



UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA, OPTOMETRÍA, OTORRINOLARINGOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Análisis del Impacto del Comité de Tumores en el
Abordaje Multidisciplinar del Cáncer Epidermoide
de Cabeza y Cuello en el Área II de Salud de la
Región de Murcia.

D^a María José Martínez Ortiz

2016

Directores:

Dr. D. José Antonio Díaz Manzano

Profesor Asociado del Área de Otorrinolaringología del Departamento de Oftalmología, Optometría, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica de la Universidad de Murcia.

Dr. D. Antonio Javier Trujillo Santos

Profesor Asociado de la Cátedra de Enfermedad Tromboembólica de la UCAM y Profesor Colaborador Honorífico de la Universidad de Murcia.

En nuestras manos
no tenemos la solución a todos los problemas del mundo,
pero frente a los problemas del mundo
tenemos nuestras manos.

Teresa de Calcuta

DEDICATORIAS

A mis padres, Ramón y Pepa, porque soy hija de unos buenos padres cuyo amor y dedicación hacen que nada sea imposible

A mi hermano Álvaro por ser y estar

A mi hermano Rubén por haber sido y seguir estando

A Maite, Ana Belén, Noe y Ana por lo que son para mis niñas y para mí

A Juan por estar a mi lado

Y sobre todo a mis hijas Ángela y Candela por llenar mi vida de infinita luz

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. José Antonio Díaz Manzano, director de esta tesis, por confiar en mí y en este proyecto desde el principio, por su implicación, las horas invertidas y el apoyo en los momentos de incertidumbre.

Al Dr. D. Antonio Javier Trujillo Santos, codirector de la misma, por las palabras de ánimo, las aportaciones y el tiempo dedicado a este trabajo.

A mis compañeros del comité de tumores, por enseñarme tanto en las reuniones de cada semana, demostrando que la buena ciencia no está reñida con el tiempo.

A los Dres. Miguel Pérez-Guillermo y Carlos Sánchez, la Dra. Ana Buendía y Dña. Juana M^a Andrés, secretaria de AP, por facilitarme el acceso a la base de datos de su servicio.

A la Dra. Gema Marín, por las compartidas inquietudes gestacionales y doctorales, proyectos ambos en los que hemos coincidido durante los últimos meses.

A mis pacientes, por convertir mi vocación en algo tan valioso, por la confianza que depositan y la fuerza que demuestran.

ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMD	Atención multidisciplinar
AP	Anatomía Patológica
CCC	Cáncer de cabeza y cuello
CECC	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
CMD	Comité multidisciplinar
CMF	Cirugía Maxilofacial
DE	Desviación estándar
ESMO	European Society of Medical Oncology
ILE	Intervalo libre de enfermedad
ILP	Intervalo libre de progresión
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORL	Otorrinolaringología
PET	Tomografía por emisión de positrones
QT	Quimioterapia
QTc	Quimioterapia concomitante
QTi	Quimioterapia de inducción
RM	Resonancia magnética
RR	Riesgo relativo
RT	Radioterapia
Rx	Radiología
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SG	Supervivencia global
SLP	Superivencia libre de progresón
SN	Segunda neoplasia
SNS	Sistema Nacional de Salud

TAE	Tasa ajustada europea
TB	Tasa bruta
TC	Tomografía computarizada
TCMC	Tomografía computarizada multicorte
TEE	Tasa estandarizada por edad
TI	Tumor índice
UAACA	Unidades asistenciales del área del cáncer
UICC	Union for International Cancer Control
VEB	Virus de Epstein-Barr
VPH	Virus del papiloma humano

ÍNDICE

1. Introducción	5
1. 1. Definición y epidemiología	7
1. 2. Factores de riesgo	10
1. 3. Historia natural de la enfermedad	14
1. 4. Presentación clínica	18
1. 5. Estudios de imagen	19
1. 6. Anatomía patológica	21
1. 7. Estadificación	26
1. 8. Tratamiento	31
1. 9. Factores pronósticos	35
1.10. Seguimiento	39
1.11. Comité de tumores	41
1. 11. 1. Antecedentes	41
1. 11. 2. Situación actual	44
1. 11. 3. Comité de tumores de cabeza y cuello del Área II de Salud de la Región de Murcia	47
2. Hipótesis y objetivos	50
2. 1. Justificación del estudio	52
2. 2. Hipótesis	52
2. 2. 1. Hipótesis principal	52
2. 2. 2. Hipótesis secundarias	52
2. 3. Objetivos	53
2. 3. 1. Objetivo principal	53
2. 3. 2. Objetivos secundarios	53
3. Material y métodos	55
3. 1. Población de referencia y de estudio	57
3. 1. 1. Criterios de inclusión	57
3. 1. 2. Criterios de exclusión	57

3. 2. Diseño del estudio	58
3. 2. 1. Tipo de estudio	58
3. 2. 2. Fuentes de datos	58
3. 2. 3. Tamaño muestral y tipo de muestreo	58
3. 3. Variables	59
3. 3. 1. Variable principal	59
3. 3. 2. Variables secundarias	59
3. 4. Recogida de datos	61
3. 5. Control de calidad en los datos recogidos	62
3. 6. Análisis de datos	65
3. 6. 1. Descriptivo	65
3. 6. 2. Inferencial	66
3. 6. 3. Análisis de supervivencia	67
3. 7. Dificultades y limitaciones del estudio	67
3. 8. Afirmación explícita de cumplimiento de normas éticas y legales	68
4. Resultados	70
4. 1. Análisis univariante, descriptivo de las características demográficas y clínico-epidemiológicas de la muestra.	72
4. 2. Análisis bivariante, comparativo de las características demográficas y clínico-epidemiológicas de las cohortes.	98
4. 3. Análisis univariante y multivariante de supervivencia.	120
5. Discusión	127
5. 1. Discusión respecto a las características demográficas y clínico-epidemiológicas de la muestra.	130
5. 2. Discusión respecto al análisis comparativo de las características demográficas y clínico-epidemiológicas de las cohortes.	143

5. 2. 1. Discusión respecto a las características del paciente en ambas cohortes.	144
5. 2. 2. Discusión respecto a las características del tumor en ambas cohortes.	147
5. 2. 3. Discusión respecto a las características del tratamiento de ambas cohortes.	149
5. 2. 4. Discusión respecto a las características del seguimiento de ambas cohortes.	152
5. 3. Discusión respecto al análisis de supervivencia.	154
6. Conclusiones	160
7. Referencias bibliográficas	165
8. Anexos	181
Anexo I. Cuaderno de recogida de datos (CRD)	183
Anexo II. Escala ECOG	187
Anexo III. TNM	188
Anexo IV. Documento de autorización del CEIC	200

1. Introducción

1. 1. Definición y epidemiología

1. 1. 1. Definición:

El cáncer de cabeza y cuello engloba un heterogéneo grupo de tumores malignos en cuanto a su localización, estirpe histológica, estadio, factores de riesgo, tipo de tratamiento y pronóstico. Se trata de tumores localizados en senos paranasales, cavidad nasal, nasofaringe, orofaringe (amígdala, paladar blando y base de lengua), hipofaringe, laringe (supraglotis, glotis, subglotis), cavidad oral (mucosa oral, encía, paladar duro, lengua móvil y suelo de boca), labio y glándulas salivares, excluyendo de esta clasificación los tumores de la piel, cerebrales, tiroideos, linfomas y metástasis de otras neoplasias. La histología más frecuente es la escamosa o epidermoide, que supone más del 90 % de los casos, incluyendo sus variantes verrucosa y basaloide entre otras. El adenocarcinoma es el segundo en frecuencia, más habitual en glándulas salivales y senos paranasales.

1. 1. 2. Epidemiología:

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) supone a nivel mundial el 1-2 % de todos los tumores diagnosticados y según datos de la OMS ocupa el undécimo lugar de todas las localizaciones posibles¹. En todo el mundo se diagnostican entre 400.000 y 600.000 casos al año de CCC, con unas 220.000-300.0000 muertes al año². Con mayor frecuencia en hombres que en mujeres situándose el ratio de 2:1 a 4:1 y aparición entre la 5ª y 6ª década de la vida. Las tasa de incidencia en Francia, Hong Kong, India, Europa del este y central, España, Italia, Brasil y los afroamericanos de EEUU, se sitúan por encima de 20 por cada 100.000 habitantes y año. Por localizaciones los tumores de base de lengua y cavidad oral son más frecuentes en India y los de nasofaringe en Hong Kong.

En Estados Unidos (EEUU) el CCC representa el 3% de todos los tumores con 60.000 casos nuevos anuales y 12.000 fallecimientos anuales por esta causa³. En hombres de la comunidad afroamericana, la incidencia del cáncer de laringe es un 50% mayor⁴. Además la mortalidad por cáncer de laringe y orofaringe es significativamente mayor en esta comunidad, reflejo de la baja prevalencia de positividad para VPH en ella⁵.

Durante la década de los 90 un análisis de incidencia en EEUU mostró un aumento anual de casos nuevos del 2%⁶. Actualmente parece existir una tendencia a la baja en incidencia en varones, relacionada con campañas de prevención de hábitos tóxicos (tabaquismo fundamentalmente), pero sin significativos cambios en mujeres⁷. En cambio en cáncer de cavidad oral y orofaringe la tendencia es a un aumento en la incidencia, por su relación con la infección por VPH^{8, 9}.

En lo que respecta a Europa, la incidencia del CCC se estimó en 140.000 casos en 2012, con 68.000 muertes provocadas ese mismo año¹⁰. En países como Inglaterra la incidencia se ha reducido en ambos sexos entre 1985 y 2004¹¹, mientras que tanto en Italia entre 1986-1997 y en Francia entre 1980 y 2004, se redujo en hombres y aumentó en mujeres^{12, 13}.

En España supone el 5% de todos los tumores y con pequeñas variaciones según las áreas geográficas, se diagnostican unos 12.000 casos nuevos al año, con un distribución por sexos de predominio en varones, alcanzando un cociente 10:1, suponiendo el CCC en nuestro país el quinto más frecuente en el varón y el décimo en mujeres¹⁴. La incidencia estimada estandarizada por edad en 2012 fue de 32,1 casos por 100.000 habitantes, con una mortalidad de 11,7 casos por 100.000 hab, lo que supone una incidencia parecida a la europea con una mortalidad 3 puntos por debajo de la mediana europea¹⁵. Dentro del CCC, el más frecuente es el cáncer de laringe, que en España supone un 5,5% de la tasa de mortalidad por cáncer en hombres y un 0,3% en mujeres. Un estudio realizado entre 1998 y 2008 utilizando 7 registros poblacionales demostró una reducción significativa de la incidencia (porcentaje anual de cambio del 4,2%) en el caso del sexo masculino y un aumento no significativo en mujeres¹⁶. En una publicación más reciente sobre tendencia de incidencia entre 2007 y 2013 en un área sanitaria española de unos 300.000 habitantes, se ha observado una reducción estadísticamente significativa de la incidencia en hombres, en relación con la implantación de campañas para la prevención de consumo de tabaco y alcohol, con tasas ajustadas 18,09/100.000 hab/año en 2007 a 6,78 en 2013, y de 5,8 en 2007 a 0,74 en mujeres, sin alcanzar la significación estadística en este último caso¹⁷. De acuerdo con las previsiones del programa EURO CARE-4, la incidencia estimada para España correspondiente al año 2015 es de 16.298 nuevos casos de CCC, 14.483 en hombres, y 1. 815 en mujeres¹⁸.

Estos datos sitúan al CCC como el 7º tumor en incidencia en nuestro país, y señalan la importancia epidemiológica y de salud pública que corresponde a este tipo de tumores. La prevalencia estimada a 5 años para ambos sexos es del 2% en cáncer de labio y cavidad oral, 1,9% en cáncer de laringe y 0,2% para nasofaringe. En la Tabla 1 se muestra la prevalencia junto a los datos estimados de incidencia, mortalidad y distribuido por sexos (estandarizados por edad) para España¹⁹.

Tabla 1. Estimación sobre incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años en CCC en España.

