

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.  
FACULTAD DE MEDICINA.**

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA HUMANA,  
HISTOLOGÍA HUMANA, ANATOMÍA PATOLÓGICA  
Y EDUCACIÓN FÍSICA DEPORTIVA.



---

TESIS DOCTORAL

**Causas de muerte en cáncer de cabeza y  
cuello tratados con diferentes esquemas  
de radioterapia.**


Irene Zapata Martínez

Enero 2017



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Irene Zapata Martínez

 <http://orcid.org/0000-0002-6899-8423>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Dr. D. Jaime Gómez-Millán Barrachina, médico adjunto del servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.

Dr. D. Alfredo Matilla Vicente, catedrático de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

Dra. Dña. Martina Álvarez Pérez, profesora asociada del Departamento de Fisiología Humana, Histología Humana, Anatomía Patológica y Educación Física y Deportiva de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, en calidad de tutora.

CERTIFICAN:

Que Dña. Irene Zapata Martínez ha realizado personalmente y bajo nuestra supervisión el trabajo de Tesis doctoral "Causas de muerte en cáncer de cabeza y cuello tratado con diferentes esquemas de radioterapia", que ha sido concluido con todo aprovechamiento, habiendo los que suscriben revisado esta Tesis y estando conformes con su presentación para ser juzgada.

Málaga, a 13 de Enero de 2017.

Dr.D. Jaime Gómez-Millán Barrachina

Dr. D. Alfredo Matilla Vicente

Dra. Dña. Martina Álvarez Pérez



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**“Los sueños parecen al principio imposibles, luego improbables, y luego, cuando nos comprometemos, se vuelven inevitables”**

*M. Gandhi.*



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas a las que agradecer su colaboración, de distintas formas, en la realización de este proyecto.

A mis directores de tesis, el Dr. Jaime Gómez-Millán Barrachina y el Dr. Alfredo Matilla Vicente. Especialmente a Jaime, por introducirme y guiarme en el mundo de la investigación, transmitirme su entusiasmo por ella y poner a mi disposición sus conocimientos. Todo ello acompañado siempre de una sonrisa.

A mi tutora, la Dra. Martina Álvarez Pérez, por su inestimable experiencia y dedicación, claves para el desarrollo de este documento, por su paciencia y por estar siempre disponible.

A mis adjuntos, los doctores: Raquel Correa, Ana Otero, Alicia Román, Rafael Ordóñez, Isabel García, Mariló Toledo, Jaime Gómez y Jose Antonio Medina, por formarme en el mundo de la Oncología Radioterápica y transmitirme su pasión por ella. Asimismo por inculcarme valores que no se enseñan en los tratados de Oncología y que me han hecho crecer como profesional y como persona.

A D. Ramón Hidalgo, alas doctoras Belli Pajares y Mariló Toledo y a mi tía Rosa Bermúdez, por su desinteresada ayuda y sus consejos en la elaboración de la tesis.

A mis residentes menores: Inmaculada Navarro, África Fernández y en especial a María Jesús García, por su amistad y compañerismo.

A mis hermanas y a Francisca, por su optimismo y confianza en mí por encima de todo, los cuales han sabido insuflar en los momentos oportunos.

A Aurelio, por su apoyo incondicional y absoluto, porque ha vivido, sufrido y sustentado este proyecto con su compañía, paciencia y motivación.

A mis padres, el mejor regalo que me ha dado la vida, a los que debo todo lo que soy; por enseñarme que el esfuerzo y la ilusión son la clave para conseguir cualquier propósito.

Gracias a todos.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>21</b>
<b>1. IMPORTANCIA CLÍNICA</b> .....	<b>23</b>
<b>2. EPIDEMIOLOGÍA</b> .....	<b>24</b>
2.1. INCIDENCIA Y PREVALENCIA.....	24
2.2. MORTALIDAD.....	25
<b>3. FACTORES DE RIESGO</b> .....	<b>26</b>
<b>4. ANATOMÍA PATOLÓGICA</b> .....	<b>29</b>
<b>5. PATOGÉNESIS</b> .....	<b>30</b>
<b>6. SUBSITIOS ANATÓMICOS</b> .....	<b>31</b>
<b>7. HISTORIA NATURAL</b> .....	<b>32</b>
<b>8. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DE CCC (TNM)</b> .....	<b>33</b>
<b>9. FACTORES PRONÓSTICOS</b> .....	<b>38</b>
<b>10. ESTADO BASAL</b> .....	<b>39</b>
<b>11. COMORBILIDAD</b> .....	<b>41</b>
11.1. PREVALENCIA Y TIPOS DE COMORBILIDAD EN CCC .....	44
11.2. COMORBILIDAD Y EDAD EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO EN CCC .....	45
11.3. RELACIÓN COMORBILIDAD Y TOXICIDAD EN CCC .....	45
11.4. ÍNDICES DE COMORBILIDAD .....	46
<b>12. TRATAMIENTO DEL CCC</b> .....	<b>51</b>
12.1. TRATAMIENTO DE ESTADIOS LOCORREGIONALMENTE AVANZADOS (ESTADIOS III Y IV (A Y B) .....	51
<b>13. MODALIDADES DE RADIOTERAPIA (RTC-3D VS IMRT)</b> .....	<b>56</b>
13.1. INTRODUCCIÓN .....	56
13.2. VENTAJAS EN TOXICIDAD CON IMRT.....	59
13.3. FRACCIONAMIENTOS EN RADIOTERAPIA .....	60
<b>14. TOXICIDAD DE RT COMBINADA CON TRATAMIENTO SISTÉMICO</b> .....	<b>64</b>
14.1. DEFINICIÓN DE TOXICIDAD.....	64
14.2. TOXICIDAD AGUDA .....	64
14.3. TOXICIDAD CRÓNICA .....	66
14.4. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE TOXICIDAD EN CCC.....	68
<b>15. SEGUNDOS TUMORES EN CCC</b> .....	<b>73</b>
<b>16. MORTALIDAD COMPETITIVA</b> .....	<b>75</b>
16.1. ESTUDIOS DE MORTALIDAD COMPETITIVA.....	76
<b>II. PLANTEAMIENTO</b> .....	<b>83</b>
<b>III. OBJETIVOS</b> .....	<b>87</b>

<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>91</b>
<b>1. TIPO DE ESTUDIO .....</b>	<b>91</b>
<b>2. POBLACIÓN .....</b>	<b>91</b>
2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	92
2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	92
<b>3. TRATAMIENTO.....</b>	<b>92</b>
3.1. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO .....	92
3.2. TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA .....	94
<b>4. TOXICIDAD .....</b>	<b>98</b>
<b>5. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES .....</b>	<b>99</b>
<b>6. RECOGIDA DE DATOS.....</b>	<b>100</b>
<b>7. VARIABLES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>101</b>
7.1. VARIABLES RELACIONADAS CON CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE .....	101
7.2. VARIABLES RELACIONADAS CON CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR .....	103
7.3. VARIABLES RELACIONADAS CON CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO .....	104
7.4. VARIABLES RELACIONADAS CON TOXICIDAD AGUDA.....	105
7.5. VARIABLES RELACIONADAS CON TOXICIDAD CRÓNICA .....	106
7.6. VARIABLES RELACIONADAS CON EVOLUCIÓN DEL PACIENTE.....	107
7.7. VARIABLES RELACIONADAS CON SUPERVIVENCIA.....	108
7.8. VARIABLES RELACIONADAS CON CAUSAS DE MUERTE.....	109
<b>8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>110</b>
<b>9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>111</b>
<b>10. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>112</b>
<b>V. RESULTADOS .....</b>	<b>115</b>
<b>1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....</b>	<b>115</b>
1.1. CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE .....	115
1.2. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR .....	117
1.3. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO.....	120
1.4. TOXICIDAD AGUDA.....	124
1.5. TOXICIDAD CRÓNICA .....	127
1.6. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES.....	129
<b>2. SUPERVIVENCIA.....</b>	<b>131</b>
2.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	131
2.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.....	132
<b>3. ESTADÍSTICA INFERENCIAL .....</b>	<b>134</b>
3.1. FACTORES RELACIONADOS CON LAS CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE .....	134
3.2. FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO ADMINISTRADO.....	135
3.3. FACTORES RELACIONADOS CON LA TOXICIDAD AGUDA.....	137
3.4. FACTORES RELACIONADOS CON LA TOXICIDAD CRÓNICA.....	140
<b>4. CAUSAS DE MUERTE. DESCRIPCIÓN.....</b>	<b>141</b>
4.1. MUERTE POR TOXICIDAD AGUDA .....	142

4.2. MUERTE POR TOXICIDAD CRÓNICA.....	143
4.3. MUERTE POR COMORBILIDAD .....	143
4.4. MUERTE TUMORAL .....	145
<b>5. CAUSAS DE MUERTE. INCIDENCIA ACUMULADA .....</b>	<b>145</b>
<b>6. FACTORES RELACIONADOS CON CAUSAS DE MUERTE.</b>	
<b>ANÁLISIS BIVARIANTE.....</b>	<b>147</b>
6.1. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN SEXO .....	149
6.2. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON MODIFICADO PARA CCC.....	149
6.3. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN EL ESTADO BASAL.....	150
6.4. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN ESTADIO TUMORAL .....	151
6.5. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN LOCALIZACIÓN TUMORAL .....	152
6.6. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO.....	153
6.7. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN TÉCNICA DE RT .....	153
6.8. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN TIPO DE FRACCIONAMIENTO .....	154
6.9. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN TOXICIDAD FARINGO-LARÍNGEA AGUDA .....	155
6.10. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN TOXICIDAD MUCOSA AGUDA .....	155
6.11. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN TOXICIDAD FARINGO-LARÍNGEA CRÓNICA .....	156
<b>7. FACTORES RELACIONADOS CON CAUSAS DE MUERTE.</b>	
<b>ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....</b>	<b>157</b>
<b>VI. DISCUSIÓN.....</b>	<b>161</b>
<b>1. ANÁLISIS DE CAUSAS DE MUERTE .....</b>	<b>162</b>
1.1. SEGUNDOS TUMORES Y CAUSAS DE MUERTE .....	165
1.2. TOXICIDAD Y CAUSAS DE MUERTE.....	168
1.3. COMORBILIDAD Y CAUSAS DE MUERTE .....	172
<b>2. OTROS FACTORES PREDICTORES DE MUERTE .....</b>	<b>175</b>
2.1. EDAD.....	175
2.2. ESTADO BASAL.....	176
2.3. ESTADIO TUMORAL .....	176
2.4. TRATAMIENTO.....	177
2.5. OTROS FACTORES PREDICTORES DE MUERTE.....	179
<b>3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>182</b>
<b>VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>187</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>191</b>
<b>IX. ANEXOS.....</b>	<b>219</b>



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

## TABLAS

Tabla 1: Estadía tumoral en Cáncer de Labio y Cavidad oral .....	34
Tabla 2: Estadía tumoral en Cáncer de Orofaringe .....	35
Tabla 3: Estadía tumoral en Cáncer de hipofaringe .....	35
Tabla 4: Estadía tumoral en Cáncer de Laringe .....	36
Tabla 5: Estadía ganglionar (N) en Cáncer de cabeza y cuello .....	37
Tabla 6: Estadía metástasis (M) en Cáncer de cabeza y cuello .....	37
Tabla 7: Estadía cáncer de cabeza y cuello según clasificación TNM 7ª edición .....	37
Tabla 8: Comparación de escalas de rendimiento: IK y ECOG .....	41
Tabla 9: Índice de comorbilidad de Charlson .....	48
Tabla 10: Índice de comorbilidad de Charlson modificado para CCC (ICCh-CC) .....	49
Tabla 11: Comparación SG en ICC y ICCh-CC.....	50
Tabla 12: Escala RTOG/ EORTC para Toxicidad Tardía por Radioterapia .....	69
Tabla 13: Escala de toxicidad CTCAE versión 4.03 .....	70
Tabla 14: Esquemas de Radioterapia utilizados con RTC-3D .....	95
Tabla 15: Esquemas de Radioterapia utilizados en IMRT .....	96
Tabla 16: Criterios de respuesta RECIST 1.1.....	99
Tabla 17: Características clínicas del paciente .....	115
Tabla 18: Comorbilidad medida por ICCh-CC.....	117
Tabla 19: Características del tumor.....	119
Tabla 20: Tratamiento con Radioterapia .....	121
Tabla 21: Tratamiento con Quimioterapia.....	123
Tabla 22. Tratamiento con Inhibidor EGFR .....	123
Tabla 23: Toxicidad aguda por RT-tratamiento sistémico.....	125
Tabla 24: Toxicidad aguda del tratamiento sistémico .....	126
Tabla 25: Toxicidad Crónica.....	128
Tabla 26: Diagnóstico segundos tumores .....	130
Tabla 27: Estado en última revisión .....	131
Tabla 28: Relación entre edad y comorbilidad.....	134
Tabla 29: Relación entre edad y estado basal.....	135
Tabla 30: Relación entre estadio TNM y estado basal .....	135
Tabla 31: Relación Edad y Tratamiento recibido.....	135
Tabla 32: Relación ECOG y Tratamiento recibido .....	136
Tabla 33: Relación Tratamiento recibido y Comorbilidad.....	136



Tabla 34: Relación Estadío y Tratamiento recibido.....	136
Tabla 35: Relación Edad y Toxicidad aguda faringo-laríngea .....	137
Tabla 36: Relación Estado basal y Toxicidad aguda faringo-laríngea.....	137
Tabla 37: Relación Comorbilidad y Toxicidad aguda faringo-laríngea .....	137
Tabla 38: Relación Tratamiento y Toxicidad aguda faringo-laríngea.....	137
Tabla 39: Relación Técnica de RT y Toxicidad aguda faringo-laríngea.....	138
Tabla 40: Relación Fraccionamiento de RT y Toxicidad aguda faringo-laríngea.....	138
Tabla 41: Relación Comorbilidad y Toxicidad aguda mucosa .....	138
Tabla 42: Relación Tratamiento y Toxicidad aguda mucosa .....	138
Tabla 43: Relación Tratamiento desglosado y Toxicidad aguda mucosa .....	139
Tabla 44: Relación Fraccionamiento de RT y Toxicidad aguda mucosa .....	139
Tabla 45: Relación entre Edad y Toxicidad crónica faringo-laríngea. ....	140
Tabla 46: Relación entre Comorbilidad y Toxicidad crónica faringo-laríngea.....	140
Tabla 47: Relación entre Tratamiento recibido y Toxicidad faringo-laríngea crónica .....	140
Tabla 48: Relación entre Técnica de RT y Toxicidad faringo-laríngea crónica .....	141
Tabla 49: Relación entre Fraccionamiento de RT y Toxicidad faringo-laríngea crónica .....	141
Tabla 50: Relación entre Toxicidad aguda y crónica faringo-laríngeas .....	141
Tabla 51: Causas de Muerte Competitiva .....	144
Tabla 52: Muerte tumoral.....	145
Tabla 53: Muerte Tumoral y Muerte Competitiva. IA (%) con Intervalo de confianza al 95%. 146	
Tabla 54: Incidencia acumulada a cinco años de muerte tumoral y muerte competitiva en relación con variables clínicas. Análisis bivariante. ....	148
Tabla 55: Análisis multivariante de muerte tumoral y muerte competitiva en función de variables clínicas. ....	158
Tabla 56: SG y SLP de la muestra. Comparativa de estudios .....	158
Tabla 57: Muerte competitiva. Comparativa de estudios por Incidencias acumuladas a 5 años .....	163
Tabla 58: Muerte competitiva. Comparativa de estudios por porcentajes respecto al total de muertes .....	164
Tabla 59: Diagnóstico de segundos tumores. Comparativa de estudios .....	166

## FIGURAS

Figura 1: Los 20 países europeos con mayor incidencia de CCC.....	25
Figura 2: Tasa de Mortalidad ajustada a la población europea por 100.000 habitantes en el año 2014 para el sexo masculino en España .....	26
Figura 3: Carcinoma de células escamosas: (A) Bien y (B) pobremente diferenciado.....	30

Figura 4: Sublocalizaciones anatómicas en CCC .....	31
Figura 5: Niveles ganglionares cervicales .....	33
Figura 6: Comparación SG según ICC y ICCh-CC .....	50
Figura 7: Tratamiento con VMAT en paciente con CCC.....	58
Figura 8: Curvas de incidencia acumulada de eventos individuales .....	77
Figura 9: Interrelaciones de Mortalidad Competitiva y Eventos de salud no cancerosos.....	79
Figura 10: Estado basal .....	116
Figura 11: Comorbilidades de la población.....	117
Figura 12: Distribución de casos según Localización tumoral .....	118
Figura 13: Distribución por Estadio TNM.....	118
Figura 14: Esquema de tratamiento.....	120
Figura 15: Fraccionamiento en Radioterapia .....	122
Figura 16: Respuesta global al tratamiento .....	129
Figura 17: Tipos de recaídas .....	130
Figura 18: Supervivencia Global de la serie completa.....	131
Figura 19: Supervivencia Global en función del Estadio TNM.....	132
Figura 20: Supervivencia Libre de Progresión de la serie completa .....	133
Figura 21: Supervivencia Libre de Progresión según estadio TNM.....	134
Figura 22: Causas de muerte .....	142
Figura 23: IA Muerte Tumoral y Muerte Competitiva.....	146
Figura 24: IA muerte tumoral y muerte competitiva en función del sexo.....	149
Figura 25: IA muerte tumoral y muerte competitiva en función de la comorbilidad.....	150
Figura 26: IA muerte tumoral y muerte competitiva en función del estado basal.....	151
Figura 27: IA muerte tumoral y muerte competitiva en función del estadio tumoral .....	152
Figura 28: IA muerte tumoral y muerte competitiva en función de la localización tumoral....	152
Figura 29: IA muerte tumoral y muerte competitiva en función del tratamiento.....	153
Figura 30: IA muerte tumoral y muerte competitiva en función de técnica de RT .....	154
Figura 31: IA muerte tumoral y muerte competitiva en función de fraccionamiento.....	154
Figura 32: IA muerte tumoral y muerte competitiva en función de toxicidad aguda faringo-laríngea .....	155
Figura 33: IA muerte tumoral y muerte competitiva en función de toxicidad mucosa aguda .	156
Figura 34: IA muerte tumoral y muerte competitiva en función de toxicidad faringo-laríngea crónica.....	156
Figura 35: Riesgos competitivos en nuestra muestra de CCC localmente avanzado.....	181



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## **ABREVIATURAS**

**ACE-27:** Escala de Comorbilidad del Adulto

**AIT:** Accidente Isquémico-Transitorio

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**BSI:** Boost Simultáneo Integrado

**CCC:** Cáncer de Cabeza y Cuello

**CCE:** Cáncer de Células eEscamosas

**CE:** Carcinoma Escamoso

**CECC:** Cáncer Escamoso de Cabeza y Cuello

**CIE:** Coeficiente de Incidencia Estandarizada

**CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events

**cTNM:** Estadio clínico sistema TNM

**CTV:** Clinical Target Volume

**DPF:** Docetaxel, Platino, Fluorouracilo

**ECA:** Ensayo Clínico Aleatorizado

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

**ECV:** Enfermedad Cerebro-Vascular

**EGFR:** Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico

**EORTC:** European Organization for Research on Treatment on Cancer

**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

**ESNC:** Eventos de Salud No Cancerosos

**GTV:** Grossor Tumor Volume

**Gy:** Gray

**HN-CCI:** Head and neck Charlson Comorbidity Index

**HR:** Hazard Ratio

**HRS:** Hazard Ratio de Subdistribución

**IA:** Incidencia Acumulada

**IC:** Intervalo de Confianza

**ICC:** Índice de Comorbilidad de Charlson

**ICCh-CC:** Índice de Comorbilidad de Charlson modificado para pacientes con Cáncer de Cabeza y cuello

**ICRU:** International Commission on Radiation Units

**IGRT:** Radioterapia Guiada por Imagen

**IK:** Índice de Karnofsky

**IKF:** Índice de Kaplan-Feinstein

**ILE:** Intervalo Libre de Enfermedad

**IMC:** Índice de Masa Corporal

**IMRT:** Radioterapia de Intensidad Modulada

**M:** Metástasis a distancia

**MACH-HN:** Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer

**MC:** Mortalidad Competitiva

**MCE:** Muerto Con Enfermedad

**MSE:** Muerto Sin Enfermedad

**MV:** Megavoltios

**N:** Node

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network

**NCI:** National Cancer Institute

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**OR:** Odds Ratio

**ORL:** Otorrinolaringología

**PET:** Tomografía por Emisión de Positrones

**PF:** Platino, Fluorouracilo

**PS:** Performance Status

**pTNM:** Estadio patológico sistema TNM

**PTV:** Planning Target Volume

**QT:** Quimioterapia

**R:** Riesgo

**RECIST:** Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear

**RR:** Riesgo Relativo

**RT-C3D:** RT Conformada Tridimensional

**RT:** Radioterapia

**RTOG:** Radiation Therapy Oncology Group

**RTQT:** Radio-Quimioterapia

**SCE:** Supervivencia Cáncer Específica

**SEER:** Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

**SG:** Supervivencia Global

**SLE:** Supervivencia Libre de Enfermedad

**SLP:** Supervivencia Libre de Progresión

**SLRL:** Supervivencia Libre de Recaída Local

**SNG:** Sonda Nasogástrica

**SWOG:** Southwest Oncology Group

**T:** Tumor Primario (Tamaño)

**TC:** Tomografía Computerizada

**TEP:** Tromboembolismo Pulmonar

**TNM:** Sistema de estadificación Tumor, Node, Metastasis

**TTCC:** Grupo Cooperativo Español

**VCE:** Vivo Con Enfermedad

**VHB:** Virus Hepatitis B

**VHC:** Virus Hepatitis C

**VIH:** Virus de Inmunodeficiencia Humana

**VMAT:** Arcoterapia Modulada Volumétrica

**VPH:** Virus del Papiloma Humano

**VSE:** Vivo Sin Enfermedad

**WHO:** World Health Organization

---

# I. INTRODUCCIÓN



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 1. IMPORTANCIA CLÍNICA

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) incluye un grupo heterogéneo de tumores malignos que se originan en diferentes estructuras de ésta región: senos paranasales, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe, cavidad oral, labio y glándulas salivares. Sumando todas las sublocalizaciones, nos referimos a la sexta neoplasia más frecuente en todo el mundo (Casciato, 2009). Estos tumores asientan en áreas con funciones importantes como la alimentación, la respiración o la fonación.

Epidemiológicamente, esta neoplasia se asocia en un número importante de casos al consumo de tabaco y alcohol, factores que se asocian a su vez a distintas comorbilidades.

Los tumores locorregionalmente avanzados y moderadamente avanzados (estadios III, IV A-B) constituyen un 60% de los casos diagnosticados, requiriendo terapias combinadas con radioterapia (RT), quimioterapia (QT) y cirugía, presentando supervivencias a 5 años en torno al 40% (Forastiere et al, 2001). Estos tratamientos oncológicos presentan toxicidades potencialmente importantes, pudiendo alterar la funcionalidad de los órganos afectados por el tumor, mermando notablemente la calidad de vida del paciente, e incluso estando implicadas en causas de muerte relacionadas con el tratamiento. Asimismo, los factores carcinogénicos implicados en estas neoplasias hacen que estos pacientes sufran un riesgo mayor al de la población general de sufrir un segundo tumor en las vías aero-digestivas, y que presenten comorbilidades relacionadas con el hábito tabáquico y enólico.

En el enfoque del tratamiento de estos tumores hay que considerar la compleja interrelación entre hábitos tóxicos, comorbilidades, mayor incidencia de segundos tumores, alteración de funciones vitales derivadas del tumor y de las toxicidades agudas y crónicas de los tratamientos... pudiendo todos estos factores aumentar el riesgo de mortalidad de éstos pacientes.

Estamos por tanto, ante una neoplasia de manejo complejo que precisa de un enfoque multidisciplinarentre todas las especialidades implicadas en su diagnóstico y tratamiento, para conseguir mejorar los resultados clínicos (Forastiere et al, 2001; Argiris et al, 2004).

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

### 2.1. INCIDENCIA Y PREVALENCIA

A nivel mundial el CCC registra más de 500.000 casos al año, lo que supone un 4% de todas las neoplasias diagnosticadas (Torre et al, 2015). Según los datos más actualizados, en los EEUU 62.000 personas desarrollan cada año este tumor y 13.000 de ellas fallecen por la enfermedad (Siegel et al, 2016). En Europa, en el año 2012, hubo 250.000 casos de cáncer de cabeza y cuello y 63.500 muertes por esta causa (De Angelis et al, 2014).

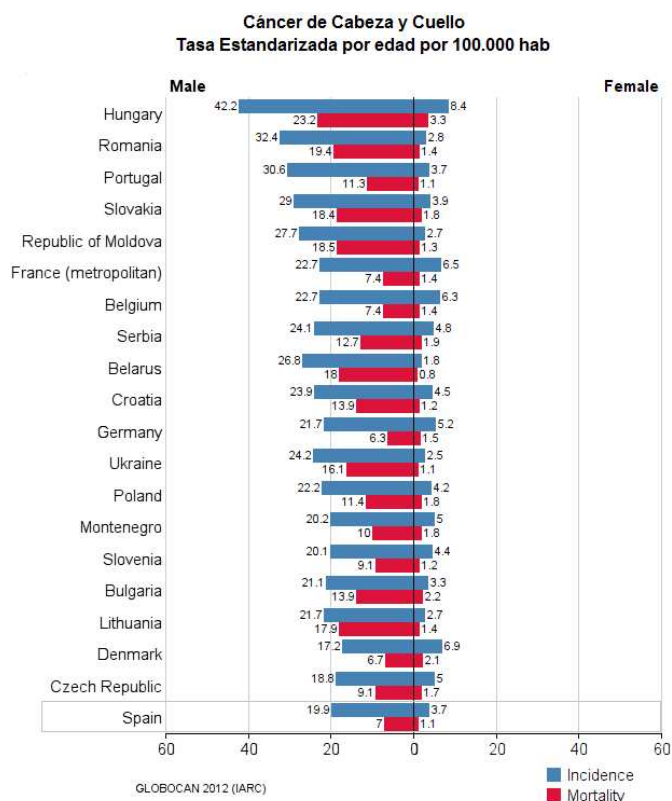
En España, esta neoplasia representa el sexto lugar por orden de frecuencia de todos los tumores diagnosticados, tras las neoplasias de colon-recto, próstata, pulmón, mama y vejiga.

Según datos de GLOBOCAN 2012, España presentó en 2012 más de 9100 nuevos diagnósticos de CCC, lo que supuso un 3.4% del total de tumores (Tabla 1). Las más diagnosticadas por orden decreciente son: labio y cavidad oral (1.9%), laringe (1.5%), nasofaringe y otros tumores faríngeos (0.9%) (Ferlay et al, 2013).

España se encuentra respecto al resto de Europa, entre uno de los 20 países con mayor incidencia de CCC, teniendo una tasa estandarizada por edad para hombres y mujeres de 19.9 y 3.7 por 100.000 habitantes, respectivamente (Figura 1). Dentro del territorio nacional, existe una variabilidad geográfica en la incidencia, influenciada por las diferencias del consumo del tabaco y el alcohol. Por ejemplo, el País Vasco fue la comunidad autónoma con mayor tasa de incidencia de cáncer de laringe en el periodo 2003-2007 (Forman et al, 2014).

La edad media de aparición del CCC suele ser superior a los 50 años. Es un tumor predominantemente masculino; su distribución por sexos en España era de 10:1 para el varón, aunque en los últimos años este cociente se ha modificado debido al aumento del hábito tabáquico en la mujer, siendo actualmente 4:1. La tasa de incidencia en los hombres ha disminuido de forma drástica en los últimos años. En cambio, esta variación en la mujer ha sido negativa, con un incremento del 6.7% en la tasa de incidencia de cáncer de labio, cavidad oral y faringe y de un 25% en el cáncer de laringe (Ferlay et al, 2013; Galcera et al, 2014).



**Figura 1. Los 20 países europeos con mayor incidencia de CCC**

Fuente: GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Descriptive Epidemiology Group of International Agency for Research on Cancer (IARC). [http://globocan.iarc.fr/Pages/bar\\_sex-Site\\_sel.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/bar_sex-Site_sel.aspx)

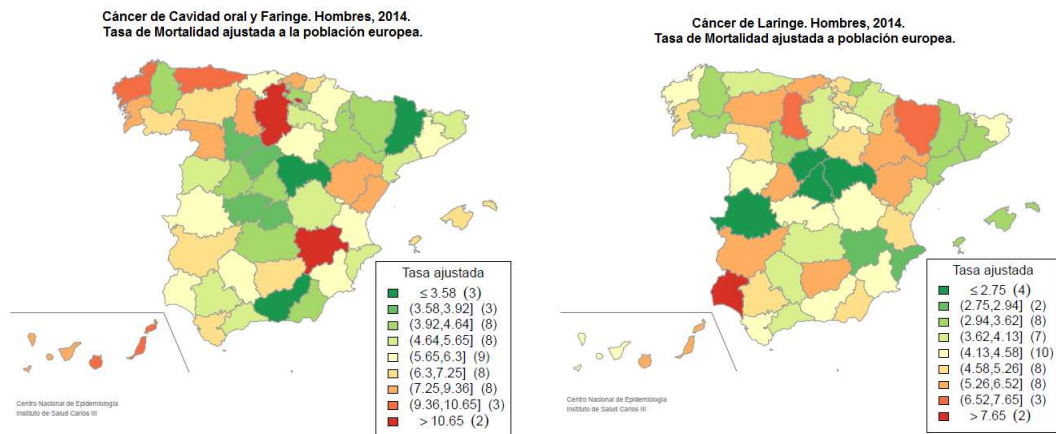
## 2.2. MORTALIDAD

En 2012 fallecieron en España 3.300 personas por algún CCC, de los cuales el 82% fueron varones. La tasa de mortalidad ajustada por edad en el 2012 fue de 7y 1.1 por 100.000 habitantes en hombres y en mujeres respectivamente (Ferlay et al, 2013) (Figura 1).

Si analizamos la mortalidad por sublocalización tumoral, según datos del Instituto de Salud Carlos III, en el 2014 los cánceres de cavidad oral y faringe produjeron en España 6 muertes en hombres y 1.5 muertes en mujeres por 100.000 hab-año, siendo Burgos donde mayor número se registraron. En Málaga, este cáncer ocasionó 7 y 1.8 muertes por 100.000 hab-año respectivamente en hombres y mujeres (tasas ajustadas a la población europea).

El cáncer de laringe registró a nivel nacional 0.3 y 4 muertes en mujeres y hombres respectivamente por 100.000 hab-año, siendo Huelva donde mayor tasa se registró, con 9 muertes en varones (Figura 2).

**Figura 2. Tasa de Mortalidad ajustada a la población europea por 100.000 habitantes en el año 2014 para el sexo masculino en España**



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Servidor de Información Epidemiológica "ARIADNA" del CNEISIII. Disponible en <http://ariadna.cne.isciii.e>

### 3. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo clásicos implicados de forma más directa con estos tumores son el tabaco y el alcohol, aunque otros factores se han asociado también a ciertas sublocalizaciones del CCC, como el virus del papiloma humano (VPH) con el cáncer orofaríngeo.

a) **Tabaquismo:** El humo de tabaco presenta partículas que puede actuar como iniciador, promotor o co-carcinógeno. El tabaco en todas sus formas (cigarrillos, cigarros, pipas, tabaco de mascar...) aumenta la incidencia del CCC (Wyss et al, 2013). El riesgo relativo (RR) de padecer estos tumores es 6.5 veces mayor en los fumadores que en los no fumadores y se va reduciendo paulatinamente al abandonar el hábito tabáquico, no presentando ningún exceso de riesgo tras el transcurso de 20 años.

Los factores asociados a un mayor riesgo son: los fumadores de cigarrillos, una mayor duración del tabaquismo, la edad de inicio por debajo de los 18 años y el consumo de mayor cantidad de cigarrillos (Lewin et al, 1998; Andre et al, 1995).

El tabaquismo además predispone a que los pacientes con CCC presenten otras neoplasias directamente relacionadas con este carcinógeno y es responsable de la coexistencia de otras enfermedades en estos pacientes.

Éste factor de riesgo es muy importante en nuestro país, donde según un informe de la OMS del año 2000 había un 36% de fumadores entre ambos sexos; entre los varones, un 44% y un 28% entre las mujeres. Gracias a las políticas anti-tabaco, impulsadas por éste organismo, estas cifras están descendiendo y para el 2025 se estima que existirá un 16% menos de fumadores a nivel nacional, sobre todo en los varones (WHO Report, 2015).

La OMS define como fumador la persona que ha consumido diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno. No fumador es una persona que nunca ha fumado y ex-fumador es la persona que ha dejado de fumar por un tiempo mayor a 12 meses (WHO, 1997).

El grado de tabaquismo se puede cuantificar de varias formas:

1. En función del número de cigarrillos/día en: fumadores ligeros (menos de 10 cigarrillos/día); moderados (10-25) y severos (más de 25 cigarrillos/día).
2. Por índice paquetes/año: multiplicando el número de paquetes de cigarrillos fumados por día por el número de años en que la persona ha fumado.

b) **Ingesta de alcohol:** El alcohol es otro promotor de carcinogénesis en CCC y es también dosis-dependiente, aumentando de 5 a 6 veces más el riesgo entre las personas que ingieren más de 50 g/día (teniendo en cuenta que una bebida contiene unos 12 g de alcohol) (De Stefani et al, 1998).

El alcohol potencia el efecto carcinógeno del tabaquismo, esta sinergia entre tabaco y alcohol resulta en un aumento de riesgo hasta 13 veces respecto a los no bebedores-no fumadores.

Se ha estimado que eliminando el tabaquismo y el alcohol podrían prevenirse el 90% de carcinomas de hipofaringe y laringe (Farchi, 1992).

Como sucede en el caso del tabaquismo, todas las bebidas alcohólicas incrementan este riesgo, aunque en el caso de bebedores excesivos (independientemente de que fumen o no), el RR aumenta progresivamente para la cerveza, el vino y las bebidas espirituosas (RR 4, 5 y 5.2, respectivamente) (Turati et al, 2013; Hashibe et al, 2009).

c) **Virus del papiloma humano (VPH):** Este virus tiene predilección por el epitelio escamoso, se transmite por vía sexual, y los tipos 16, 18, 31 y 33 son considerados de alto riesgo para la transformación maligna de las células infectadas (Vokes et al, 2015). Se ha observado que la prevalencia del VPH en el CECC es sustancialmente mayor en el cáncer orofaríngeo que en el resto de sublocalizaciones (Mehanna et al, 2013). A nivel mundial se ha estimado que el 25.6% de los cánceres escamosos orofaríngeos están asociados con esta infección; la incidencia se ha incrementado en los últimos años de forma muy variable según el área geográfica: entre un 45-56% en América del Norte, Japón y Australia; un 39% en países del norte y este de Europa y un 13% en el resto del mundo (De Martel et al, 2012).

A nivel europeo, se aprecia una mayor frecuencia de cáncer orofaríngeo VPH-positivo en países del norte respecto a los más meridionales, como España, donde la frecuencia de VPH en tumores orofaríngeos varía, desde un 26.7% en un estudio realizado en 4 hospitales de Madrid (Cerezo et al, 2014) a un 12% en otro análisis de pacientes tratados en el hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona (Martel, 2015).

En cuanto a la frecuencia de VPH-positivo en CECC de todas las sublocalizaciones, en un estudio realizado en el Hospital Virgen de la Victoria de Málaga por Pajares y colaboradores, encontraron en la cohorte de pacientes estudiada un 15% de tumores p16-positivo (Pajares et al, 2014).

Durante la última década está existiendo un cambio global en la distribución del CCC, en paralelo con una disminución del hábito tabáquico y la identificación del VPH como un factor de riesgo para el carcinoma orofaríngeo (Sturgis et al, 2007). En España, a falta de estudios que profundicen en las variaciones de las tendencias epidemiológicas, éste cambio en la distribución ha sido menos acentuado que en países como EEUU o el norte de Europa. Esto se debe a que la frecuencia de cánceres orofaríngeos VPH-positivo es menor en España que en otros países desarrollados y a que la prevalencia del tabaquismo en nuestro país hace que este sea un factor más importante que en regiones como EEUU, con menor tabaquismo respecto a España (WHO Report, 2015).

d) **Otros virus:** El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) produce un aumento de 2 a 3 veces en la incidencia del CECC sobre todo de cavidad oral, amígdalas y laringe (Deeken et al, 2012).

- e) Déficit de higiene y dieta:** La enfermedad periodontal y el uso diario de enjuague bucal pueden ser causas independientes de los CCC (Guha et al 2007). En un estudio prospectivo de cohortes se constató el efecto protector del consumo de frutas y verduras (RR de 0.94) (Freedman et al, 2008).
- f) Factores ocupacionales:** Múltiples toxinas ambientales hacen que pueda existir más riesgo entre trabajadores textiles, industria de la madera, mecánica del automóvil, operarios de la construcción, agricultores (pesticidas), trabajadores de refinerías o de metalurgia.
- g) Tratamiento previo con RT:** Se ha asociado con la aparición de cáncer de tiroides y de glándulas salivares, sarcomas, con un largo período de latencia (más de 35 años) y un riesgo general bajo (0.7%) (Miyahara et al, 1998; Van der Laan et al, 1995). En cambio, en pacientes tratados de CCC con RT se ha observado una menor incidencia de segundos tumores primarios dentro de los campos de tratamiento, respecto a los pacientes tratados mediante cirugía, achacándose esto a la radiación de lesiones precursoras dentro del área irradiada (Rusthoven et al, 2008).
- h) Factores genéticos:** Juegan un papel modulador de riesgo. Se han estudiado, entre otros, polimorfismos metabólicos que influyen en la exposición al tabaco y polimorfismos genéticos de las vías de reparación del ADN (Lacko et al, 2014).

#### 4. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Más del 90% de los CCC son de estirpe epitelial y dentro de ellas el carcinoma escamoso constituye el tipo histológico más frecuente (aproximadamente el 100%). Derivan del epitelio escamoso de superficie o del epitelio ciliado respiratorio tras presentar metaplasia escamosa (Barnes et al, 2005).

A menudo se desarrolla a través de una secuencia de cambios en entidades premalignas secundaria a la exposición a un carcinógeno, que suelen seguir la siguiente sucesión: epitelio normal, hiperplasia, displasia, carcinoma in situ y carcinoma invasor; éstos cambios histológicos son el resultado de la acumulación progresiva de variaciones genéticas (Pai et al, 2009).

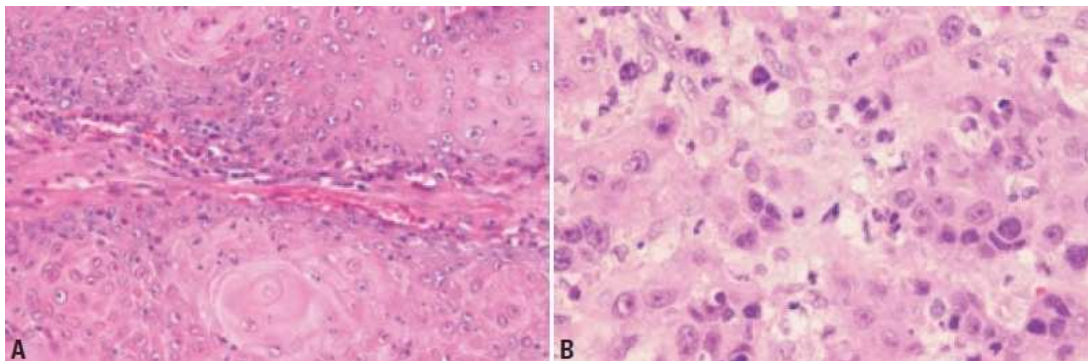
La leucoplasia y la eritroplasia pueden ser lesiones precursoras del carcinoma escamoso (Silverman et al, 1984).

El CECC infiltrante rompe la membrana basal e infiltra la región subepitelial y su aspecto histológico se caracteriza por la formación de nidos y cordones tumorales o células aisladas, así como puentes intercelulares y/o cuerpos de queratina. Conforme avanzan, estas células invaden desde el epitelio de la mucosa a planos profundos, alcanzando cartílago o hueso con probable permeación vascular venosa y/o linfática e invasión perineural (Pai et al, 2009).

Los carcinomas escamosos se suelen dividir según el grado histológico en bien, moderada o pobremente diferenciados, según la queratinización, el pleomorfismo y atipia celular y el índice de mitosis: a mayor nivel de queratinización y menor atipia e índice mitótico, se clasifica como bien diferenciado (bajo grado) mientras que el pobremente diferenciado presenta numerosas atipias y mitosis y poca queratina (alto grado) (Broders, 1926) (Figura 3).

En ausencia de queratinización o puentes intercelulares, la identificación de un tumor como escamoso puede requerir tinciones de inmunohistoquímica, gracias a la expresión de citoqueratinas y antígeno epitelial de membrana en las células tumorales.

**Figura 3. Carcinoma de células escamosas: (A) Bien y (B) pobremente diferenciado**



Fuente: Barnes L, Everson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and genetics of Head and neck tumors. Lyon: WHO Press; 2005.

## 5. PATOGÉNESIS

En estos tumores se producen cambios genéticos que llevan a la inactivación de genes supresores de tumores, la activación de proto-oncogenes o ambos procesos, y que conducen al desarrollo del carcinoma.

Gracias a la secuenciación del genoma se han identificado en el CECC mutaciones específicas implicadas en la supervivencia tumoral, la proliferación tumoral y la diferenciación tumoral (Agrawal et al, 2011).

La Red Atlas del Genoma del Cáncer reportó los resultados de la secuenciación de todo el genoma en tumores de 279 pacientes con CECC. De esta forma, se conoce que el CECC causado por exposición a tabaco y alcohol está asociado hasta en un 84% con mutaciones del gen supresor de tumores TP53 y hasta en un 58% presenta inactivación del gen CDKN2A, implicado en la proliferación tumoral (Cancer Genome Atlas Network, 2015).

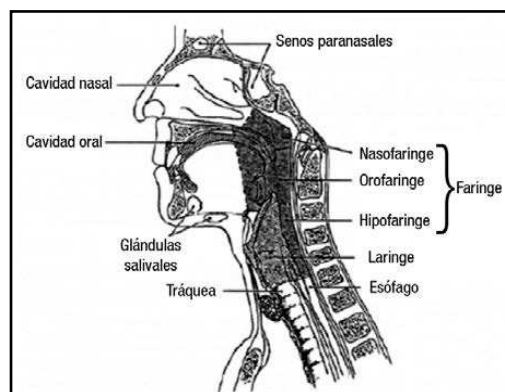
Los datos de la Red Atlas del Genoma del Cáncer proporcionarán nuevos conocimientos sobre posibles dianas terapéuticas en el CECC (Marur et al, 2016).

## 6. SUBSITIOS ANATÓMICOS

Los CCC incluyen aquellos tumores malignos originados a partir de las estructuras situadas por encima de las clavículas, excluyendo los tumores de piel, sistema nervioso, base del cráneo y tiroides (Casciato, 2009).

Las principales localizaciones del CCC son: cavidad oral, faringe (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe), laringe, glándulas salivares principales (parótida, submandibular y sublingual) y menores y cavidad nasal y senos paranasales (Lu et al, 2008; Lu et al, 2011; Barnes et al, 2005) (Figura 4).

**Figura 4: Sublocalizaciones anatómicas en CCC**





## 7. HISTORIA NATURAL

El CCC se manifiesta de forma heterogénea según en qué zona se origine y su característica principal es su rápida diseminación a los ganglios linfáticos regionales (Del Barco et al, 2006).

**a) Crecimiento local:** suele iniciarse en la mucosa. La clínica será variada según la localización del tumor, pudiendo debutar con disfonía en el cáncer de laringe, masas dolorosas en cavidad oral, de forma insidiosa en los tumores de orofaringe e hipofaringe y en etapas avanzadas con dolor, disfagia o masas cervicales.

**b) Diseminación ganglionar:** El 5% de los pacientes debutan con metástasis cervicales palpables como primer síntoma de la enfermedad, aunque en el caso de los tumores de hipofaringe y nasofaringe alcanza el 50% (Del Barco et al, 2006).

La migración de las células tumorales a través de los ganglios cervicales es progresiva y sigue un patrón predecible, al menos en un cuello no tratado previamente con cirugía o RT (Martínez et al, 2012).

Definir las regiones ganglionares cervicales es primordial para entender la historia natural de la diseminación ganglionar de los CCC y con ello realizar un buen manejo del cuello a la hora de tratar a estos pacientes. Para ello, usamos la clasificación de la Sociedad Americana de cabeza y cuello y la Academia Americana de Cirugía Otorrinolaringológica, que describe 6 niveles: IA submentonianos, IB submandibulares, II yugulares superiores, III yugulares medios, IV yugulares inferiores, V cervicales posteriores, VI paratraqueales y VII mediastínicos superiores (Robbins et al, 2008) (Figura 5).

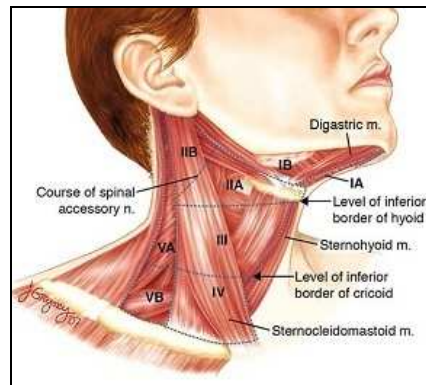
Basados en los datos quirúrgicos históricos de disecciones radicales cervicales, se conocen las estaciones de drenaje linfático de cada uno de los CECC:

- Cáncer de cavidad oral: drena primariamente a los ganglios submandibulares, yugulares superiores y medios.
- Cáncer de orofaringe: drena en un primer momento a los ganglios yúgulo-digástricos superiores, retrofaríngeos y parafaríngeos (Candela et al, 1990).
- Cáncer de hipofaringe: tiene un rico drenaje linfático, su principal drenaje lo realiza a través de la cadena yugular y ganglios retrofaríngeos.



- Cáncer de laringe: la supraglotis está bien dotada de vasos linfáticos y drena a los niveles yugulares; la glotis tiene un drenaje limitado por lo que los tumores glóticos se propagan infrecuentemente más allá de la misma; los tumores subglóticos drenan principalmente a los ganglios paratraqueales y a veces a los niveles III y IV (Barnes et al, 2005).

**Figura 5: Niveles ganglionares cervicales**



*Fuente: Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT et al. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academics Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117:601-605.*

**c) Diseminación hemática:** La mayoría de las metástasis se producen en los dos primeros años desde el diagnóstico del tumor primario siendo poco frecuente que esta sea la manifestación inicial del CCC (incidencia del 1-27%) (Alvi et al, 1997). El riesgo de metástasis a distancia se relaciona más con la afectación ganglionar que con la extensión del tumor primario. La diseminación a distancia se produce por orden de frecuencia a nivel pulmonar, ósea y hepática (Ruiz et al, 2012).

## 8. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DE CCC (TNM)

Es fundamental un diagnóstico adecuado para realizar una correcta estadificación y poder confeccionar un tratamiento adecuado en función de éste.

La evaluación del tumor primario requiere una exploración clínica adecuada, laringoscopia indirecta y endoscopia directa. Es esencial la confirmación histológica con toma de biopsias del tumor primario mediante un examen bajo anestesia general por otorrinolaringología o, si esto no es posible (caso de adenopatía cervical con primario oculto), la biopsia de alguna de las adenopatías afectas.

Todos los pacientes deben tener un TC o resonancia magnética de la cabeza y el cuello para evaluar la extensión local de la enfermedad y la participación de ganglios regionales. Es necesaria una analítica general y una radiografía simple de tórax para descartar diseminación a distancia y segundos tumores, y en aquellos con afectación ganglionar localmente avanzada se recomienda realizar un TC torácico.

