-20. Disponible en: URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.027>.
18. Castelli J, Simon A, Lafond C, Perichon N, Rigaud B, Chajon E, et al. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)* [Internet] 2018 [Consultado: 01 febrero 2021]; 57(10), 1284-1292. Disponible en: URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2018.1505053> Importar lista
19. Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Concomitant chemoradiotherapy versus altered fractionation radiotherapy in the radiotherapeutic management of locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma: An adjusted indirect comparison meta-analysis. *Head & Neck*. [Internet] 2015 [Consultado: 03 septiembre 2020]; 37(5), 670-676. Disponible en: URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.23661>
20. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: Final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. [Internet] 1992 [Consultado: 01 febrero 2021]; 25(4), 231-241. Disponible en: URL: [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(92\)90242-m](https://doi.org/10.1016/0167-8140(92)90242-m).
21. Göttgens EL, Ostheimer C, Span PN, Bussink J, Hammond EM. HPV, hypoxia and radiation response in head and neck cancer. *The British Journal of Radiology*. [Internet] 2019 [Consultado: 06 febrero 2021]; 92(1093), 20180047. Disponible en: URL: <https://doi.org/10.1259/bjr.20180047>. Importar lista

22. Yamamoto Y, Takemoto N, Michiba T, Seo Y, Isohashi F, Otani K, et al. Radiotherapy alone as a possible de-intensified treatment for human papillomavirus-related locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma. *International Journal of Clinical Oncology*. [Internet] 2019 [Consultado: 06 febrero 2021]; 24(6), 640-648. Disponible en: URL: <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01394-1>. Importar lista