	Incidencia *			Mortalidad *			Prevalencia a 5 años **		
	Nº	%	TEE	Nº	%	TEE	Nº	%	TEE
Labio y cavidad oral									
Ambos sexos	4098	1,9	4,7	1117	1,1	1,2	11811	2,0	29,8
Mujeres	1219	1,4	2,3	351	0,9	0,6	3361	1,3	16,6
Hombres	2879	2,2	7,4	766	1,2	1,9	8450	2,6	43,5
Nasofaringe									
Ambos sexos	350	0,2	0,5	188	0,2	0,2	909	0,2	2,3
Mujeres	97	0,1	0,2	50	0,1	0,1	229	0,1	0,1
Hombres	253	0,2	0,8	138	0,2	0,4	680	0,2	3,5
Otros faríngeos									
Ambos sexos	1530	0,7	2,1	765	0,7	1,0	3792	0,7	9,6
Mujeres	157	0,2	0,4	93	0,2	0,2	384	0,2	1,9
Hombres	1373	1,1	3,9	672	1,1	1,8	3408	1,0	17,5
Laringe									
Ambos sexos	3182	1,5	4,1	1321	1,3	1,5	11200	1,9	28,3
Mujeres	268	0,3	0,7	86	0,2	0,2	954	0,4	4,7
Hombres	2914	2,3	7,8	1235	1,9	2,9	10246	3,1	52,7

Nº (número), % (porcentaje), TEE (tasa estandarizada por edad). Incidencia y mortalidad para todas la edades. Prevalencia a 5 años en población adulta. Proporciones por 100.000.

* Fuente: GLOBOCAN 2012 ¹⁵. ** Fuente GLOBOCAN 2008 ¹⁹.

En la Región de Murcia, entre 2003 y 2007 (Tabla 2) la tasa bruta (TB) y la tasa ajustada europea (TAE) de incidencia para CCC se situaba en 17,5 y 18,7 casos/ 100.000 hab/año respectivamente en hombres, con 5,2 y 4,3 casos/ 100.000 hab/año respectivamente en mujeres. El cáncer de laringe presentaba una TB de 14,6 y TAE de 16 en hombres, mientras que ambas fueron de 0,9 en mujeres²⁰. Los datos más recientemente publicados y correspondientes a 2008-2009 (Tabla 2) reflejan una TB en CCC de 16,3 y TAE 17 en hombres, con TB 6,1 y TAE 4,9 en mujeres. En cáncer de laringe la TB era de 11,9, la TAE de 12,7 en varones y ambas de 0,6 en mujeres²¹.

Tabla 2. Casos, porcentaje y tasas de incidencia/ 100.000 bruta y ajustada europea por localización tumoral y sexo en Región de Murcia.

Tumores de cabeza y cuello	2003- 2007 *				2008- 2009 **		
	Casos	%	TB	TAE	Casos	TB	TAE
Mujeres	172	1,6	5,2	4,3	87	6,1	4,9
Hombres	597	3,7	17,5	18,7	238	16,3	17
Laringe	Casos	%	TB	TAE	Casos	TB	TAE
Mujeres	30	0,3	0,9	0,9	8	0,6	0,6
Hombres	498	3,1	14,6	16	174	11,9	12,7

% (porcentaje), TB (tasa bruta), TAE (tasa ajustada europea). * Fuente: <http://www.murciasalud.es/bem>. Vol 32, nº 759, diciembre 2012 ²⁰. ** Fuente <http://www.murciasalud.es/bem>. Vol 34, nº 782, noviembre 2014 ²¹.

1. 2. Factores de riesgo

El CCC tiene una etiología fundamentalmente externa o ambiental, ya que los principales factores de riesgo y los más frecuentemente asociados son el tabaco y el consumo de alcohol. Así los datos mundiales que muestran grandes variaciones en las estadísticas del CCC reflejan consistentemente los hábitos tabáquicos y alcohólicos de cada país.

No obstante existen otros factores como infecciones, déficits vitamínicos, higiene bucal, prótesis y radiaciones.

1. 2. 1. Tabaco

El efecto carcinógeno del tabaco en cualquiera de sus formas (cigarro, puro, pipa) es el factor más ampliamente reconocido como responsable de este tipo de tumores, sobre todo en cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe²².

En fumadores importantes, el riesgo de CCC se incrementa entre 5 y 25 veces respecto a no fumadores²³, aunque no parece haber una relación dosis-respuesta. Un estudio de casos y controles comparó 605 casos con 756 controles, determinando un riesgo relativo (RR) de 6,5 en fumadores, incrementándose con la duración del tabaquismo y descendiendo gradualmente tras abandono del mismo hasta riesgo similar a los controles a los 20 años del cese del consumo de tabaco²⁴. En otro estudio de casos y controles se observó un incremento del riesgo de desarrollo de CCC 13 veces mayor en fumadores de más de 20 cigarrillos al día, asociándose un inicio precoz (con edad menor de 18 años) y una duración prolongada del hábito tabáquico (más de 35 años) a un riesgo mayor. El abandono del tabaco se implicó un significativo descenso del RR²⁵.

El tabaco masticado también se asocia con un incremento del riesgo de CCC, sobre todo en cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe^{26, 27}.

1. 2. 2. Alcohol

El consumo de alcohol se relaciona principalmente con cáncer de laringe cuyo riesgo se ve incrementado 5 veces respecto a la población general en personas que presentan este hábito tóxico, pero también se asocia con CCC de otras localizaciones como cavidad oral, orofaringe e hipofaringe²². Parece aumentar de forma independiente el riesgo de cáncer del tracto aerodigestivo superior, pero a veces resulta difícil separar su efecto del efecto del tabaco²⁸. El riesgo relativo de desarrollo de CCC con el alcohol es dosis dependiente, tal como se observó en un estudio de casos y controles en el que el riesgo de CCC se incrementaba entre 5 y 6 veces en consumidores de más de 50g/alcohol/día respecto a aquellos de menos de 10g/alcohol/día²⁹.

El riesgo de CCC que supone el consumo de alcohol aumenta cuando se asocia al consumo de tabaco, teniendo esta asociación un efecto carcinogénico

interactivo y multiplicativo³⁰, considerando además que los déficits nutricionales que generalmente acompañan al alcoholismo pueden favorecer también la carcinogénesis³¹.

1. 2. 3. Infecciones víricas

1. 2. 3. 1. Virus del Papiloma Humano

El VPH es un factor de riesgo aceptado para el desarrollo de CECC, fundamentalmente el tipo 16 que se relaciona con tumores localizados en cavidad oral y orofaringe, sobre todo en base de lengua y amígdalas^{32, 33}, presentando los tumores relacionados con el VPH una entidad etiológica, biológica, clínica, y pronóstica distinta así como un perfil de paciente (mujer, joven y generalmente sin hábitos tóxicos) que no se identifica con el de fumador y bebedor³⁴. En EEUU la incidencia del CECC con VPH positivo incrementa su incidencia, mientras que la del CECC VPH negativo disminuye conforme los hábitos tóxicos lo hacen^{8, 9}.

1. 2. 3. 2. Virus de Epstein Barr

Hay evidencia del papel del VEB como agente etiológico en la leucoplasia oral vellosa y en la patogénesis del carcinoma nasofaríngeo, aunque la relación entre ambas entidades no está claramente establecida. Este tumor poco frecuente a nivel mundial pero uno de los más comunes en el sur de China, tiene el VEB como un factor de riesgo identificado³⁵.

1. 2. 4. Otros factores de riesgo

1. 2. 4. 1. Exposición ambiental y ocupacional

Múltiples tóxicos se han estudiado en relación con su potencial capacidad de producir CCC. Entre otros destacan: formaldehído (carcinoma nasofaríngeo), percloroetileno, asbesto, pesticidas, hidrocarburos aromáticos policíclicos y mostaza nitrogenada.

1. 2. 4. 2. Dieta

Los déficits de vitaminas A y C se han descrito como factor de riesgo de CCC. Mientras que el elevado consumo de frutas y vegetales tiene efecto protector³⁶, el consumo de carnes con elevado contenido en nitritos se ha relacionado con riesgo de carcinoma nasofaríngeo³⁷.

1. 2. 4. 3. Radiación

La radiación previa del área de cabeza y cuello, con un largo período de latencia, se asocia con riesgo aunque bajo de desarrollo de cáncer de tiroides, tumores en glándulas salivares, CECC y sarcomas³⁸.

Asimismo la exposición a radiación ultravioleta se ha relacionado con mayor incidencia de cáncer de labio inferior³⁹.

1. 2. 4. 4. Genéticos

Múltiples factores genéticos y vías de control del crecimiento celular pueden contribuir a un incremento en el riesgo de desarrollar CCC y además interaccionan con otros factores de riesgo conocidos como el tabaco con su potencial carcinogénico.

Entre los factores descritos de susceptibilidad genética para el desarrollo de CCC se encuentran polimorfismos en enzimas de biotransformación, vías de reparación del ADN, vía de la apoptosis, vías relacionadas con VPH, polimorfismos mitocondriales y polimorfismos relacionados con la vía de metabolización de la bilirrubina⁴⁰. Los más frecuentes a nivel de p16ink4A, p53, cyclin D1, p14ARF, EGFR y Rb.

1. 2. 4. 5. Higiene oral y prótesis

La escasa higiene oral y la enfermedad periodontal pueden contribuir al desarrollo de carcinoma de cavidad oral⁴¹.

Sin embargo la prótesis dental, la mala fijación de ésta y la utilización de enjuague bucal con alcohol no parecen ser un factores de riesgo independiente para el cáncer de cavidad oral^{42, 43}.

1. 3. Historia natural de la enfermedad

Los cambios mucosos que llevan a la aparición de un cáncer se gestan durante años y esa evolución probablemente sigue un patrón determinado. La mayor parte de los CECC resultan de una exposición prolongada a carcinógenos, que estimula la hiperplasia y metaplasia mucosa, dependiendo la probabilidad de que una lesión se transforme en maligna del grado de atipia o displasia. No se sabe si las lesiones que han alcanzado el estado de carcinoma siguen creciendo a la misma velocidad que lo hicieron durante el estado premaligno o si el crecimiento se acelera.

El crecimiento de un cáncer a través de la membrana basal constituye el paso de carcinoma in situ a microinvasivo. Los carcinomas escamosos se originan dentro de la membrana mucosa y son exofíticos o ulcerativos, de origen superficial y frecuentemente adyacentes o rodeados por queratosis.

Las diferencias más importantes en la historia natural de los distintos CECC están relacionadas de forma importante con el área anatómica y el drenaje linfático de la misma. Los factores que determinan la dirección y extensión del crecimiento tumoral son las propias barreras anatómicas que representan los compartimentos, descritas por Pressman⁴⁴, Tucker⁴⁵ y Olofsson⁴⁶.

Los tumores de labio se extienden fundamentalmente a nivel local pero tienen una baja incidencia de metástasis ganglionares, presentes en menos del 10% de los casos al diagnóstico.

La cavidad oral con su rico drenaje linfático hace de ésta la principal vía de diseminación, con predominio de los niveles ganglionares I a III.

También la orofaringe es extremadamente rica en drenaje linfático con existencia de metástasis ganglionares al diagnóstico entre el 15 y 75% de los casos.

El origen embriológico es distinto para la supra y subglotis que para la glotis. Para esta última, estructuras se unen en la línea media y en la comisura anterior, donde se fusionan se forma una barrera de tendinosa que evita la extensión desde una cuerda vocal a la otra⁴⁷. Esta barrera en la línea media está ausente en la supra y subglotis, por lo que la extensión circunferencial no está restringida en estas regiones. La invasión del cartílago normalmente ocurre en

áreas de osificación debido a la mayor vascularización pero puede ocurrir en el cartílago no osificado. Se ha demostrado que la invasión tumoral está precedida por la resorción debida a los osteoclastos o condroclastos⁴⁸.

Las lesiones de la laringe supraglótica tienden a extenderse localmente. Si empiezan en la epiglotis, donde se originan la mayor parte de las lesiones supraglóticas, pueden extenderse a las bandas y a los ventrículos. La extensión inferior más allá de los ventrículos se ve frustrada inicialmente, pero mientras el crecimiento continúa, estos cánceres pueden penetrar en el espacio paraglótico. Desde aquí ganan completo acceso a toda la endolaringe y a menudo salen del espacio paraglótico en la parte alta o baja de la laringe para penetrar directamente en el cuello. El comportamiento de las lesiones de los repliegues ariepiglóticos es parecida al de las de seno piriforme, extendiéndose de forma más difusa y metastatizando más frecuentemente, debiéndose su ominosa historia natural más al rico drenaje linfático multidireccional que a peculiaridades individuales celulares⁴⁹.