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) debe considerarse en pacientes con alto riesgo de enfermedad metastásica (estadios III o IV) o los que tienen mayor riesgo de una segunda neoplasia maligna (historia de tabaquismo) que no se les haya realizado una panendoscopia (laringoscopia, esofagoscopia, broncoscopia) (Haerle et al, 2010). La PET-TC también es útil tras el tratamiento radical para la reestadificación de la enfermedad (Guías NCCN, 2016).

La extensión del tumor se determina por la clasificación por estadios TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) que es revisado periódicamente, actualizado a fecha de 2010 en su 7ª edición. En las siguientes tablas queda reflejada esta clasificación, donde la extensión del tumor primario (T) depende de la localización (Tablas 1, 2, 3, 4) pero la extensión ganglionar (N (node)) y las metástasis a distancia (M) se expresa de la misma forma en todos los casos (Tablas 5, 6). No hemos incluido la estadificación de los tumores nasofaríngeos por su diferente etiopatogenia.

**Tabla 1: Estadiaje tumoral en Cáncer de Labio y Cavity oral**

<b>Tx</b>	El tumor primario no puede precisarse.	
<b>T0</b>	No hay evidencia de tumor primario.	
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ.	
<b>T1</b>	Tumor de 2 cm o menor de diámetro máximo.	
<b>T2</b>	Tumor >2 cm y <4 cm de diámetro máximo.	
<b>T3</b>	Tumor >4cm de diámetro máximo.	
<b>T4</b>	<b>T4a</b>	<b>Labio:</b> Invasión de cortical ósea, nervio alveolar inferior, suelo de la boca o piel (nariz o barbilla). <b>Cavity oral:</b> invasión de cortical ósea, lengua, seno maxilar o piel facial.
	<b>T4b</b>	Invasión de espacio masticatorio, placa pterigoides, base del cráneo o engloba arteria carótida interna.

**Tabla 2: Estadíaaje tumoral en Cáncer de Orofaringe**

<b>Tx</b>	El tumor primario no puede precisarse.	
<b>T0</b>	No hay evidencia de tumor primario.	
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ.	
<b>T1</b>	Tumor de 2 cm o menor de diámetro máximo.	
<b>T2</b>	Tumor >2 cm y <4 cm de diámetro máximo.	
<b>T3</b>	Tumor >4cm de diámetro máximo ó extensión a la superficie lingual de la epiglotis.	
<b>T4</b>	<b>T4a</b>	Invasión de laringe, musculatura extrínseca de lengua, pterigoides medial, paladar duro o mandíbula.
	<b>T4b</b>	Invasión de músculo pterigoideo lateral, placa pterigoidea, nasofaringe lateral, base del cráneo o engloba arteria carótida interna.

**Tabla 3: Estadíaaje tumoral en Cáncer de hipofaringe**

<b>Tx</b>	El tumor primario no puede precisarse.	
<b>T0</b>	No hay evidencia de tumor primario.	
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ.	
<b>T1</b>	Tumor de 2 cm o menor de diámetro máximo ó limitado a un subsitio de la hipofaringe.	
<b>T2</b>	Tumor >2 cm y <4 cm de diámetro máximo ó invade más de un subsitio de la hipofaringe o una zona adyacente sin fijación de la hemilaringe.	
<b>T3</b>	Tumor >4cm de diámetro máximo ó con fijación de la hemilaringe ó extensión al esófago.	
<b>T4</b>	<b>T4a</b>	Invasión de cartílago cricoides/tiroides, hueso hioides, glándula tiroides, esófago ó partes blandas (compartimento central).
	<b>T4b</b>	Invasión de fascia prevertebral, engloba arteria carótida o afecta a mediastino.

Tabla 4: Estadaje tumoral en Cáncer de Laringe

T	Supraglotis	Glottis	Subglottis
<b>Tx</b>	El tumor primario no puede precisarse.		
<b>T0</b>	No hay evidencia de tumor primario.		
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ.		
<b>T1</b>	Limitado a una localización de supraglotis con movilidad normal de cuerda vocal.	Limitado a cuerda vocal (puede afectar a comisura anterior o posterior) con movilidad conservada.	
		T1a	Una cuerda
		T1b	Ambas cuerdas
<b>T2</b>	Mucosa de más de una localización adyacente a supraglotis o glottis (mucosa de base de lengua, vallécula, pareaal medio seno piriforme) sin fijación de laringe.	Extensión a supraglotis ó subglottis ó alteración de movilidad de cuerdas vocales.	
<b>T3</b>	Limitado a laringe con fijación de cuerda vocal o invasión de área postcricoidea, espacio pre-epiglótico, espacio paraglótico o corteza interna del cartílago tiroides.	Fijación de cuerdas vocales, invasión de espacio paraglótico o cartílago tiroides (corteza interna).	
<b>T4</b>	<b>T4a</b>	Invasión de cartílago tiroides (corteza externa) o cricoides (en subglottis) y/o tráquea, partes blandas del cuello (lengua, tiroides, músculos cervicales o esófago).	
	<b>T4b</b>	Invasión de fascia prevertebral, engloba carótida o infiltra mediastino.	

**Tabla 5: Estadíaaje ganglionar (N) en Cáncer de cabeza y cuello**

<b>N<sub>x</sub></b>	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados	
<b>N<sub>0</sub></b>	No metástasis regionales ganglionares	
<b>N<sub>1</sub></b>	Un ganglio ipsilateral $\leq$ 3 cm	
<b>N<sub>2</sub></b>	<b>N<sub>2a</sub></b>	Un ganglio ipsilateral $>$ 3 a 6 cm
	<b>N<sub>2b</sub></b>	Múltiples ganglios ipsilaterales $\leq$ 6 cm
	<b>N<sub>2c</sub></b>	Ganglios bilaterales o contralaterales $\leq$ 6 cm
<b>N<sub>3</sub></b>	Ganglio $>$ 6 cm	

**Tabla 6: Estadíaaje metástasis (M) en Cáncer de cabeza y cuello**

<b>M<sub>0</sub></b>	No metástasis a distancia
<b>M<sub>1</sub></b>	Metástasis a distancia

Haciendo uso de la clasificación del T, N y M llegamos a una estadificación final del CCC (Tabla 7), donde a grandes rasgos nos referimos a los estadios I y II para la etapa precoz del CCC, el III, IVA y IVB para los tumores localmente avanzados y el estadio IVC para la fase metastásica.

**Tabla 7: Estadíaaje cáncer de cabeza y cuello según clasificación TNM 7ª edición**

Estadio		Clasificación TNM		
Estadio 0		Tis	N0	M0
Estadio I		T1	N0	M0
Estadio II		T2	N0	M0
Estadio III		T1, T2	N1	M0
		T3	N0, N1	M0
Estadio IV	IV <sub>A</sub>	T1, T2, T3	N2	M0
		T4 <sub>a</sub>	N0, N1, N2	M0
	IV <sub>B</sub>	T4 <sub>b</sub>	Cualquier N	M0
		Cualquier T	N3	M0
	IV <sub>C</sub>	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuentes: American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual. Seventh Edition. New York: Springer; 2010.

El estadio clínico se determina por exploración y pruebas diagnósticas (cTNM), mientras que el patológico está basado en el estudio histológico de la pieza quirúrgica (pTNM).

## 9. FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos del CCC se pueden dividir según se relacionen con el paciente, el tumor o el tratamiento.

### a. Factores dependientes del paciente:

- **Edad avanzada:** algunos autores lo consideran un factor de mal pronóstico porque puede implicar un peor estado general y mayor número de enfermedades, lo cual se asocia a mayores complicaciones de los tratamientos, condicionando a su vez elección de tratamientos subóptimos con mayor riesgo de recidivas (Rodriguez et al, 2012).
- **Estado general o Performance Status (PS):** los pacientes con buen PS antes del inicio de los tratamientos presentan mejor pronóstico en términos de respuesta y supervivencia global (SG).
- **Tabaquismo:** mantener el hábito tabáquico tras el diagnóstico del CCC aumenta la toxicidad de la RT, tienen menores tasas de respuesta y peor supervivencia (Browman et al, 1993).
- **Comorbilidad:** la coexistencia de patologías es un factor pronóstico independiente de supervivencia en pacientes con CCC (Piccirillo, 2000). También se ha asociado con mayor recurrencia de la enfermedad (Hu et al, 2012).
- **Otros:** la malnutrición y la ausencia de soporte social se han asociado también a peor pronóstico en pacientes con CCC. No parecen existir diferencias pronósticas a razón de la raza ni el sexo (Chiesa et al, 1998).

### b. Factores dependientes del tumor:

- **Tamaño tumoral y estado ganglionar:** el estadio TNM es el factor pronóstico más significativo del CCCy se correlaciona con SG y supervivencia libre de progresión (SLP) (KearSLPy et al, 1993).La supervivencia empeora drásticamente

cuando se detectan metástasis ganglionares cervicales posteriores y supraclaviculares.

- **Localización tumoral:** los tumores de cavidad oral, con tendencia al crecimiento local y más fácilmente resecables, presentan mejor pronóstico, mientras que los de hipofaringe, con más tendencia a la diseminación ganglionar y a distancia, suelen conferir peor pronóstico, especialmente los de seno piriforme.
  - **Grosor del tumor:** especialmente importante en el carcinoma de lengua oral donde se relaciona con el riesgo de metástasis ganglionar y supervivencia (Yuen et al, 2008).
  - **Grado histológico:** la mayoría de los CECC son moderadamente diferenciados, por lo que el grado de diferenciación tiene un valor pronóstico limitado.
  - **Invasión perineural e invasión de vasos linfáticos:** aumenta el riesgo de metástasis ganglionar y a distancia (Barnes et al, 2005).
  - **Marcadores moleculares:** la mutación del gen supresor p53 puede conferir más radioresistencia y mayor tasa de recaídas tras cirugía.
  - **VPH:** el pronóstico del CCC inducido por VPH es sustancialmente mejor que los originados por tabaco y alcohol, tanto en lo que se refiere a la respuesta al tratamiento como a la supervivencia (Fakhry et al, 2008). Además tienen menor incidencia de segundos tumores primarios en aquellos que nunca han fumado respecto a los pacientes con tumores originados por los factores clásicos (Peck et al, 2013).
- c. **Factores dependientes del tratamiento:**
- **Respuesta al tratamiento:** en los pacientes con CCC tratados con QT de inducción, la respuesta completa al tratamiento constituye un factor de buen pronóstico en términos de supervivencia (Fonseca et al, 1996).

## 10. ESTADO BASAL

El estado basal o estado general de salud del paciente refleja cómo la edad o las enfermedades que padece el enfermo inciden en su funcionalidad.

Se suele evaluar mediante la escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) o mediante el Índice de Karnofsky (IK), comparadas ambas en la tabla que aparece a continuación.

Para muchos autores, ante un mismo estadio de la enfermedad, este factor influye en la realización de un planteamiento radical o paliativo. Un  $IK < 50\%$  o un  $PS \geq 3$  comprometen la tolerancia a los tratamientos agresivos, multiplican las medidas de soporte pudiendo obligar al ingreso del paciente y constituyen un factor pronóstico desfavorable para la supervivencia (Hwang et al, 2004; González et al, 2010).

### **Escala PS-ECOG**

El Performance Status (PS) del grupo ECOG es una escala de rendimiento, y sirve para evaluar el impacto de las enfermedades que padece un paciente en su estado general de salud, es decir, el estado funcional o basal del enfermo (Hall 2006). Surgió en 1982 en una publicación de Oken y colaboradores en un intento de unificar criterios de respuesta a los tratamientos oncológicos, para su uso estandarizado en ensayos clínicos y desde su origen se ha utilizado con asiduidad en oncología.

Esta escala clasifica el estado funcional del paciente en 5 categorías que varía desde 0, que representa una actividad normal, hasta 5, que significa el fallecimiento del paciente (Oken et al, 1982).

El PS es considerado un factor pronóstico de supervivencia; en un ensayo prospectivo con cáncer de todos los tipos a los que evaluaron el PS, lo consideraron un factor independiente relacionado con menor tiempo de supervivencia (Wedding et al, 2007).



**Tabla 8: Comparación de escalas de rendimiento: IK y ECOG**

IK		ECOG	
100	Normal, no hay evidencia de enfermedad.	0	Vida activa, capaz de llevar a cabo todas las funciones sin restricción.
90 80	Signos o síntomas menores. Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas.	1	Paciente con actividad física extenuante restringida pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo funciones de naturaleza sedentaria (por ejemplo trabajo ligero de casa, trabajo de oficina...)
70 60	Autocuidados pero sin poder llevar a cabo una actividad normal. Requiere asistencia ocasional y capaz de autocuidados.	2	Paciente ambulatorio y capaz de autocuidados pero incapaz de llevar a cabo cualquier trabajo. Aproximadamente 50% de horas de vigilia.
50 40	Requiere atención médica frecuente. Discapacitados, asistencia especial.	3	Paciente capaz de autocuidado limitado, confinado a cama o silla más del 50% de horas de vigilia.
30 20 10	Gravemente discapacitado, requiere hospitalización. Requiere hospitalización y cuidados. Moribundo.	4	No puede realizar ningún autocuidado, totalmente confinado a cama o silla.
0	Fallecido.	5	Fallecido.

Fuente: Karnofsky DA, Burchenal JH. *The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer*. In: MacLeod CM (ed). *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press; 1949. p. 191-205. Oken, MM, Creech RH, Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: *Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group*. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649-655.

## 11. COMORBILIDAD

La comorbilidad se define como la "coexistencia de trastornos, además de una enfermedad primaria de interés" (Feinstein, 1970). En un paciente con cáncer, la comorbilidad se refiere a la concurrencia de otras enfermedades en el paciente, que coexisten en el tiempo con el manejo del tumor (Rodríguez et al, 2012). Existe una relación entre comorbilidad y edad, ya que los pacientes ancianos son más propensos a padecer enfermedades crónicas que los adultos más jóvenes, aunque esta relación no siempre coexiste (Sarfati et al, 2016).

Por otro lado, la prevalencia de comorbilidad aumentará en neoplasias más fuertemente relacionadas con factores de riesgo de enfermedades crónicas, como el tabaco por ejemplo (Edwards et al, 2014). De esta manera, Piccirillo y sus colaboradores, tras realizar un estudio de cohorte con pacientes con CCC y otras localizaciones, corroboraron el alto porcentaje de comorbilidad moderada a severa (21%) entre pacientes con CCC, que solo fue superada por el cáncer de pulmón (40%) y colorrectal (25%) (Piccirillo, 2000).

La importancia de las enfermedades concurrentes en los pacientes con cáncer radica en que hay estudios que apuntan a que pueden afectar a la tolerabilidad de los tratamientos oncológicos, a los resultados clínicos, incluso a la supervivencia. Además el tratamiento oncológico podría afectar al control de las enfermedades basales del paciente (Rodríguez et al, 2012; Lee et al, 2011; Soogard et al, 2013).

La comorbilidad puede afectar a la tolerabilidad de los tratamientos oncológicos, pero dependerá del tipo y gravedad de la comorbilidad y del tratamiento específico ya que también existen estudios que no lo relacionan (Sarfati et al, 2016). Así, en una revisión sobre el impacto de la comorbilidad en el uso de QT en tumores sólidos, se reportó que la mitad de estudios analizados presentaban mayor toxicidad grado 3 o 4 entre los pacientes con comorbilidad, sin diferencias en el ratio de complicaciones globales al año (Lee et al, 2011). En cambio, otro ensayo de pacientes con distintos tipos de cáncer, no encontró que la comorbilidad fuera predictiva de toxicidad limitante de dosis (LoConte et al, 2010).

El impacto de la comorbilidad en la supervivencia de los pacientes con CCC ha sido estudiado por muchos autores. En un estudio poblacional de cohorte de pacientes con CCC tratados con RT radical, la comorbilidad supuso un factor pronóstico independiente del riesgo de muerte con un aumento de este riesgo de 1.93 veces entre los pacientes con comorbilidad grave respecto a los que no presentaban comorbilidad. En cambio, no influyó en la Supervivencia Cáncer Específica (SCE), por lo que concluían que la existencia de enfermedades comórbidas aumentaba el riesgo de muerte no relacionada con el cáncer. Por otro lado, la edad no influyó en la mortalidad específica por cáncer aunque sí lo hizo, en la supervivencia global (Böje et al, 2013).

Un metaanálisis en pacientes con CCC tratados con RT, demostró también que las enfermedades comórbidas son un potente predictor de SG con un aumento del riesgo de muerte 1.38 veces mayor en pacientes con comorbilidades y aumentando este riesgo con el grado de comorbilidad (Böje et al, 2014). Esto parece especialmente importante en la mortalidad a corto plazo (menos de 6 meses). Datema y colaboradores encontraron tras la revisión de los registros del cáncer, que el 5.8% de los pacientes tratados fallecieron en los 6 primeros meses, explicándose esta tasa de mortalidad especialmente por las comorbilidades crónicas (Datema et al, 2010).

Por tanto, la relación entre la comorbilidad y una SG más baja ha sido ampliamente demostrada.

El impacto de la comorbilidad en la supervivencia cáncer específica (SCE) es menos consistente que el impacto sobre la SG y es probable que varíe según el pronóstico del cáncer, el estadio, el impacto del tratamiento y la gravedad de la comorbilidad (Sogaard et al, 2013; Safarti et al, 2016). Así, hay estudios con pacientes tratados con RT que no encontraron asociación entre comorbilidad y SCE (Sanabria et al, 2007); en cambio, en un estudio con RTQT la comorbilidad sí influía en la SCE, con un hazard ratio (HR) de 2.4 en los pacientes con comorbilidad respecto a los que no la presentaban (Liu et al, 2010).

Existen estudios que han relacionado la comorbilidad en el CCC con mayores índices de recurrencia. Así en un estudio con pacientes con cáncer de Laringe se mostró que la comorbilidad medida por la escala ACE-27 era un factor independiente de recurrencia de la enfermedad (HR = 2.20) (Hu et al, 2012).

Por desgracia, la interpretación de estos resultados es complicada porque la mayoría de los ensayos clínicos randomizados sobre el cáncer excluyen a los pacientes con comorbilidad importante (además de a los pacientes ancianos) para poder reportar resultados óptimos de los tratamientos oncológicos, y esto hace difícil evaluar la toxicidad y la eficacia del tratamiento en estos enfermos, además de no hacer extrapolables los resultados de los mismos a la mayoría de la población (Lewis et al, 2003; Kent et al, 2008).

### 11.1. PREVALENCIA Y TIPOS DE COMORBILIDAD EN CCC

El CCC está entre las neoplasias con fuerte correlación con factores de riesgo que a su vez están implicados en la producción de enfermedades concurrentes. Así el tabaquismo, principal factor de riesgo de este tumor, aumenta la prevalencia de enfermedades respiratorias como el EPOC, eventos cardiovasculares, hipertensión arterial, diabetes y úlcera péptica (Newcomb et al, 1992; Primatesta et al, 2001; Haire-Joshu et al, 1999).

La incidencia de comorbilidades en los pacientes con CCC es por tanto alta, registrándose una incidencia entre el 12% y el 65% según distintos estudios poblacionales, con un 20% de ellos presentando comorbilidades graves (Rose et al, 2011; Piccirillo, 2000; Böje et al, 2013; Paleri et al, 2010).

Por otro lado, aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados de CCC son mayores de 60 años (Guntinas-Lichius et al, 2014), y suele existir mayor prevalencia de comorbilidad en esta población, además de un patrón diferente encontrándose en algunas series más hepatopatía y diabetes en los grupos más jóvenes y mayor número de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares entre los mayores (Böje et al, 2013).

Las comorbilidades más prevalentes en una población con CCC, también puede variar en función del país que analizemos. En el estudio danés antes mencionado se incluyeron el EPOC, la diabetes y la enfermedad cerebrovascular entre las patologías más comunes en los pacientes con CCC (Böje et al, 2013). En una población de pacientes holandeses, las comorbilidades más representadas fueron la enfermedad cardiovascular y las enfermedades respiratorias (Landis et al, 2012). En cambio, en un estudio japonés fueron los segundos tumores la enfermedad más prevalente (Takenaka et al, 2014).

Como resultado de todo lo anterior se ha objetivado que los pacientes oncológicos con enfermedades comórbidas son menos propensos a recibir tratamientos más radicales que aquellos sin comorbilidad (Janssen-Heijnen et al, 2005).

## **11.2. COMORBILIDAD Y EDAD EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO EN CCC**

La edad tiene un impacto directo en la decisión del tratamiento. En un estudio poblacional danés de más de 12000 pacientes encontraron que los pacientes mayores recibieron tratamientos paliativos más frecuentemente que los jóvenes pero sin embargo la presencia de comorbilidad no influyó en el tratamiento recibido (Böje et al, 2013).

Un estudio retrospectivo encontró que la comorbilidad se asoció a tratamiento no estándar, pero cuando comparó pacientes mayores y menores de 70 años con el mismo grado de comorbilidad observó que los mayores recibieron menos frecuentemente un tratamiento estándar (Derks et al, 2005).

Por tanto, la mayoría de los estudios analizados encuentran que la comorbilidad afecta a la decisión terapéutica pero la edad a veces es el factor más importante en la elección del tratamiento.

## **11.3. RELACIÓN COMORBILIDAD Y TOXICIDAD EN CCC**

Hay autores que han establecido una relación entre la comorbilidad y mayores niveles de toxicidad de los tratamientos del cáncer, lo cual podría influir negativamente en la SCE (Lee et al, 2011). La comorbilidad ha sido asociada con mayores ratios de complicaciones postoperatorias (Hall et al, 2002) (Genther et al, 2015). Sin embargo, no encontramos estudios concluyentes que analicen esta cuestión en pacientes tratados con RT y QT, ya que los pacientes con comorbilidad severa suelen ser excluidos de los ensayos clínicos.

La comorbilidad se ha relacionado en los pacientes con CCC como un factor pronóstico independiente del impacto en la calidad de vida del tratamiento con RT o cirugía (El-Deiry et al, 2009). Por otra parte, enfermedades comunes como hipertensión y diabetes podrían impactar en la toxicidad crónica de la RT, ya que ésta se origina en parte por el daño vascular inducido por la radiación en los tejidos y la preexistencia de comorbilidades vasculares podrían disminuir la tolerancia al existir tejidos sanos circundantes con una vascularización inadecuada (Gómez-Millán, 2009).

Así, una evaluación adecuada de la comorbilidad previo a la elección del tratamiento es fundamental para poder así seleccionar a los candidatos aptos para tratamientos radicales con RTQT. Por otra parte, son necesarios ensayos clínicos específicos para pacientes con comorbilidad y pacientes mayores para poder estudiar el verdadero impacto clínico de estos factores (Syrgos et al. 2009; Böje et al, 2014).

#### 11.4. ÍNDICES DE COMORBILIDAD

Las escalas de comorbilidad cuantifican las enfermedades que coexisten en un mismo paciente a una sola puntuación numérica que permite su comparación con otros pacientes. Los índices de comorbilidad suelen utilizarse en estudios observacionales, ayudando a estratificar a los pacientes en grupos de riesgo similar.

Un buen índice de comorbilidad ha de reunir las siguientes características: Validez, Fiabilidad, Viabilidad y ser generalizable (Hall, 2006).

##### 11.4.1. Índices de comorbilidad en pacientes con Cáncer

En los últimos años ha habido un creciente número de estudios relacionados con el cáncer que incluyen medidas de comorbilidad, pero hay una falta de consenso sobre la forma de medir este constructo.

Las principales escalas usadas en oncología han sido sin duda la Escala de Comorbilidad del Adulto (ACE-27) y el Índice de Charlson.

La **escala ACE-27** surgió a partir del **Índice de Kaplan-Feinstein** (IKF) y se creó con el propósito de evaluar la comorbilidad en el contexto específico del cáncer. Se identificaron las 27 condiciones específicas destacadas por su prevalencia e implicación pronóstica en pacientes con cáncer. Se demostró que es un buen predictor de supervivencia (Piccirillo, 2000). Este índice fue validado posteriormente para pacientes con CCC, encontrando que las comorbilidades del índice que presentaron una mayor asociación con mortalidad a corto plazo fueron la cardiovascular, respiratoria, gastrointestinal y la diabetes (Datema et al, 2010). Los inconvenientes del ACE-27 son el consumo de tiempo para su empleo y su dificultad para aplicarlo en estudios retrospectivos (Paleri et al, 2002).

El **Índice de Comorbilidad de Charlson** es el más utilizado en cáncer. La autora Mary Charlson y sus colaboradores publicaron esta escala tras la recogida prospectiva de las condiciones comórbidas de los pacientes ingresados en un hospital y analizar el riesgo que estas implicaban en la mortalidad a corto plazo. Crearon así un índice ponderado que incluiría 19 condiciones comórbidas catalogadas en cuatro grupos según el peso asignado a cada enfermedad. La puntuación total se obtiene tras sumar todas las entidades que presenta el enfermo. Con la puntuación se predice la supervivencia a 1 año al obtenerse el riesgo relativo de mortalidad tal como se muestra en la siguiente tabla (Charlson et al, 1987; Charlson et al, 1994) (Tabla 9).

Este índice ha sido validado en CCC por Singh y colaboradores, que encontraron que fue un buen indicador pronóstico en esta población, además de fácil de usar y adecuado para estudios retrospectivos (Singh et al, 1997).

Existe una caída actual de su precisión debido a la edad de esta escala, los cambios epidemiológicos y las innovaciones de los tratamientos desde su creación que han podido cambiar el impacto pronóstico de las enfermedades (Böje, 2013).

Diana Sarfati publicó una revisión donde concluyó que no existe un "gold estándar" para la medición de la comorbilidad en el contexto del cáncer (Sarfati, 2012).

Tabla 9: Índice de comorbilidad de Charlson

CONDICIÓN	PUNTUACIÓN
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera	1
Enfermedad hepática leve	1
Diabetes mellitus sin daño en órganos	1
Hemiplejia	2
Enfermedad renal moderada/grave	2
Diabetes mellitus con daño en órganos	2
Tumor	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada/grave	3
Tumor sólido metastásico	6
SIDA	6
<b>Puntuación total</b>	<b>Índice final</b>
<b>0</b>	<b>0</b>
<b>1-2</b>	<b>1</b>
<b>3-4</b>	<b>2</b>
<b>≥5</b>	<b>3</b>
<b>Relación puntuación Charlson y riesgo de muerte al año:</b> 0 → 12%; 1-2 → 26%; 3-4 → 52%; >5 → 85%	

Fuente: Charlson M, Pompei P, Ales K, Mackenzie C. A new method for classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-383.

#### 11.4.2. Índices de comorbilidad en pacientes con CCC

##### Índice de comorbilidad de Charlson modificado para pacientes con cáncer de cabeza y cuello (ICCh-CC).

Böje y colaboradores, crearon esta escala tras analizar retrospectivamente una cohorte poblacional de la base de datos DAHANCA (Dinamarca) de 9388 pacientes con cáncer escamoso de faringe, laringe y cavidad oral de todos los estadios y tratados con RT



radical con intención curativa en su mayoría, 289 de los cuales además recibieron Cisplatino concomitante.

Evaluaron cuales de las 19 condiciones de comorbilidad del Índice de Charlson presentaron un impacto significativo en la supervivencia global (SG) a 5 años de estos pacientes, encontrando que solo 6 de ellas lo presentaban: insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cerebro-vascular, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad ulcerosa, hepatopatía y diabetes mellitus. Por cada una de estas comorbilidades se sumaba un punto obteniéndose un score de 0, 1, 2 ó 3 ó más puntos, que equivalían a ninguna comorbilidad, comorbilidad leve, moderada o severa, respectivamente (Tabla 10).

**Tabla 10: Índice de comorbilidad de Charlson modificado para CCC (ICCh-CC)**

<b>Insuficiencia cardiaca congestiva</b>	Sumar 1 punto por comorbilidad: 0: sin comorbilidad 1: comorbilidad leve 2: comorbilidad moderada 3 o más puntos: comorbilidad severa
<b>Enfermedad Cerebro-vascular</b>	
<b>Enfermedad pulmonar Crónica</b>	
<b>Enfermedad Ulcerosa</b>	
<b>Hepatopatía</b>	
<b>Diabetes</b>	

*Fuente: Adaptado de: Böje CR, et al. Evaluation of comorbidity in 9388 head and neck cancer patients: A national cohort study from the DAHANCA database. Radiother Oncol 2014; 110: 91–97.*

A continuación validaron la escala calculando este índice y el Índice de Charlson original a la cohorte de prueba y la de validación y comparando los resultados de SG y SCE según el índice usado. Tanto el Índice de Charlson original como el nuevo índice se asociaron a una disminución de la SG a 5 años, pero el ICCh-CC representó un mayor valor pronóstico, tal como se representan en la tabla 11 y la figura 6 a continuación.

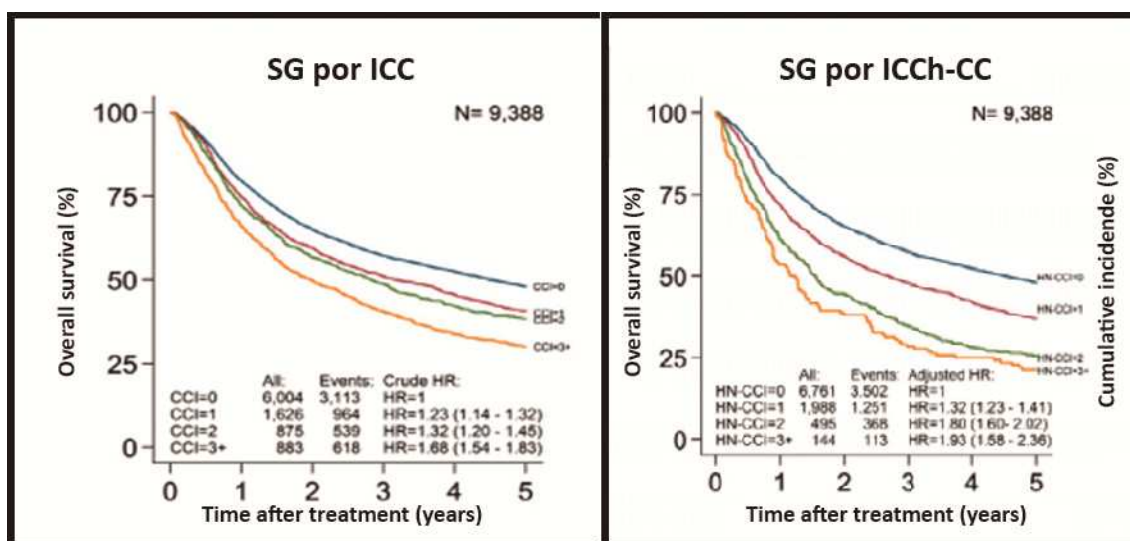
De esta forma, el riesgo de muerte a 5 años se incrementó con el Índice de Charlson: con puntuaciones de comorbilidad de 1, 2 y 3 ó más, el HR aumentó en 1.23, 1.32 y 1.68, respectivamente; en el caso del nuevo índice el aumento del riesgo fue más pronunciado con resultados correlativos de 1.32, 1.8 y 1.93. La SCE no se influenció por ninguno de los índices, al igual que tampoco por la edad de los pacientes.

Tabla 11: Comparación SG en ICC y ICCh-CC

Score comorbilidad	0	1	2	3+
SG a 5 a medido por ICC	50%	43%	40%	34%
SG 5 a medido por ICCh - CC	48%	37%	26%	21%

Fuente: Böje CR, et al. Evaluation of comorbidity in 9388 head and neck cancer patients: A national cohort study from the DAHANCA database. *Radiother Oncol* 2014; 110: 91–97.

Figura 6: Comparación SG según ICC y ICCh-CC



Nota: Las curvas guardan mayor distancia entre sí cuando la comorbilidad es medida por el ICCh-CC.

Referencia: Böje CR, et al. Evaluation of comorbidity in 9388 head and neck cancer patients: A national cohort study from the DAHANCA database. *Radiother Oncol* 2014; 110: 91–97.

Los autores recomendaron usar el ICCh-CC como un método sencillo para estratificar a los pacientes con CCC tratados con RT en grupos pronósticos (Böje et al, 2014).

### Comparación de índices de comorbilidad en poblaciones de CCC:

Piccirillo y Göllnitz han comparado diferentes escalas sobre pacientes con CCC, no encontrando ningún índice superior a otro para predecir la supervivencia de estos pacientes (Piccirillo et al, 2004; Göllnitz et al, 2016).

En conclusión, existen varias herramientas para medir la comorbilidad en los pacientes con CCC, cada una con sus ventajas e inconvenientes, y hasta la fecha ningún índice de comorbilidad se ha mostrado superior al resto para predecir su supervivencia. Por tanto, tal como recomiendan algunos autores, la escala elegida para cada estudio tendrá que ser acorde con la pregunta de investigación, la población que nos

dispongamos a analizar y como obtengamos los datos, recomendándose si el estudio se centra en una localización específica de cáncer, usar un índice desarrollado para esa neoplasia en concreto (Sarfati, 2012; Böje, 2014).

## **12. TRATAMIENTO DEL CCC**

En la elección del tratamiento de un paciente con CCC deben valorarse varios factores fundamentales como la localización del tumor, la accesibilidad quirúrgica y los resultados funcionales y la morbilidad asociada a cada tratamiento. Es por ello que en las decisiones de diagnóstico y tratamiento de los pacientes con CCC es fundamental la participación de un comité multidisciplinar donde todas las especialidades que participan en el tratamiento de estos tumores estén presentes (Medina et al, 2010).

En los estadios precoces (I y II) se utilizará un solo arma terapéutica, cirugía o radioterapia. En los estadios localmente avanzados (III y IV (A y B)) se usarán terapias combinadas.

### **12.1. TRATAMIENTO DE ESTADIOS LOCORREGIONALMENTE AVANZADOS (ESTADIOS III Y IV (A Y B))**

Los estadios III y IV (A y B) o localmente avanzados están asociados a altas tasas de recidiva local y a distancia con SG a 5 años de un 40%, por lo que su manejo requiere de estrategias con modalidades combinadas con cirugía, RT y/o QT.

Estas modalidades incluyen, desde la cirugía radical con RT o RTQT adyuvantes, la RT combinada con tratamientos sistémicos (QT o inhibidores de EGFR), o la QT de inducción seguida de cirugía, RT radical o RT concomitante a tratamientos sistémicos.

Debido a que varias especialidades médicas están implicadas en el tratamiento de un mismo paciente, la elección de la estrategia adecuada pasa por un enfoque multidisciplinar. En función de la localización, la reseccabilidad o no del tumor, las consecuencias funcionales que impliquen los tratamientos y las preferencias del paciente, se discutirá el enfoque óptimo de forma individualizada.

### 12.1.1. Tratamiento del CCC localmente avanzado resecable

En términos generales, en los tumores resecables de cavidad oral, se prefiere la cirugía, siempre que sea posible, por la capacidad de resección y reconstrucción simultánea con aceptables resultados funcionales, seguido de RT o RTQT adyuvantes en caso de factores de riesgo de recurrencia (invasión de márgenes o afectación ganglionar extracapsular). En los tumores localizados en orofaringe, hipofaringe y laringe se suelen elegir estrategias con conservación de la función, siendo la RTQT radical el tratamiento estándar en la preservación de órganos de los tumores localmente avanzados resecables. La cirugía robótica transoral se ofrece como una alternativa en la estrategia de conservación de la función de órganos en pacientes seleccionados (Kofler et al, 2014).

#### a) RTQT concomitante en CCC localmente avanzado resecable

La RTQT concomitante en el CCC localmente avanzado con estrategia de preservación de órgano ha demostrado aumentar significativamente la preservación de órgano, la SG y la SLP en comparación con la RT exclusiva, aunque a expensas de un aumento de la toxicidad. Así, Adelstein y colaboradores demostraron que el esquema de RTQT concomitante ofrecía significativamente mayores tasas de preservación de órgano al compararlo con la RT exclusiva (43% frente al 34%) (Adelstein et al, 2000).

En lo que respecta al cáncer de laringe resecable, el estudio RTOG 91-11 comparó tres brazos de tratamiento: RT exclusiva, QT de inducción seguida de RT y RTQT concomitante. El esquema de RT concomitante con cisplatino los días 1,22 y 43, obtuvo mayor control local y una tasa de preservación de órgano significativamente superior al resto de esquemas (70% vs 75% vs 88%, respectivamente), aunque con tasas de toxicidad casi dos veces superior a los otros dos tratamientos, en forma de mucositis severa (Forastiere et al, 2003). No se objetivaron diferencias en la SG entre los tres brazos. Sin embargo, los resultados actualizados del 2013 mostraron diferencias en SG con tendencia a la significación estadística a favor del brazo de QT de inducción, relacionada con una mayor incidencia de muertes no tumorales en el brazo de RTQT concomitante frente a QT de inducción seguido de RT (30.8% vs 20.8%). Se especula con que este aumento en las muertes no tumorales se pueda relacionar con

las comorbilidades derivadas del tabaco y el alcohol, lo que sugiere la posibilidad de la contribución de una mayor toxicidad tardía (Forastiere et al, 2013).

A raíz de estos estudios, la RTQT concomitante se considera el tratamiento estándar del CCC localmente avanzado con estrategia de preservación de órgano en EEUU, y la QT de inducción seguida de RT en parte de Europa.

#### **b) QT de inducción en CCC localmente avanzado resecable**

En el cáncer de laringe, la QT de inducción seguida de RT ha demostrado en ensayos aleatorios tasas de preservación de órgano superiores al 60% con SG similares a la laringectomía total seguido de RT adyuvante (Lefebvre et al, 2004; The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, 1991).

En los últimos años se ha estudiado la eficacia de la QT de inducción con taxanos asociados a platino y 5-FU en el cáncer de laringe e hipofaringe. Estudios randomizados han objetivado incrementos significativos en la tasa de preservación laríngea con esquema TPF frente a PF (73% vs 63%) sin impacto en la supervivencia (Calais et al, 2006).

### **12.1.2. Tratamiento del CCC localmente avanzado irresecable**

#### **a) RTQT concomitante en CCC localmente avanzados irresecable**

El metaanálisis MACH (meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer) demostró una reducción de la mortalidad a 5 años del 8% con la RTQT concomitante comparado con la RT exclusiva, a expensas de una disminución de las muertes relacionadas con el cáncer. Cuando se redujo el análisis a los pacientes tratados con Cisplatino, el beneficio absoluto se elevó al 11%. No se observó en cambio ningún beneficio en los mayores de 70 años (Pignon et al, 2009).

El régimen de RTQT concomitante considerado estándar en tumores localmente avanzados irresecables es también Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 22 y 43 de RT. Esto se debe a los resultados del estudio del grupo ECOG/SWOG que comparó en tumores de todas las localizaciones de CC, Cisplatino en combinación con RT, frente al esquema PF de Al-Sarraf con RT concomitante y frente a RT sola, obteniéndose un aumento de SG respecto a RT sola con un aumento de la toxicidad (SG a 3 años del 37%, 27% y 23%, respectivamente) (Adelstein et al, 2003).

Basándonos en los ensayos y metaanálisis comentados, la RTQT concomitante se considera el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con CCC localmente avanzado irresecable.

#### **b) QT de inducción en CCC localmente avanzados irresecable**

La utilización de QT de inducción se basa en las ventajas teóricas tales como la reducción de las micrometástasis a distancia, el aumento de la conservación de órganos y el hecho de que la respuesta a la QT puede predecir la respuesta a la RT (Giralt et al, 2008).

Aunque en el metaanálisis de Pignon el beneficio de la QT de inducción fue inferior a RTQT concurrente (Pignon et al, 2009), la aparición de nuevas combinaciones de QT basadas en taxanos han vuelto a suscitar el interés por la QT de inducción. El ensayo del grupo TAX 323 en tumores localmente avanzados irresecables reveló un aumento significativo en SLP y SG de la triple terapia de inducción con DPF frente a PF neoadyuvante, seguido de RT exclusiva (SLP 8.2 vs 11 meses,  $p=0.007$  y SG 14.5 vs 18.8 meses,  $p=0.02$ ) con una tasa de muerte tóxica en el esquema con TPF del 2.3% (Vermorken et al, 2007). Del mismo modo, los resultados del grupo TAX 324, comparando TPF de inducción o PF seguido de RTQT concomitante (carboplatino semanal y RT estándar (70-74 Gy a 2 Gy/fracción)), demostraron también una superioridad del triplete frente al esquema Al Sarraf (PF) con un aumento de la SG y el control locorregional, en el grupo tratado con DPF (Posner et al, 2007).

A raíz de estos estudios, distintos ensayos han estudiado si la QT de inducción seguido de RTQT concomitante ofrece un beneficio significativo respecto a la RTQT exclusiva. En un ensayo del Grupo Cooperativo Español (TTCC) sobre tumores irresecables, comparando QT de inducción con TPF o PF seguido de RTQT concomitante frente a RTQT, no se encontraron diferencias significativas en SG entre los 3 brazos de tratamiento (Hitt et al, 2014). Tampoco los ensayos fase 3 PARADIGM y DECIDE encontraron beneficios significativos en SG en el grupo de QT de inducción seguido de RTQT frente a RTQT exclusiva, aunque ambos estudios fueron interrumpidos prematuramente por falta de reclutamiento. En el caso del estudio PARADIGM se objetivó una mayor toxicidad en el grupo de QT de inducción seguido de RTQT, con mayor tasa de neutropenia febril (Haddad et al, 2013).

El estudio DECIDE reveló una mejoría no significativa de la SG ( $p=0.19$ ) en el subgrupo de pacientes con estadio N2c-N3 (Cohen et al, 2014).

Debido a los resultados contradictorios entre los ensayos publicados y a las mayores tasas de toxicidad de los esquemas de QT neoadyuvante seguida de RTQT concomitante, se considera aún controvertido su papel, siendo necesarios nuevos estudios para llegar a conclusiones definitivas. Mientras tanto, el empleo de la QT neoadyuvante seguida de RTQT concomitante se reserva para aquellos pacientes sanos, con tumores muy avanzados con estadio tumoral o ganglionar tipo bulky (Marur et al, 2016).

### **12.1.3. Radioterapia combinada con terapias biológicas**

El uso de terapias frente al Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) ha supuesto también una innovación en la terapia de los CCC. Este receptor está sobreexpresado en el 90% de los CCC y se ha demostrado su asociación a control local y supervivencias inferiores (Ang et al, 2002; Chang et al, 2008).

El Cetuximab es un anticuerpo monoclonal contra el EGFR que potencia los efectos citotóxicos de la RT de manera sinérgica.

Bonner y sus colaboradores publicaron un ensayo fase 3 en pacientes con CCC localmente avanzado (orofaríngea, laríngea e hipofaríngea), demostrando que el cetuximab concomitante con RT aplicada con distintos fraccionamientos de RT fue superior respecto a la RT sola en cuanto al control locorregional (mediana 2 vs 15 meses,  $p= 0.005$ ) y la SG (mediana 49 vs 29 meses,  $p= 0.03$ ). Los pacientes fueron tratados con Cetuximab semanal a dosis de 400 mg /m<sup>2</sup> una semana antes del comienzo de RT seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> semanal durante la RT. Estos beneficios se consiguieron sin incrementar la toxicidad provocada por la RT, con la excepción de las reacciones infusionales y el rash acneiforme (Bonner et al, 2006).

La actualización de este estudio en 2010, demostró que este esquema mejoró en un 10% la SG a 5 años en comparación con la RT sola. Un análisis por subgrupos mostró que el beneficio en SG al añadir cetuximab a la RT no se mantenía en los mayores de 65 años y con un IK de 60-80, si bien los autores prevenían que esto había que

analizarlo con precaución al no haber sido el estudio diseñado para tal análisis (Bonner et al, 2010).

Un ensayo fase II comparó cetuximab más RT frente a cisplatino semanal más RT concomitantes, asociando al uso de cetuximab a una mayor toxicidad cutánea aguda y muertes por tratamiento (aunque menor toxicidad renal y hematológica), peor cumplimiento y tendencia a peores resultados de supervivencia (en el subgrupo de pacientes con tumores orofaríngeos y de cavidad oral) (Magrini et al, 2016).

En la actualidad, están en marcha estudios fases 3 que comparan ambos esquemas.

Otros anticuerpos frente a EGFR han sido evaluados, como el panitumumab, que fue comparado en un ensayo fase 2, con RT concomitante frente a RTQT con cisplatino trisemanal, obteniéndose peor control locorregional en el grupo de panitumumab, mayores tasas de mucositis aguda y disfagia, frente a la RTQT concomitante (Giralt et al, 2015).

Actualmente, el cetuximab con RT combinada es reservada para los pacientes que no pueden recibir cisplatino por la nefrotoxicidad, ototoxicidad o neuropatía que ésta produce, por peor estado basal o en pacientes mayores y frágiles (Marur et al, 2016).

## **13. MODALIDADES DE RADIOTERAPIA (RTC-3D VS IMRT)**

### **13.1. INTRODUCCIÓN**

La RT es el tratamiento de elección de la mayoría de CCC localmente avanzado.

Las innovaciones tecnológicas desde la década de 1950 a la actualidad han permitido mejorar la práctica diaria de la RT gracias a los avances en su administración y con ello en los resultados de los tratamientos.

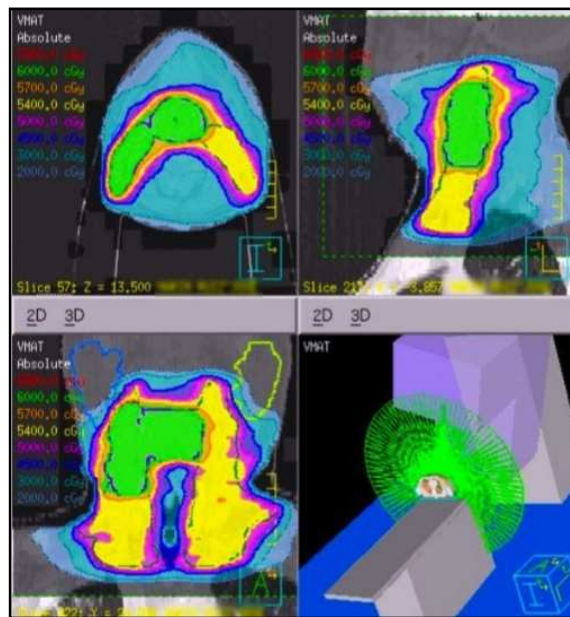
Medidas como la incorporación de los aceleradores lineales, el uso del TC para contornear los volúmenes, los sistemas de planificación avanzados, los colimadores multiláminas para conseguir volúmenes más conformados al tumor y las imágenes portales para verificar la posición correcta del paciente, son algunos ejemplos de cómo la evolución tecnológica ha permitido emplear dosis altas de irradiación disminuyendo la dosis sobre los órganos de riesgo (Grégoire et al, 2007).



La transición de la planificación del tratamiento en 2 dimensiones convencional hacia la 3D supuso un avance fundamental en la radioterapia. La RT conformada 3D (RTC-3D) se basa en el almacenamiento de la información anatómica tridimensional procedente de un TC para realizar así el diseño de estos tratamientos. Esta técnica permite el uso de varios campos con variaciones en el peso, el empleo de cuñas y bloques y de colimadores multiláminas, consiguiéndose con todo ello una mejor cobertura del tumor y una reducción de la exposición de estructuras críticas (García et al, 2011). Actualmente la RTC-3D representa el estándar mínimo para el empleo de RT en CCC.

A mediados de los años 90 aparecieron los primeros sistemas de modulación de la intensidad, que utiliza haces de radiación con intensidad no uniforme consiguiendo así un ajuste de la dosis a la forma tridimensional del volumen tumoral. La modulación de la intensidad se consigue mediante la conformación del colimador multiláminas en distintos segmentos en cada campo de radioterapia, consiguiendo así una fluencia diferente.