La mayor parte de los carcinomas glóticos se originan en el borde libre de las cuerdas vocales y tienen una predilección por sus dos tercios anteriores; un pequeño porcentaje afecta la comisura anterior y es muy raro el inicio en la comisura posterior. Suelen ser bien diferenciados pero pueden presentar un patrón de crecimiento infiltrativo, incluso cuando aparecen exofíticos y bien organizados⁵⁰. La historia natural del carcinoma glótico viene determinada por la anatomía de esta región. En primer lugar, la escasez de drenaje linfático a lo largo de la cuerda vocal excepto en la comisura posterior, hace que las metástasis sean extremadamente improbables en estas lesiones. En segundo lugar, el cono elástico en el interior de la laringe frena los cánceres que se originan en el borde libre de las cuerdas vocales y continúan afectando el músculo vocal subyacente y el espacio paraglótico, el cual es una vía inferolateral de exteriorización de la laringe a través del espacio cricotiroideo. Una vez que se ha extendido a los tejidos subyacentes, todos los grados de alteración en la motilidad pueden ocurrir, desde una rigidez mucosa hasta una franca fijación de la cuerda vocal, manifestándose clínicamente con disfonía y/o afectación del espacio aéreo. Los cambios en la motilidad tienen un efecto revelador en el control local y los datos de supervivencia.

El último factor anatómico que distingue a la glotis y que influye en el patrón de crecimiento, es el ligamento de la comisura anterior, que forma un puente entre los extremos anteriores de las cuerdas vocales. Esta estructura retrasa la penetración de los cánceres en ese área, a menudo causando su desvío hacia arriba hacia la epiglotis o hacia abajo hacia la membrana cricotiroidea. Desde aquí, estas lesiones pueden escapar de la laringe al compartimento anterior cervical y a la hemilaringe contralateral. Si el cáncer sobrepasa la barrera anterior ligamentosa en la comisura anterior, el cartílago es invadido⁵¹. Esto es particularmente probable en cartílagos tiroideos osificados, y cuando esto ocurre, la efectividad de RT se ve comprometida. y se requiere un abordaje quirúrgico específico⁵². Más adelante, la extensión del tumor llegará a los músculos prelaríngeos cervicales y a la cara interna de la glándula tiroidea. Si el tumor se extiende a lo largo del suelo del ventrículo laríngeo, finalmente alcanza el ala tiroidea pero si continúa superiormente, se extiende al espacio paraglótico y a las estructuras profundas de las bandas y repliegues ariepiglóticos.

El carcinoma subglótico, el menos frecuente, tiende a ser poco diferenciado y a menudo muestra un crecimiento infiltrante sin barreras tisulares de resistencia, siendo por ello circunferencial y pudiendo ascender hacia la tráquea.

En cuanto al carcinoma transglótico, su comportamiento es mucho más agresivo que el de la mayoría de los tumores laríngeos ya que asientan profundamente en la laringe y tardan en manifestarse en superficie, tienen un patrón de crecimiento infiltrativo alrededor del ventrículo laríngeo y a menudo invaden el cartílago.

El carcinoma de hipofaringe es agresivo y su historia natural se caracteriza por difusión local, metástasis precoces y una tasa relativamente alta de extensión a distancia. La anatomía de esta zona hace que una vez que el cáncer ha penetrado en la mucosa, haya poca resistencia a su difusión en el plano submucoso. Debido a esto, al abundante drenaje linfático de la región y a su carácter silente inicial, es excepcional encontrar un tumor hipofaríngeo localizado. Se ha demostrado patológicamente que en el 40% de las lesiones de hipofaringe se subestima la extensión real del tumor inicial⁵³. Los tumores de las paredes faríngeas son más frecuentemente ulcerativos que exofíticos. Los cánceres del área postcricotiroidea también tienden a extenderse lateralmente y pueden provocar

parálisis cordales al invadir el nervio laríngeo inferior a su entrada en la laringe. Estas lesiones pueden desarrollar metástasis salteadas en el esófago cervical. Es destacable el hecho de que las paredes laterales de los senos piriformes reposan en un área osificada del cartílago tiroides, lo que le hace vulnerable a la invasión tumoral, lo que sucede en más del 50% de los casos, comprometiendo la radiocurabilidad y la potencial conservación laríngea⁵⁴. En conjunto, la distribución metastásica del cáncer de hipofaringe es a todos los niveles del cuello, siendo el nivel II (yugulodigástrico), el más frecuente. Debido al significativo número de lesiones de la región retrocricoidea y del apex del seno piriforme que metastatizan en los más silentes ganglios paratraqueales y en la glándula tiroides, la incidencia de metástasis ocultas procedentes de estas localizaciones es mayor que en la porción superior del seno piriforme y pared faríngea posterior, que típicamente metastatizan en los ganglios yugulares profundos⁵⁵. Es por todo esto que resulta difícil calcular la tasa de metástasis ganglionares en los cánceres hipofaríngeos. La incidencia de metástasis a distancia del cáncer hipofaríngeo es sustancial, cifrándose en el 25% en todos los estadios y en todas las localizaciones.

En general, para todas las localizaciones, aproximadamente un tercio de los pacientes se diagnostican en estadios precoces (I- II), mientras que la mayoría aun se presentan como enfermedad locamente avanzada (III, IV, M0).

La presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico inicial generalmente es inferior al 10%, pero según las series varía entre el 2% y el 26%, dependiendo de la localización del tumor primario, el grado histológico y la afectación locorregional⁵⁶.

Las segundas neoplasias (SN) se presentan en pacientes con CECC, muchas veces relacionadas con la persistencia de los factores de riesgo. Se considera tumor índice (TI) el primero diagnosticado y se define SN⁵⁷ como ambos confirmados histológicamente, separados por área de mucosa normal y excluyendo la posibilidad de que uno sea metástasis del otro. Las SN se clasifican⁵⁸ en simultáneas (diagnosticadas a la vez), sincrónicas (< 6 meses desde TI) y metacrónicas (diagnóstico > 6 meses desde TI).

La frecuencia de segundas neoplasias (SN) en CECC según las series varía entre 5,5% y un 19%⁵⁹, localizándose sobre todo en tracto areodigestivo superior⁶⁰.

1. 4. Presentación clínica

Los síntomas al diagnóstico en CECC dependen de la localización del tumor primario.

En el carcinoma nasofaríngeo los más frecuentes son las metástasis ganglionares cervicales (presentes en el 90% de los pacientes), hipoacusia, acúfenos, obstrucción nasal, epistaxis, dolor y disfunción de pares craneales II a VI.

Los carcinomas de labio suelen producir una lesión ulcerada o exofítica en el labio inferior, dolor, sangrado e hipoestesia de mentón por afectación de rama mentoniana.

Los tumores de lengua presentan un crecimiento infiltrativo y /o exofítico. Debutan generalmente con dolor con o sin disartria (en función de que exista invasión muscular) y suele haber historia previa de leucoplasia o eritroplasia.

En otras localizaciones de cavidad oral destacan lesiones ulceradas, sialorrea, dolor, odinofagia, sangrado, disfagia, pérdida de peso, otalgia refleja, afectación ganglionar (en más del 65% de los casos, menor porcentaje si se trata de paladar duro).

En el caso del cáncer de orofaringe la forma de presentación clínica incluye disfagia, odinofagia, otalgia, apnea obstructiva durante el sueño, sangrado y masa cervical que en caso de ser quística podría estar en relación con positividad para VPH.

Si la localización del tumor primario es la hipofaringe, los pacientes suelen permanecer asintomáticos durante mucho tiempo, siendo la masa cervical la forma de presentación más frecuente. Entre otros síntomas destaca la disfagia, odinofagia, otalgia, pérdida de peso, hemoptisis y disnea.

El cáncer de laringe tiene en la disfonía su forma de presentación más frecuente y característica, fundamentalmente en aquellos con localización glótica pura. Con mayor tiempo de evolución se asocia la disfagia, otalgia refleja, tos crónica, hemoptisis y estridor. En caso de localización supraglótica la clínica suele ser más tardía y se presenta en forma de obstrucción de vía aérea o masa cervical palpable. Los tumores subglóticos, muy poco frecuentes, se suelen presentar como estridor o disnea de esfuerzo.

1. 5. Estudios de imagen

Las principales exploraciones complementarias validadas en el diagnóstico inicial, estudio de extensión y reevaluación tras tratamiento del CCC son la fibrolaringoscopia, laringoscopia directa, ecografía, tomografía computarizada (TC) , resonancia magnética (RM) y tomografía por emisión de positrones (PET) integrada con TC (PET/TC).

El objetivo fundamental de los estudios de imagen en el diagnóstico inicial es definir la extensión submucosa del tumor, su relación con los compartimentos y tejidos vecinos, identificar metástasis ganglionares regionales, la presencia de metástasis a distancia o segundos tumores primarios.

Posteriormente el principal objetivo será descartar complicaciones derivadas del tratamiento así como evaluar la respuesta al mismo, confirmando la estabilidad, progresión o respuesta de la enfermedad.

1. 5. 1. Ecografía

La ecografía es la técnica de elección inicial en patología tiroidea y como guía en la toma de biopsias en tumoraciones primarias superficiales y en adenopatías sospechosas de malignidad⁶¹.

1. 5. 2. TC

En base a una racionalización de los recursos disponibles y de acuerdo a los criterios de evidencia científica, la técnica diagnóstica inicial ante sospecha de CCC debe ser la TC, preferiblemente multicorte (TCMC), con excepción de la patología tiroidea en la que la ecografía es la técnica inicial ideal.

Las principales ventajas de la TCMC en CCC respecto a la RM son una mayor disponibilidad, menor coste, realización en tiempo menor, menos estudios de calidad subóptima por deglución o movimientos respiratorios, permite reconstrucción en todos los planos y es de elección en pacientes poco colaboradores, con intolerancia al decúbito o claustrofobia⁶¹.

A nivel del tumor primario la TC destaca en CCC de cavidad oral para valorar la extensión de la infiltración tumoral a nivel de musculatura profunda de la

lengua e invasión mandibular. A nivel de otras localizaciones para descartar la invasión en profundidad y de estructuras adyacentes, a nivel de espacio preepiglótico, paraglótico, cartílago laríngeo, espacio subglótico y ganglios retrofaríngeos, parafaríngeos, mediastino superior y paratraqueales. La valoración con TC puede cambiar la estadificación inicial en un 54% de los casos, más en tumores de hipofaringe (hasta 90%) y menos en tumores glóticos (16%)⁶².

En el caso de la valoración ganglionar TC y RM son complementarias. El tradicional criterio de tamaño para valorar adenopatía sospechosa o no de malignidad tiene elevada tasa de falsos positivos y falsos negativos, si bien la TC tiene elevada sensibilidad en la detección de extensión extracapsular.

1. 5. 3. RM

La RM es de elección en tumores de cavidad oral, naso y orofaringe, por su demostrada superioridad sobre TCMC en la resolución de contraste tisular de forma evidente, así como en la identificación de la integridad de la fascia prevertebral en tumores de hipofaringe candidatos a cirugía radical o de rescate⁶¹. Otras ventajas respecto a la TCMC es la ausencia de radiación ionizante y la menor distorsión de imagen por material metálico.

En la valoración del tumor primario la RM define mejor las partes blandas que la TC, complementando en este sentido la información aportada por la TC⁶³. Además ofrece mayor definición de tumores de lengua, sobre todo en aquellos de extensión superficial, en invasión de médula ósea y en valoración de infiltración de cartílago no osificado (donde la TC es más limitada)⁶⁴. También destaca la RM en la evaluación del espacio perineural, base de cráneo y extensión intracraneal, así como en tumores de base de lengua y glándula parótida.

1. 5. 4. PET/TC

Es una técnica de más reciente incorporación en el estudio del CCC, con mayor sensibilidad y especificidad que la TC y RM en diagnóstico de tumores primarios de origen desconocido, metástasis ganglionares, metástasis a distancia, segundos tumores primarios y detección de persistencia o recidiva tumoral tras los tratamientos⁶⁵.

La PET presenta limitaciones con falsos negativos en el caso de metástasis ganglionares menores de 5 mm, ganglios necróticos o quísticos y tumores con baja actividad metabólica, con una sensibilidad en estos casos menor del 50%⁶⁶. En el caso de la PET/TC se muestra superior a la TC y la RM en la identificación de la invasión del tumor primario y superior a la TC en la evaluación de metástasis cervicales.

1. 6. Anatomía Patológica

Generalmente la mucosa oral y faríngea tiene una superficie no queratinizada constituida por una capa única de pequeñas células basales. Las proliferaciones premalignas originadas en esta mucosa pueden progresar en múltiples pasos desde la hiperplasia a la displasia escamosa hasta el carcinoma in situ y finalmente el carcinoma invasor⁶⁷.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2005 clasifica las lesiones precursoras en hiperplasia escamosa, displasia leve, moderada, severa y carcinoma in situ⁶⁸.

El carcinoma escamoso o epidermoide representa la histología más frecuente en CCC, más del 90% de los casos.

El adenocarcinoma es el segundo en frecuencia, más habitual en glándulas salivales y senos paranasales.