En la IMRT, el alto volumen de dosis que se adapta a la configuración tridimensional del tumor junto con la capacidad de proteger a los tejidos normales adyacentes permite la opción de escalada o aumento de dosis tumoral, siendo el CCC una localización idónea para el empleo de esta tecnología. Así, mediante la IMRT se pueden entregar altas dosis ajustadas con un gradiente de dosis elevado al volumen tumoral y preservar estructuras sanas mediante la modulación de la fluencia de la radiación. Uno de los inconvenientes de la IMRT es el aumento de bajas dosis de radiación fuera del volumen tratado, lo que se estima que podría aumentar la incidencia de segundos tumores del 1 a 1.75% (Hall et al, 2003) (Figura 7).

**Figura 7: Tratamiento con VMAT en paciente con CCC**

NOTA: Distribuciones de isodosis de un caso planificado con VMAT

Fuente: utilizado con permiso. Gómez-Millán J, Jerez I, Perez A, et al. Potential advantages of volumetric arc therapy in head and neck cancer. Head Neck 2015; 37(6): 909-914.

En resumen, la IMRT es una de las estrategias que han surgido en los últimos años para aumentar el índice terapéutico en el CCC, al conseguir irradiar de la forma más homogénea posible el volumen tumoral limitando al máximo la irradiación de los órganos de riesgo implicados.

Hasta el momento, no hay estudios prospectivos randomizados que demuestren mayor eficacia de la IMRT respecto a la RT-3DC, en términos de Control Local, sí de estudios retrospectivos.

Así, un estudio retrospectivo analizó a 3172 pacientes con CCC, tratados con RT radical o adyuvante, con o sin QT neoadyuvante. Tras una mediana de seguimiento de 40 meses, los pacientes tratados con IMRT mejoraron la SCE de forma significativa respecto a los que no recibieron este tratamiento, con un HR de 0.72 (IC 95% 0.59-0.90) en el grupo de IMRT. No hubo diferencias en SG. Una de las limitaciones del estudio, es que estaba realizado con pacientes procedentes de la base de datos Medicare que presentan más de 65 años (Beadle et al, 2014).

Por tanto, aún se necesitan estudios de alta calidad para determinar la eficacia comparativa de IMRT respecto a RT-3DC.

### 13.2. VENTAJAS EN TOXICIDAD CON IMRT

La xerostomía es una complicación frecuente durante y después del tratamiento con RT en el CCC debido a la lesión radio-inducida en las glándulas salivares que dependerá tanto de la dosis total de radiación como del volumen de tejido irradiado (Wang et al, 2016). Un creciente número de ensayos clínicos prospectivos en los últimos 15 años han demostrado que la IMRT ahorradora de parótidas puede reducir la xerostomía a largo plazo sin poner en riesgo el control loco-regional para el cáncer nasofaríngeo y orofaríngeo (Wolden et al, 2006; Lin et al, 2009; Eisbruch et al, 2010; Braam et al, 2006).

El beneficio en la reducción de la xerostomía mediante IMRT frente a RTC-3D se demostró por primera vez en el estudio aleatorizado PARSPORT. Se estudiaron 94 pacientes con CCC estadios III y IV en su mayoría, tratados con RT radical o adyuvante, el 40% de ellos con QT neoadyuvante previa. La IMRT mostro una disminución significativa de xerostomía grado 2 o mayor a los 12 y 24 meses del tratamiento (83% frente a 29%) con una reducción absoluta de xerostomía del 54% ( $p < 0.0001$ ), una mejora del flujo salival y una mejoría en la calidad de vida (Nutting et al, 2011). Estos hallazgos fueron posteriormente confirmados por otro estudio randomizado (Gupta et al, 2012).

La disminución de toxicidad aguda no se ha estudiado con estudios prospectivos, si bien Lambrecht colaboradores encontraron en un estudio retrospectivo menores tasas de mucositis aguda grado 3 o mayor en pacientes tratados con IMRT respecto a RTC-3D (32% vs. 44%,  $p = 0.03$ ) (Lambrecht et al, 2013).

En lo que respecta a la disfagia crónica, un ensayo prospectivo con IMRT, limitando la dosis sobre los músculos constrictores objetivó tasas de aspiración y dependencia de SNG a los 12 meses de tratamiento inferiores a las publicadas con tratamientos RTC-3D, sin impacto negativo sobre el control locoregional (Feng et al, 2010).

Por último, otros estudios no han encontrado diferencias al comparar RTC-3D con IMRT con respecto a otras toxicidades como la osteoradionecrosis (Maesschalck et al, 2016).

### 13.3. FRACCIONAMIENTOS EN RADIOTERAPIA

El tratamiento convencional con RT radical consiste en la administración de fracciones de 1.8 Gy a 2 Gy al día, hasta completar una dosis prescrita de 70 Gy. Este fraccionamiento surgió a partir de estudios que demostraron que el dividir la dosis total empleada en fracciones pequeñas permite a las células del tejido sano reparar las lesiones subletales (Withers, 1985).

#### 13.3.1. Fraccionamientos alterados

Los fraccionamientos alterados surgieron al aplicar los principios radiobiológicos extraídos de estudios preclínicos mediante los conceptos de aplicar fracciones menores a las convencionales para favorecer la reparación del tejido sano (hiperfraccionamiento), así como de la aplicación del tratamiento en menor tiempo total para limitar el efecto negativo de la repoblación tumoral (fraccionamiento acelerado).

1. **Hiperfraccionamiento con escalada de dosis:** emplea dosis de 1.15-1.2 Gy por fracción, aplicando dos fracciones al día con un intervalo mínimo de 6 horas para favorecer la reparación tisular. La ventaja en reparación con estas fracciones permite aumentar la dosis hasta 74-80 Gy sin aumentar la toxicidad tardía (Contreras et al, 2008; Bernier et al, 2003). Con objeto de no aumentar el tiempo de tratamiento y favorecer la proliferación tumoral, se aplican normalmente dos fracciones al día separadas al menos por 6 horas.

El metaanálisis MARCH publicado en 2006 demostró que el hiperfraccionamiento obtiene un beneficio del 8% en SG a 5 años respecto al fraccionamiento convencional, en relación a un aumento del control locoregional (Bourhis et al, 2006).

2. **Fraccionamiento moderadamente acelerado:** disminuye el tiempo de tratamiento en 1 semana mediante la aplicación de diferentes estrategias, tales como la aplicación de 6 fracciones por semana (Mortensen et al, 2012), técnica de boost concomitante, y técnica de boost concurrente.

El ensayo randomizado RTOG 90-03 comparó el fraccionamiento estándar con hiperfraccionamiento (81.6 Gy a 1.2 Gy/fracción, 2 veces al día, 5 días en semana),

técnica de boost concomitante (72 Gy a 1.8 Gy/fracción, 5 días en semana y 1.5 Gy/fracción con una segunda sesión al día los últimos 12 días del tratamiento, sobre el volumen tumoral y ganglionar patológico), y fraccionamiento acelerado con interrupción de dos semanas. Los esquemas de hiperfraccionamiento y el fraccionamiento acelerado con boost concomitante obtuvieron mayor control locorregional y una tendencia hacia la mejora de la SLE, que el resto de fraccionamientos (Fu et al, 2000). En el año 2014 fueron publicados los resultados finales de este ensayo. Se encontró un aumento del control locorregional en el esquema hiperfraccionado, para los pacientes censurados a 5 años (HR 0.79,  $p= 0.05$ ) y una tendencia no significativa a la reducción del fallo locorregional con los esquemas hiperfraccionados y boost concomitante (HR 0.81,  $p= 0.08$ ) (Beitler et al, 2014).

El metaanálisis publicado en 2006 mostró que los fraccionamientos moderadamente acelerados aumentan la SG a 5 años un 2%, respecto al fraccionamiento convencional, gracias a un mayor control local (Bourhis et al, 2006).

La IMRT ha permitido desarrollar esquemas de boost simultáneo integrado (BSI), permitiendo irradiar el tumor macroscópico con fracciones superiores al fraccionamiento convencional, y las áreas profilácticas con una fracción menor de una manera simultánea.

Estos esquemas han sido utilizados en numerosos estudios de IMRT, siendo estudiados inicialmente en el cáncer nasofaríngeo mediante el desarrollo de los ensayos RTOG 0225 y RTOG 0615, donde emplearon un fraccionamiento de 70 Gy a 2.12 Gy/fracción en 33 sesiones. En 2012 se publicaron los últimos resultados con este fraccionamiento consiguiéndose una toxicidad favorable con altas tasas de control locorregional (Lee et al, 2012).

Es necesario señalar que los fraccionamientos alterados y en especial el hiperfraccionamiento, se han asociado a un incremento de los efectos agudos y de forma variable, según los estudios analizados, también de los efectos tardíos. Así, en el reporte final del ensayo RTOG 90-03 se reportó una tasa de dependencia a la SNG al año del tratamiento significativamente superior al fraccionamiento convencional. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas tras 5 años de la finalización de la

RT y tampoco se encontraron diferencias en la incidencia de toxicidades severas a 5 años (Beitler et al, 2014).

### **13.3.2. Fraccionamientos alterados en combinación con QT**

La administración de QT concurrente a la RT hiperfraccionada ha mostrado en algunos estudios resultados superiores frente a RT hiperfraccionada exclusiva, mejorando significativamente el control locorregional (70% vs 44%) junto con una tendencia al aumento de SG (55% vs 34%,  $p=0.07$ ) (Brizel et al, 1998).

Asimismo, otros estudios han mostrado beneficios al combinar QT con esquemas acelerados. Encontramos dos metaanálisis que mostraron beneficio de los fraccionamientos alterados con QT. Así, en uno de ellos se observó tras analizar los estudios de fraccionamientos alterados con QT, un beneficio de SG de 12 meses ( $p<0.001$ ) al añadir QT al tratamiento radioterápico, tanto en fraccionamientos convencionales como alterados (Budach et al, 2006). Un segundo metaanálisis del 2011 confirmó estos mismos resultados (Blanchard et al, 2011).

Se han realizado distintos estudios randomizados que comparan técnicas de RT acelerada con o sin QT. De esta forma, Staar y sus colaboradores randomizaron pacientes con cáncer de orofaringe e hipofaringe localmente avanzados a recibir o no cisplatino con RT con boost concomitante a 69.9 Gy (1.8 Gy/fracción, 5 días en semana añadiendo una fracción extra de 1.5 Gy los últimos 13 días del tratamiento sobre el volumen patológico). Los pacientes tratados con RTQT mostraron un beneficio del control locorregional al año (60% vs 40%,  $p=0.01$ ) en los pacientes con cáncer de orofaringe, aunque este beneficio no fue significativo en el cáncer de hipofaringe ( $p=0.84$ ) (Staar et al, 2001).

El RTOG 0129 comparó el fraccionamiento convencional concomitante con cisplatino frente al boost concomitante hasta 72 Gy combinado con el mismo agente quimioterápico. Sin embargo, estos autores no encontraron diferencias en la SG, SLP ni en fracaso locorregional o a distancia entre ambos esquemas (Nguyen-Tan et al, 2014).

Estos mismos resultados se confirmaron en el estudio GORTEC 99-02 Bourhis et al, 2012).

En nuestro medio, un ensayo fase II publicado por Medina y colaboradores evaluó el esquema de cisplatino semanal concurrente con boost concomitante hasta 72 Gy, obteniendo una SG a 4 años estimada del 41%, con una toxicidad aceptable (Medina et al, 2006).

Otros esquemas de fraccionamientos alterados han sido usados con QT concomitante en CCC localmente avanzado. Así, Shanger y sus colaboradores usaron un esquema de hipofraccionamiento acelerado a dosis de 55 Gy en 20 fracciones a 2.75 Gy / sesión sobre el volumen tumoral y los ganglios patológicos y una dosis de 41.25 Gy en 15 fracciones en las áreas ganglionares profilácticas. Este esquema era equivalente en dosis radiobiológica con el fraccionamiento convencional. La RT se combinó con QT con metotrexate o carboplatino concomitantes. Presentaron una SG a 2 años, control local y SLP de 67.6%, 72% y 64.1%, respectivamente (Shanger et al, 2007).

En cuanto a la toxicidad de los fraccionamientos alterados en combinación con QT, los efectos agudos de esta combinación son superiores respecto a la del fraccionamiento convencional con QT concomitante o al de de los fraccionamientos alterados sin añadir QT. La toxicidad crónica, aunque superior, se ha mantenido dentro de límites tolerables (Budach et al, 2006).

#### **\* Boost simultáneo integrado con IMRT**

La técnica de boost simultáneo integrado junto con quimioterapia se ha investigado en diferentes estudios. Lee y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo de 31 pacientes con estadios III y IV no metastásicos, tratados con QT concomitante con IMRT con BSI prescribiendo una dosis de 69.9 Gy a 2.12 Gy/sesión sobre el volumen tumoral y de forma simultánea 59.4 Gy a 1.8 Gy/fracción sobre el volumen de la enfermedad subclínica de alto riesgo (por ejemplo el traqueostoma) y 54 Gy a 1.63 Gy/fracción sobre las cadenas electivas ganglionares, completando el tratamiento en 6.6 semanas. Reportaron tasas de SG y SLRL a 2 años del 63% y 86% respectivamente,

con toxicidades aceptables con tasas de pacientes dependientes de gastrostomía a 2 años del 15% (Lee et al, 2007).

Por otra parte, ya hemos comentado el estudio PARSPORT donde se demostró el beneficio de la IMRT en la xerostomía crónica. En este estudio se estudiaron pacientes con CCC localmente avanzados mayoritariamente, tratados con RT radical o adyuvante, a veces acompañados de QT de inducción. En los pacientes tratados de forma radical se utilizaron dosis de 65 Gy en 30 fracciones de 2.17 Gy/sesión, administradas de lunes a viernes sobre el tumor y los ganglios afectos. Los ganglios electivos se trataron, en el caso de RTC-3D con 50 Gy a 2 Gy/fracción, y en el caso de IMRT con 54 Gy a 1.8 Gy/fracción.

## **14. TOXICIDAD DE RT COMBINADA CON TRATAMIENTO SISTÉMICO**

### **14.1. DEFINICIÓN DE TOXICIDAD**

El objetivo de la radioterapia, tratamiento de elección del CCC localmente avanzado, es inducir el mayor control tumoral mediante el daño sobre las células cancerosas originando el menor daño posible a los tejidos sanos que circundan al tumor. Sin embargo, la irradiación en el área de cabeza y cuello se asocia a toxicidad aguda frecuente y tardía en algunos casos. Esta toxicidad aumenta al emplear QT asociada a la RT.

Se define toxicidad como cualquier cambio temporal o permanente en los tejidos normales y/o los síntomas relacionados con el tratamiento del cáncer. Esta definición incluye los efectos de todas las modalidades de tratamiento, incluyendo la cirugía (Trotti, 2000).

### **14.2. TOXICIDAD AGUDA**

La toxicidad aguda del tratamiento con RT se definió como las alteraciones ocurridas durante el tratamiento y antes de los 90 días de finalizado el mismo (Cox et al, 1995).



Esta definición fue establecida por la RTOG y el NCI y reflejaba las observaciones del fraccionamiento convencional que se completaban en 40-50 días; teniéndose en cuenta que los epitelios de superficie se recuperaban de los efectos de la RT unos 20-40 días más tarde, se consideró que aproximadamente 90 días era el límite para aparición de toxicidad tardía. Si bien es verdad que con los esquemas de RTQT y los fraccionamientos alterados la toxicidad aguda podría prolongarse más allá de este periodo (Trotti, 2000).

Los efectos agudos de la RT se consideran la manifestación de la acción del agente citotóxico sobre los tejidos de proliferación rápida. Las toxicidades agudas más frecuentes de la RT hay que destacar la epitelitis, mucositis, faringo-esofagitis y la xerostomía, todas ellas se han encontrado aumentadas en frecuencia y gravedad en tratamientos de intensificación como la RTQT concomitante o los fraccionamientos acelerados de RT (Palazzi et al, 2008).

La mucositis es el efecto secundario más limitante de la dosis, tanto en RT como en QT (Trotti et al, 2003).

Los tratamientos combinados con QT se asocian a un aumento de la toxicidad aguda y crónica. En un ensayo fase III comparando RT estándar con dos esquemas de RTQT concurrente se encontraron toxicidad grado 3 o mayor en el 52% de los pacientes tratados con RT en comparación con el 89% y 77% en los otros dos grupos que utilizaron RTQT concomitante (Adelstein et al, 2003).

Entre las toxicidades agudas más frecuentes del tratamiento RTQT concomitante y con QT de inducción destacan la mucositis oral, faringo-esofagitis y xerostomía, todas ellas interfieren en la ingesta de alimentos y líquidos por el paciente obligando a un apoyo nutricional, a veces por vía oral, y en ocasiones por sonda naso-gástrica o mediante nutrición parenteral (Bressan et al, 2016; Rabinovitch, 2006).

El uso de QT de inducción se ha asociado también a aumento de toxicidad aguda.

En el ensayo TAX 324, la administración de QT neodyuvante con TPF ó PF se asoció a mucositis, náuseas, esofagitis y anorexia en un 21%, 14%, 13% y 12%, respectivamente, además de una alta frecuencia de mielosupresión severa, con neutropenia grado 3 o 4, neutropenia febril e infección neutropénica en el 83%, 12% y 12% respectivamente. Estos efectos secundarios provocaron un retraso en el

tratamiento RTQT en el 29% de los pacientes, menos frecuentes en el brazo con TPF (Posner et al, 2007). Se aconseja por tanto con este esquema, el uso de profilaxis antibiótica o de factor de crecimiento estimulante de colonias.

En cuanto a la toxicidad de los inhibidores de EGFR, hay que destacar entre los más frecuentes: rash cutáneo, erupciones acneiformes y trastornos ungueales, diarrea, astenia y anorexia. Las reacciones de hipersensibilidad graves con broncoespasmo, estridor, urticaria e hipotensión, se han registrado en un 3% de los casos siendo necesaria la interrupción del tratamiento (Chung et al, 2008).

En un ensayo aleatorio donde se comparaba RT radical con la combinación de RT con Cetuximab, los pacientes que recibieron el inhibidor de EGFR presentaron un aumento significativo de la toxicidad cutánea grado 3 y 4 pero no presentaron aumento de la incidencia de mucositis ni esofagitis, respecto al grupo de RT exclusiva (Bonner et al, 2006).

### **14.3. TOXICIDAD CRÓNICA**

La toxicidad tardía o crónica es aquella que aparece a partir de los 90 días de finalizar el tratamiento, ya sea meses o años después tras el tratamiento con radiaciones (Cox et al, 1995). Se producen principalmente por la acción de la irradiación en el tejido vascular de pequeño y mediano tamaño.

La mayoría de los efectos tardíos en el CCC se desarrollan dentro de los primeros 3 años de tratamiento aunque algunos aparecen después, por lo que para apreciar plenamente el impacto del tratamiento a largo plazo los pacientes deben ser seguidos por lo menos 5 años (Trotti et al, 2000).

Entre los efectos crónicos de la RT en el CCC pueden aparecer: fibrosis del tejido subcutáneo, atrofia de la piel, mucositis o xerostomía crónicas, laringitis, esofagitis, radionecrosis ósea o de tejidos blandos, caídas de piezas dentales y disgeusia o alteraciones del gusto (Vissink et al, 2003).

El fraccionamiento alterado, a pesar de que provoca efectos adversos agudos más graves que el convencional, origina una toxicidad crónica que permanece dentro de límites tolerables (Grau et al, 2003), demostrándose en estudios prospectivos una tasa de disfagia crónica similar (Mortensen et al, 2012).

Uno de los efectos secundarios más importantes que puede originar es la disfagia. Los problemas deglutorios pueden desembocar en broncoaspiraciones con un aumento de la incidencia de neumonías del 5,3% en el primer año después de RT, que a veces originan la muerte del paciente (Mortensen et al, 2013).

Uno de los problemas que encontramos a la hora de analizar la toxicidad crónica por RTQT es que hay pocos estudios que reporten las toxicidades tardías entre sus resultados (Machtay et al, 2008). En un ensayo aleatorio en cáncer de orofaringe comparando RT sola vs RTQT concomitante, no se encontraron diferencias significativas en toxicidad tardía severa entre ambos brazos (Denis et al, 2004). Sin embargo, en otro ensayo que comparó la RT acelerada-hiperfraccionada sola con el mismo esquema de RT combinada con QT, se informó que en los pacientes tratados con RT-QT concomitante un 51% de los supervivientes por más de 2 años, fueron dependientes de SNG; si bien, con un seguimiento más prolongado esta alta tasa se redujo y no fue peor que la reportada por RT acelerada sola (Semaru et al, 2006).

Un metaanálisis de 3 ensayos de RTQT concomitantes encontró que la disfunción faringo-laríngea y el uso de SNG 2 años después del tratamiento fueron toxicidades tardías comunes, con una prevalencia del 27% y 10% de los pacientes evaluables (Machtay et al, 2008).

Todos estos datos sugieren que la RTQT ha alcanzado límites de toxicidad aceptables a largo plazo pero que una selección cuidadosa de los pacientes debe realizarse, sin olvidar por supuesto que en última instancia el mayor objetivo es la curación y la supervivencia (Machtay et al 2008).

Investigaciones futuras que pueden ayudar a controlar la toxicidad que originan estos tratamientos en los pacientes con CCC disminuyendo así el índice terapéutico, pueden ser la creación de herramientas que ayuden a identificar a los pacientes más vulnerables a los tratamientos intensivos y los avances en las técnicas de RT como la IMRT que intente disminuir la dosis a órganos de riesgo o la IGRT que ayude a administrar de forma más precisa la radiación.

#### 14.4. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE TOXICIDAD EN CCC

El National Cancer Institute (NCI) de EEUU creó en 1983 los criterios comunes de toxicidad para evaluar los efectos secundarios de la QT, conocidos como CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), que fueron revisados en 1997 para incorporar toxicidades de todos los tratamientos, incluidos RT y cirugía, mediante la escala CTCAE versión 2.0.

Por otro lado, los grupos de trabajo de RTOG y EORTC (European organization for Research on Treatment on Cancer) fueron los primeros en desarrollar una clasificación de toxicidad crónica originada por la radiación desarrollando una Escala de Morbilidad Tardía. Estas escalas gradúan de 0 a 5 la severidad de la toxicidad, donde 0 significa ausencia de efectos a la RT y 5 implica la muerte tóxica del paciente. Los niveles 1 a 4 representan la posibilidad de padecerlos como una probabilidad acumulativa, similar a los datos de control tumoral y supervivencia (Cox et al, 1995).

A continuación, hemos añadido un fragmento de la escala de toxicidad tardía de la RTOG donde se reflejan las principales toxicidades tardías que la RT origina en los pacientes con CCC (Tabla 12).

Tras una reunión de expertos se revisaron los criterios y se publicó la CTCAE versión 3.0, que englobó la toxicidad producida por la cirugía, la QT y la RT.

En 2010 se publicó la última revisión de la escala CTCAE versión 4.03 (NCI, 2010).

Estas escalas tienen como objetivo clasificar de forma estandarizada los efectos secundarios que originan los tratamientos oncológicos y han sido ampliamente utilizadas en ensayos clínicos y en la práctica clínica habitual.

En la tabla 13 se muestra un fragmento de la escala CTCAE versión 4.03, con las principales toxicidades que implicaría el tratamiento de un paciente con CCC con RT combinada con tratamiento sistémico (Tabla 13).

Tabla 12: Escala RTOG/ EORTC para Toxicidad Tardía por Radioterapia

RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme						
Órgano/ tejido	0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<b>Piel</b>	Ninguno	Atrofia leve, cambios en pigmentación, alopecia leve.	Atrofia o teleangiectasia moderada, alopecia total.	Atrofia o teleangiectasia severa.	Ulceración	MUERTE DIRECTAMENTE RELACIONADA CON LA TOXICIDAD TARDÍA
<b>Tejido subcutáneo</b>	Ninguna	Induración leve (fibrosis) y pérdida de grasa subcutánea.	Fibrosis moderada pero asintomática, contractura leve en el campo de RT (<10%).	Fibrosis severa y pérdida del tejido subcutáneo; contractura >10% en el campo de RT.	Necrosis	
<b>Mucosa</b>	Ninguna	Atrofia leve y sequedad.	Atrofia moderada y teleangiectasia.	Atrofia marcada con sequedad completa.	Ulceración	
<b>Glándulas salivares (xerostomía)</b>	Ninguna	Sequedad de boca leve, buena respuesta a la estimulación.	Sequedad de boca moderada, pobre respuesta a la estimulación.	Sequedad de boca completa, no respuesta a la estimulación.	Fibrosis	
<b>Laringe</b>	Ninguna	Disfonía, edema leve de aritenoides.	Edema moderado de aritenoides, condritis.	Edema severo de aritenoides, condritis severa.	Necrosis	
<b>Esófago</b>	Ninguna	Fibrosis leve, dificultad leve para tragar alimentos sólidos, no odinofagia.	Imposibilidad para tomar sólidos normalmente, comida semisólida, posible indicación de dilatación.	Fibrosis severa, sólo posibilidad de tomar líquidos, odinofagia, se requiere dilatación.	Necrosis, perforación o fístula	
<b>Hueso</b>	Ninguna	Asintomático. No retraso en crecimiento. Densidad ósea reducida.	Dolor moderado. Retraso en el crecimiento. Esclerosis irregular ósea.	Dolor severo. Detención completa del crecimiento óseo. Esclerosis densa ósea.	Necrosis, fractura espontánea	

Fuente: Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341-1346.

Tabla 13: Escala de toxicidad CTCAE versión 4.03

ANEMIA				
Grado 1	2	3	4	5
Hemoglobina (Hb) < límites normales-10.0 g/dL	Hb < 10.0-8.0 g/dL	Hb < 8.0 g/dL (indicada transfusión)	Consecuencias potencialmente mortales (indicada intervención urgente)	Muerte
<b>Definición:</b> Reducción en la cantidad de hemoglobina en 100 ml de sangre. Los signos y síntomas pueden incluir palidez cutánea, dificultad para respirar, palpitaciones del corazón, suave soplos sistólicos, letargo y fatiga.				
NEFROTOXICIDAD (lesión renal aguda)				
Grado 1	2	3	4	5
Aumento de los niveles de creatinina > 0.3 mg/dL; creatinina 1.5-2.0 por encima del basal	Creatinina 2-3 por encima del valor basal	Creatinina > 3 del basal o > 4 mg/dL (indicada hospitalización)	Consecuencias potencialmente mortales (indicada diálisis)	Muerte
<b>Definición:</b> Pérdida aguda de la función renal y se clasifica tradicionalmente como pre-renal (flujo sanguíneo bajo en los riñones), renales (daño renal) y post-renal. Causas (ureteral o la obstrucción del flujo urinario).				
NEUTROPENIA				
Grado 1	2	3	4	5
<Límites normales-1500/mm <sup>3</sup> ; <límites normales-1.5 x10e9/L	<1500-1000/mm <sup>3</sup> ; <1.5-1.0 x 10e9/L	<1000-500/mm <sup>3</sup> ; <1.0-0.5 x 10e9/L	<500/mm <sup>3</sup> ; <0.5 x 10e9/L	-
<b>Definición:</b> Disminución en el número de neutrófilos en una muestra de sangre.				
PLAQUETOPENIA				
Grado 1	2	3	4	5
<Límites normales-75,000/mm <sup>3</sup> ; <límites normales-75.0 x 10e9/L	<75,000-50,000/mm <sup>3</sup> ; <75.0-50.0 x 10e9/L	<50,000-25,000/mm <sup>3</sup> ; <50.0-25.0 x 10e9/L	<25,000/mm <sup>3</sup> ; <25.0 x 10e9/L	-
<b>Definición:</b> Disminución del número de plaquetas en una muestra de sangre.				
NAÚSEA				
Grado 1	2	3	4	5
Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimentarios	Disminución de la ingesta oral sin pérdida significativa de peso, deshidratación o desnutrición	Inadecuada ingesta oral calórica ó de líquidos (indicado tubo de alimentación, nutrición parenteral total (NPT) u hospitalización)	-	-
VÓMITOS				
Grado 1	2	3	4	5
1-2 episodios (separados por 5 minutos) en 24 horas	3-5 episodios (separados por 5 minutos) en 24 horas	>=6 episodios (separados por 5 minutos) en 24 horas (indicado tubo de alimentación, NPT u hospitalización)	Consecuencias potencialmente mortales (indicada intervención urgente)	Muerte

XEROSTOMÍA				
Grado 1	2	3	4	5
Sintomática (por ejemplo, saliva seca o gruesa) sin alteración significativa de la dieta; flujo de saliva sin estimular >0,2 ml/min	Síntomas moderados; alteración de ingesta oral (abundante agua, dieta limitada a purés o alimentos blandos y húmedos); flujo de saliva sin estimular 0,1 a 0,2 ml/min	Incapacidad para alimentación oral adecuada; indicada alimentación por sonda o NPT; flujo de saliva sin estimular <0,1 ml/min	-	-
<b>Definición:</b> Trastorno caracterizado por la reducción del flujo salival en la cavidad oral.				
EPITELISIS POR RADIACIÓN				
Grado 1	2	3	4	5
Eritema leve o descamación seca	Eritema moderado; descamación húmeda, principalmente en pliegues de la piel; edema moderado	Mayor descamación en otras áreas además de pliegues de la piel; hemorragia inducida por traumatismo menor o abrasión	Consecuencias potencialmente mortales; necrosis de la piel o ulceración de todo el grosor de la dermis; sangrado espontáneo del sitio involucrado (indicado injerto de piel)	Muerte
<b>Definición:</b> Hallazgo de reacción inflamatoria cutánea que ocurre como resultado de la exposición a niveles biológicamente eficaces de radiación ionizante.				
MUCOSITIS FARINGEA				
Grado 1	2	3	4	5
Solo hallazgos endoscópicos; síntomas mínimos con ingesta oral normal; dolor leve sin indicación de analgésicos	Dolor moderado (indicación de analgésicos); ingesta oral alterada; limitando actividades de la vida diaria (AVD) instrumentales	Dolor severo; incapacidad de alimentarse e hidratarse por vía oral adecuadamente; limitando AVD de autocuidado	Consecuencias potencialmente mortales (indicada intervención urgente)	Muerte
<b>Definición:</b> Trastorno caracterizado por una inflamación que involucra la membrana mucosa de la faringe.				
MUCOSITIS LARINGEA				
Grado 1	2	3	4	5
Solo hallazgos endoscópicos; discomfort leve con la ingesta normal	Discomfort moderado; alterada la ingesta oral	Dolor severo; alterada gravemente la capacidad para comer/tragar Intervención médica indicada	Consecuencias potencialmente mortales en las vías respiratorias Indicada intervención urgente, p.e. traqueotomía o intubación	Muerte
<b>Definición:</b> Trastorno caracterizado por una inflamación que involucra la membrana mucosa de la laringe.				
EDEMA LARINGEO				
Grado 1	2	3	4	5
Asintomático; solo observaciones clínicas o diagnósticas; no se indica intervención	Sintomático; indicada intervención médica (p.e. dexametasona, epinefrina, antihistamínicos)	Estridor; dificultad respiratoria; indicada hospitalización.	Consecuencias potencialmente mortales en las vías respiratorias ; intervención médica urgente, (p.e. traqueotomía o intubación)	Muerte
<b>Definición:</b> Trastorno que se caracteriza por la inflamación por acumulación excesiva de líquido en la laringe.				

ESOFAGITIS				
Grado 1	2	3	4	5
Asintomático; solo observaciones clínicas ó diagnósticas; no se indica intervención	Sintomático; alterada la capacidad para comer/tragar; indicados suplementos orales	Gravemente alterada la capacidad para comer/tragar; indicado tubo de alimentación, NPT u hospitalización.	Consecuencias potencialmente mortales (indicada intervención quirúrgica urgente)	Muerte
<b>Definición:</b> Trastorno caracterizado por la inflamación de la pared del esófago.				
RASH ACNEIFORME				
Grado 1	2	3	4	5
Pápulas y/o pústulas cubriendo <10% de superficie corporal total (SCT), que puede o no estar asociado con síntomas de prurito o sensibilidad	Pápulas y/o pústulas cubriendo 10-30% de SCT, puede o no estar asociado con prurito o sensibilidad; asociado con impacto psicosocial; limitando AVD instrumentales	Pápulas y/o pústulas cubriendo >30% de SCT, puede o no estar asociado con prurito o sensibilidad; limita las AVD de autocuidado; asociado con sobreinfección local con indicación de antibióticos orales	Pápulas y/o pústulas cubriendo cualquier % de SCT, asociado con prurito o sensibilidad y extensa sobreinfección. Antibióticos IV indicados. Consecuencias potencialmente mortales	Muerte
<b>Definición:</b> Trastorno que se caracteriza por una erupción de pápulas y pústulas, por lo general aparecen en la cara, el cuero cabelludo, la parte superior del pecho y la espalda.				
DIARREA				
Grado 1	2	3	4	5
Aumento de <4 deposiciones por día sobre el hábito intestinal basal	Aumento de 4-6 deposiciones por día sobre el hábito intestinal basal	Aumento de $\geq 7$ deposiciones por día sobre el hábito intestinal basal; incontinencia; indicada hospitalización; limitando las AVD de autocuidado	Consecuencias potencialmente mortales (indicada intervención urgente)	Muerte
<b>Definición:</b> Trastorno caracterizado por movimientos intestinales frecuentes y acuosos.				
REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD				
Grado 1	2	3	4	5
-	-	Broncoespasmo sintomático, con o sin urticaria; indicada intervención parenteral; edema/angioedema relacionada con alergia; hipotensión	Consecuencias potencialmente mortales (indicada intervención urgente)	Muerte
<b>Definición:</b> Reacción inflamatoria aguda que resulta de la liberación de histamina, causando una respuesta inmune hipersensible. Puede conducir a la muerte.				

Fuente: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03: June 14, 2010. U.S. Department of Health and Human Services. National Cancer Institute



## 15. SEGUNDOS TUMORES EN CCC

Los pacientes con CCC tienen mayor riesgo que la población general de padecer segundos tumores, estimándose su incidencia entre el 2-7% cada año y tratándose en su mayoría de cánceres del tracto aerodigestivo (Lee et al, 2013).

Una de las causas de esta alta incidencia son los factores de riesgo implicados en el desarrollo del CCC que a su vez se encuentra involucrado en el origen de los segundos tumores, como son el tabaco y el alcohol; su uso continuado y los cambios que estos producen en el epitelio aerodigestivo son los causantes de este incremento de riesgo.

Este fenómeno podría explicarse por el concepto de "cancerización del campo", que fue definido por Slaughter en 1953, tras observar que en los tumores de cavidad oral, el epitelio circundante al tumor presentaba cambios histológicos, teorizando que la exposición al carcinógeno de toda la mucosa de la anatomía de cabeza y cuello conduce a un campo ampliado de lesiones premalignas que pueden producir múltiples tumores primarios independientes (Slaughter et al, 1953).

En cambio, entre los pacientes con CCC originados por HPV, el riesgo de segundos tumores es significativamente menor (Morris et al, 2011).

Múltiples estudios han observado que el riesgo de un segundo tumor aumenta en los pacientes con CCC diagnosticados a una edad relativamente temprana y este aumento del riesgo disminuye con el aumento de la edad (Chuang et al, 2008).

Para definir un segundo tumor, Warren y Gates, describieron los siguientes criterios en 1932:

- Confirmación histológica tanto del tumor primario como del secundario.
- Los dos tumores deben estar separados por mucosa normal, que difiere entre algunos investigadores entre 1.5 y 2 cm.
- Exclusión de la posibilidad de que el segundo tumor se trate en realidad de una metástasis del tumor índice (Warren et al, 1932).

Los segundos tumores pueden aparecer sincrónica ó metacrónicamente respecto al tumor índice, es decir, diagnosticarse al mismo tiempo o con posterioridad al tumor primario. Se ha visto que los pacientes con segundos tumores metacrónicos tienen un

mejor pronóstico que aquellos con neoplasias sincrónicas, ya que en este segundo caso los pacientes han recibido ya un tratamiento previo.

En un estudio retrospectivo que analizaba la frecuencia de segundas neoplasias en CCC, se observó que el coeficiente de incidencia estandarizada (CIE) ó relación entre los casos observados de 2º tumores y los esperados en esta población, fue 2.2 en los pacientes con CCC previo, siendo la localización más frecuente cabeza y cuello (CIE = 12), seguida de esófago (CIE = 8) y de pulmón (CIE = 3.8). Por el contrario, hubo un mínimo aumento del riesgo del resto de tumores sólidos (CIE = 1.1) (Morris et al, 2011).

En cuanto a la relación entre el tratamiento recibido para el CCC primario y la incidencia de segundos tumores, los pacientes con CCC tratados con RT radical se han asociado a una menor incidencia a los 5 años de segundas neoplasias de cabeza y cuello comparados con aquellos tratados con cirugía (7.7 vs 10.5%), lo cual se piensa que podría estar en relación con el tratamiento mediante el empleo de RT de lesiones premalignas y segundos tumores ocultos en el campo de tratamiento (Rusthoven et al, 2008).

El tratamiento de las segundas neoplasias de pacientes tratados de CCC se hace más complicado cuando han recibido tratamientos previos en dicha zona con RT o RTQT a dosis radicales, siendo la mayoría de veces la cirugía la mejor opción, siempre que sea posible. La otra posibilidad en pacientes no candidatos a cirugía, sería la reirradiación en pacientes seleccionados con poca toxicidad previa al tratamiento.

La supervivencia de los pacientes con CCC con segundos tumores, va a depender en muchos casos de la localización de la segunda neoplasia. Aquellos enfermos con segundos tumores en pulmón o esófago presentan un peor pronóstico (SG estimada a 5 años del 19% y 0%, respectivamente) que los que la padecen en área de cabeza y cuello (SG a 5 años del 61%) (León et al, 2005).

Es crucial por tanto un seguimiento estrecho de los pacientes tratados de CCC, ya no solo por el riesgo de recurrencia locorregional, la cual va disminuyendo con el tiempo, sino además por el de segundas neoplasias primarias, tanto de cabeza y cuello como del tracto aero-digestivo, cuyo riesgo puede ser muy extendido en el tiempo.

De otra mano, la mejor y única prevención conocida hasta ahora para reducir la incidencia de segundos tumores en estos pacientes, son las estrategias enfocadas al

abandono del hábito tabáquico y alcohol por parte del paciente, lo cual es también parte fundamental del tratamiento y con ello de la tarea del oncólogo.

## 16. MORTALIDAD COMPETITIVA

A pesar del empleo de tratamientos más agresivos, tales como los fraccionamientos alterados combinados con QT o la quimioterapia de inducción seguida de RTQT, la mortalidad de los pacientes con CCC no ha disminuido significativamente en los últimos años, presentando los tumores avanzados tasas de SG aproximadamente un 40%.

Uno de los motivos que explican este hallazgo es que una proporción de pacientes van a fallecer por causas distintas al tumor del que han sido diagnosticados y tratados. Estas muertes se denominan muertes competitivas (MC) porque compiten por la muerte tumoral enturbiando el efecto del tratamiento sobre el tumor (Argiris et al, 2004).

Existen varios factores que se relacionan con la MC, como son:

- 1) Las **toxicidades agudas y tardías** provocadas por la intensificación de la RT mediante fraccionamientos alterados, RTQT concurrente, QT de inducción seguida de RTQT concurrente, y combinaciones de RT con inhibidores del EGFR. Estas toxicidades pueden ocasionar el fallecimiento del paciente durante el tratamiento por una complicación aguda, o tras el tratamiento por una secuela crónica (por ejemplo la disfunción faringo-laríngea).
- 2) Las **comorbilidades**, especialmente por enfermedades pulmonares, cardíacas y hepáticas. Los tratamientos pueden provocar la descompensación de estas patologías, y de igual forma pueden precipitar la aparición de nuevas enfermedades. Todas ellas pueden originar también la muerte en estos enfermos.
- 3) El aumento de la **incidencia de segundos tumores**, de especial relevancia en el CCC debido a la mayor predisposición a lesiones premalignas y malignas del epitelio aerodigestivo postulado por la "cancerización del campo" debido a la exposición a tóxicos carcinogénicos (Slaughter et al, 1953).

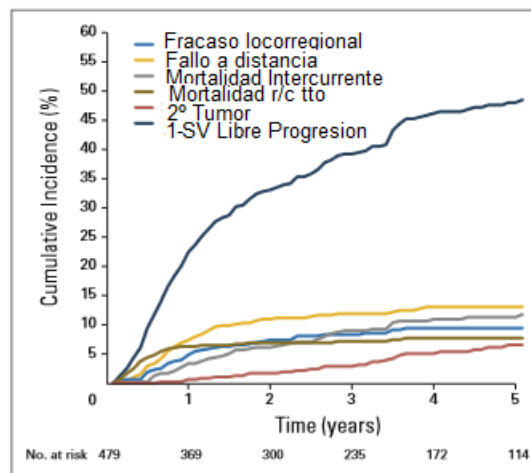
La repercusión de la MC se ha objetivado en distintos estudios. Así, en dos metaanálisis se mostró que los beneficios de la terapia a estudiar (QT y fraccionamiento alterado) se limitaba a los pacientes más jóvenes, presumiblemente por un aumento del riesgo de mortalidad por causas distintas al tumor entre los pacientes de más edad. En estos estudios, la muerte por causas competitivas se presentó en el 15% y 18% en los pacientes de menos o igual a 50 años y en el 39% a 41% entre los mayores de 70 años (Pignon et al, 2009; Bourhis et al, 2006).

### 16.1. ESTUDIOS DE MORTALIDAD COMPETITIVA

Existen en la literatura distintos estudios relevantes sobre este tema.

**Argiris** y sus colaboradores analizaron 394 pacientes con CCC localmente avanzado tratados con diferentes esquemas de RTQT concomitante, obteniendo una SG a 5 años del 46% y SLP de 65% a 5 años, lo que implicaba que existieron causas distintas de la enfermedad tumoral responsables de un porcentaje destacado de muertes. Asimismo, obtuvieron un 55% de muertes competitivas superando al número de muertes provocadas por la progresión del tumor (45%), principalmente derivadas de las muertes por enfermedades comórbidas (21%). Estos autores no encontraron factores de riesgo asociados a MC entre las variables que analizaron, como edad, sexo, ECOG o tratamiento (Argiris et al, 2004).

**Mell** y colaboradores, tras realizar un estudio de cohorte con 479 pacientes con CCC estadios III y IV (A y B) tratados con RTQT concomitante, obtuvieron una Incidencia Acumulada (IA) de MC del 19.6%, con un 7.8% de muertes tóxicas y un 11.8% de muertes intercurrentes o por comorbilidad. En la figura 13 se aprecian las curvas de IA de estos eventos representándose gráficamente la curva 1- SLP que sería el complemento u opuesto de SLP. El resto de curvas son sumatorios a este complemento: el fracaso locorregional, a distancia, la muerte intercurrente, la muerte tóxica y la aparición de segundos tumores sumarían la curva 1- SLP, ya que en todos estos casos el paciente habría recaído o fallecido, descartándose en este segundo caso la posibilidad de progresar (Figura 8).

**Figura 8: Curvas de incidencia acumulada de eventos individuales**

Fuente: Mell LK, Dignam JJ, Salama JK et al. Predictors of Competing Mortality in Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 15-20.

Encontraron como factores de riesgo de MC: la edad (hazard ratio de subdistribución (HRS) 1.3), el sexo femenino (HRS 1.7) y la comorbilidad medida por el índice de Charlson (HRS 1.2) mientras que el índice de masa corporal (IMC) (HRS 0.3) y la distancia desde casa al hospital mayor de 15 millas (HRS 0.65) fueron factores protectores de MC. Los autores construyeron a partir de estos factores una escala de riesgo de MC que permitía estratificar a los pacientes en 4 grupos, en función del riesgo de MC y del riesgo de eventos de cáncer (recurrencia local y a distancia y a los segundos tumores). Así, los pacientes con mayor riesgo de muerte competitiva eran más propensos a fallecer por causas no tumorales que a presentar recurrencia de la enfermedad cancerosa.

Finalmente, los autores sugirieron que la estratificación de los pacientes según el riesgo de MC sería útil a la hora de asesorar a los pacientes sobre su pronóstico y seleccionar a aquellos que se beneficiarían de los tratamientos más intensivos (aquellos con mayor riesgo de eventos de cáncer) (Mell et al, 2010).

**Rose** y colaboradores, validaron el modelo de riesgo competitivo de Mell en una gran cohorte poblacional con 34.568 pacientes con CECC no metastásico identificados de registros de SEER (de las siglas en inglés, Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales). Objetivaron una IA a 5 años de Muerte por 2º tumor de 14.6% y una IA a 5 años de Mortalidad no oncológica del 13%, generando un modelo para estimar el

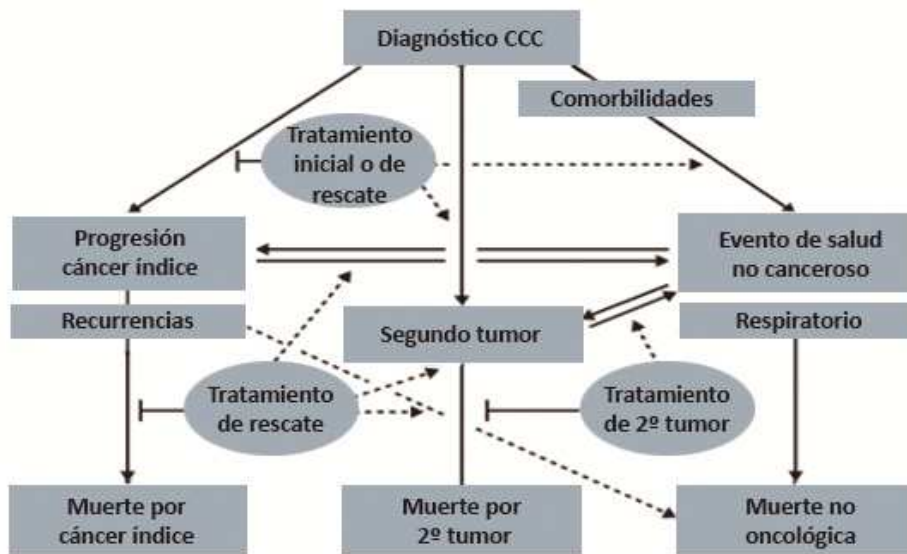
riesgo de fallecer por una MC (Riesgo (R) de MC=  $0.04 \times (\text{Edad} - 63) - 0.23 \times \text{sexo femenino} + 0.13 \times \text{raza negra} - 0.13 \times \text{casado} + 0.20 \times \text{ingresos} - 0.64 \times \text{estadio avanzado} + 0.04 \times \text{Hipofaringe} + 0.17 \times \text{Laringe} + 0.07 \times \text{Cavidad oral} - 1.33 \times \text{Nasofaringe} + 0.003 \times \text{RT postoperatoria}$ ), dividiendo a la población en 3 grupos según el riesgo de MC. Así, en el grupo de riesgo intermedio de MC: la IA de muerte por CCC y la IA de MC fueron similares (26.6% y 28%, respectivamente). Sin embargo, en el grupo de alto riesgo de MC: la IA de muerte por CCC fue del 21.5% y la de MC del 33.7% presentando mayor probabilidad de fallecer de por muertes competitivas que por el propio tumor (Rose et al, 2011).