Otras estirpes histológicas en CCC son mucho menos frecuentes, como el carcinoma verrucoso (variante poco frecuente del carcinoma escamoso), el carcinoma adenoide quístico y el carcinoma mucoepidermoide.

1. 6. 1. Lesiones precursoras del carcinoma escamoso

1. 6. 1. 1. Hiperplasia escamosa

En la habitual superficie mucosa constituida por una capa única de pequeñas células basales, las células pueden madurar y a medida que lo hacen ascender hacia la superficie de la mucosa, adoptando un tamaño mayor debido a la adquisición de citoplasma que contiene queratina.

La hiperplasia escamosa es un fenómeno reactivo que consiste en un epitelio escamoso de mayor espesor debido a la acantosis (aumento de la capa espinosa) y la expansión de la capa de células basales (aumento de las células basales / parabasales).

La existencia de fenómenos de mitosis a nivel suprabasal y la queratinización de células individuales (disqueratosis) pueden estar presentes y hacer difícil de distinguir la hiperplasia de la verdadera displasia leve .

1. 6. 1. 2. Displasia escamosa

La displasia escamosa es una entidad es aceptada como precursora del carcinoma escamoso, ya que en el 15-30% de casos la displasia progresa a carcinoma invasivo.

Consiste en la proliferación premaligna del epitelio escamoso, caracterizada histopatológicamente por la presencia de mitosis, con células de nucleolos prominentes y pérdida o disfunción de la maduración citoplasmática, que avanzan desde la capa basal hasta la superficie no queratinizada, en un fenómeno conocido como pérdida de polaridad. La disqueratosis o queratinización de células individuales suele acompañar esta pérdida de polaridad.

El diagnóstico de displasia se establece en base a criterios arquitecturales y citológicos definidos por la OMS (Tabla 3) con la finalidad de unificar la descripción interobservador y clasificándola según su extensión en el epitelio en los siguientes grados⁶⁸ :

- Leve: las alteraciones arquitecturales y citológicas están presentes en el tercio inferior del epitelio.
 - Moderada: las alteraciones se extienden al tercio medio del epitelio.
 - Severa: extensión el tercio superior del epitelio.
 - Carcinoma in situ: alteraciones presentes en la totalidad del espesor del epitelio.
- Con fines prácticos displasia severa y carcinoma in situ pueden considerarse sinónimos.

Tabla 3. Criterios arquitecturales y citológicos de la OMS 2005 para la clasificación de la displasia epitelial.

Criterios arquitecturales	Criterios citológicos
Estratificación irregular del epitelio	Variación anormal del tamaño nuclear (anisocariosis)
Pérdida de polaridad de las células basales	Variación anormal de la forma nuclear (pleomorfismo nuclear)
Crestas interpapilares delgadas y alargadas	Variación anormal del tamaño celular (anisocitosis)
Aumento del número de figuras de mitosis	Variación anormal de la forma celular (pleomorfismo celular)
Mitosis en las capas superficiales	Aumento de la proporción núcleo/citoplasma
Queratinización individual (disqueratosis)	Aumento del tamaño nuclear
Globos córneos dentro de las crestas interpapilares	Figuras de mitosis atípicas
	Aumento de tamaño y número de nucleolos
	Hipercromasia

Fuente WHO Press, Lyon 2005⁶⁸

1. 6. 2. Carcinoma escamoso infiltrante

El carcinoma escamoso infiltrante se define como un tumor que ha penetrado en el tejido conectivo subyacente por debajo de la membrana basal bajo la capa epitelial basal. Puede coexistir con área de displasia severa y carcinoma in situ. El aspecto histológico suele ser de una banda ancha confluyente, un nido irregular de células, cordones celulares o células individuales, acompañadas con frecuencia de reacción desmoplásica o fibrosa.

El grado histológico es un aspecto controvertido ya que aunque es utilizado por los patólogos, no existe un sistema o esquema de puntuación consensuado⁶⁹, siendo por tanto un dato subjetivo.

En cuanto a la queratinización, se considera el último paso de la diferenciación citoplasmática y se puede presentar como perlas de queratina dentro de la célula o en los nidos de células tumorales.

En ausencia de queratinización o uniones intercelulares, la identificación de que un tumor es escamoso requiere estudios inmunohistoquímicos con citoqueratinas, p63 o p40 entre otros.

1. 6. 3. Variantes del carcinoma escamoso

Presentan diferencias en sus características arquitecturales e histológicas así como en su comportamiento.

1. 6. 3. 1. Carcinoma verrucoso

Supone menos del 5% de los CECC, tratándose generalmente de un tumor de curso indolente, que se diagnostica en pacientes de edad avanzada con o sin historia de tabaquismo y no ligado al VPH. Puede coexistir con el carcinoma escamoso convencional y la determinación de presencia o ausencia de componente invasivo puede ser dificultosa. Generalmente el patrón de crecimiento invasivo se identifica como una proyección epitelial digitiforme en la lámina propia asociada a respuesta inflamatoria linfocítica densa. En su forma pura generalmente se comporta con progresión local, sin metastatizar y con pronóstico favorable⁷⁰.

Su localización más frecuente es la cavidad oral, orofaringe y laringe.

1. 6. 3. 2. Carcinoma escamoso de células basaloides

Su localización más frecuente es la orofaringe aunque a veces su manifestación inicial es en forma de tumor primario oculto con metástasis ganglionares cervicales quísticas o con necrosis focal. Generalmente al diagnóstico suelen ser avanzados (estadios III o IV). Se asocia frecuentemente al VPH tipo 16. Histológicamente no suelen presentar queratinización o ésta es focal, con células tumorales basaloides de núcleo hiper cromático, escaso citoplasma y frecuentes mitosis, que siguen un patrón de infiltración lobular sólido, con focos de carcinoma escamoso convencional que se pueden situar dentro o adyacentes al tumor⁷¹.

1. 6. 3. 3. Carcinoma escamoso de células fusiformes

Generalmente localizado en cavidad oral y laringe, es una variante muy rara y poco diferenciada, que puede confundirse con un sarcoma, precisando estudio

inmunohistoquímico. Las células fusiformes presentan distintos grados de atipia y suelen crecer en forma de remolinos. Este tumor presenta altas tasas de recidiva locorregional y su pronóstico depende de la localización tumoral, su tamaño, la presencia de queratinización y la profundidad de la infiltración⁷².

1. 6. 3. 4. Carcinoma nasofaríngeo

La OMS clasifica estos tumores en dos tipos: queratinizante y no queratinizante. Su forma de presentación más frecuente es en forma de metástasis cervicales de primario oculto y se suele asociar con el VEB. En función del área geográfica es más frecuente una variedad u otra. La variedad no queratinizante supone el 75% de los carcinomas nasofaríngeos en EEUU comparado con el 99% en Hong Kong. El queratinizante supone un 25% de los carcinomas nasofaríngeos en EEUU comparado con el 1% en Hong Kong. Se subdivide en carcinoma diferenciado o indiferenciado, sin que esto tenga una repercusión clínica. Suelen inducir una marcada infiltración de linfocitos T recibiendo el nombre de linfoepitelioma⁶⁸.

1. 6. 4. Datos del estudio anatomopatológico en la práctica clínica

El resultado anatomopatológico (AP) es el único que ofrece un diagnóstico definitivo de cáncer, por lo que toda lesión sospechosa de malignidad debe ser biopsiada para una adecuada filiación histológica.

El informe AP debe reflejar aquellos factores pronósticos y predictivos de respuesta que tengan implicaciones en la planificación terapéutica.

Desde el punto de vista pronóstico el factor más importante es el estadio que viene determinado por el tamaño del tumor primario y la presencia de metástasis ganglionares. Otros datos con información pronóstica derivados del estudio anatomopatológico son:

- Grosor tumoral, relacionado con riesgo de metástasis ganglionares en carcinoma de lengua⁷³.
- Patrón de infiltración, ya que tumores con infiltración en bandas tienen mejor pronóstico que aquellos con infiltración en nidos irregulares o células individuales⁶⁸.

- La invasión perineural y linfática, que incrementa el riesgo de metástasis ganglionares o a distancia⁶⁸.
- El margen de resección, pudiendo aumentar la recidiva local en tumores con infiltración del margen de resección quirúrgica.

1. 6. 4. 1. Tumor primario:

- Localización
- Tipo histológico
- Número de tumores
- Tamaño de la lesión: espesor y dimensión máximo
- pT
- Grado tumoral
- Patrón de infiltración: expansivo o infiltrativo
- Infiltrado inflamatorio peritumoral: nulo, leve, moderado, intenso
- Invasión vascular, linfática, perineural
- Distancia a márgenes quirúrgicos: afectados, próximos (a menos de 5-10 mm en función de la localización), libres (a más de 5-10 mm en función de localización) o no se puede determinar. Distancia más cercana y margen más cercano.
- Infección por VPH.

1. 6. 4. 2. Ganglios regionales:

- Descripción de tipo de disección, niveles y estructuras extirpadas y afectas
- Presencia o no de ganglios metastásicos, en caso afirmativo número de ganglios afectados
- Extensión extracapsular ganglionar
- Tamaño de los ganglios de mayor volumen.

1. 7. Estadificación

El estadio del cáncer en el momento del diagnóstico es un factor clave que define el pronóstico y un elemento fundamental para determinar el tratamiento adecuado en función de la experiencia y los resultados de los grupos de pacientes anteriores con estadio similar.

Un sistema de estadiaje proporciona una guía para definir la extensión y pronóstico de un tumor, para evaluar los resultados de los tratamientos y los ensayos clínicos, facilitando el intercambio y la comparación de información entre distintos centros, sirviendo como base para la investigación clínica y traslacional.

A nivel nacional e internacional, el consenso sobre la clasificación de los casos proporciona un método de transmitir con claridad la experiencia a otros sin ambigüedad.

Con este propósito la Union International for Cancer Control (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC) establecieron un sistema de estadificación universal, el más ampliamente extendido, conocido con TNM, que es diferente según la localización del tumor primario y varía en función del momento de la evolución clínica.

Para tumores diagnosticados antes de 2009 se utilizaba la sexta edición⁷⁴ y para tumores diagnosticados posteriormente su séptima edición⁷⁵ publicada en 2010 y vigente hasta la fecha (Anexo III).

1. 7. 1. Definición TNM

La T define la extensión del tumor primario en base a su tamaño y su relación con las estructuras vecinas:

- Tx: el tumor primario no puede evaluarse.
- T0: no evidencia de tumor primario.
- Tis: carcinoma in situ
- T1, T2, T3, T4: en función del tamaño y la extensión local del tumor.

La N hace referencia a la afectación ganglionar regional:

- Nx: los ganglios regionales no pueden ser evaluados
- N0: no evidencia de metástasis ganglionares.
- N1, N2, N3: en función del número de ganglios afectados.

La M se refiere a la extensión de la enfermedad a distancia:

- M0: no evidencia de metástasis a distancia
- M1: metástasis a distancia, pudiendo especificar su localización

- PUL	Pulmonar	- PLE	Pleural
- OSS	Ósea	- PER	Peritoneal
- HEP	Hepática	- ADR	Suprarrenal
- BRA	Cerebral	- SKI	Cutánea
- LYM	Ganglionar	- OTH	Otras
- MAR	Médula ósea		

1. 7. 2. Clasificación TNM

Según el contexto en el que se realiza se clasifica como:

- Clínica (cTNM o TNM): clasificación clínica del tumor, antes de iniciar cualquier tratamiento y esencial para seleccionar éste, basada en criterios de exploración física, endoscopia, diagnóstico por imagen y exploración quirúrgica.
- Patológica (pTNM): clasificación patológica o postoperatoria, la más objetiva y fiable para estimación pronóstica. Se basa en la información clínica, complementada o modificada con la adquirida durante la cirugía y el examen patológico. Precisa la exéresis adecuada del tumor primario para determinar pT y de un número suficiente de ganglios para evaluar pN.
- Retratamiento (rTNM): asignado cuando se planifica un tratamiento adicional para una recidiva tumoral tras un intervalo libre de enfermedad.
- Clasificación de la autopsia (aTNM): la estadificación TNM se establece en el estudio postmortem, sin evidencia previa de cáncer hasta el fallecimiento del paciente.

1. 7. 3. Grado histológico

Es una evaluación cualitativa de la diferenciación del tumor, expresada en función del parecido del tejido tumoral con el tejido sano adyacente.

- Gx: el grado no puede evaluarse
- G1: bien diferenciado
- G2: moderadamente diferenciado
- G3: poco diferenciado
- G4: indiferenciado

1. 7. 4. Descriptores

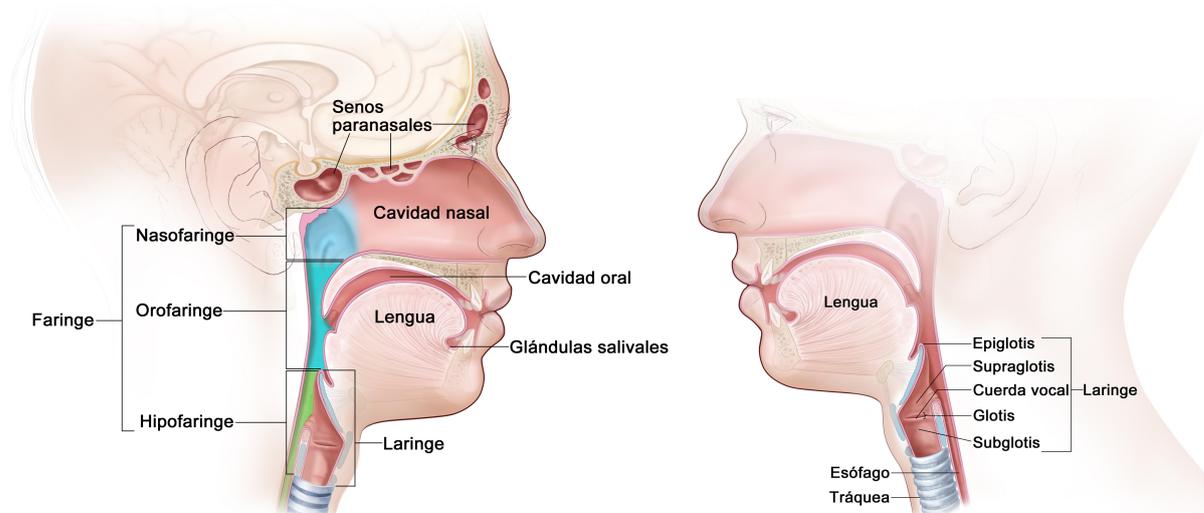
- pT(m)NM. El sufijo “**m**” indica la presencia de múltiples tumores primarios en la misma localización.
- ycTNM o ypTNM. El prefijo “**y**” indica que la clasificación se realiza durante o después de un tratamiento inicial multimodal.
- rTNM. El prefijo “**r**” en se utiliza cuando la estadificación se realiza a una recidiva tumoral tras un ILE.
- aTNM. El prefijo “**a**” indica que el estadio es determinado en el estudio postmortem.
- Otros descriptores:
 - L: invasión de vasos linfáticos no evaluable (Lx), ausente (L0), presente (L1).
 - V: invasión venosa no evaluable (Vx), ausente (V0), presente microscópica (V1), presente macroscópica (V2).
 - R: tumor residual tras tratamiento.
 - Pn: invasión perineural no evaluable (Pnx), ausente (Pn0), presente (Pn1).

1. 7. 5. Regiones anatómicas en cáncer de cabeza y cuello.

Las principales localizaciones anatómicas del CECC (Ilustración 1) son:

- Cavidad oral: labio, mucosa oral, lengua anterior (2/3 anteriores), suelo de la boca, paladar duro, encía superior e inferior y trígono retromolar.
- Faringe, subdividida en nasofaringe, orofaringe, hipofaringe.
 - La nasofaringe es la continuación de la cavidad nasal e incluye las adenoides.
 - La orofaringe incluye amígdala palatina, pilares amigdalinos posteriores, base de la lengua (1/3 posterior), vallécula, paladar blando y pared posterior de la faringe.
 - La hipofaringe incluye seno piriforme, superficie posterior de la laringe (área postcricoidea) y paredes inferoposterior e inferolateral de la faringe.
- Laringe, subdividida en supraglotis (epiglotis, repliegues ariepiglóticos, aritenoides y bandas ventriculares), glotis (cuerdas vocales verdaderas y mucosa de las comisuras anterior y posterior), subglotis (hasta el cartílago cricoides).
- Cavidad nasal y senos paranasales (maxilar, etmoidal, esfenoidal, frontal).
- Glándulas salivares mayores y menores.

Ilustración 1. Regiones anatómicas en cáncer de cabeza y cuello.



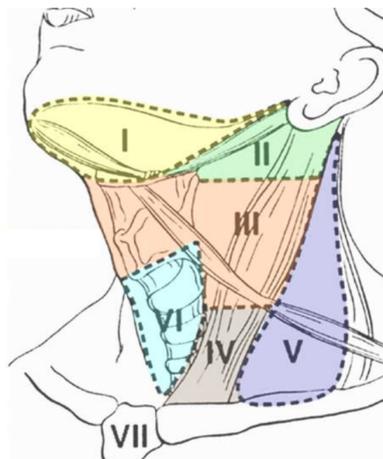
Tomado de National Cancer Institute. Copyright 2012 Terese Winslow LLC.

Según la localización anatómica del tumor primario la estadificación TNM varía (ver descripción de TNM por localizaciones en detalle en Anexo III).

Por otra parte, cada región anatómica tiene unos niveles ganglionares de referencia (Ilustración 2):

- Nivel I: submentoniano y submandibular
- Nivel II: yugular superior
- Nivel III: yugular medio
- Nivel IV: yugular inferior
- Nivel V: triángulo posterior
- Nivel VI: compartimento anterior (prelaríngeo, pretraqueal, paratraqueal)
- Nivel VII: mediastino superior

Ilustración 2. Niveles ganglionares del cuello.



Según la localización del tumor primario, los niveles ganglionares de referencia descritos son⁷⁶:

- Cavidad oral: II
- Nasofaringe: retrofaríngeo, II y V
- Orofaringe: II y III
- Hipofaringe: III y IV; muy poco frecuente el II
- Laringe:
 - Supraglotis: II y III
 - Glotis: II y III
 - Subglotis: III y VI

1. 8. Tratamiento

La heterogeneidad del CECC en lo que respecta a forma de presentación, localización y relación con estructuras adyacentes, especialidades que intervienen en el diagnóstico y tratamiento, hace de esta patología una de las más dependientes de un óptimo abordaje multidisciplinar⁷⁷.

El manejo de los casos especialmente complejos, debe realizarse en centros con un elevado volumen de pacientes, siempre que sea posible, donde la especialización en cada una de las disciplinas implicadas es mejor⁷⁸. La reciente publicación de un estudio randomizado muestra que los pacientes tratados en centros con elevado reclutamiento de pacientes con CECC tratados en ensayos clínicos tienen una significativa mejor supervivencia a 5 años respecto a otros (69% frente al 51%)⁷⁹.

Los tres pilares fundamentales en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello son:

- Cirugía, tratamiento con intención curativa al diagnóstico inicial, de rescate en recaídas operables y en persistencias tras quimio-radioterapia.
- Radioterapia: con intención radical en monoterapia o concomitancia con quimioterapia, con intención adyuvante tras cirugía con factores de riesgo en estudio AP, en monoterapia o concomitante con quimioterapia, paliativa para control sintomático (hemostática, antiálgica,..).

- Quimioterapia (incluyendo tratamientos nuevos como los anticuerpos monoclonales): de inducción en tumores voluminosos, concomitante con radioterapia con intención radical o adyuvante, como tratamiento sistémico de enfermedad avanzada no candidata a tratamientos locorregionales.

1. 8. 1. Estadios precoces

En el 30-40% de los pacientes con CECC se realiza un diagnóstico en estadios precoces (I- II). El tratamiento se basa en terapias locorregionales como la cirugía o la radioterapia, con tasas de curación del 80% en estadios I , 60% en estadios II y supervivencia a 5 años entre 70% y 90%. La supervivencia en estos casos queda condicionada por la aparición de segundos tumores⁸⁰, sobre todo en relacionados con el consumo de tabaco y alcohol, y la complicación de otras enfermedades subyacentes, más que por la recidiva.

En estadios precoces generalmente los resultados de la RT y la cirugía son similares en términos de control local y supervivencia, dependiendo la elección de una u otra de factores como la localización y tamaño tumoral, la accesibilidad al tumor, el resultado funcional y la comorbilidad.

El cáncer de cavidad oral suele ser la excepción ya que generalmente se considera la cirugía un tratamiento mejor por el acceso al tumor y el perfil de toxicidad de la radioterapia en esta localización. La microcirugía transoral láser o la cirugía transoral robotizada pueden mejorar el acceso transoral , la preservación funcional y reducir la morbilidad respecto a la cirugía estándar.

La RT incluye tanto la RT externa y la braquiterapia o las nuevas técnicas de intensidad modulada (IMRT) y guiada por técnicas de fusión con PET, que reducen la morbilidad.

En tumores inicialmente tratados con cirugía, la valoración de RT postoperatoria con o sin quimioterapia, debe considerarse en pacientes con factores de riesgo de recidiva local^{81,82}, como márgenes positivos, invasión perinerural y linfática.

1. 8. 2. Enfermedad localmente avanzada

El CECC se presenta como enfermedad localmente avanzada (estadios III y IVM0) en el 50-60% de los pacientes, con una supervivencia a 5 años del 30-40% y un elevado riesgo de recidiva locoregional, que es la principal causa de muerte⁸⁰.

La elección del tratamiento requiere una valoración multidisciplinar, y su elección está condicionada por la localización del tumor primario, su extensión, las características del paciente (edad, comorbilidad y preferencias) y la morbilidad de cada terapia.

Cuando se considera un tumor irreseccable (término que ha resistido a pesar de no tener una definición formal), el paciente no es operable o rechaza la intervención, si la pérdida funcional con la cirugía es inaceptable o la supervivencia a 5 años es inferior al 20%, la alternativa de tratamiento es la quimiorradioterapia (QRT).

La incorporación de la QT como parte del tratamiento en enfermedad localmente avanzada se ha producido en los últimos 15 años. El meta-análisis de Pignon⁸³ que la forma de incrementar la supervivencia frente a un tratamiento loco-regional único es mediante la utilización de tratamientos concomitantes con QRT (beneficio que no se observaba con la QT de inducción ni la adyuvante). Posteriormente la publicación de múltiples estudios^{84,85} ha confirmado el beneficio de la QRT en términos de control loco-regional (incremento del 15-20%) y supervivencia (incremento del 10-15%), frente a la RT sola. Por eso la QRT concomitante (siendo el cisplatino el estándar en la QT) se considera el tratamiento de elección cuando no se indica la cirugía en estadios III-IVM0.

Tras la cirugía de un tumor avanzado hay que considerar la administración de tratamiento adyuvante con RT sola o con QRT en función de los factores locales de mal pronóstico^{81,82}.

No obstante la incorporación de la QT ha supuesto un incremento de la toxicidad aguda y crónica. En los pacientes que han recibido QRT la principal causa de muerte no relacionada con el enfermedad durante el primer año es la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Los datos de más de 300 pacientes analizados tratados en una institución con QRT dentro de ensayo clínico⁸⁶, mostraron como causa de muerte en los primeros años la progresión de enfermedad (45%), comorbilidad (21%), complicaciones por el tratamiento (15%) y segundas neoplasias (9%).

En cavidad oral generalmente se acepta la cirugía como primera opción por la accesibilidad y posibilidad de reconstrucción en un mismo acto quirúrgico que permite un adecuado resultado funcional. Generalmente al tratarse de tumores con elevado riesgo de recidiva locorregional, se debe valorar la administración de RT con o sin QT concomitante en función de los factores de riesgo^{81,82}. La RT con o sin QT concomitante debe considerarse como alternativa a la cirugía en casos seleccionados.

En orofaringe, hipofaringe y laringe, si el tumor es potencialmente resecable, las cirugías que permitan la preservación de órgano-función son una opción aunque la QRT es el estándar como técnica de órgano preservación. La RT con esquemas de fraccionamiento adaptados, es una opción en pacientes de edad avanzada o con peor estado general.

Conforme mejora el control loco-regional de la enfermedad, la recidiva metastásica pasa a tener un papel importante en los pacientes tratados con QRT, sobre todo en aquellos con alto riesgo de metástasis (N2c-N3, alto grado histológico o tumores indiferenciados, nasofaringe)⁸⁷. En un intento de mejorar el control de la enfermedad sistémica se instaura la utilización de QT de inducción (QTi), inicialmente basada en cisplatino y 5 - fluorouracilo (PF)⁸⁸, antes de la publicación de los datos de Pignon⁸³ en enfermedad irresecable y preservación de laringe, pero posteriormente superada con la introducción de los taxanos (TPF). El esquema TPF ha conseguido mejorar la tasa de respuestas, el control loco-regional, la supervivencia global^{89,90} y la eficacia en laringe e hipofaringe como tratamiento preservador de órgano⁹¹ frente a PF. No obstante los datos publicados de estudios fase III que comparan QT_i seguida de QRT frente a QRT, no evidencian superioridad en supervivencia global en los brazos que incluyen la QT_i^{92,93}. Ésto y el incremento de toxicidad del esquema (83% neutropenia grado 3-4, mucositis 21% y emesis 14%, retraso del tratamiento en un 29% de los pacientes), hacen que se trate de un tratamiento que debe utilizarse en casos seleccionados.