En un estudio retrospectivo realizado en Japón, **Takenaka** y sus colaboradores, analizaron 431 pacientes con CECC tratados en un solo hospital y obtuvieron un 6.5% de IA de muerte no oncológica, la cual se asoció a la edad  $\geq$  a 75 años como factor pronóstico independiente (HRS 2.59). Entre las limitaciones del estudio, los autores destacaron la falta de información sobre hábitos tóxicos y que no pudieron conocer las causas específicas de muerte ya que sus datos procedían de una base de datos donde estaban codificadas de forma general (Takenaka et al, 2016).

**Kwon** y sus colaboradores añadieron una aportación a los estudios anteriores al analizar los Eventos de Salud No Cancerosos (ESNC) que definieron como un ingreso hospitalario tras el tratamiento inicial del CCC que no estaba relacionado directamente con el tumor primario ni con un 2º tumor.

Los autores esquematizaban en su trabajo la compleja relación de las causas que acontecen en los pacientes que sobreviven de CCC mediante la siguiente figura.

Figura 9: Interrelaciones de Mortalidad Competitiva y Eventos de salud no cancerosos



Traducido del artículo original. Fuente: Kwon M, Roh JL, Song J, et al. Non cancer health events as a leading cause of competing mortality in advanced head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 1208-1214.

Presentaron una IA de segundos tumores a 5 años del 16.5%. Respecto a los eventos de salud no cancerosos su IA a 5 años fue del 37%, respectivamente. Por orden de frecuencia, estos eventos estuvieron representados por: causas respiratorias, gastrointestinales, complicaciones de las heridas, accidentes cerebrovasculares y eventos cardiovasculares. Entre las causas de Muertes no Oncológicas, los eventos respiratorios fueron en el 73% de los casos el origen de la muerte.

Este estudio encontró factores de riesgo comunes para ESNC y Muerte no oncológica: el presentar una o más comorbilidades de la escala Charlson, la recurrencia tumoral (porque podría originar agravamiento de las comorbilidades del paciente o efectos tóxicos derivados de sus tratamientos) y los segundos tumores. La causa respiratoria fue la principal causa de muerte no oncológica.

Los autores recomendaron una especial atención sobre los pacientes que presenten un ESNC de tipo respiratorio para intentar prevenir su mayor riesgo de Muerte no oncológica (Kwon et al, 2014).

Recientemente el autor **Kang** y colaboradores publicaron un estudio donde recogieron de forma prospectiva los datos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de un total de 190 pacientes con CCC tratados con RT o RTQT.

Estos autores analizaron los ESNC tempranos (originados los primeros 12 meses tras el tratamiento) con la intención de comprobar si eran contribuyentes de MC.

Tras un seguimiento medio de 3.2 años, la IA de Muerte competitiva fue 4.5%. Las causas más comunes fueron cerebrovascular (n=3, 37.5%) y respiratoria (n=2, 25%). La IA de ESNC fue 16%. Los factores que encontraron predictores independientes de desarrollo de ESNC tempranos: hipoalbuminemia (HR 3.6), QT (HR 3) y recurrencia tumoral. Las variables que se asociaron con muerte competitiva fueron recurrencia tumoral (HR 4) y ESNC temprano (HR 23), que también se asociaron con mortalidad por todas las causas (Kang et al, 2016).

En el marco de estudios realizados en la población española sobre muerte competitiva en CCC, **Gómez-Millán** y sus colaboradores, realizaron un análisis de la influencia de esta mortalidad en un subgrupo de 43 pacientes procedentes de un ensayo fase II con CCC localmente avanzado irreseccable tratados entre los años 2000 a 2002 en un hospital de Málaga con cisplatino semanal concurrente con RT acelerada con boost concomitante. La toxicidad aguda más común fue la mucositis grado 3 en el 88% de los pacientes y la toxicidad tardía fue escasa. En cuanto al análisis de las causas de muerte, el 40% (n=14) de las muertes acaecidas fueron por MC. Los autores concluyeron que este esquema de tratamiento provocaba una toxicidad que podía ser responsables de muertes no cancerosas relacionadas con el tratamiento, y defendían la selección cuidadosa de pacientes para los tratamientos intensificados (Gómez-Millán et al, 2012).



---

## II. PLANTEAMIENTO



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## PLANTEAMIENTO DEL TEMA

Los pacientes con tumores de cabeza y cuello presentan a menudo comorbilidades asociadas al consumo de tabaco y alcohol, agentes carcinogénicos reconocidos en estas neoplasias. Asimismo, el empleo de tratamientos sistémicos (quimioterapia e inhibidores de EGFR) junto a radioterapia ha aumentado la supervivencia de los pacientes, induciendo también mayor toxicidad aguda y tardía a los pacientes. Por último cada vez existe un mayor número de pacientes de edad avanzada, lo que puede afectar a la tolerancia y complicaciones presentadas por los tratamientos.

Los factores referidos anteriormente, no relacionados directamente con el tumor, junto con los segundos tumores asociados con los agentes carcinogénicos citados, constituyen la causa de muerte de un número no despreciable de pacientes, denominándose causas de muerte competitiva (Argiris et al, 2004; Mell et al, 2010). Estas causas disminuyen el resultado final del tratamiento, limitando la eficacia del mismo.

Este trabajo de investigación nace con el objetivo de identificar las causas de muerte no relacionadas con la progresión tumoral de una población con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado tratado en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria, así como investigar cuales son los factores asociados a la muerte que no están relacionadas con cáncer.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

---

## III. OBJETIVOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## OBJETIVOS

### PRINCIPAL:

Analizar en los pacientes con cáncer de Cabeza y Cuello localmente avanzado, tratados con Radioterapia y tratamiento sistémico, cuáles fueron las causas de muerte y con qué factores se asociaron.

### ESPECÍFICOS:

1. Investigar si el régimen de tratamiento utilizado guardó relación con la causa de muerte de los pacientes.
2. Estudiar si la toxicidad asociada al tratamiento utilizado se relacionó con un aumento en las muertes no tumorales.
3. Analizar si los pacientes con comorbilidad moderada-grave tuvieron mayor riesgo de presentar una muerte por causa no tumoral que aquellos que presentan comorbilidad leve o ausencia de la misma.
4. Investigar si los pacientes de mayor edad presentaron causas de muerte diferentes a los de menor edad.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



---

## IV. MATERIAL Y MÉTODOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 1. TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo es un **estudio retrospectivo de cohortes** de los pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello localmente avanzado, tratados con radioterapia de intención radical combinada con tratamientos sistémicos en el Hospital Virgen de la Victoria (Málaga) durante un periodo de 10 años.

## 2. POBLACIÓN

Se han analizado un total de 350 historias, algunas en formato papel, otras en distintos registros informáticos hospitalarios (DAE, Galen, Diraya de Atención Primaria) y otras en ambos formatos. En caso de no extraerse datos fiables acerca del evento estudiado se contactó telefónicamente con la familia del paciente.

El estudio se ha realizado con 292 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, tratados con RT radical concomitante con tratamientos sistémicos en el Hospital Virgen de la Victoria, en los servicios de **Oncología Radioterápica y/o Oncología Médica de nuestro hospital entre Febrero 2005 y Abril 2015**, que fueron identificados mediante distintos registros informáticos hospitalarios. Todos ellos procedían del área perteneciente al Hospital Virgen de la Victoria, Hospital de la Serranía de Ronda o del Hospital Costa del Sol.

Los pacientes fueron diagnosticados y estadificados mediante las siguientes pruebas: exploración clínica y otorrinolaringológica completa con endoscopia, biopsia del tumor primario, TC cervical o RMN en tumores de orofaringe y cavidad oral, análisis con hemograma y bioquímica (con función renal y hepática) y Radiografía o TC de tórax. Previamente a recibir el tratamiento, los pacientes fueron presentados en los Comités multidisciplinares de Tumores Otorrinolaringológicos donde se decidió la actitud a seguir de forma individualizada.

Todos los pacientes estudiados habían firmado previamente un consentimiento informado, donde además aceptaban la posibilidad de usar sus datos para fines de investigación, pudiendo en su caso rechazarla.

## 2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con confirmación histológica de **cáncer escamoso** de alguna de estas localizaciones: **cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe.**
- **Estadios localmente avanzado no metastásicos: estadio III, IV (A y B).**
- Pacientes tratados de forma **órgano-conservadora con intención radical** con diferentes esquemas de **radioterapia combinada con terapia sistémica (quimioterapia de inducción o concomitante o inhibidor de EGFR concomitante).**
- Se incluyeron pacientes que, antes o después del tratamiento citado, se sometieron a **cirugía cervical ganglionar**, o bien pacientes que se sometieron a cirugía de rescate del tumor primario.

## 2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Cáncer de cabeza y cuello con **histología no epidermoide.**
- Pacientes tratados con **intención paliativa** desde el inicio del tratamiento.
- Pacientes tratados al inicio con **cirugía del tumor primario.**
- Cáncer de **cavum, glándulas salivares y senos paranasales.**

## 3. TRATAMIENTO

### 3.1. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

Los pacientes analizados recibieron tratamiento sistémico (quimioterapia (QT) o inhibidor de EGFR) combinado con radioterapia (RT) de intención radical mediante una de las siguientes combinaciones:

- Radio-quimioterapia (RTQT) concomitante.
- QT de inducción seguida de RT radical, de RTQT concomitante o de RT-Inhibidor EGFR concomitante.
- RT-Inhibidor EGFR concomitante.

### 3.1.1. RTQT concomitante

Este esquema se utilizó en pacientes con tumores irresecables o en tumores localmente avanzados resecables, que rechazaran la cirugía o que ésta conllevara un déficit funcional severo.

En general, las indicaciones para la aplicación de este tratamiento fueron: edad menor de 70 años, con ECOG 0-1, funciones hepáticas, hemática y renal adecuadas y ausencia de hábitos tóxicos severos.

El tratamiento radioterápico se realizó con fraccionamiento convencional o acelerado con boost concomitante, tal como se refleja en el punto 3.2.

Simultáneamente a la RT se administró Cisplatino (dosis 100 mg/m<sup>2</sup> iv) los días 1, 22 y 43 de la RT. En pacientes frágiles se valoró Cisplatino semanal a dosis 40 mg/m<sup>2</sup> iv.

### 3.1.2. QT de inducción (seguida de RT radical, RTQT concomitante o RT-Inhibidor EGFR concomitante)

En general, este tratamiento se indicó en pacientes seleccionados con tumores T4 o N2b-N3 y en el tratamiento conservador del cáncer de laringe.

Se utilizó uno de los siguientes esquemas de QT de inducción:

- Esquema DPF: Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 del ciclo, 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> iv días 1 a 5 y Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 del ciclo, administrando 1 ciclo cada 21 días con un total de 3 ciclos (Vermorken et al, 2007).
- Esquema de Al Sarraf: Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 1 del ciclo y 5-FU 1 gr/m<sup>2</sup> días 1-5 en infusión continua de 24 horas, administrando 1 ciclo cada 21 días con un total de 3 ciclos (Al-Sarraf et al, 1998).

Tras QT de inducción, los pacientes fueron reevaluados para hacer un tratamiento con RT locorregional adaptado a la respuesta obtenida:

- a) En caso de respuesta completa o parcial: radioterapia radical o RT concomitante con cisplatino o cetuximab.
- b) En caso de enfermedad estable: se realizaron distintos abordajes según se tratara de cáncer de laringe u otras localizaciones. En cáncer de laringe localmente avanzado tratado con intención conservadora, se realizó laringectomía total seguido o no de RT o RTQT adyuvante. En tumores

localmente avanzados del resto de localizaciones, se realizó tratamiento con intención radical con RT exclusiva o combinada con tratamiento sistémico o tratamiento paliativo, según valoración individual de cada caso.

- c) En caso de progresión: Si enfermedad resecable, cirugía radical con radioterapia postoperatoria. Si enfermedad irresecable, RT paliativa.

### 3.1.3. RT- Inhibidor EGFR concomitante

Este tratamiento se indicó en pacientes con tumores localmente avanzados resecables o irresecables, no candidatos a QT con Cisplatino por: edad mayor de 70 años, intolerancia a cisplatino o patologías asociadas: insuficiencia renal, neuropatía periférica...

Se realizó radioterapia radical concomitante con Cetuximab (dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> intravenoso 7 días antes de la RT seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> semanal durante la RT).

## 3.2. TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

### 3.2.1. Dosis y esquemas de fraccionamiento

Los pacientes fueron tratados con RT conformada tridimensional (RTC-3D) hasta abril de 2012 en que se introdujo la RT con Modulación de la Intensidad (IMRT).

Los esquemas de fraccionamiento utilizados para RTC-3D fueron (Tabla 14):

- a) Fraccionamiento Estándar:** Dosis total 70 Gy a 2 Gy/fracción, 5 días en semana. Consistió en tratar el volumen con enfermedad macroscópica y subclínica hasta 50 Gy/2 Gy, con posterior sobreimpresión sobre el volumen de dosis intermedia hasta 60 Gy/2 Gy y sobre la enfermedad macroscópica hasta alcanzar 70 Gy/2 Gy (Forastiere et al, 2003; Bonner et al, 2006).
- b) Fraccionamiento acelerado con Boost Concomitante: Dosis 69.9- 72 Gy.** Tratamiento del volumen con enfermedad subclínica y macroscópica con 1.8 Gy/fracción, 1 vez al día, 5 días a la semana, hasta alcanzar una dosis de 50.4 Gy. Posteriormente, se añadió una fracción diaria extra de 1.5 Gy a la fracción diaria

de 1.8 Gy, con 6 horas de diferencia entre ambas, durante las 13 últimas fracciones, para alcanzar la dosis de 69.9 Gy sobre la enfermedad macroscópica. El esquema de boost concomitante a 72 Gy fue similar, pero en la enfermedad subclínica se alcanzaron 54 Gy a 1.8 Gy/fracción y la sobreimpresión sobre la enfermedad macroscópica se realizó mediante una sesión diaria extra de 1.5 Gy añadida a la fracción de 1.8 Gy, con 6 horas de diferencia entre ambas, durante los 12 últimos días de tratamiento.

Estos fraccionamientos se utilizaron de manera concomitante en pacientes con tratamiento sistémico, con ECOG 0-1 y función hematológica, hepática y renal adecuadas.

(Ang et al, 2005; Medina et al, 2006; Ang et al, 2007; Garden et al, 2008; Nguyen-Tan et al, 2014; Bonner et al, 2006)

**Tabla 14: Esquemas de Radioterapia utilizados con RTC-3D**

ESQUEMA DE RT	CTV (Gy)		DOSIS TOTAL (Gy)	FRACCIONAMIENTO (Gy/sesión) Una sesión diaria (excepto especificación)
Fraccionamiento estándar	CTV <sub>alta dosis</sub>		70	2
	CTV <sub>baja dosis</sub>		50	2
Boost concomitante	69.9	CTV <sub>alta dosis</sub>	69.9	1.8/día (días 1-38 del tratamiento)
				1.8/mañana y 1.5/tarde (días 22-38 del tratamiento)
		CTV <sub>baja dosis</sub>	50.4	1.8/1 sesión al día (días 1-38 del tratamiento)
	72	CTV <sub>alta dosis</sub>	72	1.8/día (días 1-40 del tratamiento)
				1.8/mañana y 1.5/tarde (días 25-40 del tratamiento)
		CTV <sub>baja dosis</sub>	54	1.8/1 sesión al día (días 1-40 del tratamiento)

Tras la introducción de la RT de Intensidad Modulada, se comenzó a utilizar esta técnica en los cánceres de cabeza y cuello localmente avanzados tratados con radioterapia con intención radical concomitante con cisplatino o cetuximab.

En la IMRT, se utilizaron alguno de los siguientes esquemas de Boost Simultáneo Integrado (Tabla 15):

- a) **Boost Simultáneo hasta 69.9 Gy (2.12 Gy/fracción):** se trató el PTV1 o de alta dosis a 69.9 Gy a 2.12 Gy/fracción y de forma simultánea el PTV2 o de baja dosis a 54 Gy a 1.63 Gy/fracción. El tratamiento se completó en 6.6 semanas (Lee et al, 2007).
- b) **Boost Simultáneo hasta 65.10 Gy (2.17 Gy/ fracción):** se trató el volumen de alta dosis o PTV1 a 65.10 Gy a 2.17 Gy/sesión, y al mismo tiempo el PTV2 a 54 Gy a 1.8 Gy/sesión (Nutting et al, 2011).
- c) **Boost Simultáneo hasta 57.5 Gy (a 2.5 Gy/fracción):** se irradió el PTV1 a 57.5 Gy a 2.5 Gy/fracción y simultáneamente el PTV2 a 46 Gy a 2Gy/fracción. Este fraccionamiento se prescribió para pacientes no candidatos a QT concomitante (Sanghera et al, 2007).

**Tabla 15: Esquemas de Radioterapia utilizados en IMRT**

ESQUEMA DE RT	Tipo de fraccionamiento		DOSIS TOTAL (Gy)	FRACCIONAMIENTO (Gy/sesión)
				Una sesión diaria
Boost simultáneo integrado	69.9	CTV alta dosis	69.9	2.12
		CTV baja dosis	54	1.63
	65.10	CTV alta dosis	65.10	2.17
		CTV baja dosis	54	1.8
	57.5	CTV alta dosis	57.5	2.5
		CTV baja dosis	46	2

### 3.2.2. Preparación y Fases del tratamiento radioterápico

La secuencia de pasos para la administración de la RT, tras valoración por el Oncólogo radioterápico, fue la siguiente:

- 1º **Sistema de inmovilización:** paciente en decúbito supino con cabeza en hiperextensión con los brazos a lo largo del cuerpo, fijación de extremidades inferiores con articulación fémoro-tibial en semiflexión e inmovilización cráneo-cervical mediante máscara termoplástica. Alineación mediante láseres ortogonales sobre marcas en dicha máscara.



- 2º **Simulación:** se realizó TC sin y con contraste en la misma posición y con los mismos sistemas de inmovilización que se usó posteriormente en cada sesión. El TC se extendió desde seno frontal hasta debajo de clavículas y el grosor de cortes fue de 5 mm en RTC-3D y 3mm en IMRT. Alineación mediante marcas radio opacas a través de sistema de láseres ortogonales.
- 3º **Contorneo y prescripción de dosis:** el oncólogo radioterápico definió los volúmenes de planificación en el TC de simulación, tal como explicamos en el siguiente apartado.
- 4º **Planificación:** el radiofísico realizó la planificación del tratamiento, siguiendo para RTC-3D las recomendaciones del informe ICRU 62 y para IMRT las del ICRU 83 junto con las especificaciones de dosis según el protocolo vigente en el servicio. Se utilizó un planificador Pinnacle® para RTC-3D y Pinnacle® ó Mónaco® para IMRT. Los casos de IMRT se realizaron con técnica step and shoot con el algoritmo de optimización DMPO de Pinnacle® en algunos casos y mediante la técnica de Arcoterapia Volumétrica de Intensidad Modulada (VMAT) con el algoritmo dMLC de Monaco® en la mayoría de los casos.
- 5º **Técnica de tratamiento:**
- En el caso de RTC-3D se emplearon haces de fotones de 6 MV generados en un acelerador lineal Clinac 600C de Varian Medical System® con un número variable de campos isocéntricos conformados mediante sistema de colimación multiláminas.
  - En el caso de IMRT se emplearon haces de fotones de 6 MV procedentes de un acelerador lineal Synergy de Elekta®.
- 6º **Sistema de verificación:**
- En el caso de RTC-3D se realizó una placa de verificación y comparación con reconstrucción radiográfica digital el primer día de tratamiento y posteriormente semanal.
  - En el caso de IMRT se efectuó IGRT (radioterapia guiada por imagen) mediante TC ConeBeam diario con XVI de Elekta®.

### 3.2.3. Volúmenes de tratamiento

La nomenclatura de los volúmenes usados en el tratamiento de radioterapia se nombró de acuerdo al informe ICRU 50 y 62:

1. Órganos de riesgo: varió en función de la localización del tumor primario, aunque siempre se contorneó la médula espinal.
2. Volumen Tumoral Macroscópico o GTV: incluyendo la enfermedad macroscópica del tumor primario (GTVprimario) y las adenopatías patológicas (GTV ganglionar). En caso de administración de QT de inducción se contorneó como GTV la enfermedad previa a QT.
3. Volumen Blanco Clínico o CTV (Clinical Target Volume): con el objeto de cubrir áreas de probable enfermedad subclínica se delimitó el CTV mediante un margen a GTV de 0.5 cm en el GTV primario y entre 0.5-1cm en el GTV ganglionar. El traqueostoma se contorneó también como CTV en el caso de que existiera indicación para ello.

Los niveles ganglionares fueron contorneados siguiendo las recomendaciones de las guías de consenso de los grupos cooperativos de Europa y Norteamérica (Grégorie et al, 2003; Grégorie et al, 2014).

4. Volumen Blanco de Planificación o PTV (Planning Target Volume): delimitado a través de un margen de 0.5 cm al CTV para compensar errores de posicionamiento y movimientos internos del órgano; en IMRT, el PTV se aplicó con 3 mm, en función del uso o no de IGRT.

El PTV1 o volumen de dosis alta se compuso por el tumor y los ganglios patológicos; en el PTV2 o volumen de menor dosis, se contornearon las cadenas ganglionares electivas. Cuando existió indicación de tratar el traqueostoma, se trató como un volumen de dosis intermedia. Todo ello con los márgenes mencionados.

## 4. TOXICIDAD

La toxicidad aguda del tratamiento, definida como las alteraciones ocurridas durante el tratamiento y antes de los 90 días de finalizado el mismo (Cox et al, 1995), se midió

utilizando la escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versión 4.0 (NCI, 2010) (Ver Tabla 13 en Introducción).

La toxicidad por QT y RT fueron evaluadas en los Servicios de Oncología Médica y Radioterápica semanalmente durante el tratamiento.

Tras la finalización del tratamiento, los pacientes fueron valorados a las 2-4 semanas para revisar la toxicidad aguda ocasionada.

La toxicidad crónica, definida como aquella que aparece a partir de los 90 días del fin del tratamiento, ya sea meses o años después, fue medida por la Escala de Morbilidad Tardía por Radioterapia del grupo cooperativo RTOG (The Radiation Therapy Oncology Group) (Cox et al, 1995) (Ver Tabla 12 en Introducción).

La toxicidad crónica fue valorada durante el seguimiento por el facultativo correspondiente.

## 5. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

La respuesta al tratamiento se revaluó a las 12 semanas aproximadamente de su finalización, mediante exploración endoscópica por Otorrinolaringología y TC o RMN (esta última, en el caso de neoplasia de orofaringe o cavidad oral con diagnóstico inicial con RMN, para poder realizar comparación) y fue clasificada siguiendo los criterios RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (Eisenhauer et al, 2009).

**Tabla 16: Criterios de respuesta RECIST 1.1**

Evaluación de lesiones diana	
RESPUESTA	DEFINICIÓN RECIST 1.1
RC	Desaparición de todas las lesiones diana o adenopatías de menos de 10 mm de eje corto.
RP	Disminución de al menos el 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana con respecto a la obtenida en el estudio basal.
PE	Aumento de al menos el 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana tomando como referencia la menor suma obtenida durante el seguimiento (incluido el estudio basal si ésta es la menor). La suma de los diámetros debe haber aumentado en al menos 5 mm. Aparición de una o más lesiones nuevas.
EE	No cumple ninguno de los requisitos anteriores.

RC: Respuesta Completa; RP: Respuesta Parcial; PE: Progresión de Enfermedad; EE: Enfermedad Estable.

Fuente: Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228-247

A continuación, los pacientes realizaron el seguimiento en el servicio de Oncología Radioterápica.

El seguimiento fue trimestral, durante los dos primeros años, cuatrimestral el tercer año, semestral el cuarto y quinto años y a continuación anual, siempre tras exploración por Otorrinolaringología. Se realizaron TC o RMN cervical (según prueba al diagnóstico), Radiografía de tórax y análisis sanguíneo (hemograma, bioquímica con función renal y hormonas tiroideas) con periodicidad anual todas ellas. En cada visita se evaluó además la toxicidad producida por los tratamientos.

Los pacientes con lesiones sugestivas de recurrencias o segundos tumores fueron sometidos a biopsia para confirmación y discutidos en Comité Oncológico el tratamiento de rescate o paliativo a seguir en cada caso.

## 6. RECOGIDA DE DATOS

Se realizó una búsqueda en abril de 2015 de los nombres de los pacientes incluíbles en el estudio, haciendo uso de varios programas informáticos hospitalarios de registro: una base de datos propia del servicio de Oncología Radioterápica de nuestro hospital (donde se recogieron entre los años 2005 a 2010 los datos de los pacientes, estadio tumoral y tipo de tratamiento); Galen (programa informático donde se recogen los evolutivos de los pacientes tratados en Oncología Radioterápica y Oncología Médica desde el año 2009) y Mosaiq (programa del servicio de Oncología Radioterápica en funcionamiento desde abril 2010 donde se recogen los datos del tratamiento con radioterapia).

Una vez seleccionados los pacientes, se tabularon las variables del estudio en una base de datos SPSS. Los datos de los pacientes, de sus tratamientos y su evolución se recogieron mediante el acceso a historias clínicas informatizadas de los programas: Radioterapia en Caleta (donde se almacenan los informes de alta del tratamiento con radioterapia desde febrero de 2005, año en que se fundó dicho servicio, a la actualidad), Galen, Mosaiq, DAH (Diraya Atención Hospitalaria) y el programa Doctor del Hospital Costa del Sol. Los datos no encontrados mediante historias

informatizadas, se recogieron tras la revisión de las historias clínicas en formato papel o tras llamada telefónica al paciente o familiar en última instancia.

## 7. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables a analizar fueron clasificadas en función de la relación con el paciente, la comorbilidad, el tumor, el tipo de tratamiento, la toxicidad aguda o crónica, la evolución del paciente, las causas de muerte y la supervivencia.

Algunas variables cualitativas policotómicas se reagruparon en subgrupos clasificándose como dicotómicas para mantener un número de pacientes suficientes en cada grupo y no perder potencia estadística.

### 7.1. VARIABLES RELACIONADAS CON CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

- **Edad al diagnóstico:** variable cuantitativa continua, en años.  
Esta variable se reagrupó en dos subgrupos para la realización de algunos análisis: 1. Edad < 70 años; 2. Edad ≥ 70 años.
- **Sexo:** variable cualitativa nominal: 0. Hombre, 1. Mujer.
- **Fumador:** variable cualitativa nominal: 0. No, 1. Sí, 2. Desconocido, 3. Ex fumador (según definición de la OMS, todo aquel paciente que lleva al menos un año sin fumar).
- **Grado de tabaquismo:** variable cualitativa ordinal: 0. No fumador, 1. Menos de 10 cigarrillos/día, 2. 10-20 cigarrillos/día, 3. Más de 20 cigarrillos/día, 4. Cantidad desconocida.
- **Consumo de alcohol:** variable cualitativa nominal: 0. No, 1. Sí, 2. Desconocido, 3. Ex-bebedor (paciente que lleva al menos 1 año sin beber).
- **Adicto a drogas** (consumidor de droga de cualquier tipo: cannabis, cocaína, heroína...): variable cualitativa nominal: 0. No, 1. Sí, 2. Desconocido, 3. Ex-consumidor (paciente que lleva al menos 1 año sin consumir drogas).
- **Estado civil al diagnóstico:** variable cualitativa nominal: 0. Soltero/a, 1. Casado/a, 2. Viudo/a.
- **Estado basal:** variable cualitativa ordinal: se recogió por la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG):

- 0: Vida activa, capaz de llevar a cabo todas las funciones sin restricción.
- 1: Paciente con actividad física extenuante restringida pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo funciones de naturaleza sedentaria (por ejemplo trabajo ligero de casa, trabajo de oficina...);
- 2: Paciente ambulatorio y capaz de auto-cuidados pero incapaz de llevar a cabo cualquier trabajo. Aproximadamente 50% de horas de vigilia.
- 3: Paciente capaz de autocuidado limitado, confinado a cama o silla más del 50% de horas de vigilia.
- 4: No puede realizar ningún autocuidado, totalmente confinado a cama o silla.
- 5: Fallecido.

Con objeto de mejorar la potencia estadística, esta variable se reagrupó en ECOG 0 vs mayor o igual a 1.

- **ICCh-CC: índice de comorbilidad de Charlson modificado para pacientes con cáncer de cabeza y cuello:** variable cualitativa ordinal. Suma un punto por cada enfermedad de las siguientes que padezca el paciente en el momento del diagnóstico: Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Enfermedad Cerebro-vascular, Enfermedad Pulmonar Crónica, Enfermedad Ulcerosa, Diabetes, Enfermedad Hepática. Resultados: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6.

Esta variable se reagrupó en dos grupos: ICCh-CC 0-1 vs 2-6, para la realización de algunos análisis.

- **Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):** variable cualitativa nominal: Insuficiencia cardíaca sintomática con respuesta a tratamiento específico. 0. No, 1. Sí.
- **Enfermedad Cerebro-Vascular (ECV):** variable cualitativa nominal: historia de accidente isquémico-transitorio (AIT) o accidente cerebro-vascular (ACV) sin o con secuelas. 0. No, 1. Sí.
- **Enfermedad Pulmonar Crónica (EPOC):** variable cualitativa nominal: Disnea sintomática debido a condiciones respiratorias crónicas (incluye asma). 0. No, 1. Sí.

- **Enfermedad Ulcerosa:** variable cualitativa nominal: Pacientes que han requerido tratamiento por enfermedad ulcerativa péptica. 0. No, 1. Sí.
- **Diabetes:** variable cualitativa nominal: Diabetes en tratamiento médico, con o sin afectación de órganos diana. 0. No, 1. Sí.
- **Enfermedad hepática:** variable cualitativa nominal: Hepatitis crónica o Cirrosis. 0. No, 1. Sí.

## 7.2. VARIABLES RELACIONADAS CON CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

- **Localización tumoral:** variable cualitativa nominal: 1. Cavity Oral, 2. Orofaringe, 3. Laringe, 4. Hipofaringe.
- **Síntoma de inicio:** variable cualitativa nominal: síntoma con el que debutó el paciente: 1. Dolor, 2. Disfagia, 1. Dolor; 2. Disfagia; 3. Odinofagia; 4. Pérdida de peso; 5. Astenia; 6. Tumoración cervical; 7. Disfonía; 8. Fiebre; 9: Obstrucción nasal; 10: Epistaxis; 11: Rinorrea; 12: Diplopía; 13: Otagia; 14: Hipoacusia; 15: Ulceración bucal; 16: otros; 17: Asintomático.
- **Grado histológico:** variable cualitativa ordinal: según la clasificación de Broders: 1. Grado I: bien diferenciado; 2. Grado II: moderadamente diferenciado; 3. Grado III: poco diferenciado; 4. Desconocido.
- **Estadio Tumor:** variable cualitativa ordinal: se estadificó por el sistema de clasificación TNM, 7ª edición (2010) propuesto por el American JointCommitteeonCancer (AJCC) e International UnionforCancer Control (UICC) (Edge et al, 2010): 0. T0, 1. T1, 2. T2, 3, T3, 4. T4, 5. Tx.
- **Estadio Ganglionar:** variable cualitativa ordinal: se estadificó por el sistema de clasificación TNM, 7ª edición (2010): 0. N0, 1. N1, 2. N2a, 3. N2b, 4. N2c, 5. N3.
- **Estadio ganglionar simplificado:** variable cualitativa ordinal: 0. N0, 1. N1, 2. N2, 3. N3.
- **Estadio anatómico:** variable cualitativa ordinal: se estadificó por el sistema de clasificación TNM, 7ª edición (2010): 1. III, 2. IVA, 3. IVB.  
Se reagruparon para algunos análisis en: 1. III; 2. IV (incluía IVA y AVB).

- **Resecabilidad:** variable cualitativa nominal: 1. Resecable; 2. Irresecable y/o Inoperable.

### 7.3. VARIABLES RELACIONADAS CON CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

- **Tipo de tratamiento:** variable cualitativa nominal: 1. QTRT concomitante, 2. QT de inducción seguido de RT radical, 3. QT de inducción seguido de RTQT concomitante, 4. QT de inducción seguido de RT-Inhibidor EGFR concomitante, 5. RT-Inhibidor EGFR concomitante.

Esta variable se reagrupó en dos grupos en la siguiente variable para la realización de algunos análisis.

- **Tipo de tratamiento agrupado:** variable cualitativa nominal:
  1. RTQT: compuesto por RTQT concomitante o QT de inducción seguido de RTQT concomitante.
  2. No RTQT: formado por QT de inducción seguido de RT radical o QT de inducción seguido de RT-Inhibidor EGFR concomitante o RT-inhibidor EGFR concomitante.
- **Cirugía:** variable cualitativa nominal: alguna de las modalidades siguientes: vaciamiento ganglionar de enfermedad primaria, cirugía por persistencia de enfermedad tras tratamiento conservador o cirugía de rescate por recidiva local, regional o ambas tras tratamiento conservador. 1. Sí, 2. No.
- **Tipo de Cirugía:** variable cualitativa nominal: 1. Vaciamiento cervical funcional unilateral, 2. Vaciamiento cervical funcional bilateral, 3. Vaciamiento cervical radical (VCR), 4. Laringectomía, 5. Otros.
- **Número de ganglios afectados tras vaciamiento cervical:** variable cuantitativa discreta.
- **Tipo de Quimioterapia:** variable cualitativa nominal:
  1. De inducción: Platino- 5-FU + Concomitante: Platino trisemanal,
  2. De inducción: Platino- 5-FU + Concomitante: Platino semanal,
  3. De inducción: DPF + Concomitante: Platino Trisemanal,
  4. De inducción: DPF + Concomitante: Platino semanal,
  5. Concomitante: Platino trisemanal,



6. Concomitante: Platino semanal,
7. De inducción: Platino trisemanal,
8. De inducción: DPF.

- **Técnica de Radioterapia:** variable cualitativa nominal: 1. RT-3DC, 2. IMRT.
- **Dosis de Radioterapia administrada en el tumor:** variable numérica continua en Gy: Dosis administrada en el PTV.
- **Tipo de Fraccionamiento de Radioterapia:** variable cualitativa nominal:
  1. Estándar, 2. Fraccionamiento acelerado con Boost Concomitante, 3. Boost Simultáneo 65.10 Gy, 4. Boost Simultáneo 69.9 Gy, 5. Boost Simultáneo 57.5 Gy.

Los dos primeros esquemas se utilizaron en RT-3DC y los 3 últimos y en algunas ocasiones el fraccionamiento estándar en IMRT.
- **Tipo de tratamiento anti-EGFR:** variable cualitativa nominal: 1. Cetuximab, 2. Panitumumab.

#### 7.4. VARIABLES RELACIONADAS CON TOXICIDAD AGUDA

##### a) Toxicidad aguda por RT-tratamientos sistémicos:

- **Toxicidad Aguda Glándula Salival (Xerostomía):** variable cualitativa ordinal: 1. No toxicidad, 2. G1, 3. G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.
- **Toxicidad Aguda Dérmica (Eritelitis):** variable cualitativa ordinal: 1. No toxicidad, 2. G1, 3. G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.
- **Toxicidad Aguda Mucosa (Mucositis):** variable cualitativa ordinal: 1. No toxicidad, 2. G1, 3. G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.

Para algunos análisis hemos reagrupado la toxicidad aguda mucosa en: 1. No toxicidad o toxicidad leve-moderada (Grados 0-2) vs 2. Toxicidad severa (Grados 3-5).

- **Toxicidad Aguda Laríngea:** variable cualitativa ordinal: en esta categoría hemos utilizado tanto la escala de Mucositis Laríngea como la de Edema Laríngeo de CTCAE v4.0: 1. No toxicidad, 2. G1, 3. G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.
- **Toxicidad Aguda Faringo-esofágica (Faringo-esofagitis):** variable cualitativa ordinal: 1. No toxicidad, 2. G1, 3. G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.

Se unificó para el análisis como "**Toxicidad Aguda Faringo-Laríngea**" a la toxicidad aguda faríngea y la laríngea, debido a la capacidad de ambas para producir dificultad en la deglución.

Se reagruparon en función de su gravedad en: 1. No toxicidad o toxicidad leve (Grados 0-1); 2. Toxicidad moderada-severa (Grados 2-5).

**b) Toxicidad aguda por QT:**

- **Anemia post-QT:** variable cualitativa ordinal: 1. No toxicidad, 2. G1, 3.G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.
- **Nefrotoxicidad aguda post-QT:** variable cualitativa ordinal: 1. Si (cualquiera de los grados de 1 a 5 de la escala CTCAE v. 4.0), 2. No.
- **Neutropenia o Neutropenia Febril post-QT:** variable cualitativa ordinal: 1. No toxicidad, 2. G1, 3.G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.
- **Plaquetopenia post-QT:** variable cualitativa ordinal: 1. No toxicidad, 2. G1, 3.G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.
- **Emesis post-QT:** variable cualitativa ordinal: 1. No toxicidad, 2. G1, 3.G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.

**c) Toxicidad aguda por Inhibidor de EGFR:**

- **Rash acné (toxicidad dérmica):** variable cualitativa ordinal: 1. No toxicidad, 2. G1, 3.G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.
- **Diarrea (toxicidad gastro-intestinal):** variable cualitativa ordinal: 1. No toxicidad, 2. G1, 3.G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.
- **RHS (Reacción de Hipersensibilidad):** variable cualitativa ordinal: 1. No toxicidad, 2. G1, 3.G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.

## 7.5. VARIABLES RELACIONADAS CON TOXICIDAD CRÓNICA

- **Toxicidad Crónica evaluada:** variable cualitativa nominal: 1. Sí, 2. No.
- **Toxicidad Crónica de Piel:** variable cualitativa ordinal: 1. No toxicidad, 2. G1, 3.G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.
- **Toxicidad Crónica de Tejido subcutáneo:** variable cualitativa ordinal: 1. No toxicidad, 2. G1, 3.G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.

- **Toxicidad Crónica Mucosa:** variable cualitativa ordinal: 1. No toxicidad, 2. G1, 3.G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.
- **Toxicidad Crónica de Glándulas Salivares:** variable cualitativa ordinal: 1. No toxicidad, 2. G1, 3.G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.
- **Toxicidad Crónica de Laringe:** variable cualitativa ordinal: en esta categoría hemos usado la escala de Toxicidad crónica Laríngea de RTOG y la de Mucositis Laríngea de CTCAE v4.0 para de este modo completarla: 1. No toxicidad, 2. G1, 3.G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.
- **Toxicidad Crónica Faringo-Esofágica:** variable cualitativa ordinal: en esta categoría hemos utilizado la escala de Toxicidad crónica Esofágica de RTOG y la escala de Esofagitis CTCAE v4.0: 1. No toxicidad, 2. G1, 3.G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.

Se unificó para el análisis como "**Toxicidad Crónica Faringo-Laríngea**" a la toxicidad crónica faríngea y la laríngea, debido a su potencial para originar ambas toxicidades problemas deglutorios tardíos.

Se reagruparon en función de su gravedad en: 1. No toxicidad o toxicidad leve (Grados 0-1); 2. Toxicidad crónica moderada- severa (Grados 2-5).

- **Toxicidad Crónica de Hueso:** variable cualitativa ordinal: 1. No toxicidad, 2. G1, 3.G2, 4. G3, 5. G4, 6. G5.

## 7.6. VARIABLES RELACIONADAS CON EVOLUCIÓN DEL PACIENTE

- **Evento Respuesta:** 1. Respuesta completa, 2. Respuesta parcial, 3. Enfermedad estable, 4. Progresión de enfermedad, 5. Respuesta desconocida.
- **Evento Recaída:** variable cualitativa nominal: se consideró que recayeron aquellos pacientes que progresaron como respuesta al tratamiento y aquellos que sufrieron recaída de cualquier tipo tras respuesta completa o parcial o enfermedad estable. 1. No, 2. Sí, 3. Desconocida.
- **Tipo de Recaída:** variable cualitativa nominal: 1. Local: recidiva neoplásica confinada al órgano de origen, 2. Regional: recidiva neoplásica localizada en los ganglios regionales, 3. Loco-regional: recidiva situada en el órgano de

origen y ganglios regionales, 4. Distancia: diseminación del tumor en un sitio distante del órgano de origen, 5. Local-distancia, 6. Regional-distancia, 7. Local-regional-distancia.

- **Evento 2º Tumor:** variable cualitativa nominal: definido como un tumor de distinta histología o de la misma (carcinoma epidermoide) que implicara una localización anatómica diferente al tumor índice (incluso de otra localización de cabeza y cuello); fueron recogidos como segundos tumores aquellos que se diagnosticaron de forma sincrónica o metacrónica respecto al tumor índice. 1. Sí, 2. No.
- **Localización del 2º Tumor:** variable cualitativa nominal: 1. ORL; 2. Pulmón; 3. Digestivo; 4. Otros.
- **Evento Progresión (SLP):** variable cualitativa nominal: Si ha existido o no: Recaída o muerte por cualquier causa. 1. Sí, 2. No.
- **Status del paciente:** variable cualitativa nominal: Estado del paciente en el último control. 1. Vivo sin enfermedad; 2. Vivo con enfermedad; 3. Muerto con enfermedad (considerando enfermedad el tumor índice); 4. Muerto sin enfermedad; 5. Muerte Tóxica Precoz; 6. Muerte Tóxica Tardía; 7. Perdido; 8. Muerto por 2º Tumor; 9. Muerto por causa desconocida.
- **Muerto/vivo:** variable cualitativa nominal: 1. Vivo; 2. Muerto; 3. Perdido.
- **Estado Último Control:** variable cualitativa nominal: 1.VSE (vivo sin enfermedad); 2. VCE (vivo con enfermedad); 3. MCE (muerto con enfermedad); 4. MSE (muerto sin enfermedad); 5. Muerto estado tumoral desconocido.

### 7.7. VARIABLES RELACIONADAS CON SUPERVIVENCIA

- **Supervivencia Global (SG):** variable cuantitativa continua: calculada en meses:
  - En los pacientes vivos: tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de última revisión.
  - En los pacientes fallecidos: tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.

- **Supervivencia Libre de Progresión (SLP):** variable cuantitativa continua: calculada en meses: tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de Recaída, muerte por cualquier causa (todas ellas consideradas como "Evento Progresión") o fecha de último control.

## 7.8. VARIABLES RELACIONADAS CON CAUSAS DE MUERTE

- **Causa de Muerte:** variable cualitativa nominal:
  1. **Muerte por Tumor primario:** muerte producida por la progresión del tumor índice.
  2. **Muerte por 2º Tumor:** muerte motivada por un segundo tumor, ya sea por su progresión o por el tratamiento del mismo (ejemplo: muerte postoperatoria).
  3. **Muerte por Toxicidad Aguda:** muerte por cualquier causa durante el tratamiento del tumor índice o en los primeros 90 días desde la finalización de éste, sin que exista progresión tumoral (adaptado de Argiris et al, 2004)
  4. **Muerte por Toxicidad Crónica:** muerte originada por causa relacionada con la toxicidad tardía ocasionada por los tratamientos (ya sea la radioterapia, el tratamiento sistémico o las complicaciones tras cirugía de rescate a partir de los 90 días desde la finalización del mismo, sin que exista progresión tumoral (adaptado de Argiris et al, 2004). Dentro de esta categoría entrarían aquellos pacientes sin cáncer que fallecen por una causa incierta en la que la disfunción laríngea se sospecha como un factor contribuyente (ejemplo Neumonía) en los primeros 3 años tras la QT-RT (Machtay et al, 2008).
  5. **Muerte por Comorbilidad o Intercurrente:** muerte no relacionada con el tratamiento, ocasionada por cualquier causa sin que exista presencia de enfermedad tumoral (Mell et al, 2010).
  6. **Muerte por causa Desconocida:** muerte causada por causa desconocida.

- **Causa de Muerte Agrupada:** variable cualitativa nominal:
  1. **Muerte Tumoral:** hemos considerado como tal la "Muerte por tumor primario" y la "Muerte por segundo tumor".
  2. **Muerte Competitiva:** hemos considerando dentro de éste grupo: "Muerte por toxicidad aguda", "Muerte por toxicidad crónica", "Muerte por comorbilidad" y "Muerte por causa desconocida".
- **Otras Causas de Muerte:** variable cualitativa nominal: para clasificar la causa de muerte de aquellos pacientes que fallecen "por comorbilidad" (apartado 5 de la variable "Causa de Muerte"); se refiere a causas no tumorales y no tóxicas: 1. Pulmonar, 2. Cardíaca, 3. Neurológica, 4. Renal, 5. Otras.

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis se realizó por intención de tratar, por lo que también están incluidos los pacientes que no completaron el tratamiento prescrito por diferentes motivos como progresión o toxicidad.

Se realizó una estadística descriptiva general, representando las variables cualitativas mediante frecuencia absoluta y porcentaje, y las cualitativas con la media y la mediana.

En el análisis bivariante se utilizó el test de chi-cuadrado para determinar el grado de asociación entre dos variables cualitativas, realizando tablas de contingencia. Cuando el tamaño de la muestra fue reducido y se observaron pocos eventos, se corrigió con el test de Fisher. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Las curvas de supervivencia se calcularon por el método de Kaplan-Meier y se valoró la relación del estadio y el tiempo hasta el evento. Mediante la prueba de Log-Rank se analizó la diferencia de la distribución de la supervivencia en función de este factor.

Las causas de muerte se analizaron mediante análisis de riesgos competitivos. El riesgo competitivo se define como los distintos acontecimientos que pueden suceder y que afectarían a la probabilidad de experimentar el evento de interés (Satapongan et al, 2004).

El análisis de riesgo competitivo se realizó calculando la incidencia acumulada mediante funciones de incidencia acumulada no paramétricas, las cuales calculan el número de pacientes que sufre cada evento con el paso del tiempo respecto a los pacientes que se encuentran en riesgo de padecer dicho evento en ese momento (Clarck et al, 2003).

El test de Gray fue usado para las comparaciones bivariantes de las funciones de incidencia acumulada (Gray, 1988). Se utilizó el modelo semiparamétrico propuesto por Fine y Gray para la subdistribución de riesgos para realizar el análisis multivariante y evaluar el efecto de las covariables en la probabilidad de eventos específicos (Fine et al, 1999). Las covariables con  $p < 0.1$  en el análisis bivariante fueron incluidos en el análisis multivariante. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

El análisis estadístico se realizó mediante el software estadístico SPSS (versión 24.0), mientras que el estudio de muerte competitiva mediante las funciones de incidencia acumulada fue conducido por el software R.

## 9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio ha presentado las limitaciones de todo estudio retrospectivo, tales como el sesgo de información, en especial de variables que no siempre vienen reflejadas con la misma exactitud en las historias clínicas: estadio civil, hábitos tóxicos, toxicidad aguda y crónica...

Por otro lado, la causa de muerte ha sido el dato más complicado de recopilar, al igual que sucede en la mayoría de estudios de muertes competitivas, más aún al ser de naturaleza retrospectiva (Mell et al, 2010).

Otra limitación del estudio, es el posible riesgo de sesgo de selección de pacientes, al no realizarse esta selección de manera prospectiva.

Por último, existen factores de confusión tales como las características de los pacientes tratados con algunos esquemas, como los pacientes tratados con RT-inhibidor de EGFR, con mayor edad y comorbilidad o los pacientes tratados con QT de inducción que suelen ser pacientes más jóvenes y sin comorbilidad.

## 10. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio se realizó con pacientes que cumplieron con los requisitos de tener un consentimiento informado firmado, donde aceptaban la posibilidad de usar sus datos para fines de investigación, pudiendo en su caso rechazarla; de esta forma, los aspectos éticos de este trabajo están recogidos en la Ley 41/2002, de autonomía del paciente y derechos y obligación en materia de información y documentación clínica (basada en la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de datos de carácter personal).



---

## V. RESULTADOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

### 1.1. CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

Se incluyeron en el estudio 292 pacientes con CCC localmente avanzados.

La media de edad de los pacientes fue 60 años, con un rango entre 34 a 84 años. Se encontró una amplia mayoría de hombres en la muestra, con 263 casos (90%) respecto a 29 mujeres (10%) (Tabla 17).

**Tabla 17: Características clínicas del paciente**

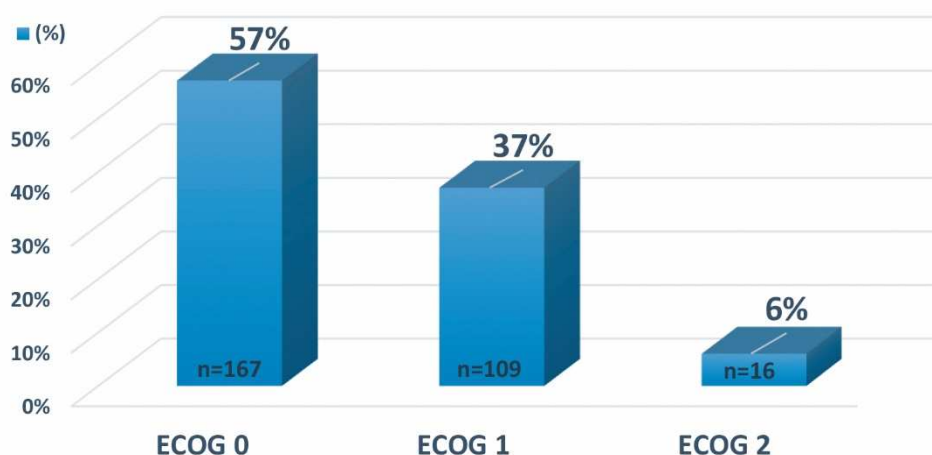
	Frecuencia n (n=292)	Porcentaje (%)
<b>Edad, años</b>		
Media (rango)	60 (34-84 a)	
<b>Sexo</b>		
Hombre	263	90%
Mujer	29	10%
<b>Estado civil</b>		
Soltero	25	9%
Casado	30	10,5%
Viudo	7	2,5%
Desconocido	230	78%
<b>Fumador</b>		
No	20	6,5%
Sí	230	79%
Desconocido	1	0,5%
Ex fumador	41	14%
<b>Consumo alcohol</b>		
No	102	34,5%
Sí	142	49%
Desconocido	4	1,5%
Exbebedor	44	15%
<b>Adicto a drogas</b>		
No	284	97%
Sí	5	2%
Exconsumidor	3	1%

Analizando las características demográficas y clínicas del paciente, el estado civil solo estaba reflejado en un 22% de los pacientes, por lo que no se utilizó para el análisis.

Respecto a los hábitos tóxicos, el 79% de la población era fumador y un 49% bebía alcohol con asiduidad, pero solo un 5% de pacientes eran adictos a drogas o ex-consumidores de ellas.

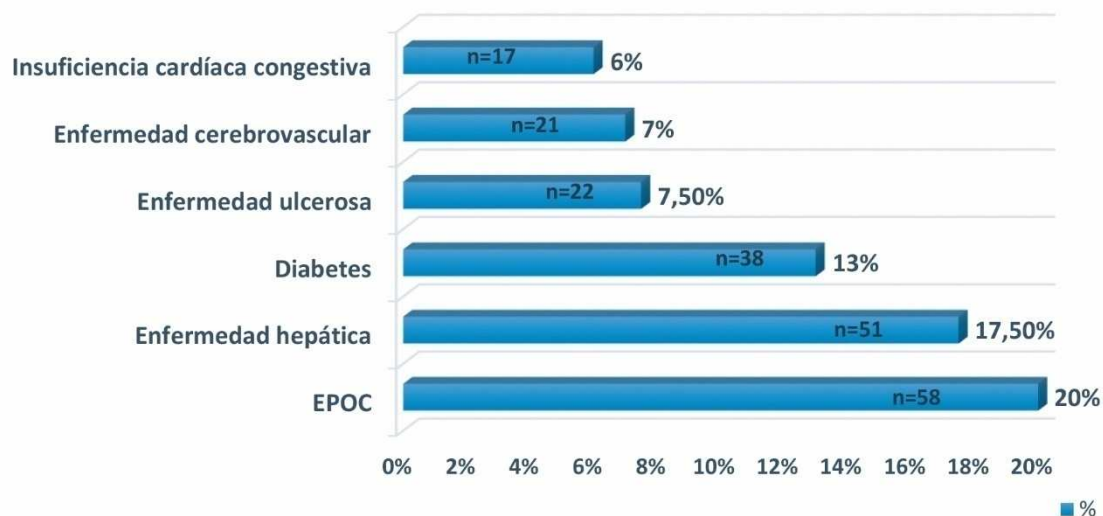
El estado basal de los enfermos al diagnóstico fue mayoritariamente ECOG 0 (57%), seguido de ECOG 1 (37%) y una minoría de ECOG 2 (6%) (Figura 10).

**Figura 10. Estado basal**



En cuanto a las comorbilidades, las tres enfermedades más prevalentes de la escala de Charlson modificada para CCC fueron el EPOC (20%), seguido de la hepatopatía (17.5%) y la diabetes (13%). Las menos frecuentes fueron la enfermedad ulcerosa, la enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia cardiaca congestiva, que las padecían un 7.5%, 7% y 6% de la muestra respectivamente (Figura 11).

Figura 11: Comorbilidades de la población



Según este índice de comorbilidad, el 50% de los pacientes no tenían comorbilidad, el 32% presentaron comorbilidad leve (ICCh-CC=1), el 15.5% comorbilidad moderada (ICCh-CC=2) y el 2.5% comorbilidad severa (ICCh-CC= 3 o más puntos) (Tabla 18).

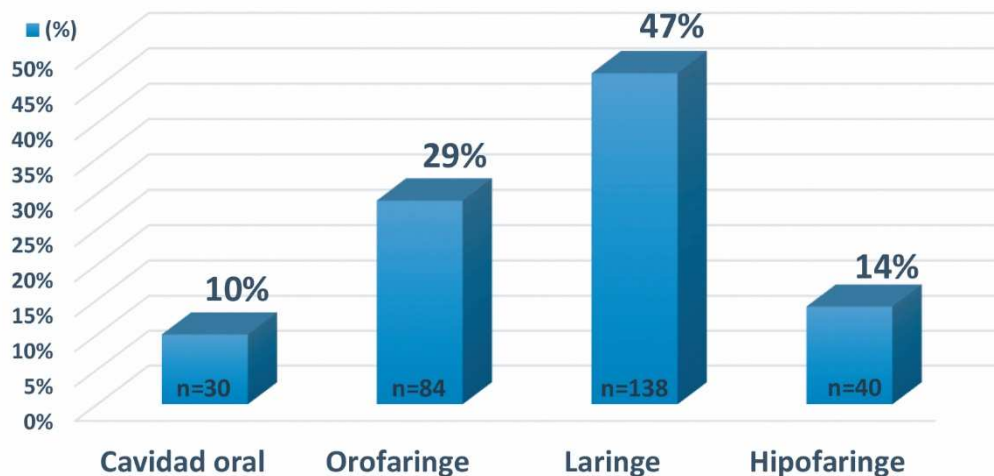
Tabla 18: Comorbilidad medida por ICCh-CC

	Frecuencia n (n=292)	Porcentaje (%)
<b>ICCh-CC</b>		
<b>0 = No comorbilidad</b>	146	50%
<b>1 = C. Leve</b>	93	32%
<b>2 = C. Moderada</b>	46	15,5%
<b>3 o + = C. Severa</b>	7	2,5%

## 1.2. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

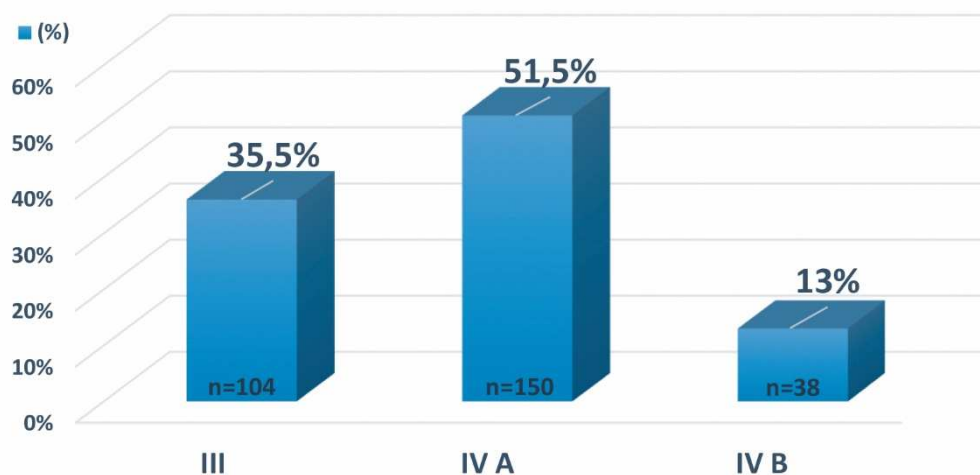
La localización tumoral más frecuente fue la laringe (47%), seguida de la orofaringe (29%), hipofaringe (14%) y cavidad oral (10%) (Figura 12).

Figura 12. Distribución de casos según Localización tumoral



La mayoría de pacientes presentaron estadio tumoral T3 o T4, con un 49% y 31% respectivamente. El estadio ganglionar predominante fue N2, presente en el 40% de los casos de la muestra. Respecto al estadio global TNM, el 35.5% de los pacientes presentaron estadio III y el 64.5 % estadios IVA o IVB (Figura 13).

Figura 13. Distribución por Estadio TNM



En los 181 casos en los que se pudo recoger el grado histológico, predominó el grado moderadamente diferenciado en un 28% de los pacientes.

Aproximadamente la mitad de los tumores fueron resecables (47.5%) y la otra mitad irresecables o inoperables (51% y 1.5%, respectivamente) (Tabla 19).

En relación con la sintomatología con la que debutaron los pacientes, los 5 síntomas más habituales por orden de frecuencia fueron: disfonía, odinofagia, tumoración cervical, disfagia y dolor, en un 27.5%, 26%, 20%, 9% y 6% de los pacientes, respectivamente.

**Tabla 19: Características del tumor**

	Frecuencia n (n=292)	Porcentaje (%)
<b>Localización tumoral</b>		
Cavidad oral	30	10%
Orofaringe	84	29%
Laringe	138	47%
Hipofaringe	40	14%
<b>Estadio TNM</b>		
III	104	35,5%
IV A	150	51,5%
IV B	38	13%
<b>Estadio T</b>		
Tx, T1	15	5%
T2	44	15%
T3	143	49%
T4	90	31%
<b>Estadio ganglionar</b>		
N0	98	33,5%
N1	54	18,5%
N2	117	40%
N3	23	8%
<b>Grado histológico</b>		
I	52	18%
II	81	28%
III	48	16%
Desconocido	111	38%
<b>Resecabilidad</b>		
Resecable	139	47,5%
Irresecable	149	51%
Inoperable	4	1,5%

### 1.3. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

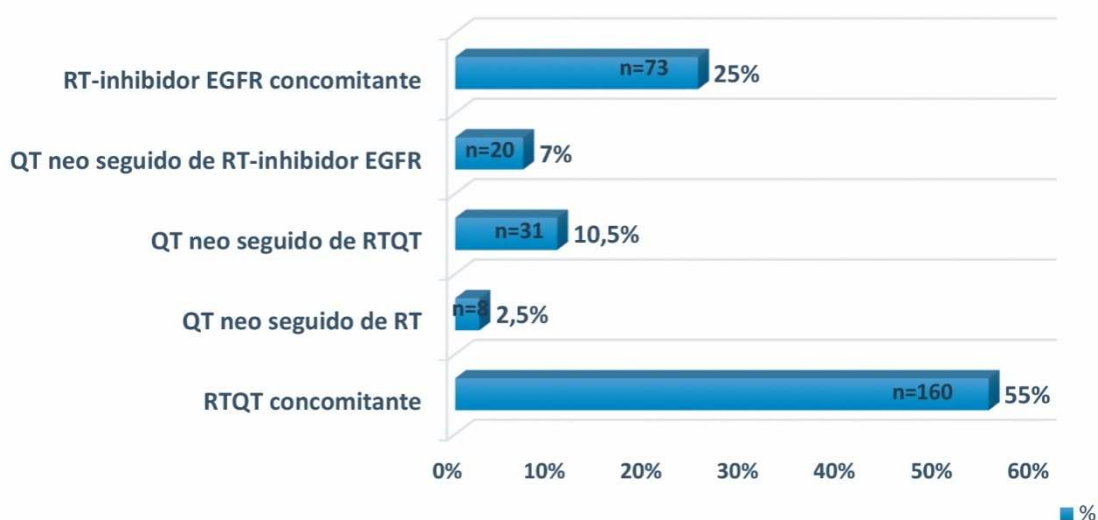
Todos los pacientes analizados fueron tratados con distintos esquemas de RT combinados con tratamiento sistémico con intención radical.

Los pacientes recibieron el tratamiento con RT en el servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Virgen de la Victoria y en la mayoría de ellos se administró el tratamiento sistémico en el servicio de Oncología Médica de dicho hospital.

El esquema de tratamiento utilizado fue RTQT concomitante en el 55% de los pacientes, QT de inducción seguido de RT en el 2.5%, QT de inducción seguido de RTQT en el 10.5%, QT de inducción seguido de RT-inhibidor EGFR concomitante en el 7% y RT concomitante con Inhibidor de EGFR en el 25% de la población (Figura 14).

Tras realizar la agrupación de categorías, tal como se refleja en el apartado de material y métodos, el 65.5% se trató con RTQT concomitante (como tratamiento único o precedido de QT de inducción) y el 34.5% con otro tratamiento (QT de inducción seguido de RT, QT de inducción seguido de RT-inhibidor EGFR concomitante o RT concomitante con Inhibidor de EGFR).

Figura 14: Esquema de tratamiento





### 1.3.1. Tratamiento con Radioterapia

Todos los pacientes fueron tratados con RT radical con una mediana de dosis administrada sobre el tumor de 70 Gy.

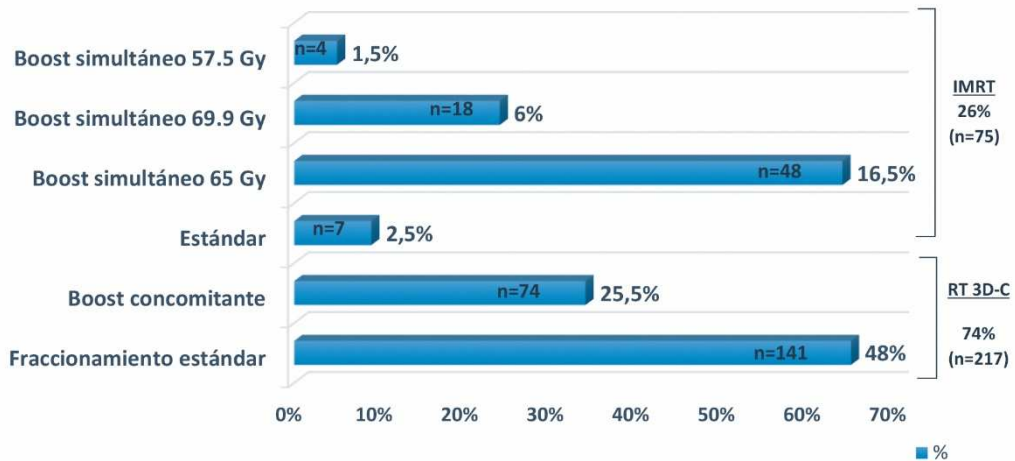
Los pacientes fueron tratados con RT conformada tridimensional (RT-C3D) hasta abril de 2012 en que se introdujo la RT con Modulación de la Intensidad (IMRT). La mayoría de pacientes, un 74.5% de la población, se trataron con técnica RT-C3D. El 25.5 % restante fueron tratados con IMRT (Tabla 20).

**Tabla 20: Tratamiento con Radioterapia**

		Frecuencia n (n=292)	Porcentaje (%)
<b>Tipo de tratamiento</b>			
<b>Tratamiento agrupado</b>	RTQT	191	65,5%
	No RTQT	101	34,5%
<b>Radioterapia</b>			
<b>Técnica de RT</b>	3D	217	74,5%
	IMRT	75	25,5%
<b>Dosis RT en tumor (Gy)</b>	Mediana	70 Gy	
	Rango	(0-78)	

El fraccionamiento utilizado en pacientes con RT-3DC fue en su mayoría el fraccionamiento convencional (70 Gy a 2Gy/fracción), que se empleó en el 49% de la población, mientras el boost concomitante se utilizó en el 25.5% de la misma. En los pacientes tratados con IMRT se utilizaron los fraccionamientos con boost simultáneo a 65 Gy, a 69.9 Gy y a 57.5 Gy o el esquema convencional, administrándose en un 16.5%, 6%, 1.5% y 1.5% respectivamente, respecto al total de la población (Figura 15).

Figura 15: Fraccionamiento en Radioterapia



### 1.3.2. Tratamiento sistémico

Del total de pacientes, 219 recibieron QT, que correspondió a un 75% del total. De ellos, 59 pacientes (27.5%) se trataron con QT de inducción, 191 pacientes (87%) recibieron QT concomitante y 31 pacientes (14%) QT de inducción y concomitante.

El esquema de tratamiento utilizado en QT de inducción fue DPF, Platino con 5-FU o Platino. El quimioterápico empleado en QT concomitante con RT fue platino semanal o trisemanal (Tabla 21).

Tabla 21: Tratamiento con Quimioterapia

		Frecuencia n (n=292)	Porcentaje (%)
<b>Pacientes con QT</b>		219	75%
<b>Tipo de QT</b>	Platino-5-FU de inducción y platino trisemanal concomitante	6	3%
	Platino-5FU de inducción y platino semanal concomitante	2	1%
	DPF de inducción y platino trisemanal concomitante	4	2%
	DPF de inducción y platino semanal concomitante	19	8,5%
	Platino trisemanal concomitante	144	65,5%
	Platino semanal concomitante	16	7%
	Platino trisemanal de inducción	3	1,5%
	DPF de inducción	25	11,5%

Recibieron tratamiento con Inhibidor de EGFR un total de 93 pacientes (32% de la muestra). De todos los pacientes tratados con esta terapia sistémica, 77 pacientes (83%) fueron tratados con Cetuximab y 16 (17%) con Panitumumab (Tabla 22).

Tabla 22. Tratamiento con Inhibidor EGFR

		Frecuencia n (n=292)	Porcentaje (%)
<b>Pacientes con Inhibidor EGFR</b>		93	32%
<b>Tipo de anti-EGFR</b>	Cetuximab	77	83%
	Panitumumab	16	17%

### \* Ensayos clínicos:

De los 292 pacientes analizados, 42 de ellos fueron tratados en uno de los dos ensayos clínicos Fase II activos en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria:

- Fase II con cetuximab con Boost concomitante (62 202-655): evaluó la eficacia y seguridad en el CE localmente avanzado de orofaringe de cetuximab con RT acelerada con Boost Concomitante con dosis total de 69.9 Gy, seguida o no de tratamiento complementario con cetuximab. De los 292 pacientes analizados en nuestra muestra, 19 participaron en este ensayo (Mesía et al, 2012).
- Fase II con panitumumab (CONCERT-2): randomizó a los pacientes a recibir cisplatino trisemanal a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> vs panitumumab a dosis de 9mg/kg trisemanal concomitante con RT acelerada con boost concomitante con dosis total de 72 Gy. De los 292 pacientes analizados, 23 recibieron tratamiento dentro de este ensayo (Giralt et al, 2015).

#### 1.3.3. Tratamiento quirúrgico

El 13.5% de la muestra (39 pacientes) precisaron la realización de cirugía de rescate por parte del servicio de Otorrinolaringología, ya fuera por persistencia o recurrencia de la enfermedad. El 6.5% de la muestra (19 pacientes) precisó un vaciamiento cervical, el 5.5% (16 pacientes) una laringectomía y el 1.5% (4 pacientes) otras técnicas (como la tumorectomía).

De los 19 pacientes sometidos a vaciamiento, sólo en 1 de ellos se realizó el procedimiento previo a la RTQT concomitante, en el resto de pacientes se trató de cirugía de rescate.

#### 1.4. TOXICIDAD AGUDA

La toxicidad aguda se clasificó en función del tratamiento que la originó: en primer lugar, la originada por la combinación de RT con tratamiento sistémico; en segundo lugar, la producida por el tratamiento quimioterápico y en tercer lugar, la provocada por la administración del inhibidor de EGFR.

### 1.4.1. Toxicidad aguda por RT-tratamiento sistémico

De los 292 pacientes analizados, un paciente con cáncer orofaríngeo no comenzó RT por fallecer tras un ciclo de QT de inducción a causa de una hemorragia tumoral, no siendo evaluable en cuanto a la toxicidad por RT.

La toxicidad aguda más prevalente fue la faringo-esofagitis aguda, presentada en el 97% de los pacientes (n=282), seguida de la mucositis en el 89% (n=259), la epitelitis en el 82% (n=239), la xerostomía en el 27% (n=78) y por último la toxicidad laríngea aguda en el 14.5% (n=42) (Tabla 23).

**Tabla 23: Toxicidad aguda por RT-tratamiento sistémico**

		Frecuencia n (n=291)	Porcentaje (%)
<b>Epitelitis aguda</b>	No toxicidad	52	18%
	G1	88	30%
	G2	94	32%
	G3	55	19%
	G4	2	1%
<b>Xerostomía aguda</b>	No toxicidad	213	73%
	G1	38	13%
	G2	27	9%
	G3	13	5%
<b>Mucositis aguda</b>	No toxicidad	32	11%
	G1	37	13%
	G2	86	29%
	G3	127	44%
	G4	7	2,5%
	G5	2	0,5%
<b>Laríngea aguda</b>	No toxicidad	249	85.5%
	G1	21	7%
	G2	10	3.5%
	G3	11	4%
<b>Faringo-esofagitis aguda</b>	No toxicidad	9	3%
	G1	42	14.5%
	G2	80	27.5%
	G3	158	54%
	G4	2	1%

Para el análisis se unificó como "Toxicidad Aguda Faringo-Laríngea", a la toxicidad aguda faríngea y la laríngea, debido a la capacidad de ambas para producir dificultad en la deglución. Un 17.5% (n=51) de los pacientes no presentaron toxicidad faringo-

laríngea o era grado 1 (leve) y un 82.5% (n=240) presentaron toxicidad grado moderado o severo (grados 2 a 5).

#### 1.4.2. Toxicidad aguda por tratamiento sistémico

Se analizaron las toxicidades agudas en los 219 pacientes que se trataron con QT.

Las toxicidades agudas producidas por la quimioterapia en orden de frecuencia fueron: emesis en el 41.5% de pacientes (n= 91), anemia en el 37.5% (n=82), neutropenia en el 28% (n= 62), nefrotoxicidad en el 19% (n= 41) y por último la trombopenia en el 13% (n=28).

La toxicidad aguda por inhibidor de EGFR fue analizada en los 93 pacientes que lo recibieron.

La toxicidad más frecuente encontrada fue el rash acneiforme cutáneo que se presentó en un 77.5% de pacientes (n=72). Solo un 11% y un 3% de pacientes respectivamente presentaron toxicidad aguda gastrointestinal o Reacción de Hipersensibilidad (n= 10 y n=3, respectivamente) (Tabla 24).

**Tabla 24: Toxicidad aguda del tratamiento sistémico**

Toxicidad aguda por QT			
		Frecuencia n (n=219)	Porcentaje (%)
<b>Anemia</b>	No toxicidad	137	62.5%
	G1	58	26.5%
	G2	17	8%
	G3	7	3%
<b>Trombopenia</b>	No toxicidad	191	87%
	G1	16	7,5%
	G2	9	4%
	G3	2	1%
	G4	1	0,5%
<b>Nefrotoxicidad</b>	Sí	41	19%
<b>Neutropenia</b>	No toxicidad	157	72%
	G1	20	9%
	G2	18	8%
	G3	16	7%
	G4	8	4%
<b>Emesis</b>	No toxicidad	128	58,5%
	G1	44	20%
	G2	29	13%
	G3	17	8%
	G5	1	0,5%

Toxicidad aguda por inhibidor EGFR			
		Frecuencia n (n=93)	Porcentaje (%)
Rash acné	No toxicidad	21	22.5%
	G1	18	19.5%
	G2	28	30%
	G3	25	27%
	G4	1	1%
Gastrointestinal	No toxicidad	83	89%
	G1	3	3%
	G2	4	5%
	G3	3	3%
RHS	No toxicidad	90	97%
	G1	1	1%
	G2	0	0%
	G3	2	2%

### 1.5. TOXICIDAD CRÓNICA

De los 292 pacientes, 31 fallecieron por toxicidad aguda o causa tumoral, sin llegar a producirse toxicidad crónica; a estos se les consideró que no habían presentado toxicidad crónica.

Por otra parte, en 4 pacientes que estaban vivos pero abandonaron el seguimiento, no se recogió su toxicidad crónica, dándose como pacientes perdidos para este análisis. Analizamos por tanto 288 pacientes con toxicidades crónicas (Tabla 25).

El 15.5% del total de los pacientes de la muestra (45/292) presentaron toxicidad crónica moderada-severa ( $\geq$  grado 3).

Las toxicidades tardías que presentaron los pacientes fueron, por orden de frecuencia: faringo-esofágica en el 53%, xerostomía en el 50%, toxicidad del tejido subcutáneo en el 39%, laríngea en el 35.5%, mucositis en el 26%, radiodermatitis en el 11.5% y toxicidad ósea en el 7%.

La toxicidad faringo-esofágica crónica grado 4 se presentó en un 0.5% de los casos, en forma de fibrosis severa. La toxicidad ósea crónica grado 4 se presentó en un 2.5% en forma de osteoradionecrosis.

Tabla 25: Toxicidad Crónica

		Frecuencia n (n=288)	Porcentaje (%)
<b>Riodermatitis crónica</b>	No toxicidad	254	88,5%
	G1	25	8,5%
	G2	9	3%
<b>Tejido subcutáneo crónica</b>	No toxicidad	176	61%
	G1	78	27%
	G2	29	10%
	G3	5	2%
<b>Mucositis crónica</b>	No toxicidad	213	74%
	G1	52	18%
	G2	19	6,5%
	G3	4	1,5%
<b>Xerostomía crónica</b>	No toxicidad	144	50%
	G1	65	22,5%
	G2	69	24%
	G3	10	3,5%
<b>Toxicidad laríngea crónica</b>	No toxicidad	185	64,5%
	G1	49	17%
	G2	36	12,5%
	G3	16	5,5%
	G4	2	0,5%
<b>Toxicidad faringo-esofágica crónica</b>	No toxicidad	136	47%
	G1	88	30,5%
	G2	54	18,5%
	G3	8	3%
	G4	1	0,5%
	G5	1	0,5%
<b>Toxicidad ósea crónica</b>	No toxicidad	270	93%
	G1	5	2%
	G2	4	1,5%
	G3	1	0,5%
	G4	7	2,5%
	G5	1	0,5%

Para el análisis se unificó como "Toxicidad Crónica Faringo-Laríngea", a la toxicidad crónica faríngea y la laríngea, ya que ambas se han relacionado con problemas crónicos en la función de la deglución. Un 67% de pacientes no presentaron toxicidad faringo-laríngea o fue grado 1 (leve) y un 33% presentaron toxicidad grado 2 a 5 (moderado o severo).

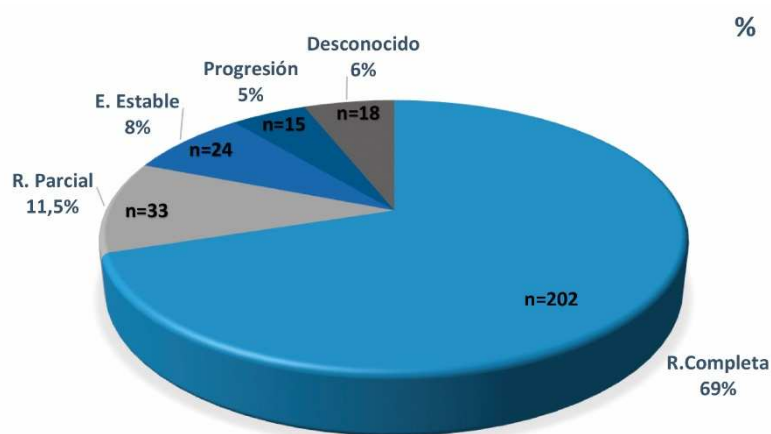


## 1.6. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES

### 1.6.1. Respuesta al tratamiento

Tras finalizar el tratamiento, 202 pacientes presentaron una respuesta completa de la enfermedad (69%), 33 una respuesta parcial (11.5%), 24 obtuvieron una estabilización de la enfermedad (8%), 15 pacientes progresaron (5%) y 18 (6%) se consideraron como respuesta desconocida al ser imposible filiar la respuesta obtenida (en 15 de ellos por haber fallecido previamente por toxicidad aguda, 1 por haber muerto por el tumor antes de la evaluación de la respuesta y 2 porque abandonaron el seguimiento) (Figura 16).

**Figura 16. Respuesta global al tratamiento**



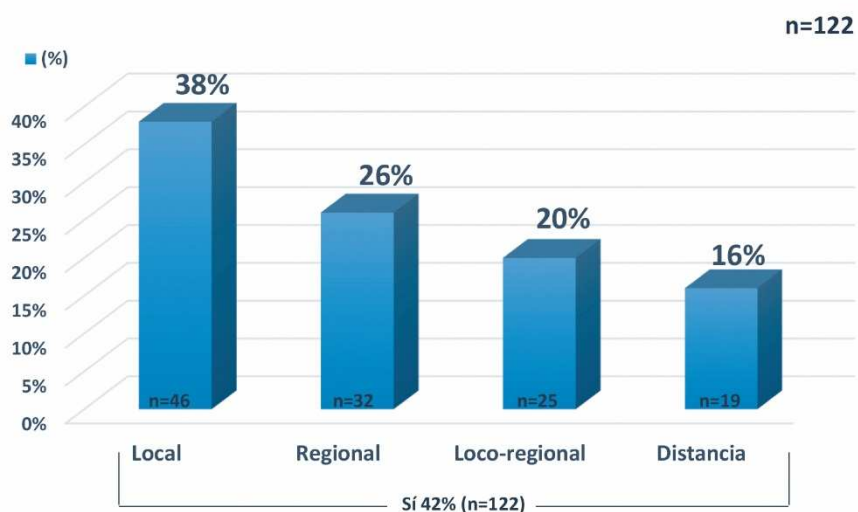
### 1.6.2. Recaídas

Del total de la muestra, 122 pacientes recayeron (42%) con la siguiente distribución (Figura 17):

- recaída local en 46 pacientes (38%), de los cuales 15 pacientes se sometieron a cirugía de rescate (12 con laringectomía y 3 con tumorectomía).
- recaída regional en 32 pacientes (26%), de los que 6 fueron rescatados con vaciamiento ganglionar cervical.
- recaída locorregional en 25 pacientes (20%).
- recaída a distancia en 19 pacientes (16%).

Las recaídas a distancia se localizaron la mayoría en pulmón (64.5%), seguido de metástasis óseas (14.5%), hepáticas (12%) y piel (9%).

Figura 17. Tipos de recaídas



### 1.6.3. Diagnóstico de segundos tumores

Durante el tiempo de seguimiento, 38 pacientes fueron diagnosticados de un segundo tumor (13%) (Tabla 26).

De los pacientes con segundos tumores, la localización más frecuente fue una segunda neoplasia de cabeza y cuello (11 pacientes), seguida del cáncer de pulmón (9 pacientes), tumores digestivos como hepatocarcinoma, cáncer gástrico o esofágico (7 pacientes) y otras localizaciones (11 pacientes).

Tabla 26. Diagnóstico segundos tumores

Localización Segundo Tumor		
Localización	Frecuencia n (n=38)	Porcentaje (%)
Cabeza y cuello	11	29%
Pulmón	9	24%
Digestivo	7	19%
Próstata	3	8%
Vejiga	2	5%
Renal	2	5%
Ca epidermoide Piel	2	5%
Hematológico	2	5%

## 2. SUPERVIVENCIA

Con una mediana de seguimiento de 60 meses (rango 1.7-134 meses), 132 pacientes seguían vivos sin enfermedad en la última revisión, 9 estaban vivos con enfermedad y 151 habían fallecido.

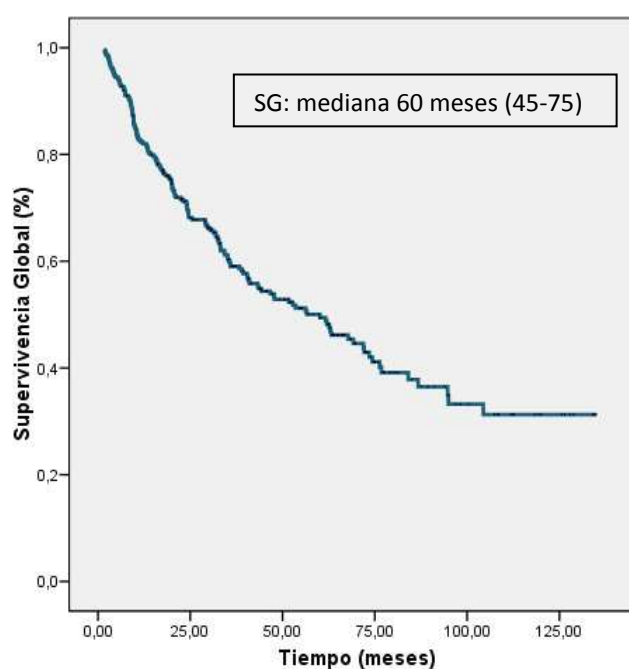
**Tabla 27: Estado en última revisión**

	Frecuencia n (n=292)	Porcentaje (%)
Vivo sin enfermedad	132	45%
Vivo con enfermedad	9	3%
Muerte con Enfermedad	118	40,5%
Muerte sin Enfermedad	32	11%
Muerte estado tumoral desconocido	1	0,5%

### 2.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)

La SG estimada a la serie completa a 2, 5 y 10 años fue del 70%, 49% y 31%, respectivamente, con una mediana de 60 meses (IC 95% 45-75) (Figura 18).

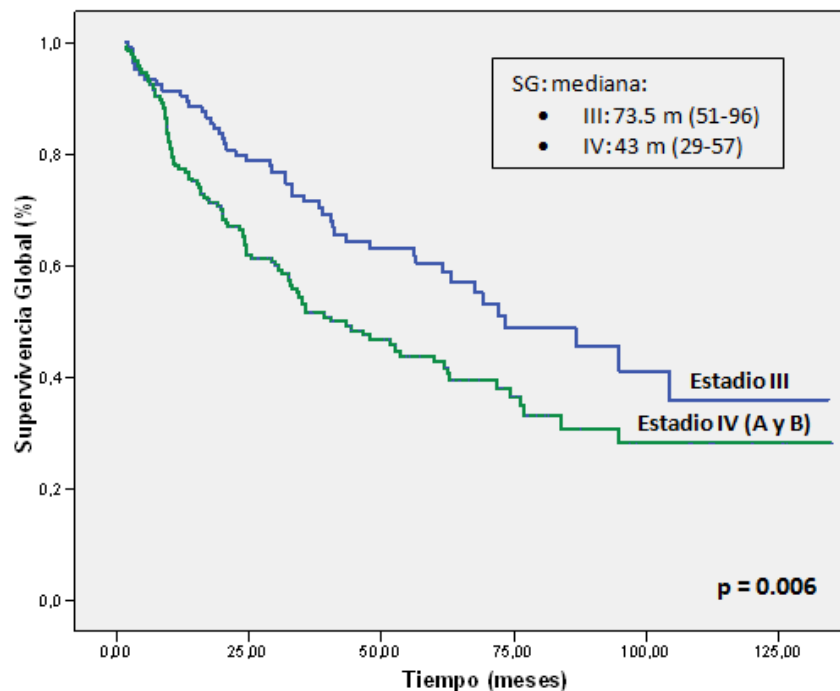
**Figura 18: Supervivencia global de la serie completa.**



Se calculó la SG según estadio TNM, agrupando por un lado a los pacientes con estadio III y por otro los que tenían estadio IV (A y B) en un solo grupo.

La mediana de SG en los pacientes con estadio III fue 73.5 meses (IC 95% 51-96) frente a una mediana de SG de 43 meses (IC 95% 29-57) en los pacientes con estadio IV, con un valor de significación de  $p=0.006$  (Figura 19).

**Figura 19. Supervivencia Global en función del Estadio TNM**



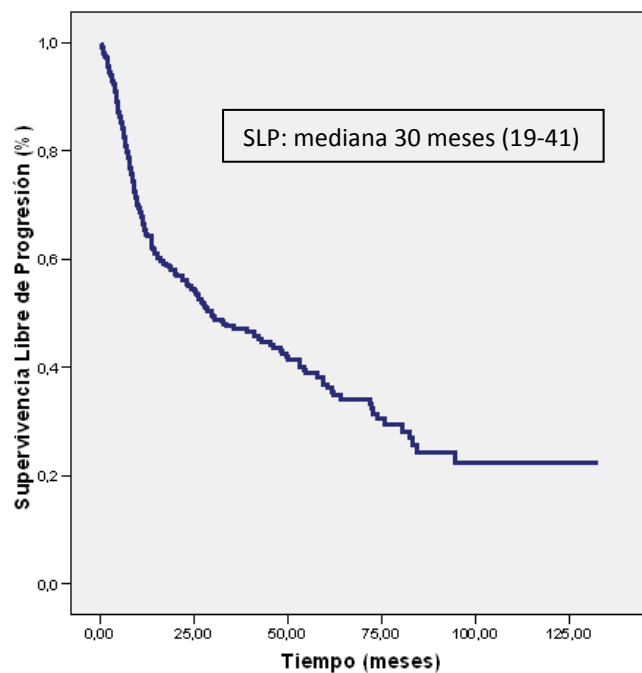
La SG a 2, 5 y 10 años para el estadio III fue 78%, 59% y 36%, respectivamente. En el caso de estadios IV (A y B) la SG a 2, 5 y 10 años fue 61%, 42% y 28%, respectivamente.

## 2.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)

Con respecto a la SLP, la mediana fue de 59 meses para el estadio III (IC 95% 41-78) y para los estadios IV de 24 meses (IC 95% 13-35), con un valor de significación de  $p=0.001$ .

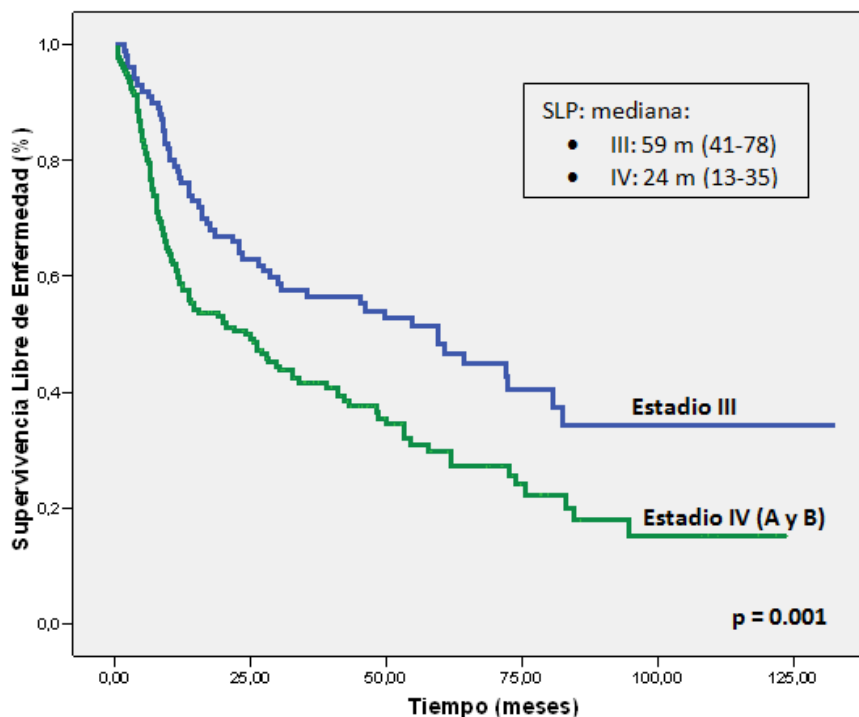
La SLP estimada a 2, 5 y 10 años fue de 54.5%, 35.5% y 22% respectivamente, con una mediana de 30 meses (IC 95% 19-41), tal como se muestra en la siguiente curva de supervivencia.

**Figura 20: Supervivencia Libre de Progresión de la serie completa**



Al calcular la SLP según estadios a 2 y 5 años, para el estadio III fue 62% y 45%, respectivamente. En los estadios IV (A y B), la SLP fue 50% y 28% a 2 y 5 años, respectivamente (Figura 21).

Figura 21: Supervivencia Libre de Progresión según Estadio TNM



### 3. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

#### 3.1. FACTORES RELACIONADOS CON LAS CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

En el análisis bivalente, la edad no se asoció significativamente a la comorbilidad (Tabla 28). Sin embargo, sí se objetivó una asociación significativa entre la edad y el estado basal, presentando los pacientes mayores de 70 años una mayor incidencia de ECOG mayor o igual a 1 ( $p=0.041$ ) (Tabla 29).

Tabla 28: Relación entre edad y comorbilidad

	ICCh-CC 0-1	ICCh-CC 2-6	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	$p=0,2$
Edad <70 años	208 (84,5%)	38 (15,5%)	246 (82%)	
Edad ≥70 años	31 (67,5%)	15 (32,5%)	46 (18%)	

Tabla 29: Relación entre edad y estado basal

	ECOG 0	ECOG $\geq 1$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	p=0,041
Edad <70 años	147 (60%)	99 (40%)	246 (84%)	
Edad $\geq 70$ años	20 (43,5%)	26 (56,6%)	46 (16%)	

Del mismo modo, no se identificaron asociaciones entre el estadio de la enfermedad y el estado basal de los pacientes (Tabla 30).

Tabla 30: Relación entre estadio TNM y estado basal

	ECOG 0	ECOG $\geq 1$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	p=0,707
Estadio III	61 (59%)	43 (41%)	104 (35,5%)	
Estadio IV	106 (56,5%)	82 (43,5%)	188 (64,5%)	

Finalmente, la variable tabaquismo no se analizó porque faltaban datos y no se podía conocer el índice paquetes/año.

### 3.2. FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO ADMINISTRADO

Los pacientes mayores de 70 años se trataron significativamente menos frecuentemente con RTQT concomitante que los jóvenes. De esta forma, en los menores de 70 años el 72% se trataron con RTQT concomitante frente a solo un 30.5% de los mayores o igual a 70 años ( $p= 0.000$ ).

Tabla 31: Relación Edad y Tratamiento recibido

	RTQT	No RTQT	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	p=0,000
Edad <70 años	177 (72%)	69 (28%)	246 (84,2%)	
Edad $\geq 70$ años	14 (30,5%)	32 (69,5%)	46 (15,8%)	

Los pacientes con mejor estado basal (ECOG 0) se trataron más frecuentemente con esquemas de RTQT concomitante respecto a aquellos con peor performance status

(ECO 1-2). Así, un 72.5% de pacientes con ECOG 0 recibieron tratamiento RTQT concomitante, frente al 27.5% que recibieron tratamiento no RTQT ( $p=0.003$ ).

**Tabla 32: Relación ECOG y Tratamiento recibido**

	RTQT	No RTQT	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	p=0,003
ECOG 0	121 (72,5%)	46 (27,5%)	167 (57%)	
ECOG $\geq$ 1	70 (56%)	55 (44%)	125 (43%)	

Se apreciaron asociaciones significativas entre el régimen de tratamiento y la comorbilidad; así existió mayor porcentaje de pacientes sin comorbilidad o con comorbilidad leve (ICCh-CC 0-1) entre los paciente tratados con RTQT concomitante frente a aquellos tratados con el resto de esquemas de tratamiento (86% vs 74%,  $p=0.014$ ).

**Tabla 33: Relación Tratamiento recibido y Comorbilidad**

	ICCh-CC 0-1	ICCh-CC 2-6	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	p=0,014
RTQT	164 (86%)	27 (14%)	191 (65.5%)	
No RTQT	75 (74%)	26 (26%)	101 (34.5%)	

Además, se trataron más pacientes con RTQT concomitante con estadio III (72%) frente a estadio IV (62%), presentando esta diferencia tendencia a la significación estadística ( $p=0,073$ ).

**Tabla 34: Relación Estadio y Tratamiento recibido**

	RTQT	No RTQT	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	p=0,073
Estadio III	75 (72%)	29 (28%)	104 (35,5%)	
Estadio IV (A y B)	116 (62%)	72 (38%)	188 (64,5%)	



### 3.3. FACTORES RELACIONADOS CON LA TOXICIDAD AGUDA

No se objetivaron asociaciones entre la toxicidad aguda faringo-laríngea y los diferentes factores pronósticos estudiados, tales como la edad (Tabla 35), el estado basal (Tabla 36), la comorbilidad (Tabla 37), el tratamiento empleado (Tabla 38), la técnica de radioterapia (Tabla 39) o el fraccionamiento utilizado (Tabla 40).

**Tabla 35: Relación Edad y Toxicidad aguda faringo-laríngea**

	Toxicidad aguda faringo-laríngea 0-1	Toxicidad aguda faringo-laríngea $\geq 2$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	p=0,384
Edad <70 a	45 (18,5%)	200 (81,5%)	245 (84%)	
Edad $\geq 70$ a	6 (13%)	40 (87%)	46 (16%)	

**Tabla 36: Relación Estado basal y Toxicidad aguda faringo-laríngea**

	Toxicidad aguda faringo-laríngea 0-1	Toxicidad aguda faringo-laríngea $\geq 2$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	p=0,97
ECOG 0	29 (17,5%)	137 (82,5%)	166 (57%)	
ECOG $\geq 1$	22 (17,5%)	103 (82,5%)	125 (43%)	

**Tabla 37: Relación Comorbilidad y Toxicidad aguda faringo-laríngea**

	Toxicidad aguda faringo-laríngea 0-1	Toxicidad aguda faringo-laríngea $\geq 2$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	p= 0,279
ICCh-CC 0-1	39 (16.5%)	199 (83.5%)	238 (82%)	
ICCh-CC 2-6	12 (22.5%)	41 (77.5%)	53 (18%)	

**Tabla 38: Relación Tratamiento y Toxicidad aguda faringo-laríngea**

	Toxicidad aguda faringo-laríngea 0-1	Toxicidad aguda faringo-laríngea $\geq 2$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	p=0,422
RTQT	31 (16%)	160 (84%)	191 (66%)	
NO RTQT	20 (20%)	80 (80%)	100 (34%)	

Tabla 39: Relación Técnica de RT y Toxicidad aguda faringo-laríngea

	Toxicidad aguda Faringo-laríngea 0-1	Toxicidad aguda faringo-laríngea $\geq 2$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	p=0,959
3D	38 (17,5%)	178 (82,5%)	216 (74%)	
IMRT	13 (17,5%)	62 (82,5%)	75 (26%)	

Tabla 40: Relación Fraccionamiento de RT y Toxicidad aguda faringo-laríngea

	Toxicidad aguda Faringo-laríngea 0-1	Toxicidad aguda faringo-laríngea $\geq 2$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	p=0,106
Estándar	31 (21%)	116 (79%)	147 (50.5%)	
Alterado	20 (14%)	124 (86%)	144 (49.5%)	

Tampoco se encontró relación entre la toxicidad mucosa aguda y la comorbilidad (Tabla 41).