1. 8. 3. Enfermedad recurrente y metastásica

El debut del CECC como enfermedad a distancia es muy poco frecuente, menor del 10%, pero a lo largo del curso evolutivo el 15% presentarán metástasis a distancia como única manifestación de su enfermedad, aunque en la mayoría de pacientes las recidivas seguirán siendo locorregionales (85%)⁷⁷. La mayor parte de las recidivas (80-90%) se producirán en los dos primeros años.

Cuando el paciente no es candidato a tratamiento de rescate con intención radical, la mediana de supervivencia global con QT es de unos 8 meses, sin grandes cambios se trate de poliQT o monoterapia⁹⁴ (tasas de respuesta de un 30% en poliQT pero también mayor toxicidad). Tras fallo a un tratamiento de primera línea, la probabilidad de respuesta a una segunda línea es anecdótica y la mediana de supervivencia de 3,5 meses⁹⁵, por lo que sólo se deberían tratar casos seleccionados.

La incorporación al tratamiento del CECC recurrente/metastásico, de nuevos fármacos en combinación con QT como el cetuximab, anticuerpo monoclonal frente al EGFR, ha supuesto un beneficio en primera línea de enfermedad avanzada. El ensayo EXTREME valoró la eficacia de cetuximab en combinación de QT (cetuximabPF) , frente a la QT (PF), mostrando beneficio en términos de tasa de respuesta (38'9% frente a 23%), SLP (5,6 frente a 3,3 meses) y SG (10,1 vs 7,4 meses) de forma estadísticamente significativa, con un perfil de toxicidad manejable y manteniendo la calidad de vida de los pacientes⁹⁶. Los datos en segunda línea en el ensayo fase II, con la combinación de cetuximab con paclitaxel, mostró tasas de respuesta del 55%, con SLP de 4,2 meses y SG de 8,1 meses⁹⁷.

1. 9. Factores pronósticos

El pronóstico tiene un papel central en la búsqueda de una asistencia médica eficiente. En la práctica médica diaria las clasificaciones pronósticas ayudan al facultativo a seleccionar la terapia más adecuada en función de las características del tumor, para alcanzar los mejores resultados en términos de control loco-regional, supervivencia y calidad de vida. Por otro lado, permiten informar al paciente y a la familia de cuál será la posible evolución de la enfermedad

y de este modo, el paciente y su entorno podrán establecer un plan de vida adecuado a su nueva realidad. Además, estas clasificaciones son imprescindibles en el campo de la investigación para la comunicación entre investigadores, la comparación de resultados o en la planificación de estudios.

Dada la trascendencia que tiene el uso de las clasificaciones pronósticas en la práctica clínica, los factores pronósticos que las integran están sometidos a continuas revisiones. En el año 1996 se publicaron los datos de un estudio en 108 pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello previamente no tratado. El objetivo del estudio fue contrastar el valor pronóstico de factores histológicos (grado de diferenciación tumoral, queratinización, índice mitótico, ploidía, invasión vascular) frente a factores clínicos bien conocidos (edad, sexo, TNM y localización). En el estudio multivariante, las únicas variables que mostraron capacidad pronóstica independiente en relación con la supervivencia fueron la presencia de metástasis ganglionares y la edad del paciente⁹⁸. Posteriormente, en 1999, se publicó una revisión sobre los factores pronósticos en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, revisando una serie de artículos publicados entre 1993 y 1998, que cumplían determinados requisitos (incluir 100 o más pacientes en los estudios retrospectivos o 50 o más pacientes en el caso de estudios prospectivos, un seguimiento mínimo de dos años para el cálculo del control loco-regional y de 5 años para el estudio de la supervivencia e incluir un estudio multivariante de los resultados). Tras el análisis de la literatura, los autores dividieron los factores pronósticos en dos categorías principales: factores pronósticos de eficacia reconocida y factores pronósticos de eficacia controvertida⁹⁹. Se consideraron factores pronósticos de eficacia reconocida, aquellos para los que existe un consenso generalizado y se ha descrito una relación estadística, independiente y significativa, con el resultado oncológico. Estos factores serían: el estado general, la edad, el estadiaje clínico local (incluyendo la localización y tamaño del tumor), el estadiaje clínico ganglionar (incluyendo el número y nivel de las adenopatías), la carga tumoral y la profundidad de la infiltración, el estado de los márgenes de resección, el estadiaje ganglionar resultante del estudio histológico del vaciamiento ganglionar (incluyendo número y localización por niveles de los ganglios positivos) y la respuesta completa a la quimioterapia. Los factores pronósticos de eficacia controvertida son aquellos para los cuales no existe unanimidad en la valoración de su significado pronóstico o que aun siendo considerados factores pronósticos

prometedores todavía no han sido suficientemente investigados.

Entre los factores de eficacia controvertida, los autores citan: el grado de diferenciación tumoral, la angiogénesis, la rotura capsular, el tiempo de duplicación del tumor, la cinética del tumor, la positividad del antígeno carcinoma escamoso, el índice de ADN, la ploidía, el índice mitótico, la morfología nuclear, la positividad del antígeno de proliferación nuclear, la sobre-expresión o mutación de la p53, las alteraciones cromosómicas (ras, myc, erb B1, traslocación 11q13), los polimorfismos de la glutatión S transferasa, la invasión vascular y perineural, la positividad del factor de crecimiento epitelial, la sobre-expresión de C-erbB2, la positividad del receptor de la interleukina-2 y la positividad de las moléculas de adhesión. En resumen, se consideraron eficaces un gran número de factores pronósticos de tipo clínico, como son los que hacen referencia a la localización y extensión anatómica de la enfermedad. Mientras que los factores relacionados con las características biológicas del tumor no alcanzaron ese grado de certeza, posiblemente reflejando el hecho de que existe una elevada complejidad a nivel molecular en los carcinomas de cabeza y cuello que justificaría la disparidad en los resultados. Con la salvedad del posible significado pronóstico de la positividad frente al HPV para los pacientes con carcinomas de la orofaringe, no existe en la actualidad evidencia que permita la utilización estandarizada de factores relacionados con la biología del tumor en su clasificación pronóstica o de elección del tratamiento.

En el momento actual y en base a la evidencia científica publicada, podríamos dividirlos en relacionados con el paciente, con el tumor y con el tratamiento.

1. 9. 1. Relacionados con el paciente

- Edad: como predictor de supervivencia y mortalidad causa-específica principalmente en mayores de 70 años y tumores de laringe e hipofaringe¹⁰⁰. Aunque la mayor parte de los casos se diagnostican entre los 50 y los 60 años, se estima hasta un 24% de casos en mayores de 70 años. La supervivencia parece ser mejor en menores de 45 años^{101,102}. Otros estudios son contradictorios.

- Hábitos tóxicos: los pacientes que fuman más de 20 cigarrillos/día tienen un riesgo 13 veces mayor de desarrollar un cáncer de cabeza y cuello y aunque no se ha podido demostrar que afecte a la tasa de respuestas, sí aumenta la toxicidad de la radioterapia, la tasa de recidivas y de segundas neoplasias¹⁰³. El papel del alcohol, que aumenta el riesgo de cáncer de cabeza y cuello de 5 a 6 veces si la ingesta es superior a 50g/día, parece que interaccione positivamente con el tabaco²⁹.
- Performance status (PS): los pacientes con mejor PS antes de iniciar el tratamiento tienen mejor pronóstico en términos de respuesta y supervivencia global¹⁰⁴.
- Comorbilidad: se ha demostrado una mortalidad no específica del 15- 20%, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en los 3 años siguientes a la finalización del tratamiento¹⁰⁵.

1. 9. 2. Relacionados con el tumor

- Histología: el grado de diferenciación está relacionado con el riesgo de recurrencia y el grado de invasión ganglionar¹⁰⁶.
- Localización tumoral: los tumores de nasofaringe e hipofaringe tienen mayor afectación ganglionar al diagnóstico¹⁰⁷.
- Estadio TNM: es el factor más importante para determinar el pronóstico y la supervivencia a largo plazo.
- Expresión VPH: mayor supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes VPH positivo¹⁰⁸.

1. 9. 3. Relacionados con el tratamiento

La respuesta obtenida tras la quimioterapia de inducción tiene significado pronóstico en el tratamiento del cáncer de laringe e hipofaringe, sobre todo si la respuesta es completa, de forma que el tipo de respuesta alcanzada está relacionada con una mejor supervivencia y con una mayor probabilidad de evitar la intervención quirúrgica en las estrategias de preservación del órgano¹⁰⁹. Menos de un 20% de los tumores que no han respondido a la QTi responderán a la RT, por lo que en estos casos debería plantearse el rescate quirúrgico.

1. 10. Seguimiento

El seguimiento en CECC se inicia tras completar el tratamiento oncológico con cirugía, RT y/o QRT, evaluando al paciente de forma regular en función del riesgo que presenta de recidiva y de segundas neoplasias.

Los objetivos fundamentales del seguimiento en CECC se presentan en la Tabla 4, siendo el aspecto más importante la detección precoz de recidivas y el manejo de las secuelas del tratamiento por su influencia en términos de calidad de vida para el paciente.

Tabla 4. Objetivos en el seguimiento del CECC.

Objetivos primarios	Objetivos secundarios
Detección precoz de recidiva locorregional	Evaluación de secuelas de los tratamientos
Detección de metástasis a distancia	Rehabilitación
Detección de segundas neoplasia	

La recidiva locorregional después de un tratamiento con intención curativa, definida como aquella que se produce al menos 6 meses de completar el mismo, es de entre menos de un 10% y un 50% según las series, dependiendo de la localización y estadio del tumor primario y la presencia de otros factores de riesgo¹¹⁰.

En algunos estudios observacionales parecía existir beneficio en de supervivencia cuando se diagnostica la recidiva en un seguimiento rutinario frente a pacientes sintomáticos¹¹¹, pero en otros estudios no se observan estos resultados¹¹². Por tanto el beneficio aportado por el seguimiento en términos de supervivencia tras una recidiva no está establecido. Sí parece existir beneficio significativo en el manejo de las secuelas del tratamiento dentro del seguimiento, siendo este el motivo principal de consulta del paciente (hasta 75% en algunas series) y el que suele centrar la atención en el seguimiento rutinario, por lo que debe seguir considerándose la realización del mismo¹¹³.

La incidencia de recidivas metastásicas durante el seguimiento es de un 12%, generalmente localizadas a nivel pulmonar, hepático y óseo.

El 95% se producen los dos primeros años del seguimiento y el 50% se asocian también a recidiva locorregional¹¹⁴.

En cuanto a las segundas neoplasias en CECC, se presentan entre 5,5-19% según las series, en tracto aerodigestivo superior^{59,60} y relacionadas con los mismos factores de riesgo que el CECC (tabaco y alcohol) . El riesgo de segundas neoplasias durante el seguimiento del CECC es de un 3-7% anual, el 95% son asintomáticas y la detección de éstas en los seguimientos rutinarios es muy baja sin que además se traduzca en un beneficio en supervivencia¹¹⁵.

La frecuencia en la realización de las visitas de seguimiento no está establecida, aunque debe orientarse en función del tipo de recidiva que como se ha descrito suele variar según el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del primario, de forma que generalmente las recidivas locorregionales y metastásicas son más frecuentes los 2-3 primeros años y posteriormente la aparición de segundos primarios en tracto aerodigestivo superior.

El esquema de seguimiento óptimo tampoco está claro, varían las recomendaciones reflejadas en las distintas guías editadas por sociedades científicas especializadas en CECC^{116,117} , no hay datos respecto a coste-efectividad¹¹⁸ y las publicaciones más recientes siguen destacando la falta de consenso en los artículos de seguimiento.^{119,120}. En la Tabla 5 se resumen las recomendaciones más recientes de las guías americana y europea.

Tabla 5. Recomendaciones de seguimiento publicadas por NCCN y ESMO.