Tabla 41: Relación Comorbilidad y Toxicidad aguda mucosa

	Toxicidad aguda mucosa 0-2	Toxicidad aguda mucosa $\geq 3$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	p=0,198
ICCh-CC 0-1	131 (55%)	107 (45%)	238 (82%)	
ICCh-CC 2-6	24 (45,5%)	29 (54,5%)	53 (18%)	

Al analizar la relación entre el esquema de tratamiento utilizado y la mucositis aguda moderada-severa (grado  $\geq 3$ ), no se objetivaron diferencias en función del esquema de tratamiento RTQT vs otros esquemas (52% vs 44%) (Tabla 42).

Tabla 42: Relación Tratamiento y Toxicidad aguda mucosa

	Toxicidad aguda mucosa 0-2	Toxicidad aguda mucosa $\geq 3$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	p=0,193
RTQT	107 (56%)	84 (44%)	191 (65,5%)	
NO RTQT	48 (48%)	52 (52%)	100 (34,5%)	

Cuando analizamos la mucositis aguda originada por cada grupo de tratamiento desglosado, encontramos que el tratamiento que mayor porcentaje de mucositis

aguda grado 3-5 originó fue la combinación de RT con inhibidor EGFR concomitante, con un 55% de casos, seguido de QT de inducción seguida de RT con inhibidor EGFR concomitante, con un 50% de casos, y a continuación la RTQT concurrente con un 47.5% (Tabla 43).

**Tabla 43: Relación Tratamiento desglosado y Toxicidad aguda mucosa**

	Toxicidad aguda mucosa 0-2	Toxicidad aguda mucosa $\geq 3$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	
RTQT concomitante	84 (52,5%)	76 (47,5%)	160 (55%)	<b>p=0,078</b>
QT inducción → RTQT	23 (74%)	8 (26%)	31 (11%)	
RT-Inhibidor EGFR concom.	33 (45%)	40 (55%)	73 (25%)	
QT inducción → RT	5 (71,5%)	2 (28,5%)	7 (2,5%)	
QT inducción → RT-Inhib. EGFR concom.	10 (50%)	10 (50%)	20 (7%)	

Se encontraron mayores tasas de mucositis aguda moderada-severa (grados  $\geq 3$ ) entre los pacientes tratados con fraccionamientos alterados respecto al empleo de fraccionamiento convencional (58% vs 35.5%,  $p=0.000$ ) (Tabla 44).

**Tabla 44: Relación Fraccionamiento de RT y Toxicidad aguda mucosa**

	Toxicidad aguda mucosa 0-2	Toxicidad aguda mucosa $\geq 3$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	
Estándar	95 (64.5%)	52 (35.5%)	147 (50.5%)	<b>p=0,000</b>
Alterado	60 (42%)	84 (58%)	144 (49.5%)	

### 3.4. FACTORES RELACIONADOS CON LA TOXICIDAD CRÓNICA

No se observaron asociaciones entre la toxicidad crónica faringo-laríngea y los diferentes factores pronósticos estudiados, tales como la edad (Tabla 45), la comorbilidad (Tabla 46), el tratamiento empleado (Tabla 47), la técnica de RT (Tabla 48) o el fraccionamiento utilizado (Tabla 49).

Se objetivó una toxicidad crónica faringo-laríngea moderada-severa similar entre los pacientes jóvenes frente a los mayores o igual a 70 años ( $p=0.811$ ) (Tabla 45) y entre los pacientes sin comorbilidad o con comorbilidad leve frente a aquellos con comorbilidad moderada-severa ( $p=0.391$ ) (Tabla 46).

**Tabla 45: Relación entre Edad y Toxicidad crónica faringo-laríngea**

	Toxicidad crónica faringo-laríngea 0-1	Toxicidad crónica faringo-laríngea $\geq 2$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	<b>p=0,811</b>
Edad <70 a	164 (68%)	78 (32%)	242 (84%)	
Edad $\geq 70$ a	32 (69,5%)	14 (30,5%)	46 (16%)	

**Tabla 46: Relación entre Comorbilidad y Toxicidad crónica faringo-laríngea**

	Toxicidad crónica faringo-laríngea 0-1	Toxicidad crónica faringo-laríngea $\geq 2$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	<b>p=0,391</b>
ICCh-CC 0-1	158 (67%)	78 (33%)	236 (82%)	
ICCh-CC 2-6	38 (73%)	14 (27%)	52 (18%)	

**Tabla 47: Relación entre Tratamiento recibido y Toxicidad crónica faringo-laríngea**

	Toxicidad crónica faringo-laríngea 0-1	Toxicidad crónica faringo-laríngea $\geq 2$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	<b>p=0,485</b>
RTQT	126(66,5%)	63 (33,5%)	189 (65,5%)	
No RTQT	70 (71%)	29 (29%)	99 (34,5%)	

**Tabla 48: Relación entre Técnica de RT y Toxicidad faringo-laríngea crónica**

	Toxicidad crónica faringo-laríngea 0-1	Toxicidad crónica faringo-laríngea $\geq 2$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	<b>p=0,495</b>
RT-3DC	148 (69%)	66 (31%)	214 (74%)	
IMRT	48 (65%)	26 (35%)	74 (26%)	

**Tabla 49: Relación entre Fraccionamiento de RT y Toxicidad faringo-laríngea crónica**

	Toxicidad crónica faringo-laríngea 0-1	Toxicidad crónica faringo-laríngea $\geq 2$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	<b>p=0,154</b>
Estándar	105 (72%)	41 (28%)	146 (51%)	
Alterado	91 (64%)	51 (36%)	142 (49%)	

Se objetivó una asociación significativa entre la toxicidad crónica y la toxicidad aguda faringo-laríngea moderada-severas ( $p=0.036$ ). Así el 89% de los pacientes con toxicidad crónica moderada-severa habían padecido toxicidad agudagrado 2 o mayor previamente (Tabla 50).

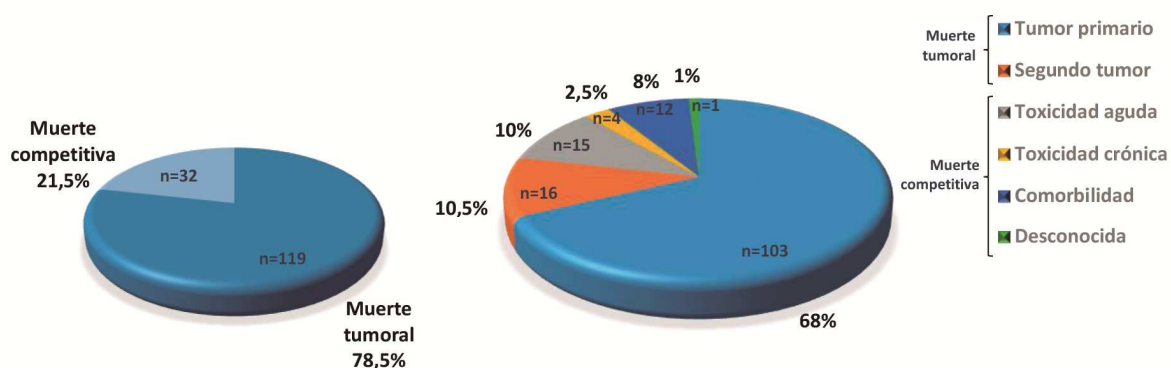
**Tabla 50: Relación entre Toxicidad aguda y crónica faringo-laríngeas**

	Toxicidad aguda faringo-laríngea 0-1	Toxicidad aguda faringo-laríngea $\geq 2$	Total	Significación
	n (%)	n (%)	n (%)	<b>p=0,036</b>
Tox. crónica faringo-laríngea 0-1	42 (21%)	154 (79%)	196 (68%)	
Tox. crónica faringo-laríngea $\geq 2$	10 (11%)	82 (89%)	92 (32%)	

#### 4. CAUSAS DE MUERTE. DESCRIPCIÓN

Durante el tiempo de seguimiento fallecieron 151 de los pacientes, 103 (68%) a causa del tumor primario, 16 (10.5%) a causa de un segundo tumor, y 32 muertes (21.5%) fueron por causas competitivas o distintas al tumor (Figura 22).

Figura 22: Causas de muerte



Las muertes competitivas fueron: 15 pacientes murieron por toxicidad aguda (10% del total de muertes), 4 fallecieron por toxicidad crónica (2.5%), 12 muertes se originaron por comorbilidad (8%) y 1 muerte por causa desconocida (1%) en un paciente que en la última revisión no presentaba enfermedad (Figura 22).

#### 4.1. MUERTE POR TOXICIDAD AGUDA

Hubo 15 pacientes que fallecieron durante el tratamiento del tumor índice en los 3 primeros meses desde la finalización de la RT (46.8% del total de muertes competitivas). De todos ellos, 8 pacientes habían sido tratados con RTQT concomitante, 4 con RT concomitante con inhibidor EGFR y el resto con otros esquemas de tratamiento.

Cinco pacientes fallecieron por neumonía, tres de los cuales fueron por causa aspirativa y en el contexto de toxicidad faringo-esofágica y/o laríngea grado 3 o mayor, y 2 de ellas fueron secundarias a neutropenia severa.

Tres pacientes murieron por insuficiencia renal aguda, todos ellos con toxicidad faringo-esofágica grado 3 acompañante y en un caso de un paciente diabético agravado por hiperglucemia.

Dos pacientes fallecieron por mucositis grado 5, los dos agravados por neutropenia grado 3, y en uno de los dos casos acompañado de coma hiperosmolar en una paciente diabética.

Dos pacientes fallecieron por coma hiperosmolar, uno de ellos fue un paciente con antecedentes de diabetes mellitus y el otro se acompañó de emesis severa y mucositis grado 3.

Un paciente falleció por accidente cerebrovascular al mes de finalizar el tratamiento con RT que debido a la toxicidad hematológica tras finalizar QT de inducción se decidió hacer esquema paliativo.

Un paciente falleció por sepsis por endocarditis aguda a las 3 semanas del tratamiento tras dos ingresos previos, uno por intoxicación a opiáceos y alcohol y otro por mucositis aguda que se resolvió.

El último paciente falleció por tromboembolismo pulmonar a los 10 días de finalizar el tratamiento con RTQT concomitante.

#### **4.2. MUERTE POR TOXICIDAD CRÓNICA**

Cuatro pacientes fallecieron por toxicidad crónica (12.5% del total de muertes competitivas) relacionándose su muerte directamente con una toxicidad tardía, para lo cual fue requisito que el paciente no presentara enfermedad tumoral. De ellos, dos pacientes habían recibido tratamiento con RTQT concomitante y los otros dos con RT concomitante con inhibidor de EGFR.

Un paciente que presentaba cáncer de orofaringe falleció por osteoradionecrosis a nivel de vértebras cervicales y otro paciente, con la misma localización tumoral, falleció a consecuencia de una necrosis faríngea.

Los otros dos pacientes presentaron cáncer orofaríngeo e hipofaríngeo respectivamente, y fallecieron por neumonía de probable origen aspirativo relacionados con disfunción laríngea provocada por el tratamiento.

#### **4.3. MUERTE POR COMORBILIDAD**

Doce pacientes fallecieron por otras enfermedades concomitantes (37.5% del total de muertes competitivas), de los cuales 7 habían sido tratados con RTQT concomitante y 5 con RT concomitante con inhibidor de EGFR.

Tabla 51. Causas de Muerte Competitiva

Muerte tóxica (n=19)	
Muerte tóxica aguda (n=15)	Frecuencia
Neumonía	5
Insuficiencia renal aguda	3
Mucositis	2
Coma hiperosmolar	2
ACV	1
Endocarditis	1
TEP	1
Muerte tóxica crónica (n=4)	Frecuencia
Neumonía aspirativa	2
Necrosis faríngea	1
Osteoradionecrosis	1
Muerte por comorbilidad (n=12)	
Causa neurológica (n=5)	Frecuencia
ACV	5
Causa pulmonar (n=5)	Frecuencia
Neumonía	2
Neumopatía intersticial	2
EPOC	1
Causa cardíaca	1
Consumo de tóxicos	1

Dentro de las muertes por comorbilidad agrupadas en función del órgano afectado, los pacientes fallecieron por orden de frecuencia:

- Causa neurológica: fue la causa de la muerte en 5 pacientes que fallecieron por ACV.
- Causa pulmonar: originó la muerte en 5 pacientes, de los cuales 2 fallecieron por neumonía, 2 por neumopatía intersticial (uno de ellos a su vez agravado por neumonía) y 1 paciente por EPOC severo.
- Causa cardíaca: fue la causa de la muerte en un solo paciente que falleció por un infarto agudo de miocardio.
- Consumo de tóxicos: la intoxicación etílica con epilepsia secundaria fue la causa de la muerte en 1 paciente.



#### 4.4. MUERTE TUMORAL

Un total de 103 pacientes murieron por el tumor primario diagnosticado (86.6% de las muertes tumorales), frente a 16 pacientes fallecidos por un segundo tumor (13.4% del total de muertes tumorales). Los segundos tumores constituyeron un 10.5% del total de las muertes producidas. El segundo tumor que más muertes originó fue el diagnosticado en el área ORL, seguido del cáncer de pulmón, los tumores digestivos y el cáncer de próstata (Tabla 52).

**Tabla 52. Muerte tumoral**

Muerte por tumor primario (n=103)	
Muerte por segundo tumor (n=16)	
Cáncer de cabeza y cuello	6
Cáncer de pulmón	5
Tumor digestivo	4
Cáncer de próstata	1

#### 5. CAUSAS DE MUERTE. INCIDENCIA ACUMULADA

La incidencia acumulada (IA) de Muerte Tumoral de la serie completa a los 5 y 10 años fue del 39.7% (IC 95% 33.5-45.8) y 56.2% (IC 95% 47.0-64.5), respectivamente.

La IA de Muerte Competitiva de la serie completa a los 5 y 10 años fue del 11.8% (IC 95% 8.2-16.1) y 12.6% (IC 95% 8.7-17.2), respectivamente (Figura 23 y Tabla 53).

Figura 23. IA Muerte Tumoral y Muerte Competitiva

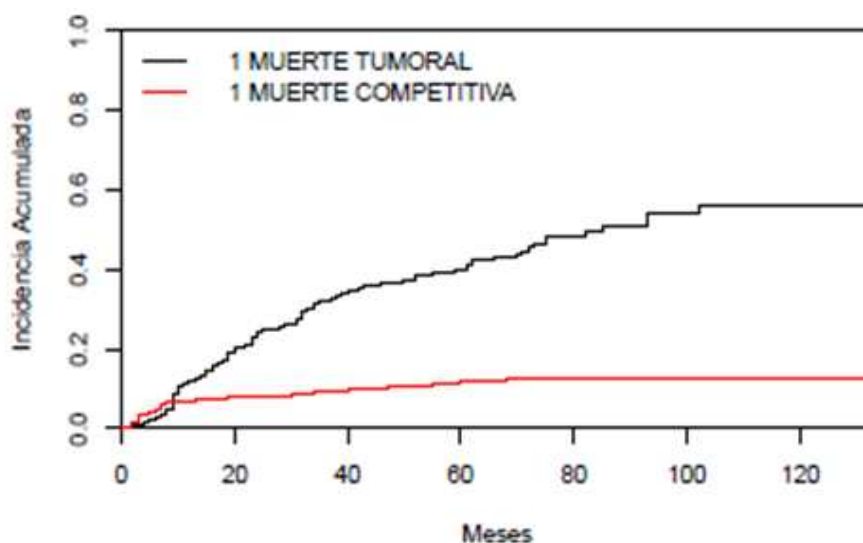


Tabla 53. Muerte Tumoral y Muerte Competitiva. IA (%) con Intervalo de confianza al 95%

Meses	MUERTE TUMORAL% (IC 95%)	MUERTE COMPETITIVA% (IC 95%)
20	20.6% (16.2-25.5)	7.9% (5.2-11.4)
40	34.4% (28.7-40.2)	10.1% (6.9-13.9)
60 = 5 años	39.7% (33.5-45.8)	11.8% (8.2-16.1)
80	48.5% (41.1-55.4)	12.6% (8.7-17.2)
100	54.3% (45.6-62.1)	12.6% (8.7-17.2)
120 = 10 años	56.2% (47.0-64.5)	12.6% (8.7-17.2)

Al desglosar la muerte tumoral, la IA de muerte por tumor primario a 5 y 10 años fue del 36.4% (IC 95% 30.4-42.3) y 43.8% (IC 95% 35.9-51.5), respectivamente. La IA de muerte por segunda neoplasia a 5 y 10 años fue del 3.3% (IC 95% 1.5-6.5) y 12.4% (IC 95% 6.9-19.4), respectivamente.

Al desglosar la muerte competitiva a 5 y 10 años, la IA de muerte por toxicidad aguda fue del 5.5 y 5.9%, la de toxicidad crónica de 1.5 y 1.6%, la de muerte por comorbilidad de 4.4 y 4.7% y la desconocida un 0.4 y 0.4%, respectivamente.

## **6. FACTORES RELACIONADOS CON CAUSAS DE MUERTE. ANÁLISIS BIVARIANTE**

A continuación, se analizó la influencia de distintas variables clínicas en la muerte tumoral y la muerte competitiva mediante análisis bivariante (Tabla 54).

En el análisis bivariante, la incidencia acumulada de muerte tumoral se asoció de forma estadísticamente significativa con el ECOG 1-2 frente al 0 ( $p=0.043$ ), con el estadio IV frente al III ( $p=0.0004$ ) y con los esquemas no RTQT frente a los RTQT concomitante ( $p=0.009$ ).

En cambio, la muerte tumoral no se asoció con variables como el sexo, la comorbilidad, la localización tumoral, la técnica de tratamiento con RT, el tipo de fraccionamiento, la toxicidad aguda mucosa ni la toxicidad faringo-laríngea aguda o crónica (Figuras 24, 25, 28 y 30 a 34).

En cuanto a las muertes competitivas, éstas se asociaron en el análisis bivariante de forma estadísticamente significativa con un mayor grado de comorbilidad (Índice de Charlson modificado para CCC 2-6 frente a 0-1) ( $p=0,00004$ ) y con la toxicidad mucosa aguda moderada-severa ( $p=0.03$ ).

Por último, no se encontraron asociaciones entre la muerte competitiva y variables como: sexo, ECOG, estadio tumoral, localización, tratamiento empleado, técnica de RT, tipo de fraccionamiento o toxicidad faringo-laríngea aguda o crónica (Figuras 24, 26 a 32 y 34).

**Tabla 54. Incidencia acumulada a cinco años de muerte tumoral y muerte competitiva en relación con variables clínicas. Análisis bivariante**

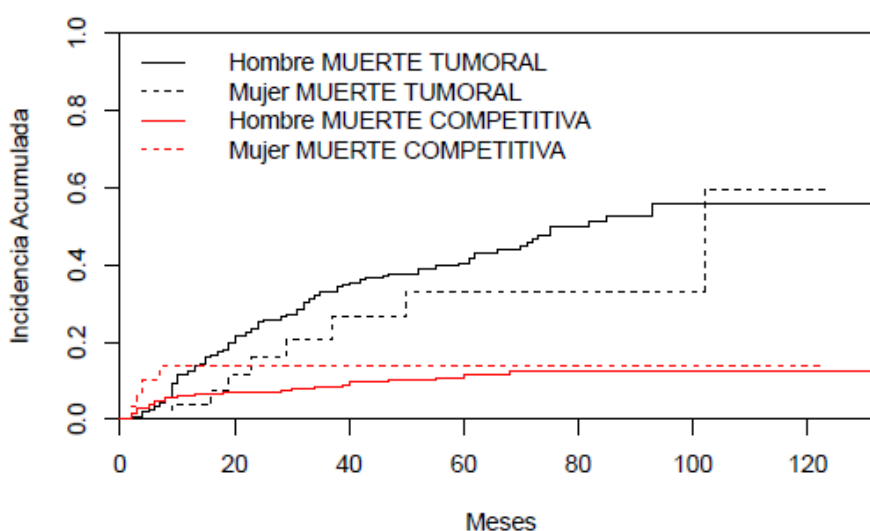
Variable	MUERTE TUMORAL			MUERTE COMPETITIVA		
	Incidencia Acumulada	IC 95%	p	Incidencia Acumulada	IC 95%	p
<b>Sexo</b> Hombre Mujer	40.4 33.3	34.0-46.7 13.6-54.6	0.30	11.0 14.0	7.7-16.0 4.3-29.2	0.48
<b>Comorbilidad</b> 0-1 2-6	41.00 34.00	33.9-47.6 20.9-47.3	0.6	8.0 32.0	4.6-11.7 17.9-46.2	<b>0,00004</b>
<b>ECOG</b> 0 1-2	35.00 47.00	26.9-42.7 36.9-55.9	<b>0.043</b>	10.0 14.4	5.7-15.1 8.4-21.9	0.35
<b>Estadio</b> III IV	26.00 48.00	17.6-35.4 39.7-55.8	<b>0.0004</b>	15.1 10.0	8.5-23.4 5.8-14.6	0.24
<b>Localización</b> Cav. oral Orofaringe Laringe Hipofaringe	41.0 39.0 37.0 52.0	17.8-63.5 27.8-49.8 28.2-45.5 32.6-68.6	0.35	10.0 13.0 11.0 10.0	2.5-23.9 6.6-21.9 6.3-17.4 3.2-22.2	0.99
<b>Tratamiento</b> RT/QT Otros	34.00 49.00	26.6-41.5 38.5-58.7	<b>0.009</b>	10.0 14.0	6.3-15.6 7.6-21.4	0.63
<b>Técnica de tratamiento</b> 3D IMRT	40.0 58.0	33.0-46.4 17.9-84.0	0.8	12.5 8.0	8.4-17.4 2.7-17.8	0.4
<b>Tipo de fraccionamto.</b> Estándar Otros	37.0 43.0	29.1-45.4 33.7-52.5	0.63	12.0 12.0	7.2-17.8 6.5-18.6	0.66
<b>Toxicidad faringo-laríngea aguda</b> 0-1 ≥ 2	35.00 41.00	20.7-47.9 33.7-47.4	0.5	9.0 12.0	2.7-18.9 8.4-17.4	0.34
<b>Toxicidad mucosa aguda</b> 0-2 3-5	41.0 37.0	32.8-49.2 28.2-46.7	0.5	7.0 18.0	3.9-12.5 10.9-25.9	<b>0.03</b>
<b>Toxicidad faringo-laríngea crónica</b> 0-1 ≥ 2	40.0 39.0	32.6-47.5 27.8-49.5	0.7	13.0 8.0	8.3-18.2 3.5-15.3	0.4

A continuación se detallan las relaciones entre la muerte tumoral y competitiva con las variables clínicas mencionadas de forma pormenorizada.

### 6.1. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN SEXO

No se encontraron diferencias en la IA de muerte tumoral ni competitiva en función del sexo del paciente (Figura 24).

**Figura 24. IA muerte tumoral y muerte competitiva en función del sexo**

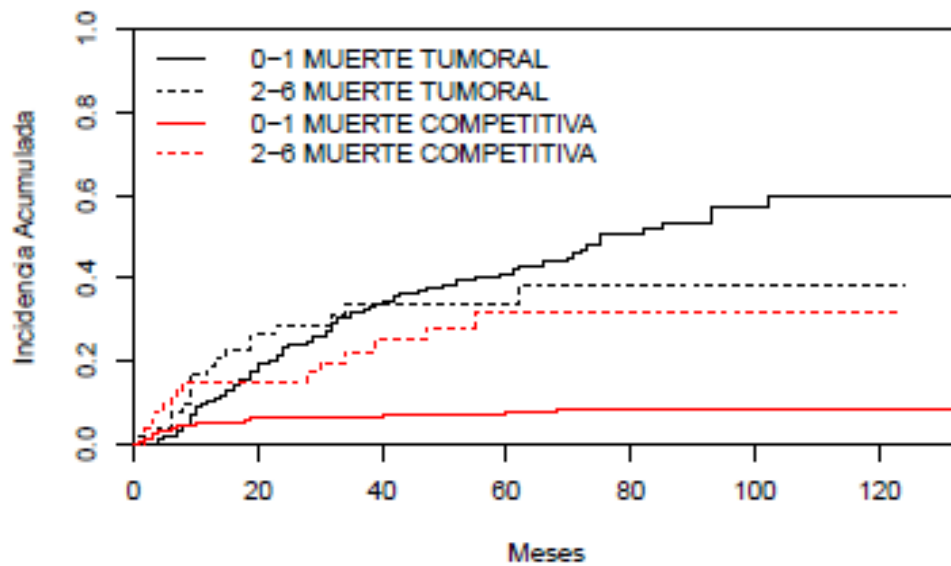


### 6.2. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN EL ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON MODIFICADO PARA CCC

Los pacientes con mayor comorbilidad presentaron una mayor incidencia de muertes competitivas de forma estadísticamente significativa ( $p=0.00004$ ); así, la IA a 5 años de muerte competitiva entre los pacientes con ICCh-CC moderado- severo (grados 2-6) vs leve o sin comorbilidad (grados 0-1), fue del 32 vs 8%, respectivamente.

En cuanto a las muertes tumorales, existió mayor proporción entre los pacientes con comorbilidad leve o sin comorbilidad (41%) frente a aquellos con ICCh-CC moderado-severo (34%), pero esta asociación no fue estadísticamente significativa ( $p=0.6$ ) (Figura 25).

Figura 25. IA muerte tumoral y muerte competitiva en función de la comorbilidad

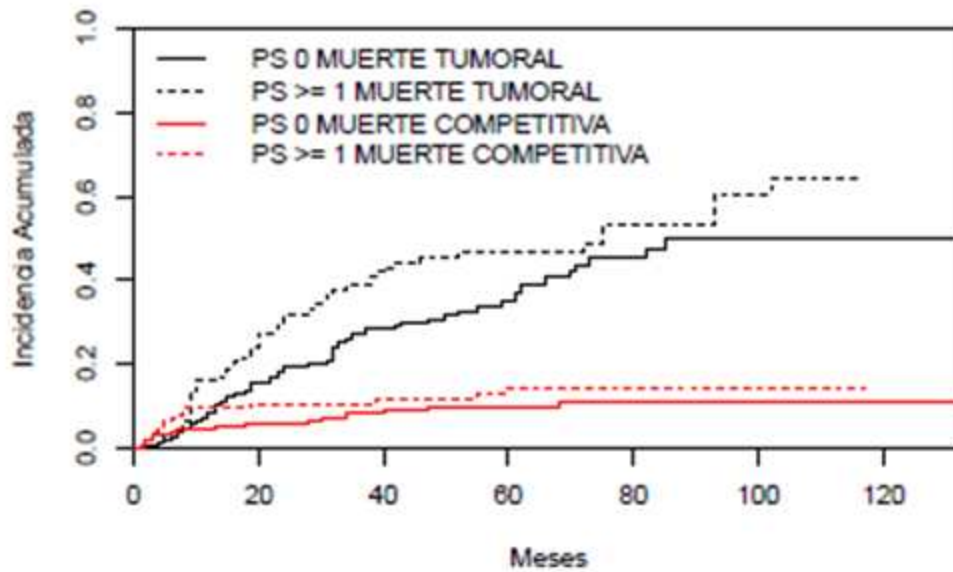


### 6.3. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN EL ESTADO BASAL

Los pacientes con mayor ECOG (grados 1-2) presentaron una mayor IA de muertes tumorales frente a aquellos con ECOG 0, con una IA a 5 años de muerte tumoral del 47% vs 35%, respectivamente, encontrando esta asociación diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.043$ ).

En cambio, la muerte competitiva no se encontró influenciada por el estado basal de los pacientes medidos por la escala ECOG, con una IA de muerte competitiva del 10% frente al 14.4% respectivamente, entre los pacientes con ECOG 0 frente a ECOG 1-2 ( $p=0.35$ ) (Figura 26).

Figura 26. IA muerte tumoral y muerte competitiva en función del estado basal

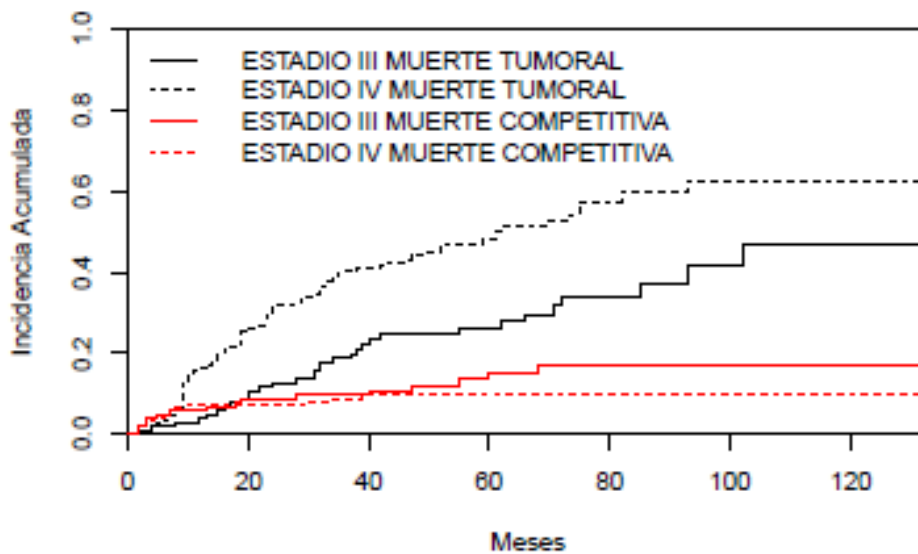


#### 6.4. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN ESTADIO TUMORAL

La IA de muerte tumoral en los estadios III fue menor que en los estadios IV, presentando una IA a 5 años del 26 vs 48% respectivamente, de forma estadísticamente significativa ( $p=0.0004$ ).

La muerte competitiva no se encontró, en cambio, influenciada por el estadio tumoral, con una IA del 15.1 vs 10% respectivamente, en los estadios III frente al IV ( $p=0.24$ ) (Figura 27).

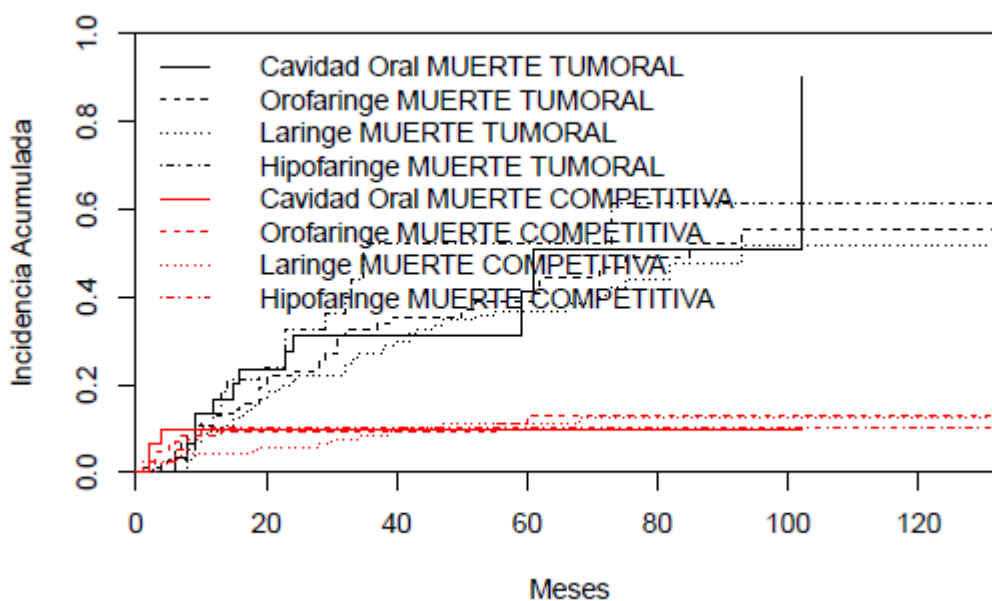
**Figura 27. IA muerte tumoral y muerte competitiva en función del estadio tumoral**



#### 6.5. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN LOCALIZACIÓN TUMORAL

No se encontraron diferencias en la IA de muerte tumoral ni competitiva en función de la localización tumoral (Figura 28).

**Figura 28. IA muerte tumoral y muerte competitiva en función de la localización tumoral**



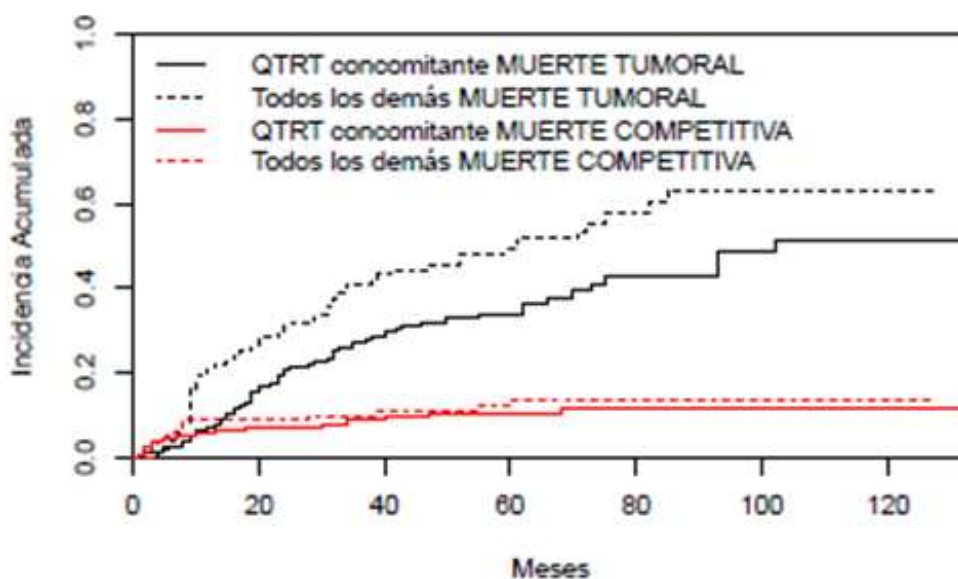


## 6.6. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO

Existieron menos muertes tumorales entre los pacientes tratados con esquemas de RTQT concomitante (precedido o no de QT de inducción) frente a aquellos que recibieron tratamiento no RTQT (QT de inducción seguido de RT radical o QT de inducción seguido de RT-Inhibidor EGFR concomitante o RT-inhibidor EGFR concomitante), con una IA a 5 años de muerte tumoral del 34 vs 49% respectivamente, de forma estadísticamente significativa ( $p=0.009$ ).

En cambio, el tratamiento no influyó en las muertes competitivas, con una IA a 5 años de un 10% frente a un 14% entre los pacientes tratados con esquema RTQT concomitante frente a los que recibieron esquema no RTQT, respectivamente ( $p=0.63$ ) (Figura 29).

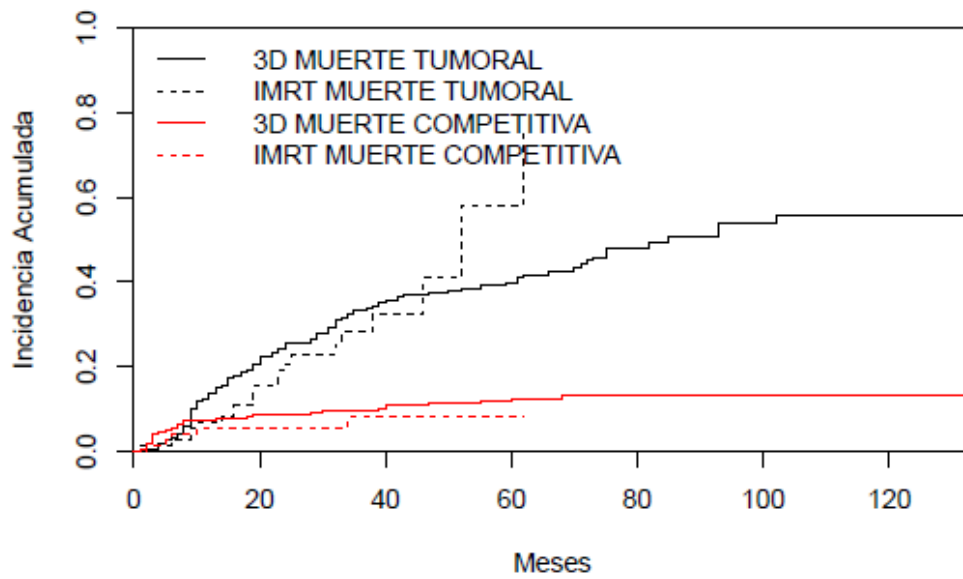
**Figura 29. IA muerte tumoral y muerte competitiva en función del tratamiento**



## 6.7. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN TÉCNICA DE RT

La técnica de RT empleada no influyó en la muerte tumoral ni en la muerte competitiva (Figura 30).

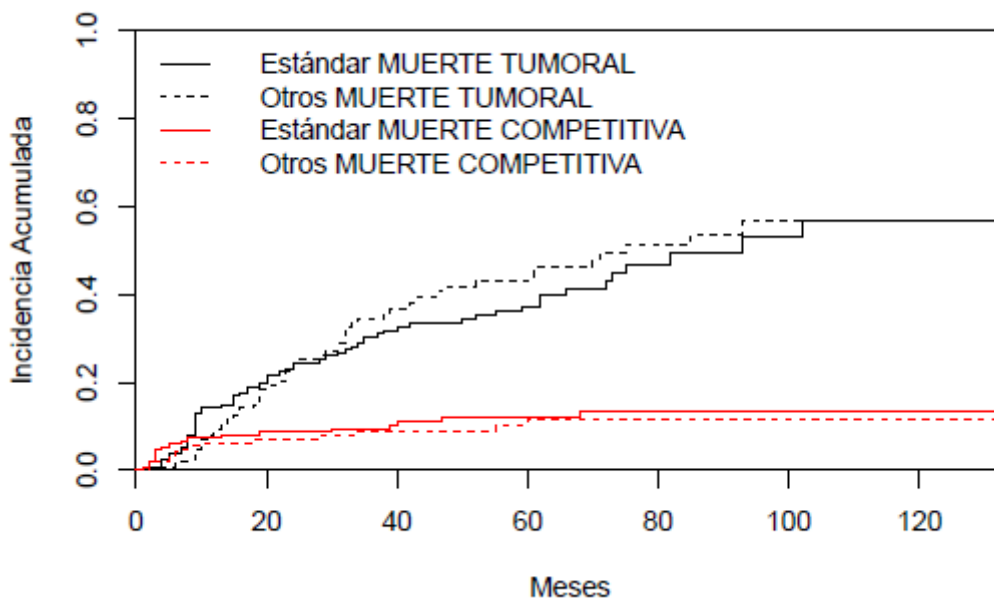
**Figura 30. IA muerte tumoral y muerte competitiva en función de técnica de RT**



#### 6.8. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN TIPO DE FRACCIONAMIENTO

No se apreciaron diferencias en la muerte tumoral ni en la muerte competitiva en función del tipo de fraccionamiento empleado (Figura 31).

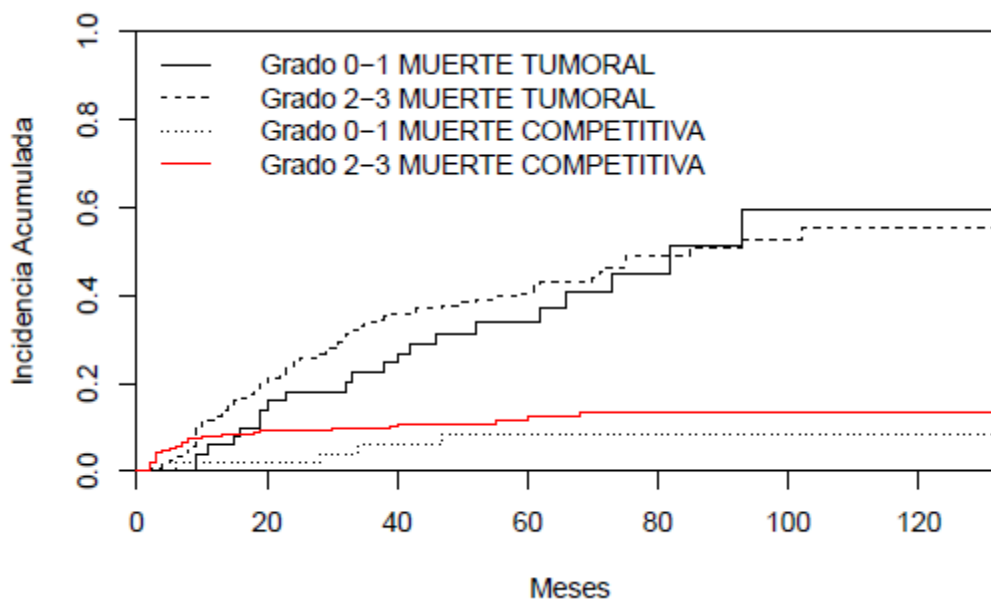
**Figura 31. IA muerte tumoral y muerte competitiva en función de fraccionamiento**



### 6.9. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN TOXICIDAD FARINGO-LARÍNGEA AGUDA

No se encontraron diferencias entre muerte tumoral o muerte competitiva en función de la toxicidad faringo-laríngea aguda (Figura 32).

**Figura 32. IA muerte tumoral y muerte competitiva en función de toxicidad aguda faringo-laríngea**

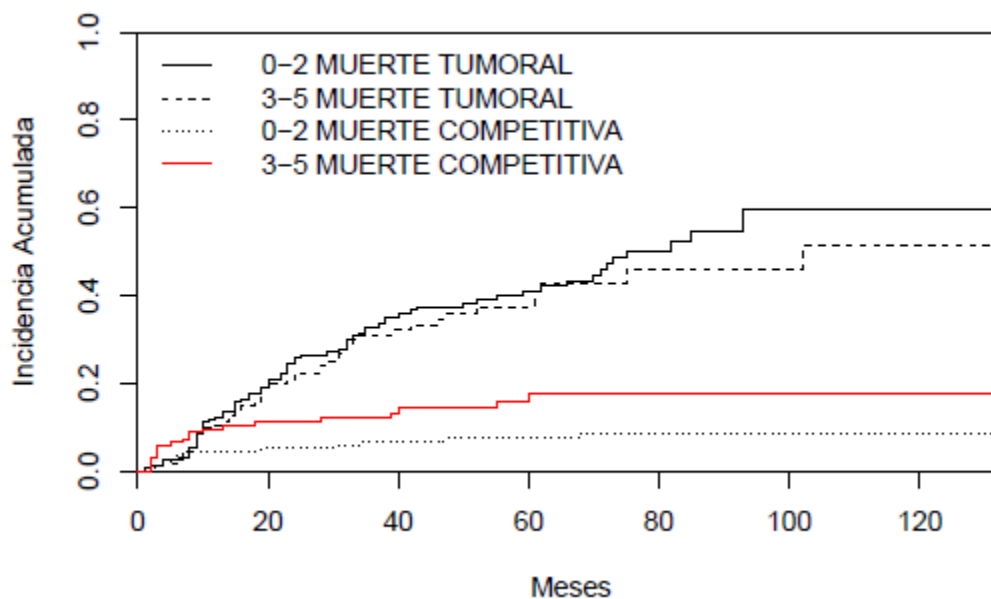


### 6.10. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN TOXICIDAD MUCOSA AGUDA

La toxicidad mucosa aguda moderada-severa se asoció con la muerte competitiva de forma estadísticamente significativa ( $p=0.03$ ). Así, la IA de muerte competitiva fue del 18% en los pacientes con toxicidad mucosa aguda mayor o igual a 3, frente al 7% en aquellos con grado 0-2, respectivamente.

En cambio, la toxicidad mucosa aguda no se relacionó con la muerte tumoral, con una IA a 5 años en los pacientes con toxicidad mucosa aguda 0-2 frente a mayor o igual a 3, del 41 vs 37%, respectivamente ( $p=0.5$ ) (Figura 33).

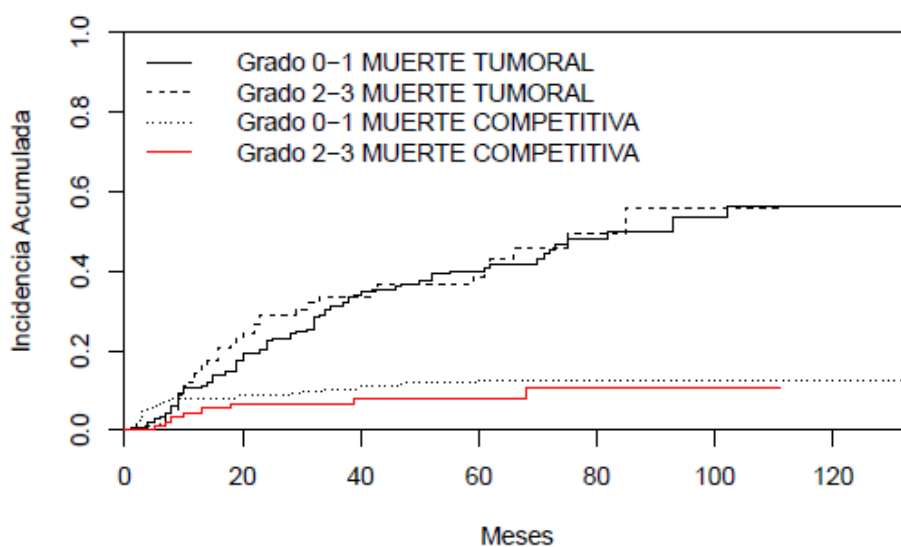
**Figura 33. IA muerte tumoral y muerte competitiva en función de toxicidad mucosa aguda**



#### 6.11. INCIDENCIA ACUMULADA MUERTE TUMORAL Y MUERTE COMPETITIVA SEGÚN TOXICIDAD FARINGO-LARÍNGEA CRÓNICA

La toxicidad faringo-laríngea crónica no influyó en la muerte tumoral ni en la muerte competitiva (Figura 34).

**Figura 34. IA muerte tumoral y muerte competitiva en función de toxicidad faringo-laríngea crónica**



## 7. FACTORES RELACIONADOS CON CAUSAS DE MUERTE. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Finalmente, el análisis multivariante mostró que existen 3 factores predictivos de muerte tumoral. Así, el ECOG 1-2 se asoció a la muerte tumoral con un Hazard Ratio (HR) de 1.52 frente al ECOG 0 ( $p=0.03$ ). El estadio IV se asoció a la muerte tumoral con un HR de 1.8 frente al estadio III ( $p=0.008$ ). También el tratamiento basado en esquemas que no utilizaban RTQT concomitante (en su mayoría RT-inhibidor EGFR) se asoció a mayor muerte tumoral, con un HR de 1.76 frente a los pacientes tratados con RTQT concomitante ( $p=0.007$ ).

En cuanto a la muerte competitiva, en el análisis multivariante, finalmente se encontraron 2 factores predictivos de este tipo de muerte: la edad más avanzada y un mayor grado de comorbilidad. Así, la mayor edad en los pacientes se asoció a la muerte competitiva, con un HR 1.05 ( $p=0.023$ ). Por otro lado, la comorbilidad moderada-severa (ICCh-CC grado 2-6) se correlacionó con la muerte competitiva con un HR de 3.03, frente a los pacientes sin comorbilidad o con comorbilidad leve (grado 0-1) ( $p=0.03$ ).

La toxicidad mucosa aguda, aunque se asoció con la muerte competitiva en el análisis bivariante, no lo hizo finalmente en el multivariante (Tabla 55).

**Tabla 55. Análisis multivariante de muerte tumoral y muerte competitiva en función de variables clínicas**

Variable	MUERTE TUMORAL			MUERTE COMPETITIVA		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<b>Edad</b>	0.99	0.97-1.01	0.23	1.05	1.007-1.09	<b>0.023</b>
<b>Sexo</b> Hombre/Mujer	0.58	0.27-1.25	0.16	1.94	0.61-6.15	0.26
<b>Comorbilidad</b> 0-1 vs 2-6	0.8	0.41-1.55	0.5	3.03	1.13-8.08	<b>0.03</b>
<b>ECOG</b> 0 vs 1-2	1.52	1.03-2.25	<b>0.03</b>	0.97	0.44-2.13	0.94
<b>Estadio</b> III vs IV	1.8	1.16-2.72	<b>0.008</b>	0.63	0.29-1.39	0.25
<b>Tratamiento</b> RTQT vs. Otros	1.76	1.17-2.6	<b>0.007</b>	0.68	0.29-1.55	0.36
<b>Toxicidad mucosa aguda</b> 0-2 vs 3-5	0.73	0.47-1.2	0.18	1.73	0.76-3.93	0.2

---

## VI. DISCUSIÓN



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Los pacientes con CCC localmente avanzado tienen una supervivencia global estimada a 5 años de un 40% aproximadamente. Esta baja supervivencia está dictada en muchas ocasiones por la recurrencia del tumor. Sin embargo, las comorbilidades asociadas a los hábitos tóxicos del paciente, los segundos tumores altamente prevalentes entre estos pacientes y los efectos secundarios de las terapias multimodales, son también una causa potencialmente importante de mortalidad en estos pacientes.

Hemos analizado una población de CCC localmente avanzado tratada con RT y tratamiento sistémico, demostrando que las muertes competitivas se asociaron fuertemente a distintos factores presentes en esta población.

Como ya se ha comentado en los resultados nuestra serie incluye pacientes diagnosticados de cáncer escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, excluyendo nasofaringe. La SG y SLE a 5 años obtenidas en nuestros pacientes con la combinación de RT y tratamiento sistémico (quimioterapia y/o inhibidores de EGFR) fueron del 49% y 35.5% respectivamente. Globalmente, estos resultados se aproximan a los reflejados en la literatura en series de pacientes de características similares a la nuestra y con los mismos esquemas de tratamiento utilizados, cuya SG y SLP a 5 años oscilaron entre 45%-54% y 32%-36% respectivamente (Bonner et al, 2006; Forastiere et al, 2013). Otras series, como la del Grupo Cooperativo Español (TTCC), reportaron supervivencias inferiores a la nuestra, con una mediana de SG de 27 vs 60 meses y de SLP de 14.6 vs 30 meses, si bien sus pacientes tenían características diferentes a los de nuestra población, presentando solo tumores irreseccables (Hitt et al, 2014).

Tabla 56: SG y SLP de la muestra. Comparativa de estudios

	Grupo de Estudio	RTQT concomitante (RTOG 91-11)	QT inducción seguido de RTQT (Grupo TTCC)	RT-Cetuximab concomitante (Bonner)
<b>Mediana SG</b>	60 meses	No registrado	27 meses	49 meses
<b>SG 2 años</b>	70%	74%	No registrado	65%
<b>SG 5 años</b>	49%	54%	No registrado	45%
<b>Mediana SLP</b>	30 meses	No registrado	14.6 meses	17.1 meses
<b>SLP 2 años</b>	54.5%	61%	No registrado	49%
<b>SLP 5 años</b>	35.5%	36%	No registrado	32%

Fuente: RTOG 91-11 (Forastiere et al, 2013); Ensayo del Grupo Cooperativo Español (TTCC) (Hitt et al, 2014); Ensayo RT-Cetuximab concomitante (Bonner et al, 2006).

## 1. ANÁLISIS DE CAUSAS DE MUERTE

En nuestra serie, de los 292 pacientes analizados, 151 pacientes (52%) habían fallecido en el momento del análisis. Del total de los fallecidos, se objetivaron un 78.5% de muertes tumorales (n=119), con un 68% de muertes por el tumor índice (n=103) y un 10.5% de muertes por segundo tumor (n=16). El 21.5% de muertes fueron por causas competitivas (n=32).

Al calcular la incidencia acumulada de muertes a los 5 años (número de pacientes que sufre cada evento con el paso del tiempo respecto a los pacientes que se encuentran en riesgo de padecer dicho evento en ese momento), se identificaron un 39.7% de muertes tumorales y un 11.8% de muertes competitivas, cifras muy similares a las encontradas en el mayor estudio de mortalidad competitiva publicado hasta la fecha, publicados por Rose y colaboradores, con un 38.4% y un 13% respectivamente de muerte tumoral y competitiva. Si bien, estos autores presentaron una IA de muerte por tumor índice menor a nuestra muestra (23.8% vs 36.4%), lo cual puede obedecer a que la serie de este autor se realizó a partir de una base de datos del SEER con 34.568 pacientes con CCC con estadios I a IVb, englobando por tanto también estadios iniciales de mejor pronóstico (Rose et al, 2011).

En la literatura se han publicado series con cifras inferiores de muertes por cáncer índice y competitivas respecto a nuestro trabajo, como las de Kwon y las de Takenaka, con IA a 5 años de 24% y 8.9% en la primera serie, y de 28% y 6.5% en la segunda, respectivamente. Estas cifras inferiores pueden deberse, en el caso de la serie de Kwon y sus colaboradores, a que solo un 38% de los 600 pacientes analizados fueron tratados de forma conservadora, siendo la mayoría tratados con técnicas quirúrgicas acompañadas o no de tratamiento adyuvante y/o de QT de inducción (Kwon et al, 2014). Por otro lado, las cifras mejoradas en la serie publicada por Takenaka podrían justificarse porque la mitad de los pacientes que incluyeron presentaban estadios iniciales de CCC (Takenaka et al, 2016) (Tabla 57).

**Tabla 57: Muerte competitiva. Comparativa de estudios por Incidencias acumuladas a 5 años**

	Grupo de estudio n=292	Rose n=34.568	Mell n=479	Kwon n=600	Takenaka n=334
<b>Muerte Tumoral</b>	39.7%	38.4%	No registrado	28.2%	30.5%
<b>Muerte por Tumor Índice</b>	36.4%	23.8%	No registrado	24%	28%
<b>Muerte por Segundo Tumor</b>	3.3%	14.6%	No registrado	4.2%	2.5%
<b>Muerte Competitiva</b>	11.8%	13%	19.6%	8.9%	6.5%
<b>Muerte por Toxicidad Aguda</b>	5.5%	13%	4.8%	8.9%	No registrado
<b>Muerte por Toxicidad Crónica</b>	1.5%		3%		
<b>Muerte por Comorbilidad</b>	4.4%		11.8%		
<b>Muerte Desconocida</b>	0.4%		No registrado		

A su vez, existen series que han descrito incidencias de MC superiores a las nuestras, como los estudios de Argiris (Argiris et al, 2004) y Gómez-Millán (Gómez-Millán et al, 2012). Estos estudios reportaron las causas de muertes mediante tasas crudas, por lo que para poder comparar estos resultados con los de nuestra serie haremos uso de porcentajes respecto al total de muertes. Ambos estudios obtuvieron mayores cifras

de muertes competitivas en comparación con el nuestro (46.2% y 40% respectivamente, frente a 21.5% en nuestra serie). Estas muertes no tumorales se justificaron en su mayoría por muertes relacionadas con comorbilidad (21% y 22%). Probablemente, el empleo en estos dos estudios de RT con fraccionamientos alterados junto a QT pudo haber contribuido a un aumento en el número de muertes no oncológicas (Tabla 58).

Por otro lado, nuestras mayores cifras de muerte por tumor índice respecto a los estudios mencionados puede deberse a los criterios estrictos que hemos seguido para definir las muertes tumorales y competitivas. Así, todo paciente que falleció con enfermedad tumoral se catalogó como muerte por tumor índice, aunque la causa de su fallecimiento no hubiera sido directamente el propio tumor. En cambio, en trabajos como el de Kwon, las muertes producidas por recurrencia tumoral se incluían en muertes no oncológicas y estudios como el de Argiris no especificaban que los pacientes cuyas muertes se clasificaban como muertes por comorbilidad tuvieran que estar exentos de tumor. Por tanto, vemos como la definición de tipos de muertes varía en algunos aspectos según el estudio analizado, lo que complica las posibles comparaciones entre los mismos.

**Tabla 58: Muerte competitiva. Comparativa de estudios por porcentajes respecto al total de muertes**

	Grupo de estudio n=292	Argiris n=324	Gómez Millán n=43
<b>Muerte Tumoral</b>	78.5%	54%	72%
<b>Muerte por Tumor Índice</b>	68%	45%	60%
<b>Muerte por 2º tumor</b>	10.5%	9%	12%
<b>Muerte competitiva</b>	21.5%	46.2%	40%
<b>Muerte por Tox. Aguda</b>	10%	9%	6%
<b>Muerte por Tox. Crónica</b>	2.5%	6%	
<b>Muerte por comorbilidad</b>	8%	21%	22%
<b>Muerte Desconocida</b>	1%	10%	No registrado

### 1.1. SEGUNDOS TUMORES Y CAUSAS DE MUERTE

El riesgo de segundos tumores en pacientes con CCC es superior a la población general, con una tasa reportada entre el 9% y el 14% (Haughey et al, 1992). Su alta frecuencia se debe a fenómenos como la cancerización del campo que predispone al desarrollo de nuevos tumores en el tracto aerodigestivo que ha sido sometido a agentes carcinogénicos (tabaco y alcohol, principalmente) (Slaughter et al, 1953).

En nuestra muestra, con una mediana de seguimiento de 60 meses (rango 1.7-134 meses), un 13% (n=38/292) de pacientes fueron diagnosticados de una segunda neoplasia. Al compararlas con los estudios de mortalidad competitiva, nuestra incidencia fue algo mayor que la de Argiris y colaboradores, cuya población presentó características y seguimiento similar que nuestro estudio, con un 8% (n=26/324) de diagnósticos de segundos tumores (Argiris et al, 2004).

También encontramos en la literatura estudios de mortalidad competitiva con tasas superiores de segundas neoplasias como el estudio de Kwon y colaboradores, que reportaron un 15.6% de segundos tumores (n=94/600). Sin embargo, en esta población recibió RT con intención radical solo un 38% de pacientes, siendo la mayoría de pacientes tratados con cirugía acompañados o no de adyuvancia (Kwon et al, 2014). Autores como Rusthoven han presentado incidencias de segundos tumores en pacientes con CCC tratados con RT radical menores que en los tratados quirúrgicamente (7.7 vs 10%), teorizando que la RT podría estar tratando a su vez lesiones premalignas en el campo de tratamiento (Rusthoven et al, 2008). Aunque esto es solo una teoría, el hecho de que la serie de Kwon presentara más pacientes tratados con cirugía que con RT radical, podía haber repercutido en las mayores cifras de segundos tumores.

En cuanto a las localizaciones donde se presentaron estas segundas neoplasias, en nuestra serie el sitio más frecuente fueron otras áreas de cabeza y cuello (29%), seguidos del cáncer de pulmón (24%) y de las neoplasias digestivas (19%). Estos datos se correlacionan con los estudios publicados en otras poblaciones de pacientes con CCC (Khuri et al; 2001; Pinto et al, 2001; Morris et al, 2011). Así, Jones y colaboradores analizaron más de 3400 pacientes registrando el área de cabeza y

cuello (50%) seguido del pulmón (34%), como los sitios más comunes de aparición de segundas neoplasias (Jones et al, 1995).

Sin embargo, en otras publicaciones como la de Argiris, el cáncer de pulmón fue la localización más frecuente, con una prevalencia superior respecto a nuestra población (54% de los segundos tumores diagnosticados), siendo en cambio el diagnóstico en el área de cabeza y cuello poco frecuente (9%) (Argiris et al, 2004). El motivo de esta discrepancia puede ser que las segundas neoplasias del área de cabeza y cuello son catalogadas por algunos autores como recurrencias (Tabla 55).

Otros estudios han publicado el área digestiva como la más frecuente de segundas neoplasias. Así, el trabajo de Kwon y colaboradores, en base a una población de pacientes con CCC de un hospital de Seúl (Corea), presentó el doble de segundas neoplasias en el aparato digestivo respecto a nuestro trabajo (54% vs 19%). Esta mayor tasa de neoplasias gástricas y esofágicas en poblaciones del este de Asia ha sido reportada anteriormente (Hanamoto et al, 2013) y está en consonancia a su vez con la mayor prevalencia de comorbilidades como hepatopatías y enfermedad ulcerosa en estas poblaciones (Liu et al, 2010).

**Tabla 59: Diagnóstico de segundos tumores. Comparativa de estudios**

	Grupo de Estudio	Argiris et al	Kwon et al
	% (n)	% (n)	% (n)
<b>Porcentaje 2º Tumores</b>	13% (38/292)	8% (26/324)	15.6% (94/600)
<b>CCC</b>	29% (11)	9% (2)	6.5% (6)
<b>Pulmón</b>	24% (9)	54% (14)	23% (22)
<b>Digestivo</b>	19% (7)	23% (6)	54% (51)
<b>Otros tumores</b>	28% (11)	14% (5)	11% (10)

Los segundos tumores representan, según algunos estudios, la segunda causa de muerte en los pacientes tratados de CCC (Baxi et al, 2014). Sin embargo, es necesario precisar que las muertes por segundo tumor han sido consideradas por

algunos estudios, como los de Argiris o Rose, como muertes competitivas. Otros autores en cambio, como Mell, Kwon o Takenaka, las clasificaron como muertes oncológicas o tumorales, tal como hemos hecho en nuestro estudio.

La incidencia anual estimada de muertes por segundos tumores varía del 3% al 5% según la historia de tabaco y alcohol en el paciente (Jones et al, 1995; Morris, 2011). En nuestro estudio, de los 38 pacientes diagnosticados de una segunda neoplasia, algo menos de la mitad fallecieron por esta causa, suponiendo el 10.5% (n=16) de las muertes totales. La IA a 5 años de muerte por segundo tumor fue del 3.3%. Estas cifras están en consonancia con las publicadas en diferentes estudios de muerte competitiva en CCC, que oscilan entre el 2.5% y el 4.2% (Takenaka et al, 2014; Kwon et al, 2014).

En cambio, estudios como el de Rose y colaboradores, presentaron unas mayores cifras de muerte por segundo tumor con una IA a 5 años del 14.6%. Su población difería de la nuestra en que un 32% presentaban estadios iniciales y solo un 53% fueron tratados con RT radical (el 47% restante con RT adyuvante a cirugía); además, los autores no aportaron datos de hábitos tóxicos por lo que es difícil sacar conclusiones sobre porqué presentaron estas mayores cifras de muerte por segundo tumor (Rose et al, 2011).

Por último, los segundos tumores que se asociaron a mayor mortalidad en nuestra serie, fueron el CCC (37.5%), seguido del cáncer de pulmón (31%) y de los tumores digestivos (25%), que a su vez fueron, en el mismo orden de frecuencia, los más frecuentemente diagnosticados en nuestra población.

Por tanto, nuestra muestra presentó una incidencia de diagnóstico y muerte por segundos tumores de acuerdo a la literatura publicada, tal como cabía esperar por las altas tasas de hábitos tóxicos de la población. La importancia de estas segundas neoplasias radica en su implicación en el aumento de la morbilidad, por el tumor en sí mismo y por sus tratamientos, que se hacen más complicados en pacientes previamente irradiados, además de que inciden negativamente en la supervivencia global de estos pacientes. Es por tanto crucial, además de un seguimiento estrecho de estos pacientes, realizar una educación sanitaria para promover la deshabituación de hábitos tóxicos.

## 1.2. TOXICIDAD Y CAUSAS DE MUERTE

A pesar de que la combinación de RT con QT ha aumentado la tasa de curación de los pacientes con CCC localmente avanzado, estos esquemas han mostrado también un aumento en la incidencia de toxicidades agudas y crónicas, que se han relacionado con muertes de causa no tumoral en estos pacientes (Machtay et al, 2008).

### 1.2.1. Toxicidad aguda y crónica y relación con otras variables

Entre las toxicidades agudas severas descritas en nuestra serie, la faringoesofagitis fue la más prevalente (55%), seguida de la mucositis (47%). Estas tasas están en consonancia con los estudios publicados que emplearon RTQT (Adelstein et al, 2003) ó QT de inducción seguida de RTQT (Hitt et al, 2014), con cifras de faringoesofagitis severa del 49% y 30%, y de mucositis del 43% y 49% respectivamente. Probablemente, la superioridad de la toxicidad faringo-esofágica en nuestra serie en comparación con las señaladas pudiera ser debido a que el 25.5% de los pacientes fueron tratados con fraccionamientos alterados, en comparación a la literatura comentada que utilizó un fraccionamiento estándar de RT.

No hemos encontrado asociación entre la toxicidad aguda y la edad de los pacientes, coincidiendo con trabajos como el de Pignon y colaboradores que tras analizar más de 1500 pacientes con CCC tratados con RT, no hallaron diferencias entre los rangos de edad en las tasas de mucositis aguda ni en la pérdida de peso, aunque sí encontraron mayores tasas de toxicidad aguda funcional severa entre los pacientes mayores ( $p < 0.001$ ) (Pignon et al, 1996).

Con respecto al régimen de tratamiento empleado, nuestros resultados no mostraron diferencias en la toxicidad faringo-laríngea aguda presentada entre aquellos pacientes tratados con esquemas de RTQT concomitante frente al resto de los tratamientos. Sí encontramos una diferencia con tendencia a la significación estadística en las mucositis agudas moderadas-severas originadas en los pacientes tratados con combinación de EGFR y RT (55%) frente a esquemas con RTQT concomitante (47.5%) y aquellos con RTQT o RT precedidos de QT de inducción (26% y 28.5%, respectivamente) ( $p = 0.078$ ). Estas cifras coinciden con el ensayo de Bonner de RT concomitante con Cetuximab, con tasas reportadas de mucositis moderadas-severas del 55.8% (Bonner et al, 2010). En



un reciente fase 2 que comparaba RT concomitante con Cetuximab con Cisplatino concomitante con RT, también se objetivaron mayores tasas de mucositis grado 3 en el grupo de Cetuximab con un 59% vs 53%, sin ser tampoco estas diferencias estadísticamente significativas (Magrini et al, 2016).

En relación al fraccionamiento de RT empleado, encontramos mayores tasas de mucositis aguda moderada-severa entre los pacientes tratados con fraccionamientos alterados respecto al fraccionamiento convencional (58% vs 35.5%,  $p= 0.000$ ). Esto coincide con algunos ensayos publicados comparando ambos fraccionamientos con mayores índices de toxicidad aguda, en especial mucosa, con el empleo de los fraccionamientos alterados (Horiot et al, 1997; Poulsen et al, 2001).

En lo que se refiere a la toxicidad crónica, un 15.5% (45/292) de los pacientes presentaron toxicidad tardía moderada-severa (grado 3 o mayor). Las tasas encontradas fueron algo inferiores a las presentadas en un estudio prospectivo de 152 pacientes con CCC localmente avanzado tratados con RT combinada con tratamientos sistémicos (Cisplatino o Cetuximab) y/o QT de inducción, con un 21.9% de toxicidad tardía grado 3 o mayor; así por ejemplo la toxicidad laríngea y esofágica moderada-severa fueron superiores a nuestra población, con un 9.2% vs 6.5% y un 5.9% vs 4%, respectivamente (Taberna et al, 2015). Estas diferencias pueden estar influenciadas por la naturaleza retrospectiva del estudio que presentamos, que conlleva una inevitable pérdida de información acerca de las toxicidades presentadas.

Al igual que sucedía con la toxicidad aguda, no encontramos asociación entre factores como la edad del paciente y la toxicidad tardía desarrollada, al igual que se ha reportado en numerosos estudios revisados (Sarini et al, 2001; Pignon et al, 1996; Nguyen et al, 2012; Taberna et al, 2015). Una excepción a esta afirmación la encontramos en el estudio de Machtay y sus colaboradores que realizaron un análisis retrospectivo de 3 ensayos aleatorios (RTOG 91-11, RTOG 97-03 y RTOG 99-14) con RTQT concomitante con varios fraccionamientos de RT, correlacionando la edad con el desarrollo de toxicidad tardía severa (OR 1.05 por año,  $p=0.001$ )(Machtay et al, 2008). Este estudio, en cambio, no analizó la comorbilidad de los pacientes ni los hábitos tóxicos.

Por otro lado, en nuestra serie no encontramos asociaciones significativas entre el esquema terapéutico utilizado y la toxicidad faringo-laríngea crónica. Aunque existen

estudios prospectivos cuyos resultados coinciden con nuestros hallazgos (Forastiere et al, 2003), el estudio comentado con anterioridad de Taberna y colaboradores, sí que encontró que el Cisplatino combinado con RT fue un factor de riesgo independiente para desarrollar toxicidad tardía grado 2 o mayor respecto al esquema de RT concomitante con Cetuximab, con una OR para Cetuximab vs Cisplatino de 0.292 ( $p=0.004$ ) (Taberna et al, 2015). Es necesario considerar que nuestro estudio no tiene como objetivo principal el estudio de las toxicidades según el régimen de tratamiento, y por tanto se han agrupado distintos regímenes de tratamiento con objeto de conseguir potencia estadística para el análisis de las causas de muerte.

En nuestro estudio, el uso de RTC-3D o IMRT no influyó en la toxicidad faringo-laríngea aguda ni crónica. En la literatura encontramos tasas inferiores de disfagia mediante el uso de IMRT respecto a la RTC-3D gracias al empleo de la técnica de evitación de estructuras relacionadas con la aspiración (Feng et al, 2010). En nuestra serie la aplicación de la IMRT se realizó con la intención fundamental de la preservación de la función salival, razón por la cual no hemos hallado diferencias en la toxicidad faringo-laríngea con la técnica de RT empleada.

Sí existió asociación entre la toxicidad aguda faringo-laríngea moderada-severa y el desarrollo de toxicidad crónica del mismo grado. De esta forma, el 89% de pacientes con toxicidad crónica grado 2 o mayor habrían padecido toxicidad aguda de la misma gradación, siendo esta relación estadísticamente significativa ( $p=0.036$ ). Estos resultados confirman los hallazgos de Ahlberg y colaboradores, que en un estudio retrospectivo de casos y controles encontraron que la utilización de sonda nasogástrica de alimentación durante la RT se asociaba al desarrollo de estenosis esofágica, con una OR de 11.9 (Ahlberg et al, 2010).

### **1.2.2. Muertes por Toxicidad aguda y crónica**

Nuestra serie presentó una IA a 5 años de muertes por toxicidad aguda del 5.5%. Un 10% ( $n=15$ ) de muertes fueron debidas a toxicidades agudas, 9 de las cuales sucedieron en pacientes tratados con esquemas de RTQT concomitante y las 5 restantes con el resto de esquemas. Estas cifras coinciden con la reportada por Argiris y colaboradores, que describieron un 9% de muertes tóxicas tempranas (Argiris et al, 2004). También concuerdan con otros autores como Mell y colaboradores que

presentaron una IA a 5 años del 4.8% en su serie de 479 pacientes tratados con distintos protocolos de RTQT concomitante (Mell et al, 2010). Aunque sus cifras de muertes tóxicas agudas son discretamente inferiores a las nuestras, esto puede obedecer a que estos autores utilizaron como QT de inducción, paclitaxel con carboplatino frente al esquema DPF de nuestro estudio, que en ensayos fase 3 se ha asociado a una tasa de muerte tóxica del 2.3% (Vermorken et al, 2007).

Respecto a las causas específicas que originaron las muertes tóxicas tempranas, la neumonía (27%) y el fallo renal (17%) fueron las más frecuentes en nuestra población. En 2 de los 5 casos de neumonía existieron signos de sepsis secundario a pancitopenia por QT y en los otros 3 casos, se asoció a probable broncoaspiración por disfunción faringo-laríngea secundaria al tratamiento. Sin embargo, distintos trabajos han descrito la sepsis como causa de muerte tóxica aguda más frecuente, con tasas del 57% y 44% respectivamente (Mell et al, 2010; Argiris et al, 2004). Estas diferencias podrían ser explicadas por los diferentes regímenes de quimioterapia y tratamientos de soporte empleados.

En lo relativo a las muertes por toxicidad crónica, encontramos una IA a 5 años del 1.5%, con un 2.5% de casos (4 muertes), 2 de estos pacientes habían sido tratados con RTQT concomitante y los otros 2 con RT-Cetuximab. En 2 de ellas se estableció la radionecrosis como la causa de la muerte, un caso de vértebra cervical y otro de faringe. Las otras 2 muertes se produjeron por neumonías en las que la disfunción faringo-laríngea se sospechó como un factor contribuyente, según la definición de Machtay (Machtay et al, 2008). Estos resultados son ligeramente inferiores a los de Mell y colaboradores, con una IA a 5 años del 3%; si bien coinciden en las causas desencadenantes de la misma (radionecrosis y rotura de carótida en 14%). Otros autores como Argiris y colaboradores presentaron tasas superiores al 6%, siendo la causa más frecuente las complicaciones postoperatorias (33%), seguidas de la neumonía (16%). Es necesario señalar la dificultad que entraña la asignación de muerte por toxicidad crónica en estudios retrospectivos, ya que a menudo se atribuyen a comorbilidades del paciente (Machtay et al, 2008).

### 1.2.3. Toxicidad como factor pronóstico de muerte competitiva

La toxicidad faringo-laríngea aguda y crónica no han sido identificadas como factores predictivos de muerte en nuestro estudio. Así, aunque en el análisis bivariante la mucositis aguda moderada-severa se asoció con las muertes competitivas con un 18% de estas muertes respecto a los pacientes con mucositis leve con un 7% de las mismas ( $p=0.03$ ), esta asociación no se mantuvo tras el análisis multivariante. Por otro lado, si bien hablamos anteriormente que el esquema que existió una tendencia a la significación estadística a mayores tasas de mucositis aguda moderada-severa provocadas por RT- Cetuximab concomitante frente al resto de los tratamientos, al analizar las muertes tóxicas pormenorizadamente, la toxicidad aguda mucosa se catalogó como la causa principal de la muerte en 2 casos, las cuales sucedieron en pacientes tratados con RTQT concomitante. Por todo lo anterior, no podemos asociar la mucositis aguda con el esquema RT-Cetuximab concomitante exclusivamente ni tampoco establecerlo como un factor predictor de muerte competitiva.

Asimismo, en la literatura no hemos encontrado ningún estudio que investigue esta cuestión, siendo este el primer trabajo que analiza las muertes competitivas en relación a la toxicidad ocasionada por los tratamientos.

### 1.3. COMORBILIDAD Y CAUSAS DE MUERTE

Tras el tratamiento del CCC, la incidencia de nuevas enfermedades concomitantes se mantiene alta los primeros 6 a 12 meses, tras los cuales la incidencia de enfermedades cardiovasculares y diabetes vuelve a las tasas globales de la población general pero no así de otras como la EPOC, la anemia o la depresión (Landis et al, 2012). Esto puede deberse a un fenómeno multifactorial influido por los efectos del tratamiento a corto y largo plazo y a la influencia del consumo de tabaco y alcohol en el origen de estas comorbilidades, entre otras causas (Montero-Miranda et al, 2013).

Todo ello hace que dentro de los primeros 5 años tras el diagnóstico de CCC, 1 de cada 5 pacientes fallezcan a causa del aumento de las comorbilidades (Hall et al, 2000).

### 1.3.1. Comorbilidad y relación con otras variables

En la población analizada el 50% de los pacientes presentó algún tipo de comorbilidad, y el 18% tenían comorbilidad moderada o severa. Esta prevalencia coincide con la literatura revisada con un rango entre el 36% y el 75%, según el índice de comorbilidad empleado (Datema et al, 2010; Sanabria et al, 2007; Paleri et al, 2003).

En dos estudios europeos que utilizaron la misma escala para medir las enfermedades concomitantes, la incidencia de comorbilidad moderada-severa fueron algo inferiores (12% y 8%), en uno de ellos presentaban menores tasas de hábitos tóxicos y en el otro la mitad de los pacientes tenían estadios iniciales, lo que podría explicar esta menor comorbilidad (Böje et al, 2014; Göllnitz et al, 2016).

Las enfermedades más prevalentes del ICCh-CC que encontramos en la muestra fueron la EPOC, la hepatopatía y la diabetes (20%, 17.5% y 13%, respectivamente), todas ellas guardan una fuerte relación con el tabaquismo y el alcohol. Nuestros datos coinciden con estudios como el de Piccirillo realizado en una población de EEUU, donde la EPOC, y la diabetes se encontraron entre las enfermedades más prevalentes (18% y 8%, respectivamente) (Piccirillo et al, 2002).

En nuestra serie, los pacientes con comorbilidad moderada-severa medida con el ICCh-CC se trataron más frecuentemente con tratamientos que incluyeron un inhibidor de EGFR (principalmente cetuximab) frente a cisplatino como tratamiento combinado con la radioterapia (26% vs 14%,  $p=0.014$ ). Esto obedece a que en la práctica clínica la RT concomitante con cetuximab es reservada mayoritariamente para los pacientes que no pueden recibir Cisplatino por comorbilidad o edad (Marur et al, 2016; Harari et al, 2004; Garden et al, 2004).

Desconocemos si esta desigualdad en la distribución de los pacientes con mayor comorbilidad entre los grupos de tratamiento pudo influir en que no se objetivaran asociaciones entre comorbilidad y toxicidad aguda ni crónica. Si bien, esta ausencia de relación entre ambos factores coincide con los escasos estudios que abordan este tema (Peters et al, 2011).

### 1.3.2. Muertes por Comorbilidad

En la serie analizada se encontró una IA a 5 años de muertes por comorbilidad del 4.4%. Una serie prospectiva publicada recientemente por Kang y colaboradores, en base a una población de Corea de 190 pacientes tratados con RT o RTQT, presentó cifras de muerte por comorbilidad similares a las nuestras (IA a 3 años 4.5%) (Kang et al, 2016). Nuestras cifras de muerte por enfermedades intercurrentes fueron inferiores a las objetivadas por Argiris, con una IA a 5 años del 11% (Argiris et al, 2004), probablemente porque estos autores fueron más laxos a la hora de definir este tipo de muerte, ya que no especificaron que el paciente tuviera que estar exento del tumor en el momento del fallecimiento.

Respecto al motivo de muerte por comorbilidad, la causa neurológica (ACV) y la pulmonar (neumopatía crónica y neumonía) fueron las más representadas, produciendo cada una un 42% de estas muertes. La muerte por comorbilidad pulmonar fue también la más representada en los estudios similares analizados (Kang et al, 2016; Mell et al, 2010; Argiris et al, 2004).

### 1.3.3. Comorbilidad como factor pronóstico de muerte competitiva

La comorbilidad ha sido relacionada con peores índices de supervivencia global en pacientes con CCC localmente avanzado (Böje et al, 2013; Datema et al, 2010). De esta forma, la escala que hemos empleado para medir la comorbilidad fue creada a partir de las enfermedades que componían el índice de Charlson original y que se objetivaron como disminuían la SG sin influir en la SCE (Böje et al, 2014). Ésto ya nos hace pensar que el efecto que las comorbilidades de un paciente con CCC ejercen en su supervivencia se correlaciona con un aumento de las muertes competitivas. Así lo confirman nuestros resultados, que establecen la comorbilidad como un fuerte predictor de muerte competitiva, presentando los pacientes con comorbilidad moderada-severa (ICCh-CC grado  $\geq 2$ ) más del triple de riesgo de presentar una muerte no oncológica respecto a aquellos sin comorbilidad o grado leve (ICCh-CC 0-1) (HR 3.03 (IC 95% 1.13-8.08),  $p=0.03$ ). En cambio, este factor no influyó en la muerte por causa tumoral.

Estudios de mortalidad competitiva en CCC como el de Mell y el de Kwon también encontraron esta asociación, aunque con una fuerza algo menor (HR 1.24 y 2.09, respectivamente). Ambos autores utilizaron la escala de Charlson original para medir la comorbilidad y establecieron el corte de la escala inferiormente a nuestro estudio (Charlson  $\geq 1$ ), incluyendo por tanto también a los pacientes con comorbilidad leve entre aquellos con riesgo aumentado de MC (Mell et al, 2010; Kwon et al, 2014). También encontramos autores que no objetivaron esta asociación (Takenaka et al, 2014), lo que pudiera relacionarse con el análisis de una población de pacientes diferentes, incluyendo tumores precoces.

## 2. OTROS FACTORES PREDICTORES DE MUERTE

### 2.1. EDAD

La muerte competitiva fue más común en los pacientes de mayor edad, medida cuantitativamente, actuando así como un factor predictor independiente de éstas muertes (HR = 1.05 (IC 95% 1.007-1.09),  $p=0.023$ ). Podría pensarse que esto estaría justificado por la relación entre edad y comorbilidad corroborada por algunos autores (Guntinas-Lichius et al, 2014; Genther, et al, 2015) pero esta asociación no se presentó en nuestra población ( $p=0.2$ ). Si bien los pacientes de más de 70 años presentaron peor estado basal respecto a los más jóvenes (56.6% vs 40% ECOG  $\geq 1$ ;  $p=0.041$ ) y recibieron en más ocasiones esquemas No RTQT (69.5% vs 28%,  $p=0.000$ ), el hecho de que ni el ECOG ni el tipo de tratamiento influyeran en las muertes competitivas nos hace confirmar que la edad actuó como un verdadero factor de riesgo independiente para la muerte no tumoral.

El valor pronóstico de la edad en relación a las causas de muerte se ha estudiado en la literatura con diferentes resultados. Así, distintos autores han objetivado la edad como un factor predictor de MC. Rose y Kwon, presentaron la edad como factor de riesgo a intervalos de 10 años (HR 1.53 y 2.23, respectivamente) (Rose et al, 2011; Kwon et al, 2014). En otro trabajo se presentó la edad  $\geq 75$  años como factor predictor de MC (HR 2.59) (Takenaka et al, 2014). Por el contrario, otros estudios no han confirmado esta asociación (Pytynia et al, 2004; Bhattacharyya et al, 2003). Asimismo, el estudio publicado por Mell analizó la edad en los distintos tipos de muerte que componen la

muerte competitiva y encontró asociación entre la edad con las muertes por comorbilidad pero no así con las muertes tóxicas (HR 1.3) (Mell et al, 2010). Por tanto, nuestros resultados sobre la edad como factor predictor de muerte competitiva coinciden con los resultados de las series más importantes publicadas.

El aumento de muertes tumorales en pacientes de mayor edad podría ser una de las causas por las cuales Pignon y colaboradores objetivaron en un metaanálisis que los pacientes mayores de 70 años no se beneficiaban de RT y QT concurrentes (Pignon et al, 2009). Asimismo, aunque con menor evidencia, un análisis por subgrupos del estudio que comparó RT con o sin cetuximab publicado por Bonner y objetivó que el beneficio en supervivencia con cetuximab mostrado en el ensayo clínico no se mantenía para los pacientes mayores de 65 años ni con IK de 60-80 (Bonner et al, 2010).

## **2.2. ESTADO BASAL**

El estado basal, medido por la escala ECOG, resultó un factor predictor de muerte tumoral (HR 1.52,  $p=0.03$ ), presentando los pacientes con peor estado basal mayor riesgo de morir por el tumor respecto a aquellos con un ECOG 0. Estos resultados confirman los hallazgos objetivados sistemáticamente en la literatura y que señalan al estado basal del paciente como un factor pronóstico de supervivencia (Wedding et al, 2007).

Con respecto a las muertes competitivas, este factor no influyó en las mismas, en consonancia con otros estudios publicados (Argiris et al, 2004; Mell et al, 2010; Kang et al, 2016).

Respecto a la relación encontrada entre los pacientes de  $\geq 70$  años y un peor estado basal (ECOG 1-2) ( $p=0.041$ ), esta puede relacionarse con una mayor comorbilidad o a los decrementos fisiológicos que se originan en los sistemas neuromuscular, óseo, inmune y el eje hipotalámico (Adams et al, 1996; Fried et al, 2004) (Ness et al, 2013).

## **2.3. ESTADIO TUMORAL**

El estadio IV se asoció a la muerte tumoral (HR 1.8,  $p=0.008$ ), con una IA de estas muertes del 48% frente al 26% en los estadios III.



Estos resultados están en sintonía con las diferencias obtenidas en supervivencia entre los estadios III y IV respecto a la SG (mediana 73.5 vs 43 meses, respectivamente;  $p=0.006$ ) y a la SLP (mediana 59 vs 24 meses, respectivamente;  $p= 0.001$ ). Esta asociación ha sido también documentada en diferentes estudios sobre mortalidad competitiva (Takenaka et al, 2016; Rose et al, 2011).

## **2.4. TRATAMIENTO**

### **2.4.1. Tratamiento como factor predictor de Muerte competitiva**

Nuestro estudio no mostró diferencias en las muertes competitivas en función del tratamiento utilizado, con una IA de 10% vs 14% en el grupo de RTQT concomitante frente al grupo tratado con esquema No RTQT.

La RTQT concomitante se ha asociado en algunos estudios con un aumento de las causas de muerte no tumorales. Así, por ejemplo el ensayo RTOG 91-11 realizado en pacientes con tumores resecables de laringe presentó tras 10 años de seguimiento una tasa de muertes no relacionadas con el tumor del doble respecto al tratamiento con RT radical (30.8% vs 16.9%), posiblemente relacionados con la toxicidad tardía del tratamiento (Forastiere et al, 2013). Por otro lado, Rose y colaboradores establecieron que los tratamientos conservadores (RT o RTQT) vs cirugía eran un factor de riesgo para las muertes competitivas en los pacientes con CCC de todos los estadios (Rose et al, 2011). Asimismo, otros autores como Kwon y Kang objetivaron una relación entre el empleo de QT en el tratamiento inicial y un aumento significativo de los eventos de salud no cancerosos (ingresos hospitalarios no relacionados con el tumor primario ni con un 2º tumor) que a su vez establecieron como un factor predictivo de muertes no oncológicas (Kwon et al, 2014; Kang et al, 2016).

Nuestro trabajo no encontró diferencias en las MC entre los tratamientos que emplearon RTQT concomitante y aquellos con esquemas no RTQT, en los que mayoritariamente se empleó RT-Inhibidor EGFR precedido o no de QT de inducción.

No encontramos estudios de mortalidad competitiva en CCC que hayan estudiado esta cuestión. Por otro lado, existen estudios que muestran aumentos no significativos en la incidencia de MC por toxicidad con QT de inducción seguidos de RTQT concomitante

frente a los esquemas con RTQT concomitante (entre 5.5% y 7.5% según quimioterápico usado en la inducción vs 9% en RTQT) (Argiris et al, 2004).

La falta de diferencias de MC entre los dos brazos de tratamiento podría explicarse por la similar toxicidad obtenida con los diferentes regímenes. Sobre este punto, llama la atención que la combinación de RT con cetuximab se ha considerado un tratamiento menos tóxico que la RTQT concomitante, a partir de los resultados de Bonner y colaboradores que reportaron un aumento de SG del 10% en términos absolutos al comparar la combinación de RT con Inhibidor de EGFR frente a la RT exclusiva con un mínimo incremento de toxicidad (Bonner et al, 2006; Bonner et al, 2010). Sin embargo, un ensayo fase II publicado recientemente relacionó a la RT-cetuximab con un aumento de eventos adversos mayor o igual a grado 3 y fatales (muertes tóxicas) con un 19% vs 3%, respectivamente ( $p=0.044$ ) al compararlo con RT con cisplatino concomitante y con un perfil de toxicidad diferente entre ambos esquemas (Magrini et al, 2016).

#### **2.4.2. Tratamiento como factor predictor de Muerte Tumoral**

Nuestro estudio mostró que el empleo de tratamiento que no contiene esquemas de RTQT concomitante fue un factor predictor de Muerte Tumoral (HR 1.76,  $p=0.007$ ), presentado los pacientes tratados con esquemas RTQT una IA de muerte tumoral del 34% frente al 49% con otros esquemas (de los que un 72% fueron combinaciones de RT y cetuximab).

El hecho de que nuestro estudio no estuviera diseñado con el objetivo de analizar qué esquema terapéutico es más eficaz, hace que este resultado deba interpretarse con cautela. Otra consideración a tener en cuenta es que los pacientes que recibieron más frecuentemente el esquema con RTQT concomitante fueron los menores de 70 años, con ECOG 0, sin comorbilidad o con comorbilidad leve, además de aquellos con estadios tumorales III. Asimismo, no podemos descartar que otros factores no estudiados puedan haber influido en estos resultados.

Otros estudios retrospectivos, con los mismos sesgos que los nuestros, han reportado peores resultados de SG y SLE con cetuximab-RT frente a RTQT (Koutcher et al, 2011; Ye et al, 2013; Ley et al, 2013; Shapiro et al, 2014).

Para conocer si los resultados del cetuximab son comparables con el cisplatino en concomitancia con RT en CCC localmente avanzado, se está llevando a cabo el ensayo RTOG 1016 cuyo objetivo es comparar resultados de supervivencia entre ambos esquemas en pacientes con cáncer orofaríngeo VPH-positivo.

## 2.5. OTROS FACTORES PREDICTORES DE MUERTE

Entre los factores que se han encontrado en la literatura que podrían influir en la mortalidad, podríamos destacar:

### a) Sexo:

En nuestro estudio no resultó un factor predictor de muerte, si bien el ser una población con solo un 10% de mujeres (n=29) dificulta encontrar cualquier diferencia. En la literatura existen resultados contradictorios, encontrándose a veces el sexo masculino como un factor de riesgo para MC (Rose et al, 2011) y en otras publicaciones un factor predictor de muerte tumoral (Takenaka et al, 2014). Así como algunos trabajos que establecen el sexo femenino como un factor de riesgo de muerte por toxicidad (Mell et al, 2010) y otros como un factor protector de muerte por segundo tumor (Rose et al, 2011).

### b) Localización tumoral:

No se encontraron diferencias en las muertes tumorales ni en las competitivas en función de la localización del tumor, coincidiendo con muchos autores (Kang et al, 2016; Kwon et al, 2014; Argiris et al, 2004; Takenaka et al, 2014). Desconocemos si la diferente distribución de las localizaciones tumorales en nuestro estudio, con frecuencias del 10% de cavidad oral y 47% de cáncer de laringe, pueden haber influido en que no encontráramos diferencias.

El trabajo publicado por Rose y sus colaboradores encontraron la cavidad oral y la hipofaringe como factores de riesgo para muerte por tumor primario y para muerte por segundo tumor (Rose et al, 2011).

**c) Técnica de Radioterapia y fraccionamiento utilizado:**

No hallamos diferencias en las muertes en función del empleo de RTC-3D o IMRT, lo cual está en consonancia con la falta de diferencias en la toxicidad faringo-laríngea aguda o crónica respecto a este factor. Por otra parte, nuestra serie no incluye pacientes seleccionados en los que la IMRT se haya diseñado para evitar la irradiación de ganglios retrofaríngeos contralaterales al tumor al no considerarse una práctica estándar.

Los fraccionamientos alterados concomitantes con QT se han relacionado con un aumento de control local, ocasionalmente de supervivencia, respecto al fraccionamiento convencional aunque a costa de mayores tasas de toxicidad aguda (Budach et al, 2006; Blanchard et al, 2011). En nuestro estudio no encontramos diferencias en las muertes competitivas en función del fraccionamiento utilizado, a pesar de que el empleo de fraccionamientos alterados se relacionó con mayores tasas de mucositis agudas.

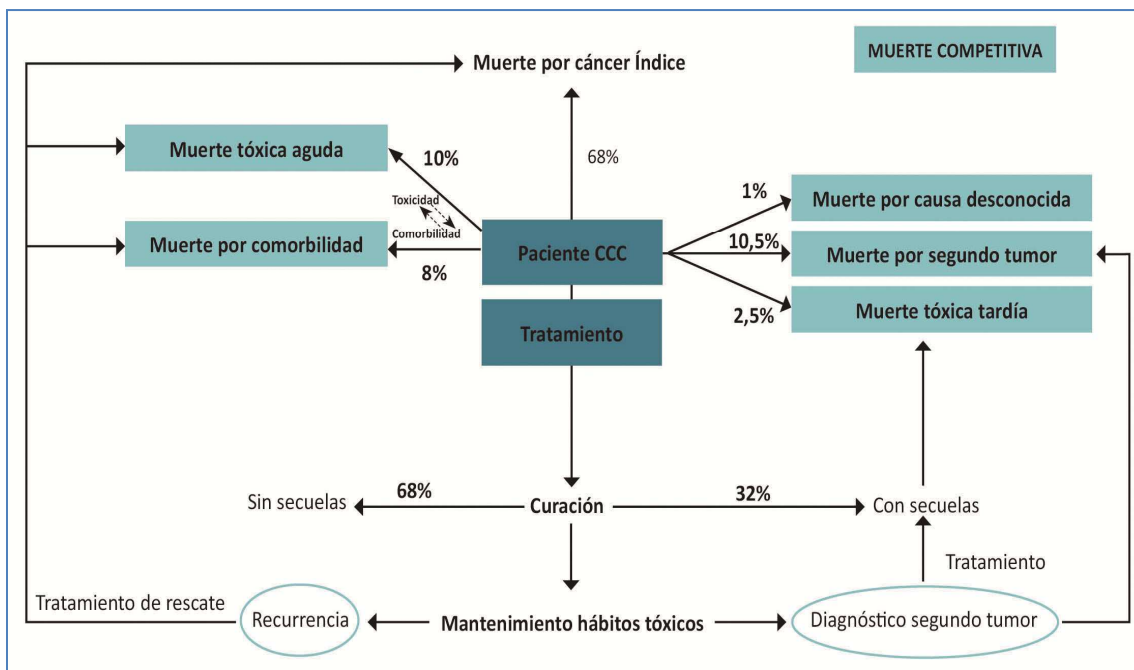
Estudios como el de Gómez-Millán o el de Argiris presentaron altas tasas de mortalidad competitiva (40% y 46.2%, respectivamente), lo cual relacionaron con el uso de fraccionamientos alterados en la mayoría de sus pacientes (fraccionamiento acelerado con sobreimpresión concomitante hasta 72 Gy y esquemas hiperfraccionados hasta 70 Gy, respectivamente).

Los resultados del análisis de los riesgos competitivos de muerte en la población de pacientes con CCC que hemos presentado hacen que este hecho añada una mayor complejidad del manejo de esta patología que debe ser considerada en la práctica clínica (Figura 35). Este factor debería considerarse para indicar de manera individualizada tratamientos combinados, ya que disminuir el riesgo de recurrencia y de progresión aumentaría la SG y la SLE solo en el caso de que no vaya acompañado de un incremento de MC.

Creemos que los esfuerzos para mejorar el ratio terapéutico y con ello la SG en los pacientes con CCC localmente avanzado deberían enfocarse, no solo en encontrar terapias que aumenten el control de la enfermedad como hasta ahora, sino también en estudios que identifiquen grupos de alto riesgo de presentar muertes competitivas.

Esto permitiría investigar tratamientos agresivos en aquellos grupos de pacientes en los que la eficacia del tratamiento en control tumoral revierta en un aumento de la supervivencia.

**Figura 35: Riesgos competitivos en nuestra muestra de CCC localmente avanzado**



Nota: Están reflejados los porcentajes de muertes de la población estudiada calculados en base al total de las mismas.

Fuente: Adaptado de: Mell LK, et al. Predictors of Competing Mortality in Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 15-20.

Por otro lado, es necesaria la búsqueda de medidas que disminuyan los riesgos competitivos de estos pacientes. Algunas de estas estrategias podrían ser: 1. Impulsar programas para la deshabituación de hábitos tóxicos en estos pacientes; 2. Prevenir la aparición de nuevas comorbilidades y estar especialmente atentos durante el tratamiento del control de las enfermedades preexistentes para prevenir las exacerbaciones; 4. Mejorar los tratamientos de soporte, como el nutricional, para prevenir la aparición de toxicidades agudas; 5. Mejorar la documentación de las toxicidades tardías e investigar medidas encaminadas a mitigar estos efectos secundarios. Uno de estos ejemplos son los avances en la radioterapia de intensidad modulada que puede ayudar a mejorar la calidad de vida de estos pacientes; 6.