ESMO*	NCCN**
Exploración física (no especifica periodicidad)	Exploración física cada 1-3 meses el 1 ^{er} año, cada 2-6 meses el 2 ^o año, cada 4-8 meses entre 3 ^{er} y 5 ^o año, cada 12 meses a partir del 5 ^o año.
Prueba de imagen basal tras tratamiento, según la previa, TC o RM. Valorar PET en caso de RT o QRT	Prueba de imagen basal tras tratamiento (según la previa) y a los 6 meses de finalizado
TSH al año, 2 años y 5 años si RT en cuello	TSH cada 6-12 meses si RT en cuello
Rx tórax anual	Rx tórax anual en pacientes fumadores
Secuelas del tratamiento	Secuelas del tratamiento
Otras exploraciones si indicación clínica	Otras exploraciones si indicación clínica

Fuente: *ESMO Clinical Practice Guidelines, 2010¹¹⁶. **NCCN Guidelines Head Neck, v1. 2015¹¹⁷

1. 11. Comité de tumores

En el cáncer en general y el CECC en particular, el progresivo y en los últimos años exponencial conocimiento sobre aspectos del diagnóstico, tratamiento y pronóstico, fruto de una intensa labor investigadora, han convertido el manejo del CECC en algo complejo, lo que requiere de los especialistas implicados en la atención de esta patología una esencial y constante actualización y coordinación, que se traduzca en un proceso coste-eficiente.

1. 11. 1. Antecedentes

Internacionalmente, la promoción de equipos multidisciplinares se considera como un estándar de calidad pensado para prever una atención centrada en el paciente, una mayor adherencia a las guías de práctica clínica o el acceso de pacientes a ensayos clínicos, entre otros.

En un documento consensuado por la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y la Sociedad Europea en Oncología Médica (ESMO), se establece que, a pesar de la variabilidad de los diferentes sistemas sanitarios en términos de financiación u otros, debe ser un objetivo que *“El tratamiento óptimo del cáncer debe procurarse [...] a partir de la articulación del conocimiento médico experto por un equipo compuesto por oncólogos médicos, cirujanos, oncólogos radioterapeutas y expertos en atención paliativa, así como personal de enfermería y trabajadores sociales. Los pacientes deben tener acceso también al consejo experto de psicólogos y nutricionistas, entre otros”*¹²¹.

La Sociedad Europea de Oncología Radioterápica (ESTRO), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la Sociedad Europea de Patología (ESP) y la Organización Europea en Cáncer (ECCO) tienen entre sus objetivos *“promover la colaboración multidisciplinar de las especialidades clínicas en la gestión de los pacientes con cáncer”*, lo que supone *“mejorar los estándares de calidad en el tratamiento”*.

Este aspecto también quedó recogido en la conferencia sobre control del cáncer de la Unión Europea (Lisboa, 2007), cuyas conclusiones establecen que existen evidencias suficientes que demuestran la mejora del pronóstico clínico de los pacientes como resultado de una AMD organizada¹²².

En 2003 la legislación española, del acervo normativo relativo a la ordenación de las profesiones sanitarias, la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, en el artículo 4 (punto 7), Principios generales, establece que *“el ejercicio de las profesiones sanitarias se llevará a cabo de acuerdo con la progresiva consideración de la interdisciplinariedad y multidisciplinariedad de los equipos profesionales en la atención sanitaria.”*

En España, la “Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud”, elaborada entre el Ministerio de Sanidad y Política Social, las Sociedades Científicas y Comunidades Autónomas y la Asociaciones de pacientes, fue aprobada en octubre de 2009¹²³. La implementación de dicha estrategia, propone la llamada “atención multidisciplinar” como parámetro de calidad y como eje del modelo organizativo de la atención oncológica, destacando entre sus objetivos asistenciales:

- *“Objetivo 10. Los pacientes diagnosticados de cáncer serán tratados en el marco de un equipo multidisciplinario e integrado y con un profesional que actúe como referente para el paciente.”*

- *“Objetivo 12. Los centros hospitalarios que ofrezcan tratamiento oncológico pondrán en marcha comités de tumores que planteen la decisión terapéutica previa al tratamiento y establezcan un plan terapéutico global en el que participen los profesionales implicados en el proceso diagnóstico y terapéutico del cáncer.”*

La Estrategia comprende la AMD como un factor clave para afrontar la variabilidad en la práctica clínica y la inequidad en el acceso al diagnóstico y tratamiento de cáncer.

Diferentes planes oncológicos promovidos por las CCAA en España recogen la necesidad de promover un enfoque multidisciplinar de la patología oncológica.

La importancia de la atención multidisciplinar en el manejo de los pacientes con cáncer fue puesta de manifiesto en la *“Declaración Institucional para el desarrollo de la atención multidisciplinar del cáncer en España”*, fechada en mayo de 2010¹²⁴ y que tuvo lugar durante la jornada técnica de Plan de Calidad para SNS: Atención Multidisciplinar en cáncer como modelo de calidad asistencial, organizada por el Ministerio de Sanidad y Política Social de España. En ella se reconoce que hay un gran número de profesionales involucrados en la atención del

cáncer, el proceso diagnóstico-terapéutico es complejo, la comunicación y coordinación es un aspecto central, la organización influye en la toma de decisiones y la atención multidisciplinar (AMD) contribuye a garantizar que estas decisiones sean las mejores. Las Sociedades Científicas españolas adheridas a la Declaración declararon:

- Su apoyo expreso a la atención de carácter multidisciplinar, un enfoque que permite tomar las mejores decisiones en el diagnóstico, tratamiento y apoyo de los pacientes oncológicos.
- Su firme empeño en potenciar la atención multidisciplinar como un estándar de calidad que implique que todos los pacientes de cáncer en España reciban el diagnóstico y la planificación del tratamiento bajo el consenso de un equipo multidisciplinar.
- Su apoyo al desarrollo de guías de práctica clínica comunes para todo el SNS y basadas en la mejor evidencia científica disponibles así como en el consenso de expertos, cuando ésta no exista.
- Su propósito en promover un enfoque de las patologías tumorales que responde específicamente a la complejidad del cáncer y posibilita cambios organizativos que mejoran la gestión de procesos asistenciales y la visión global del paciente.
- Su empeño en fomentar los programas de garantía de calidad que ayuden a mejorar la precisión y fiabilidad de los estudios diagnósticos y de evaluación de la respuesta terapéutica realizados.
- Su reconocimiento de los diferentes modelos de atención multidisciplinar, si bien exhortando al cumplimiento de unos requisitos mínimos, entre los que cabe destacar la especialización por patología de acuerdo con el volumen de pacientes que se atiende y el nivel tecnológico del centro, la existencia de una función de coordinación de los mismos profesionales y el uso de la mejor evidencia reflejada en protocolos clínicos consensuados por el equipo y basadas en las guías de práctica clínica reconocidas.
- Su renovado compromiso a la hora de implementar un modelo de atención que contribuya a eliminar problemas conocidos, como la variabilidad en la práctica clínica debida a múltiples puertas de entrada o inequidades de acceso a determinadas tecnologías diagnósticas o terapéuticas.
- Su defensa del papel de la Atención Primaria en el proceso del cáncer como

nivel de atención más eficiente para la prevención primaria, el cribado, y la detección precoz de signos y síntomas, así como la necesidad de una adecuada coordinación entre los distintos niveles asistenciales para contribuir a mejorar la accesibilidad y la equidad del sistema sanitario.

- Su empeño en seguir promoviendo la evaluación de resultados clínicos y de proceso, puesto que el desarrollo y la aplicación de esta metodología es la que mejor puede justificar y guiar el cambio organizativo, además de fomentar la conciencia de equipo y, en general, una cultura evaluadora.
- Su pleno apoyo a los roles profesionales que se responsabilizan de esta metodología de trabajo en los equipos. La incorporación de responsables por patología en los servicios y la coordinación de los mismos entre los profesionales, así como de roles de enfermería, incide en la motivación de los equipos y en el desarrollo de capacidades que permiten la transformación y la mejora continua del proceso asistencial.
- Su decisión de seguir apoyando a los responsables asistenciales que potencien un tipo de organización permeable al desarrollo de equipos multidisciplinares y transversales, una solución organizativa que potencia la autonomía de los profesionales y sienta las bases para una mejora de la efectividad clínica y la coordinación de los procesos oncológicos.

1. 11. 2. Situación actual

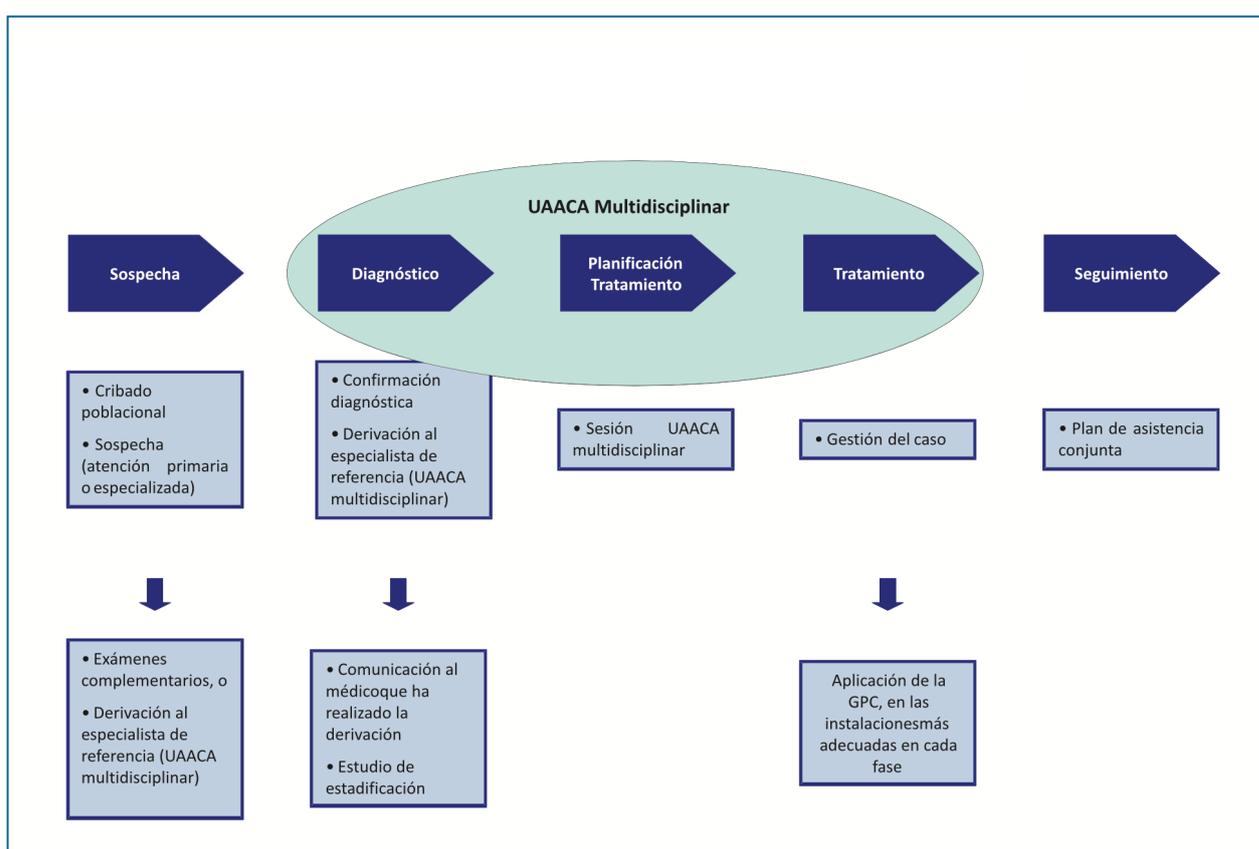
La tendencia apunta hacia una progresiva formalización de los equipos multidisciplinares, que empiezan a contar con coordinadores, roles de enfermería, apoyo de secretaría o espacios propios, aspectos sujetos en parte al volumen de casos y a la concentración de tecnologías o perfiles de pacientes. Este proceso puede facilitar el desarrollo de capacidades específicas, entre las que cabe destacar:

- Tomar decisiones de carácter vinculante en equipo.
- Establecer una única puerta de entrada de pacientes a los circuitos de atención.
- Discutir en comité todos los casos de cáncer confirmados mediante diagnóstico histológico en un centro para completar el diagnóstico de extensión y planificar el tratamiento.

- Comités de tumores constituyen el marco disponible para el manejo de la creciente interdependencia clínica y el establecimiento de una lógica de actuación basada en atender a perfiles de pacientes específicos de forma integrada, antes que en realizar tareas específicas de forma secuencial.

La publicación más reciente del Ministerio de Sanidad de España sobre Unidades Asistenciales del área del cáncer, (UAACA) destacan que en el proceso asistencial en cáncer de cabeza y cuello, las fases de diagnóstico y tratamiento son las que requieren una mayor coordinación efectiva, que se correlacione con una mayor efectividad terapéutica (Figura 1)¹²⁵.

Figura 1. Proceso de atención al paciente con cáncer.



Fuente: Unidades Asistenciales del área del cáncer¹²⁵.

Desde el punto de vista de la práctica clínica, múltiples son las publicaciones referentes al impacto del CMD en la asistencia de los pacientes con de cáncer de cabeza y cuello.

Los principales factores asociados con un inicial retraso en el tratamiento del CECC están derivados de un retraso en el diagnóstico, debido a cuestiones de tipo administrativo, fundamentalmente cuando el manejo se realiza fuera de un CMD, lo que dificulta la comunicación entre los especialistas implicados en el manejo de esta patología¹²⁶.

El tiempo de espera, definido como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico histológico y la administración de tratamiento, es un factor pronóstico negativo en CECC, siendo este tiempo de espera más prolongado en los tumores de orofaringe, la enfermedad estadio IV, el paciente con bajo nivel socioeconómico, los tratados con RT o QRT y los diagnósticos realizados en centros sin especialización en oncología de cabeza y cuello¹²⁷.

Hay evidencia de que el abordaje en un CMD mejora la comunicación entre las distintas especialidades, reduce la variabilidad en la toma de decisiones e incrementa la posibilidad de que el paciente se trate dentro de ensayo clínico^{128,129}.

Además la valoración de los casos en un comité puede suponer un cambio en el manejo inicial en un tercio de los pacientes¹³⁰, incrementa la adherencia a una mejor práctica clínica en cáncer de cabeza y cuello, de forma significativa en términos de evaluación dental antes del tratamiento, asesoramiento nutricional, valoración de PET como estudio de extensión, reducción de la demora en el inicio de la cirugía o RT, valoración de administración de tratamiento adyuvante con QRT y planteamiento de estrategias de preservación de órgano con QRT en estadios III y IV¹³¹.

Todo esto se traduce en definitiva en un impacto de forma significativa en la supervivencia^{132, 133, 134}.

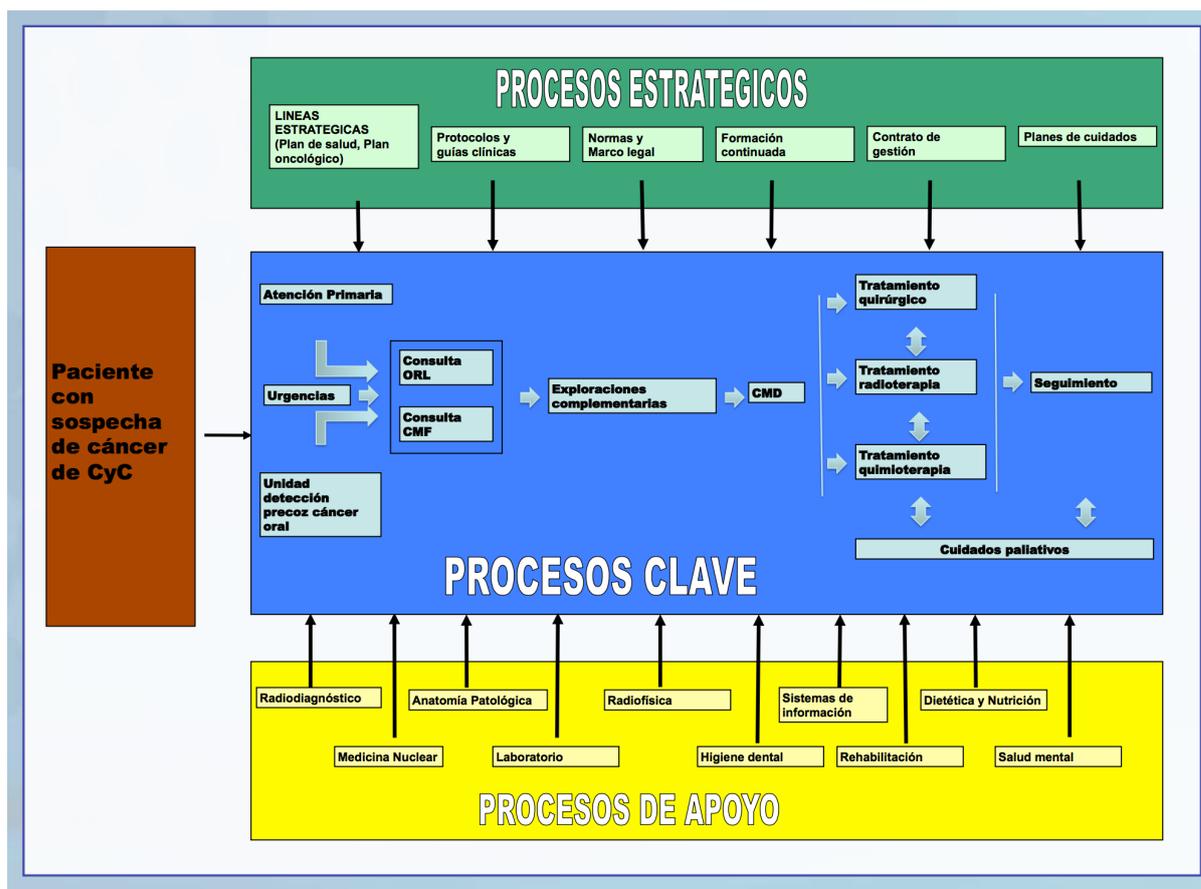
1. 11. 3. Comité multidisciplinar de cáncer de cabeza y cuello del Área II de Salud de la Región de Murcia.

El CMD de cáncer de cabeza y cuello de nuestro área inicia su actividad de forma esporádica en 2008 y periódica en 2009.

A finales de ese mismo año se comunican en el Congreso Nacional de la SEOM los datos sobre los primeros pacientes valorados¹³⁵.

En 2010 se lleva a cabo el diseño del proceso asistencial integrado de cáncer de cabeza y cuello¹³⁶ (Figura 2), que se presenta en el Congreso de la Sociedad Española de Calidad Asistencial.

Figura 2. Diseño del proceso asistencial integrado de cáncer de cabeza y cuello del Área II de Salud de la Región de Murcia.



Fuente: Salinas J et al. ¹³⁶

En 2011 se elabora la guía clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de cabeza y cuello¹³⁷, presentada en el Congreso Nacional de Cirugía Oral y Maxilofacial.

El Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica fue el foro en el que en 2012 se presentaba el documento sobre concepto, estructura y rol del radiólogo dentro de nuestro CMD⁶¹.

Los miembros del comité forman parte de las sociedades científicas nacionales de cada una de las especialidades correspondientes y vienen manteniendo una participan activa en los foros nacionales de éstas, así como en las reuniones regionales y locales relacionadas con la patología.

De forma periódica se procede a la revisión de la guía clínica elaborada por el CMD (última actualización 2014).

2. Hipótesis y Objetivos

2. 1. Justificación del estudio

Nuestro centro actual es un hospital de unas 650 camas, que abarca un área de 279.000 habitantes.

Con reuniones esporádicas desde mediados de 2008 empezó a gestarse el que sería el comité multidisciplinar de cabeza y cuello, que desde el año 2009 se reúne con una periodicidad semanal, constituido inicialmente por ORL, CMF, AP, Radiodiagnóstico y Oncología Médica, y desde el finales de 2010 también por Oncología Radioterápica y Medicina Nuclear, con una valoración media de 75 pacientes al año.

A pesar de disponer de una base de datos en AP con los diagnósticos de carcinoma epidermoide y escamoso y de los formularios con los que se presenta cada caso al comité (datos demográficos, estadificación inicial y propuesta terapéutica inicial), no disponemos de una base de datos unificada que permita monitorizar un seguimiento de los resultados en términos de cumplimiento terapéutico y supervivencia, así como analizar el impacto de los factores de riesgo y los factores pronósticos en nuestra población.

La realización de este estudio se justifica por dos motivos fundamentales:

- Conocer el impacto que el trabajo del comité multidisciplinar tiene, entre otros, en cumplimiento terapéutico, seguimiento y supervivencia en CECC.
- Necesidad de disponer de un registro de CECC en área 2 de salud que incluya datos demográficos, clínicos, histológicos, factores de riesgo, factores pronósticos, estadificación, propuesta terapéutica y cumplimiento de la misma.

2. 2. Hipótesis

2. 2. 1. Hipótesis principal:

- El manejo del CECC dentro de un comité mejorará la supervivencia.

2. 2. 2. Hipótesis secundarias:

- La población atendida en nuestro área será similar a otras series publicadas.

- La valoración por un comité multidisciplinar puede permitir una mejor estadificación pretratamiento respecto a pacientes atendidos fuera de comité de tumores.
- La planificación terapéutica del CECC puede ser más homogénea, en términos de mayor adherencia a guías de práctica clínica, dentro de un comité multidisciplinar.
- La selección de tratamiento por parte de un comité aumentará el cumplimiento terapéutico del paciente respecto a aquellos atendidos fuera de comité.
- Los pacientes con valoración por un comité multidisciplinar tendrán un mayor seguimiento.

2. 3. Objetivos

2. 3. 1. Objetivo principal:

- Conocer la supervivencia a 2 años de pacientes con CECC tratados dentro y fuera del comité, determinando si hay diferencias estadísticamente significativas.

2. 3. 2. Objetivos secundarios:

- Definir las características de la población con CECC atendidos en nuestro área.
- Cuantificar el impacto del comité en la variación de la estadificación del CECC.
- Valorar la influencia del comité en el cambio de tratamiento inicial propuesto por el servicio de diagnóstico.
- Determinar si la selección del tratamiento desde un abordaje multidisciplinar influye en el cumplimiento terapéutico.
- Establecer si el seguimiento es mayor en pacientes atendidos por un comité multidisciplinar.

3. Material y Métodos

3. 1. Población de referencia y de estudio

El área de salud II de la Región de Murcia comprende una población de aproximadamente 279.000 habitantes.

El Hospital Universitario Santa Lucía cuenta con unas 650 camas y desde el año 2011 se aborda en él de forma integral (diagnóstico, tratamiento y seguimiento) la patología oncológica de cabeza y cuello. Previamente la actividad relacionada con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de cabeza y cuello se coordinaba desde el Hospital Santa María del Rosell que atendía una población de unos 140.000 habitantes y contaba con unas 270 camas, llevándose a cabo en dicho hospital el diagnóstico AP, Rx y el tratamiento ORL, CMF. En el Hospital General Básico de Defensa se realizaba el tratamiento por Oncología Médica y en el Instituto Oncológico del Sureste la radioterapia.

La población de estudio fue aquella que con diagnóstico de CECC en el área II de Salud de la Región de Murcia, cumplió los siguientes criterios de selección:

3. 1. 1. Criterios de inclusión:

- Pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello en cualquier estadio que hayan sido diagnosticados y tratados en nuestros centros entre el 1/01/2005 y el 31/12/2012.

3. 1. 2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de CECC fuera del período descrito.
- Pacientes valorados por CMD de tumores de cabeza y cuello con histología no epidermoide
- Casos consulta de otros centros
- Pacientes que tras diagnóstico inicial en nuestros centros no realicen tratamiento en él.

El periodo de referencia del estudio fue de 10 años y 5 meses, estando comprendido entre el 03/01/2005 (fecha de diagnóstico del primer paciente incluido) y el 26/06/2015 (fecha del último seguimiento incluido).

3. 2. Diseño del estudio

3. 2. 1. Tipo de estudio

Es un estudio observacional, analítico, retrospectivo, de dos cohortes, que pretende analizar las variables, principal y secundarias, en la cohorte de pacientes con manejo por un CMD respecto a la cohorte de pacientes sin manejo por un CMD.

3. 2. 2. Fuentes de datos

Los datos de la cohorte preCMD se extrajeron del acceso a la base de datos del Servicio de AP, obteniendo el NHC de los pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso o epidermoide en cualquier localización del área de cabeza y cuello. Posteriormente se ha revisado la historia clínica de archivo y la informatizada (Selene v5.3.2, ©UTE Siemens).

Los datos de la cohorte postCMD se obtuvieron con la relación de pacientes con diagnóstico de CECC en la base de datos del Servicio de AP, los NHC de los casos presentados en el CMD disponibles en los formularios de datos demográficos y las actas de cada comité. Posteriormente se revisó la historia clínica de archivo y la informatizada (Selene v5.3.2, ©UTE Siemens).

3. 2. 3. Tamaño muestral y tipo de muestreo

Considerando una población de unos 279.000 habitantes, unos 75 casos al año evaluados por el CMD, para un error del 5% y un intervalo de confianza del 95% se estimó un tamaño muestral de unos 385 pacientes.

En cuanto a la selección de sujetos, se incluyeron todos los que cumplieron los criterios de inclusión, de forma consecutiva, en base a la fecha de diagnóstico, sin aplicar ningún procedimiento de muestreo.