Mejorar las herramientas de screening para poder detectar de forma temprana los segundos tumores en el seguimiento de esta población.

En conclusión, tras haber identificado varios factores predictivos de MC en una población de CCC localmente avanzado, consideramos que para mejorar la supervivencia de los pacientes con CCC localmente avanzado, precisamos continuar investigando la interrelación de los factores del paciente, el tumor y los tratamientos que afectan a las causas de muerte, para poder de esta manera conocer cuáles son los factores donde debemos incidir para mejorar los resultados.

### **3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, derivadas todas ellas de la naturaleza retrospectiva del mismo.

Por un lado, existe un sesgo potencial de información, siendo a veces complicada la recogida de datos, como el caso de variables como estado civil, hábitos tóxicos, toxicidad aguda y crónica, etc. Factores que pueden contribuir a este sesgo son, por un lado, que una parte de estos pacientes fueron diagnosticados fuera del hospital de referencia, y por otro, que en algunos pacientes la recogida se ha realizado con una diferencia de hasta 10 años de su diagnóstico, con la dificultad que conlleva el acceso a estos datos en la era previa a la informatización de las historias clínicas. No obstante, estos inconvenientes se han intentado suplir con la búsqueda de información en historias en formato papel y el acceso a la historia de Atención Primaria.

La dificultad para establecer la causa de la muerte se presenta en todos los estudios de muerte competitiva, máxime en los estudios retrospectivos como este; esta ha sido sin duda la mayor dificultad del estudio. Para solventar esta complicación, se contrastó la información de las historias clínicas mediante consulta telefónica con las familias de los pacientes fallecidos en los casos necesarios, y consultando con sus médicos responsables en otras ocasiones para recoger éste dato con la mayor exactitud posible. Por otra parte, se ha intentado compensar el sesgo de selección al incluir en la muestra a todos los pacientes que reunieron los criterios estrictos de inclusión mencionados (pacientes con tumores localmente avanzados que recibieron tratamiento conservador con intención radical) tratados durante los 10 años incluidos en el estudio. Además,

esta limitación se ha visto atenuada al haberse incluido un número considerable de pacientes, que además han sido tratados con técnicas homogéneas por el mismo grupo de profesionales y con un largo seguimiento de la serie, teniendo en cuenta la baja incidencia de esta neoplasia.

Un factor de confusión importante del presente trabajo es que existió mayor proporción de pacientes mayores y con comorbilidad entre los esquemas distintos a RTQT concomitante, y por el contrario, una mayor proporción de pacientes jóvenes y sin comorbilidad entre los esquemas con RTQT. Al tratar a los pacientes más vulnerables con esquemas considerados menos tóxicos y a los más jóvenes y sanos con esquemas asociados a mayor toxicidad, pudieron mitigarse las consecuencias desfavorables de algunos tratamientos, respecto a los efectos secundarios y a las causas de muerte.

Por otro lado, no se recogió la información sobre la determinación de HPV, ya que el estudio se ha realizado en pacientes tratados en años donde la importancia de este factor era desconocida.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



---

## VII. CONCLUSIONES



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## CONCLUSIONES

### DEL OBJETIVO PRINCIPAL:

En la serie de pacientes estudiada la incidencia de muerte competitiva y tumoral a los 5 años fue del 11.8% y 39.7% respectivamente. Las muertes tumorales se relacionaron con el estado general del paciente, el estadio tumoral y el tratamiento realizado. Por otro lado, las muertes competitivas se relacionaron con la edad y la comorbilidad del paciente.

### DE LOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Los pacientes tratados con regímenes que incluían RTQT concurrente presentaron una incidencia de muertes tumorales un 15% menor que los tratados con otros regímenes, sin apreciarse diferencias en la incidencia de muertes competitivas.
2. Las toxicidades agudas y crónicas no se relacionaron significativamente con un aumento en la incidencia de muertes no tumorales, aunque sí hubo una tendencia hacia mayor incidencia de muertes competitivas en caso de toxicidad mucosa aguda en el estudio bivariante.
3. Los pacientes con comorbilidades moderadas o graves presentaron una incidencia acumulada de muerte no tumoral tres veces mayor a los pacientes con comorbilidad leve o ausencia de la misma.
4. Por último, se objetivó un aumento en la incidencia de muertes competitivas con la edad, sin observarse diferencias en la incidencia de muerte tumoral.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

---

## VIII. BIBLIOGRAFÍA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**-A-**

Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 10 1999; (200):1-203.

Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2000; 88(4):876-883.

Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. 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. *J Clin Oncol* 2003; 21(1):92-98.

Adelstein DJ, Saxton JP, Rybicki LA, et al. Multiagent concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: mature results from a single institution. *J Clin Oncol* 2006; 24(7):1064–1071.

Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science* 2011;333 (6046):1154-1157.

Ahlberg A, al-Abany M, Alevronta E, et al. Esophageal stricture after radiotherapy in patients with head and neck cancer: experience of a single institution over 2 treatment periods. *Head Neck* 2010; 32(4):452-461. doi: 10.1002/hed.21201.

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):1310-1317.

Alvi A, Johnson JT. Development of distant metastasis after treatment of advanced stage head and neck cancer. *Head Neck* 1997; 19(6):500-505.

American Joint Committee on Cancer Staging Manual. Seventh Edition. New York: Springer; 2010.

Amini A, Jones BL, McDermott JD, et al. Survival outcomes with concurrent chemoradiation for elderly patients with locally advanced head and neck cancer according to the National Cancer Data Base. *Cancer* 2016; 122(10):1533-1543. doi: 10.1002/cncr.29956.

Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B (5):301-309.

Ang KK, Berkey BA, Tu X, et al. 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(24):7350-7356.

Ang KK, Harris J, Garden AS et al. Concomitant boost radiation plus concurrent cisplatin for advanced head and neck carcinomas: radiation therapy oncology group phase II trial 99-14. *J Clin Oncol* 2005; 23(13):3008-3015.

Ang KK, Pajak T, Rosenthal I et al. A Phase III to compare standard versus accelerated fractionated in combination with concurrent cisplatin for Head and Neck Carcinomas (RTOG 0129): Report of Compliance and Toxicity. *Proc ASTRO* 2007; 69(3):S12-S13.

Ang KK, Thanes HD, Peters LJ. Altered fractionation schedules. *Principles Pract Radiat Oncol* 1997; 3:1341–1346.

Argiris A, Brocckstein BE, Haraf DJ et al. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10(6):1956-1962.

Atienza JA, Dasanu CA. Incidence of second primary malignancies in patients with treated head and neck cancer: a comprehensive review of literature. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(12):1899-1909. doi: 10.1185/03007995.2012.746218.

## -B-

Barnes L, Everson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and genetics of Head and neck tumors. Lyon: WHO Press; 2005.

Baxi SS, Pinheiro LC, Patil SM, et al. Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer. *Cancer* 2014; 120:1507-1513.

Beadle BM, Liao K, Elting LS, et al. Improved survival using intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers. A SEER-Medicare analysis. *Cancer* 2014; 120(5):702-710. doi: 10.1002/cncr.28372.

Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, 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; 89:13.

Bernier J, Bentzen SM. Altered fractionation and combined radio-chemotherapy approaches. Pioneering new opportunities in head and neck oncology. *Eur J Cancer* 2003; 39: 560-71.

Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(19):1945–1952.



Bhatnagar AR, Sharma R, Kumbhaj P. Improvement in xerostomia related quality of life of oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma patients treated with IMRT compared to conventional RT. *Natl J Med Res* 2013;3(4):338–341.

Bhattacharyya N. A matched survival analysis for squamous cell carcinoma of the head and neck in the elderly. *Laryngoscope* 2003; 113(2):368–372.

Blanchard P, Catherine H, Guihenneuc-Jouyaux C, Baey C, Bourthis J, Pignon JP. Mixed treatment comparison meta-analysis of altered fractionated radiotherapy and chemotherapy in head and neck cancer. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(9):985–992. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.10.016

Böje CR, Dalton SC, Gronborg TK, et al. The impact of comorbidity on outcome in 12 623 Danish head and neck cancer patients: a population based study from theDAHANCA database. *Acta Oncol* 2013; 52 (2):285–293.

Böje CR, Dalton SC, Primdahl H, et al. Evaluation of comorbidity in 9388 head and neck cancer patients: A national cohort study from the DAHANCA database. *Radiother Oncol* 2014; 110(1):91–97.

Böje CR. Impact of comorbidity on treatment outcome in head and neck squamous cell carcinoma. A systematic review. *Radiother Oncol* 2014; 110(1):81-90.

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354 (6):567-578.

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 21-28. doi: 10.1016/S1470-2045(09)703011-0.

Bourhis J, Le Maitre A, Pignon J, et al. Impact of age on treatment effect in locally advanced head and neck cancer (HNC): Two individual patient data meta-analyses. *J Clin Oncol* 2006; 24(18S):5501.

Bourhis J, Overgaard J, Aurdry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368(9538):843-854.

Bourhis J<sup>1</sup>, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(2):145-153. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70346-1.

Braam PM, Terhaard CH, Roesink JM, Raaijmakers CP. Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (4):975–980.

Bressan V, Stevanin S, Bianchi M, Aleo G, Bagnasco A, Sasso L. The effects of swallowing disorders, dysgeusia, oral mucositis and xerostomia on nutritional status, oral intake and weight loss in head and neck cancer patients: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2016; 45:105-119. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.03.006.

Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338:1798-1804. doi: 10.1056/NEJM199806183382503

Broders AC. Carcinoma: Grading and practical application. *Arch Pathol* 1926; 2:376-381.

Browman GP, Wong G, Hodson I, et al. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328(3):159-163. doi: 10.1056/NEJM199301213280302.

Budach W, Hehr T, Budach V, et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC cancer* 2006; 6: 28: 2407-6-28.

### -C-

Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin, fluorouracil with or without docetaxel for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-2001. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24; 280s (A5500).

Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015; 517(7536):576-582. doi:10.1038/nature14129.  
Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck* 1990; 12(3):197-203.

Casciato D, Territo M. *Manual of Clinical Oncology*. Sixth edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.

Cerezo L, López C, de la Torre A, et al. Incidence of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer and outcomes after chemoradiation in a population of heavy smokers. *Head Neck* 2014; 36(6):782-786. doi:10.1002/hed.23366.

Chang AR, Wu HG, Park CI, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and cyclin D1 in pretreatment biopsies as a predictive factor of radiotherapy efficacy in early glottic cancer. *Head Neck* 2008; 30:852-857.

Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(11):1245-1251.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40 (5):373-383.

Chen AM, Li BQ, Jennelle RL, et al. Late esophageal toxicity after radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck* 2010; 32(2):178-183. doi: 10.1002/hed.21164.

Chen AM, Li BQ, Lau DH, et al. Evaluating the role of prophylactic gastrostomy tube placement prior to definitive chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(4):1026-1032.

Chen AY, Matson LK, Roberts D, Goepfert H. The significance of comorbidity in advanced laryngeal cancer. *Head Neck* 2001; 23(7):566-572. doi: 10.1002/hed.1079.

Chiesa F, Tradati N, Mauri S et al. Prognostic factors in head and neck oncology: a critical appraisal for use in clinical practice. *Anticancer Res* 1998; 18(6B):4769-4776.

Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, et al. Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer* 2008; 123(10):2390-2396. doi: 10.1002/ijc.23798.

Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-Induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactose- $\alpha$ -1,3-Galactose. *N Engl J Med* 2008; 358(11):1109-1117. doi:10.1056/NEJMoa074943.

Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DGI. Survival analysis part IV: further concepts and methods in survival analysis. *Br J Cancer* 2003; 89(5):781-786. doi:10.1038/sj.bjc.6601117.

Cohen EEW et al. Docetaxel Based Chemoradiotherapy Plus or Minus Induction Chemotherapy to Decrease Events in Head and Neck Cancer (DeCIDE). *J Clin Oncol* 2012; (suppl: abstract #5500).

Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(25):2735-2743. doi: 10.1200/JCO.2013.54.6309.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 May 28, 2009 (v4.03: june 14, 2010). US Department of Health and Human Services. National Cancer Institute.

Contreras J, Ruiz A. Tratamiento de los tumores irresecables. En: Contreras J, editor. *Guía de tratamiento oncológico del Cáncer de Cabeza y Cuello*. Madrid: Editorial Medical Practice Group; 2008. p. 18-25.

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350(19):1937-1944.

Corry J, Poon W, McPhee N, et al. Prospective study of percutaneous endoscopic gastrostomy tubes versus nasogastric tubes for enteral feeding in patients with head and neck cancer undergoing (chemo)radiation. *Head Neck* 2009; 31(7):867-76. doi: 10.1002/hed.21044.

Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5):1341-1346. doi:10.1016/0360-3016 (95)00060-C.

### -D-

Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 2014; 740:364–378. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025.

Datema FR, Ferrier MB, Van der Schroeff MP, Baatenburg de Jong RJ. Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. *Head Neck* 2010; 32(6):728–736. doi:10.1002/hed.21245.

De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1):23-34. doi:10.1016/S1470-2045 (13)70546-1.

Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, et al. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2012;55(9):1228-1235. doi: 10.1093/cid/cis613.

Del Barco E, Fonseca E, Cruz JJ. Tumores de cabeza y cuello. En: Abad A (ed). *Guía Práctica de Tumores Sólidos*. 2ª edición. Editorial Team Project; 2006. p. 84-92.

De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (6):607–615.

De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Fierro L, Mendilaharsu M. Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study Uruguay. *Oral Oncol* 1998; 34(2):99-104.

Denis F, Garaud P, Bardet E, et al: Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(1):69-76.

Derks W, de Leeuw JR, Hordijk GJ, Winnubts JA. Reasons for non-standard treatment in elderly patients with advanced head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262(1):21-26.

Dirix P, Abbeel S, Vanstraelen B, Hermans R, Ruyts S. Dysphagia after chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(2):385-392. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.041.

### -E-

Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6):1471-1474. doi:10.1245/s10434-010-0985-4.

Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1425–39.

Eisbruch A, Harris J, Garden AS, et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00–22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (5):1333–1338. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.011.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.

El-Deiry MW, Fuiran ND, McDowell JA, Weymuller EA Jr, Yueh B. Influences and predictors of long-term quality of life in head and neck survivors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135(4):380-384. doi: 10.1001/archoto.2009.18.

### -F-

Farchi G. Estimation of the impact of cigarette smoking reduction on mortality from tumors of the lung and larynx. *Ann Ist Super Sanita* 1992; 28:147-153.

Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970; 23(7):455-468.

Feng FY, Kim HM, Lyden TH, et al. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1289–98.

Feng FY, Kim HM, Lyden TH, et al. Intensity-modulated chemoradiotherapy aiming to reduce dysphagia in patients with oropharyngeal cancer: Clinical and Functional Results. *J Clin Oncol* 2010; 28(16):2732–2738. doi: 10.1200/JCO.2009.24.6199.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.

Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999; 94(446):96–509. doi: 10.2307/2670170.

Fish EB, Chapman JA, Link MA. Competing causes of death for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(4):368–375.

Fonseca E, Cruz JJ, Duenas A, et al. Do the conventional clinicopathologic parameters predict for response and survival in head and neck cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy? *Tumori* 1996; 82(6):560-566.

Forastiere AA, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(26):1890-1900.

Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(22):2091-2098.

Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(7):845-852. doi: 10.1200/JCO.2012.43.6097.

Forman D, Bray F, Brewster DH, et al, editors (2014). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X*. IARC Scientific Publication No 164. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

Freedman ND, Park Y, Subar AF, et al. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2008; 122(10):2330–2336. doi:10.1002/ijc.23319.

Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(3):255-263.

Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1):7–16.

**-G-**

Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2014.

García F, Roselló JV. ¿Es la planificación inversa la única opción de futuro en los tratamientos de modulación de intensidad? *Rev Fis Med* 2011; 12(1):49-52.

Garden AS, Asper JA, Morrison WH, et al. Is concurrent chemoradiation the treatment of choice for all patients with stage III or IV head and neck carcinoma? *Cancer* 2004; 100:1171-1178.

Garden AS, Harris J, Trotti A et al. Long-Term Results of Concomitant Boost Radiation plus Concurrent Cisplatin for Advanced Head and Neck Carcinomas: a Phase II Trial of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 99-14). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71(5):1351–1355. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.006.

Genther DJ, Gourin CG. Effect of comorbidity on short-term outcomes and cost of care after head and neck cancer surgery in the elderly. *Head neck* 2015; 37(5):685-693.doi: 10.1002/hed.23651.

Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al. Concomitant chemoradiation (CRT) or cetuximab/RT (CET/RT) versus induction Docetaxel/ Cisplatin/5-Fluorouracil (TPF) followed by CRT or CET/RT in patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (LASCCHN). A randomized phase III factorial study (NCT01086826) (abstract 6004).2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting.

Giralt J, Benavente S. Controversies surrounding the use of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8(9):1359-1363.

Giralt J, Trigo J, Nuyts S, et al. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(2):221-232.doi: 10.1016/S1470-2045(14)71200-8.

Göllnitz I, Inhestern J, Wendt TG, et al. Role of comorbidity on outcome of head and neck cancer: a population-based study in Thuringia, Germany.*Cancer Med* 2016; 5(11):3260–3271 doi: 10.1002/cam4.882.

Gomez-Millan J. Bases radiobiológicas en los tumores de cabeza y cuello. En: Contreras J, editor. Guía de tratamiento oncológico del Cáncer de Cabeza y Cuello. Madrid: Editorial Medical Practice Group; 2008. p.18-25.

Gómez-Millán J. Radiation therapy in the elderly: more side effects and complications? *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 71(1):70-78. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.11.004.



Gómez-Millan J, Toledo MD, Lupiañez Y, et al. Competing causes of death in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant boost radiation plus concurrent weekly cisplatin. *Clin Transl Oncol* 2012; 15(4):321-326.

Gómez-Millán J, Romero J, Medina JA. Current status of IMRT in head and neck cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013; 18(6):371–375. doi: 10.1016/j.rpor.2013.09.008.

Gómez-Millán J, Jerez I, Medina JA, et al. Potential advantages of volumetric arc therapy in head and neck cancer. *Head Neck* 2015; 37 (6):909-914. doi: 10.1002/hed.23685.

Gómez-Millán J, Toledo MD, Ordoñez R, Zapata I, Medina JA. Papel de la radioterapia en los estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello. *Revisiones en Cáncer* 2016; 30(4):174-181.

González C, Santos JA, Calvo FA. Práctica radioterápica. Evaluación Clínica. En: Calvo FA, Biete A, Pedraza V, Giralt J, de las Heras M (ed). *Oncología Radioterápica. Principios, métodos, gestión y práctica clínica*. Madrid: Arán ediciones SL; 2010.p.574-586.

Goon PK, Stanley MA, Ebmeyer J, et al. HPV & head and neck cancer: a descriptive update. *Head Neck Oncol* 2009; 1:36. doi: 10.1186/1758-3284-1-36.

Grau C, Hansen HS, Specht L, et al. Acute and late normal tissue reactions in the DAHANCA 6&7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(suppl):S154:50(abstr.)

Gray R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988; 16 (3):1141–1154.

Grégoire V, Levendag P, Ang K, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003; 69:227-236.

Grégoire V, De Neve W, Eisbruch A, Lee N, Van Den Weyngaert D, Van Gestel D. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma. *Oncologist* 2007; 12(5):555-564.

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. *Radiotherapy and Oncology* 2014; 110(1):172–181. doi: 10.1016/j.radonc.2013.10.010.

Grenman R, Chevalier D, Gregoire V, Myers E, Rogers S. Treatment of head and neck cancer in the elderly: European Consensus (panel 6) at the EUFOS Congress in Vienna 2007. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267(10):1619–1621. doi: 10.1007/s00405-010-1263-6.



Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello. Guías de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Cabeza y Cuello. Clin Transl Oncol 2010.

Guha N, Boffetta P, Wunsch Filho V, et al. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. Am J Epidemiol 2007; 166 (10):1159–1173.

Guntinas-Lichius O, Wendt TG, Kornetzky N, et al. Trends in epidemiology and treatment and outcome for head and neck cancer: A population-based long-term analysis from 1996 to 2011 of the Thuringian cancer registry. Oral Oncol 2014; 50(12):1157–1164.doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.09.015.

Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. N Engl J Med 1995;332(9):556-561

Gupta T, Agarwal J, Jain S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. Radiother Oncol 2012; 104(3):343-348. doi: 10.1016/j.radonc.2012.07.001.

## -H-

Haddad R, O'Neill A, Rabinowitz G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14(3):257-264. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70011-1.

Haerle SK, Strobel K, Hany TF, Sidler D, Stoeckli SJ. (18)F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck 2010; 32(3):319-325. Doi: 10.1002/hed.21184.

Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes (Technical Review). Diabetes Care 1999; 22(11):1887–1898.

Hall EJ, Wu CS. Radiation induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56 (1):83–88.

Hall SF, Rochon PA, Streiner DL, Paszat LF, Groome PA, Rohland SL. Measuring comorbidity in patients with head and neck cancer. Laryngoscope 2002; 112(11):1988-1996.

Hall SF, Groome PA, Rothwell D. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 2000; 22 (4):317–322.

Hall SF. A user's guide to selecting a comorbidity index for clinical research. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(8):849-855.

Hanamoto A, Takenaka Y, Shimosegawa E, et al. Limitation of 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-Dglucose positron emission tomography (FDG-PET) to detect early synchronous primary cancers in patients with untreated head and neck squamous cell cancer. *Ann Nucl Med* 2013; 27(10):880–885.

Harari PM, Ritter MA, Petereit DG, et al. Chemoradiation for upper aerodigestive tract cancer: Balancing evidence from clinical trials with individual patient recommendations. *Curr Probl Cancer* 2004; 28:7-40.

Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(2):541-550. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0347.

Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101(2Pt1):105–112.

Henk JM. Controlled trials of synchronous chemotherapy with radiotherapy in head and neck cancer: overview of radiation morbidity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1997; 9(5):308-312.

Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014; 25(1):216-225. doi: 10.1093/annonc/mdt461.

Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997; 44:111–121.

Horiot JC. Radiation therapy and the geriatric oncology patient. *J Clin Oncol* 2007; 25(14):1930-1935.

Hu M, Ampil F, Clark C, Sonavane K, Caldito G, Nathan CA. Comorbid predictors of poor response to chemoradiotherapy for laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2012; 122(3):565-571. doi: 10.1002/lary.22489

Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(8):1513–1523.

Hwang SS, Scott CB, Chang VT, Cogswell J, Sriniva S, Kasimis B. Prediction of survival for advanced cancer patients by recursive partitioning analysis: role of Karnofsky performance status, quality of life and symptom distress. *Cancer Invest* 2004; 22(5): 678-687.

**-I-**

ICRU Report 62: prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50), Tech. rep., International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999, Bethesda, MD.

ICRU83. ICRU report 83 (2010): prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT); 2010.

**-J-**

Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995; 75(6):1343–1353.

**-K-**

Kang HS, Roh JL, Lee SW, et al. Noncancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy: A prospective study. *Medicine* 2016; 95(19):e3403. doi: 10.1097/MD.0000000000003403.

Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis* 1974; 27 (7-8):387-404.

Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (ed). *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press; 1949.p.191–205.

Kearsley JH, Thomas S. Prognostic markers in cancers of the head and neck region. *Anticancer Drugs* 1993; 4(4):419-429.

Kent DM, Alsheikh-Ali A, Hayward RA. Competing risk and heterogeneity of treatment effect in clinical trials. *Trials* 2008; 9:30. Doi: 10.1186/1745-6215-9-30.

Khuri FR, Kim ES, Lee JJ, et al. The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on second primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and

neck retinoid chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001; 10:823–829.

Kofler B, Laban S, Busch CJ, Lörincz B, Knecht R. New treatment strategies for HPV-positive head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271(7):1861-1867.

Koutcher L, Sherman E, Fury M, et al. Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:915-922.

Kubicek GJ, Kimler BF, Wang F, Reddy EK, Girod DA, Williamson SK. Chemotherapy in head and neck cancer: clinical predictors of tolerance and outcomes. *Am J Clin Oncol* 2011; 34(4):380–384. doi: 10.1097/COC.0b013e3181e9c0a2.

Kwon M, Roh JL, Song J, et al. Non cancer health events as a leading cause of competing mortality in advanced head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014; 25(6):1208-1214.

-L-

Lacko M, Braakhuis BJ, Sturgis EM, et al. Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89(1):38-48. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.034.

Lambrecht, M., Nevens D, Nuyts S. Intensity-modulated radiotherapy vs. parotid-sparing 3D conformal radiotherapy. Effect on outcome and toxicity in locally advanced head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2013; 189(3):223-229. doi:10.1007/s00066-012-0289-7.

Landis SH, El-Hariry IA, Van Herk-Sukel MP, et al. Prevalence and incidence of acute and chronic comorbidity in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2012; 34 (2):238–244. doi: 10.1002/hed.21720.

Laramore GE, Scott CB, al Sarraf M, et al. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(4):705-713.

Lee DH, Roh JL, Baek S, et al. Second cancer incidence, risk factor, and specific mortality in head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 149(4):579-586. doi: 10.1177/0194599813496373.

Lee DJ, Cosmatos D, Marcial VA, et al. Results of an RTOG phase III trial (RTOG 85-27) comparing radiotherapy plus etanidazole with radiotherapy alone for locally advanced head and neck carcinomas [see comments]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (3):567–576.

Lee L, Cheung WY, Atkinson E, Krzyzanowska MK. Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: a systematic review. *J Clin Oncol* 2011; 29(1):106-117. doi: 10.1200/JCO.2010.31.3049.

Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KS. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update. *Head Neck* 2007; 29(4):387-400.

Lee N, Harris J, Garden AS. Intensity-Modulated Radiation Therapy With or Without Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: Radiation Therapy Oncology Group Phase II Trial 0225. *J Clin Oncol* 2009; 27(22):3684-3690. doi: 10.1200/JCO.2008.19.9109.

Lee NY, O'Meara W, Chan K, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Phys* 2007; 69(2):459-468.

Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet* 2012; 13 (2):172-180.

Lee WT, Akst LM, Adelstein DJ, et al. Risk factors for hypopharyngeal/upper esophageal stricture formation after concurrent chemoradiation. *Head Neck* 2006; 28 (9):808-812.

Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Is laryngeal preservation (LP) with induction chemotherapy (ICT) safe in the treatment of hypopharyngeal SCC? Final results of the phase III EORTC 24891 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(14):5531. doi: 10.1200/jco.2004.22.14\_suppl.5531

León X, Del Prado M, Orús C, Kolańczak K, Garcia J, Quer M. Metachronous second primary tumors in the aerodigestive tract in patients with early stage head and neck squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262(11):905-909. doi:10.1007/s00405-005-0922-5.

Lewin F, Norell SE, Johansson H, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 1998; 82(7):1367-1375.

Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2003; 21 (7):1383-1389.

Ley J, Mehan P, Wildes TM, et al. Cisplatin versus cetuximab given concurrently with definitive radiation therapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Oncology* 2013; 85:290-296.

Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head and neck cancer: A prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(1):61-70.

Lin S, Pan J, Han L, Zhang X, Liao X, Lu JJ. Nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy: report on the 3-year outcome of a prospective series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(4):1071-1078.

Liu CT, Chiu TJ, Huang TL, Chien CY, Fang FM. Impact of comorbidity on survival for locally advanced head and neck cancer patients treated by radiotherapy or radiotherapy plus chemotherapy. *Chang Gung Med J* 2010; 33 (3):283-291.

LoConte NK, Smith M, Alberti D, et al. Amongst eligible patients, age and comorbidity do not predict for dose-limiting toxicity from phase I chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 65(4):775-780.

Lu JJ, Brady LW. *Radiation Oncology. An evidence-based approach*. Mauer (Germany): Springer; 2008.

Lu JJ, Brady LW. *Decision Making in Radiation Oncology. Volume 1*. London: Springer; 2011.

Lucs AV, Saltman B, Chung CH, Steinberg BM, Schwartz DL. Opportunities and challenges facing biomarker development for personalized head and neck cancer treatment. *Head Neck* 2013; 35 (2):294–306. doi: 10.1002/hed.21975.

## -M-

Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. Factors Associated With Severe Late Toxicity After Concurrent chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: An RTOG Analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26 (21):3582-3589. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8841.

Maesschalck T, Dulguerov N, Caparrotti F, et al. Comparison of the incidence of osteoradionecrosis with conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck* 2016; 38(11):1695-1702. doi: 10.1002/hed.24505.

Magrini SM, Buglione M, Corvò R, et al. Cetuximab and Radiotherapy Versus Cisplatin and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34(5):427-435. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1671.

Mansur DB, Klein EE, Maserang BP. Measured peripheral dose in pediatric radiation therapy: a comparison of intensity-modulated and conformal techniques. *Radiother Oncol* 2007; 82 (2):179-184.

Martel MM. Prevalencia del virus papiloma humano asociado a carcinoma de orofaringe en una cohorte de pacientes. Estudio de las características epidemiológicas y repercusión pronóstica [tesis doctoral en Internet]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2015. 207 p. Disponible en: <http://www.tesisenred.net>

Martínez M, Guerrero MR, Tóvar I. Delimitación de volúmenes ganglionares cervicales en radioterapia de cáncer de cabeza y cuello. En: Valverde F (Ed). Revisiones en Cáncer 2012. Granada: Editorial Valparaiso; 2012.p.155-167.

Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(4):489-501. doi: 10.4065/83.4.489.

Marur S, Forastiere AA. Head and neck squamouscell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016; 91(3):386-396.

Medina JA, Rueda A, de Pasos AS, et al. A phase II study of concomitant boost radiation plus concurrent weekly cisplatin for locally advanced unresectable head and neck carcinomas. *Radiother Oncol* 2006;79(1):34-38.

Medina JA, Correa R, Toledo MD. Estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello. Papel de la radioterapia. *Revisiones en Cáncer* 2010; 24(1):16-24.

Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer—a systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013; 35(5):747–755. doi: 10.1002/hed.22015.

Mell LK, Jeong JH. Pitfalls of using composite primary end points in the presence of competing risks. *J Clin Oncol* 2010; 28(28):4297–4299.

Mell LK, Dignam JJ, Salama JK et al. Predictors of competing mortality in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(1):15-20. doi: 10.1200/JCO.2008.20.9288.

Mesía R, Rueda A, Vera R, et al. Adjuvant therapy with cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx: results from a randomized, phase II prospective trial. *Ann Oncol* 2012; 24 (2):448-453.

Metges JP, Eschwege F, de Crevoisier R, Lusinchi A, Bourhis J, Wibault P. Radiotherapy in head and neck cancer in the elderly: A challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34(3):195–203.

Miyahara H, Sato T, Yoshino K. Radiation-induced cancers of the head and neck region. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998; 533:60-64.

Montero-Miranda PH, Gangly I. Survivorship-competing mortalities, morbidities and second malignancies. *Otolaryngol Clin North Am* 2013; 46(4):681-710. doi: 10.1016/j.otc.2013.04.008.

Morris LG, Sikora AG, Patel SG, Hayes R, Ganly I. Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(6):739-746.



Mortensen HR<sup>1</sup>, Overgaard J, Specht L, et al. Prevalence and peak incidence of acute and late normal tissue morbidity in the DAHANCA 6&7 randomised trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2012; 103(1):69-75. doi: 10.1016/j.radonc.2012.01.002.

Mortensen HR, Jensen K, Grau C. Aspiration pneumonia in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncol* 2013; 52(2):270-276. doi: 10.3109/0284186X.2012.742205.

## -N-

National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (versión 4.0). Cancer Therapy Evaluation Program—Protocol Development, USA. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40).

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. V.1.2016. Accessed at [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) on January 23, 2016.

Ness KK, Krull KR, Jones KE, et al. Physiologic frailty as a sign of accelerated aging among adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime cohort study. *J Clin Oncol* 2013; 31 (36):4496-4503. doi: 10.1200/JCO.2013.52.2268.

Newcomb PA, Carbone PP. The health consequences of smoking: cancer. In Fiore Mc, Ed. *Cigarette Smoking: A Clinical Guide to Assessment and Treatment*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1992. 305-331.

Ng AK, Bernardo MP, Weller E, et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol* 2002; 20(8):2101–2108.

Nguyen NP, Vock J, Chi A, et al. Impact of intensity-modulated and image-guided radiotherapy on elderly patients undergoing chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2012; 188(8):677-683. doi: 10.1007/s00066-012-0125-0.

Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 2014; 32(24):3858-3866. doi: 10.1200/JCO.2014.55.3925.

Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(2):127-136. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4.



**-O-**

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6):649-655.

**-P-**

Pacholke HD, Amdur RJ, Morris CG, et al. Late xerostomia after intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2005;28(4):351–358.

Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annu Rev Pathol* 2009; 4:49-70. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092158.

Pajares B, Perez-Villa L, Trigo JM, et al. Concurrent radiotherapy plus epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with human papillomavirus-related head and neck cancer. *Clin Transl Oncol* 2014; 16(4):418-424. doi:10.1007/s12094-013-1099-9.

Palazzi M, Tomatis S, Orlandi E, et al. Effects of treatment intensification on acute local toxicity during radiotherapy for head and neck cancer: prospective observational study validating CTCAE, version 3.0, scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(2):330-337.

Paleri V, Wight RG. Applicability of the adult comorbidity evaluation-27 and the Charlson indexes to assess comorbidity by notes extraction in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer: a retrospective study. *J Laryngol Otol* 2002; 116(3):200-205.

Paleri V, Wight RG, Davies GR. Impact of comorbidity on the outcome of laryngeal squamous cancer. *Head Neck* 2003; 25(12):1019–1026.

Paleri V, Narayan R, Wight RG. Descriptive study of the type and severity of decompensation caused by comorbidity in a population of patients with laryngeal squamous cancer. *J Laryngol Otol* 2004; 118(7):517–521.

Paleri V, Wight RG, Silver CE, et al. Comorbidity in head and neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice. *Oral Oncol* 2010; 46(10):712-719. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.07.008.

Peck BW, Dahlstrom KR, Gan SJ, et al. Low risk of second primary malignancies among never smokers with human papillomavirus-associated index oropharyngeal cancers. *Head Neck* 2013; 35(6):794-799.

Peters T, Langenddik J, Plaat B, et al. Co-morbidity and treatment outcomes of elderly pharyngeal cancer patients. A matched control study. *Oral Oncology* 2011; 47(12):1159-1164. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.004.

Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004; 291(20):2441-2447.

Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000; 110(4):593-602.

Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL Jr. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(10):1172-1179.

Piccirillo JF, Spitznagel EL Jr, Vermani N, Costas I, Schnitzler M. Comparison of comorbidity indices for patients with head and neck cancer. *Med Care* 2004; 42(5):482-486.

Pignon T, Horiot JC, Van den Bogaert W, Van GM, Scalliet P. No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumors. *Eur J Cancer* 1996; 32A (12):2075-2081.

Pignon JP, Le MA, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92(1):4-14. doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.

Pinto HLY, Li Y, Loprinzi C, Kardinal C, Adams G, Pandya K. Phase III trial of low-dose 13-cis-retinoic acid for prevention of second primary cancers in stage I-II head and neck cancer- an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:A886.

Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357(17):1705-1715.

Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, et al. A randomised trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Radiother Oncol* 2001; 60:113-122.

Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37(2):187-193.

Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *Oncologist* 2010; 15(9):994-1001. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0289.

Pytynia KB, Grant JR, Etzel CJ, Roberts D, Wei Q, Sturgis EM. Matched analysis of survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck diagnosed before and after 40 years of age. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(7):869–873. doi:10.1001/archotol.130.7.869

## -R-

Rabinovitch R, Grant B, Berkey BA, et al. Radiation Therapy Oncology Group. Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: a secondary analysis of RTOG trial 90–03. *Head Neck* 2006; 28(4):287–296.

Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, Koch WM, Samet JM. The American Society of Anesthesiologists' class as a comorbidity index in a cohort of head and neck cancer surgical patients. *Head Neck* 2001; 23(11):985-994.

Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, et al. Comorbidity and survival of elderly head and neck carcinoma patients. *Cancer* 2001; 92(8):2109–2116.

Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levin PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academys Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117(6):601-605.

Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134(5):536–538. doi: 10.1001/archotol.134.5.536.

Rodrigues G, Sanatani M. Age and comorbidity considerations related to radiotherapy and chemotherapy administration. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22(4):277-283.

Rose B, Jeong JH, Nath SK, Lu SM, Mell LK. Population-based study of competing mortality in head and neck cancer. *J. Clin Oncol* 2011; 29(26):3503–3509. doi: 10.1200/JCO.2011.35.7301.

Rugg T, Saunders MI, Dische S. Smoking and mucosal reactions to radiotherapy. *Br J Radiol.* 1990; 63(751):554-556. doi: 10.1259/0007-1285-63-751-554.

Ruiz A, Cabezas MA, Pérez MA, et al. Cáncer de cabeza y cuello. En: Lara P, Lloret M. *Principios generales de cáncer*. Madrid: Ediciones Arán; 2012.545-557.

Rusthoven K, Chen C, Raben D, Kavanagh B. Use of external beam radiotherapy is associated with reduced incidence of second primary head and neck cancer: a SEER database analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(1):192-198.

## -S-

Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP. Factors that influence treatment decision in older patients with resectable head and neck cancer. *Laryngoscope* 2007; 117(5):835-840. doi: 10.1097/MLG.0b013e3180337827.

Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP. Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(4):1449-1457. doi: 10.1245/s10434-006-9296-1.

Sanghera P, McConkey C, Ho KF, Glaholm H, Hartley A. Hypofractionated accelerated radiotherapy with concurrent chemotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(5):1342-1351.

Sarfati D. Review of methods used to measure comorbidity in cancer populations: No gold standard exists. *J Clin Epidemiol* 2012; 65(9):924-933. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.017.

Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *Ca Cancer J Clin* 2016; 66(4):337-350. doi: 10.3322/caac.21342.

Sarini J, Fournier C, Lefebvre JL, Bonafos G, Van JT, Coche-Dequeant B. Head and neck squamous cell carcinoma in elderly patients: a long term retrospective review of 273 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127(9):1089-1092.

Satagopan JM, Ben-Porat L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach AD. A note on competing risks in survival data analysis. *Br J Cancer* 2004; 91(7):1229-1235.

Schofield CP, Sykes AJ, Slevin NJ, Rashid NZ. Radiotherapy for head and neck cancer in elderly patients. *Radiother Oncol* 2003; 69(1):37-42.

Semaru R, Mueller RP, Stuetzer H, et al: Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: Updated results of a randomized multicentric trial in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(5):1308-1316.

Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1990; 66(1):109-113.

Shapiro LQ, Sherman EJ, Riaz N, et al. Efficacy of concurrent cetuximab vs. 5-fluorouracil/carboplatin or high-dose cisplatin with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for locally-advanced head and neck cancer (LAHNSCC). *Oral Oncol* 2014; 50:947-955.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1):7-30.

Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 1984; 53(3):563-568.

Singh B, Bhaya M, Stern J, et al. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study. *Laryngoscope* 1997; 107(11Pt1):1469-1475.

Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; 6(5): 963–968.

Sogaard M, Thomsen R, Bossen K, Sorensen HT, Horgaard M. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clin Epidemiol* 2013; 5(Sppl1):3-29. doi: 10.2147/CLEP.S47150.

Staar S, Rudat V, Stuetzer H, et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy—results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phy* 2001; 50(5):1161-1171.

Stairmand J, Signal L, Sarfati D, et al. Consideration of comorbidity in treatment decision-making in multidisciplinary cancer team meetings: a systematic review. *Ann Oncol* 2015; 26(7):1325-1332. doi: 10.1093/annonc/mdv025.

Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer* 2007; 110(7):1429-1435.

Syrgos KN, Karachalios D, Karapanagiotou EM, Nutting CM, Manolopoulos L, Harrington KJ. Head and neck cancer in the elderly: an overview on the treatment modalities. *Cancer Treat Rev* 2009; 35(3):237–245. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.11.002.

## -T-

Taberna M, Hierro C, Díez M, et al. Late toxicity after radical treatment for locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* 2015; 51(8):795-799. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.05.002.

Takenaka Y, Yamamoto M, Nakahara S, et al. Factors associated with malnutrition in patients with head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 2014; 134(10):1079–1085. doi: 10.3109/00016489.2014.906750.

Takenaka Y, Yasui T, Enomoto K, et al. Risk factors associated with competing mortality among patients with head and neck cancer in Japan. *Acta Otolaryngol* 2016; 136(3): 325-329. doi: 10.3109/00016489.2015.1117653.

The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction Chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Eng J Med* 1991; 324(24):1685-1690.

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262.

Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(1):1-12.

Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy, with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003;66(3):253-262.

Turaka A, Mohanti BK, Chander S, Deo V, Jena R, Rath GK. Quality of life assessment in patients above 60, below 50 years of age during and after curative radiotherapy in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2006; 24(18Suppl):5552.

Turati F, Garavello W, Tramacere I, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: results from subgroup analyses. *Alcohol Alcohol* 2013; 48(1):107-118. Doi 10.1093/alcalc/ags100.

**-V-**

Van der Laan BF, Baris G, Gregor RT, Hilgers FJ, Balm AJ. Radiation-induced tumours of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1995; 109(4):346-349.

Van der Schroeff MP, Derks W, Hordijk GJ, de Leeuw RJ. The effect of age on survival and quality of life in elderly head and neck cancer patients: a long-term prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264(4):415-422.

Van der Schroeff MP, Van de Schans SAM, Piccirillo JF, Langeveld TPM, Baatenburg de Jong RJ, Janssen-Heijnen MLG. Conditional relative survival in head and neck squamous cell carcinoma: permanent excess mortality risk for long-term survivors. *Head Neck* 2010; 32:1613-1618.

Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(17):1695-1704.

Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, Jansma J, Coppes RD. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14(3):213-225.

Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(12):djv344. doi: 10.1093/jnci/djv344.

**-W-**

Walsh L, Gillham C, Dunne M, et al. Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC). *Radiother Oncol* 2011; 98(1):38-41.

Wang X, Eisbruch A. IMRT for head and neck cancer: reducing xerostomia and dysphagia. *J Radiat Res* 2016 Aug; 57(Suppl 1):i69-i75. doi: 10.1093/jrr/rrw047.

Ward MC, Adelstein DJ, Bhateja P, et al. Severe late dysphagia and cause of death after concurrent chemoradiation for larynx cancer in patients eligible for RTOG 91-11. *Oral Oncol* 2016; 57: 21-26. doi: 10.1016 / j.oraloncology.2016.03.014.

Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932; 16:1358-1414.

Wedding U, Röhrig B, Klippstein A, Pientka L, Höffken K. Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133(12):945-950. doi: 10.1007/s00432-007-0233-x.

Withers HR. Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer* 1985; 55: 2086-2095.

Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharyngeal cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(1):57-62.

World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: WHO Offset publication No.48. 1979.

World Health Organization (WHO), 1997. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: WHO Tobacco or Health Program, 1997.

World Health Organization (WHO), 2015. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking. Geneva: WHO Tobacco or Health Program, 2015.

Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, 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(5):679-690. doi: 10.1093/aje/kwt029.

**-Y-**

Ye AY, Hay JH, Laskin JJ, et al. Toxicity and outcomes in combined modality treatment of headand neck squamous cell carcinoma: Cisplatin versus cetuximab. *J Cancer Res Ther* 2013; 9:607-612.

Yuen AP, Ng RW, Lam PK, Ho A. Preoperative measurement of tumor thickness of oral tongue carcinoma with intraoral ultrasonography. *Head Neck*2008; 30(2):230–234.



---

## IX. ANEXOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

CONSENTIMIENTO

**AUTORIZO A LOS MÉDICOS** de este servicio a realizar cualquier procedimiento que a su juicio sea necesario para el tratamiento de mi enfermedad. Los detalles de este me han sido explicados, así como de los procedimientos y medidas encaminados a prevenir las posibles complicaciones agudas y tardías. Así mismo he sido informado de las terapéuticas alternativas y las ventajas y desventajas de ambas opciones. También estoy informado y entiendo que por la naturaleza de mi afección y de sus posibles complicaciones, no se puede asegurar de forma anticipada el resultado del tratamiento, así como el curso evolutivo de mi enfermedad. El equipo sanitario pondrá todo su esfuerzo en obtener el mejor resultado posible. Asumo el riesgo de posibles consecuencias desfavorables que no sean debidas a conducta profesional negligente. Acepto los posibles riesgos inherentes a la radioterapia en lo que concierne a mi fertilidad. Así mismo declaro no encontrarme embarazada (mujeres) Mi historia clínica, incluida fotografías clínicas, pueden ser introducidas en una base de datos, y utilizadas según los fines del Hospital, para docencia, investigación, publicaciones y conferencias, con salvaguarda de mi intimidad personal

Si lo deseo se me informara de la posibilidad de solicitar una segunda opinión médica

Si lo deseo se me informara del proceso del procedimiento legal establecido para manifestar mi decisión de voluntades anticipadas.

Autorizo a recibir información de mi proceso, en cualquier etapa del mismo, a:

He leído y entendido cuanto antecede, consultando mis dudas que han sido explicadas; por todo ello doy mi consentimiento para la realización del procedimiento descrito junto a las medidas complementarias que se consideren y que me han sido previamente explicadas.

Firma del paciente	Firma persona que representa	Firma del Médico
Fecha	DNI Fecha:	CNP Fecha
Firma Revocación	Representación por:	
Nombre	<input type="checkbox"/> Voluntad persona interesada <input type="checkbox"/> Minoría Edad <input type="checkbox"/> Incapacidad persona interesada	
DNI		
Fecha		



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **ANEXO**

Parte de los resultados de este trabajo han sido presentados en el XVIII Congreso de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica celebrado en Valencia del 04 al 06 de Junio de 2015.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**XVIII** www.seor.es  
**CONGRESO**  
**DE SEOR**

**FECHA**  
Del 4 al 6 de junio de 2015  
**SEDE**  
Centro de Eventos  
Feria Valencia

*Oncología Radioterápica: Tratamiento Preciso y Personalizado contra el cáncer.*

El Presidente de la **Sociedad Española de Oncología Radioterápica** (SEOR) y del Comité Científico, y el Presidente del Comité Organizador del XVIII Congreso de SEOR,

CERTIFICAN que el trabajo:

**CAUSES OF DEATH IN LOCALLY ADVANCED  
HEAD AND NECK CANCER TREATED WITH  
DIFFERENT COMBINATIONS OF RADIOTHERAPY  
AND CHEMOTHERAPY**

PRESENTADO por: I Zapata<sup>1</sup>, J Gómez-Millán<sup>1</sup>, MD Toledo<sup>1</sup>, B Pajares<sup>2</sup>, MJ García<sup>1</sup>, R Correa<sup>1</sup>, A Román<sup>1</sup>, A Otero<sup>1</sup>, R Ordoñez<sup>1</sup>, I García Ríos<sup>1</sup>, JA Medina<sup>1</sup>.

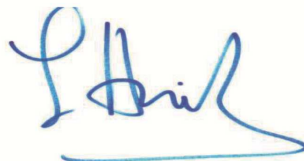
Del Hospital: Radiation Oncology Department 1, Medical Oncology Department 2. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Ha resultado elegido como: **"POSTER DE MEDICINA AL CONGRESO"**

Y para que conste y surta efectos, se firma el presente certificado en Valencia a 6 de junio de 2015.



Dr. José López Torrecilla  
*Presidente SEOR/Comité Científico*



Dr. Leoncio Arribas Alpuente  
*Presidente Comité Organizador*

[www.seor.es](http://www.seor.es)



SECRETARIA TÉCNICA

**Emiral**

C/ Doctor Esquerdo, 105  
28007, Madrid 95 708 07 33 [info@emiral.es](mailto:info@emiral.es)





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA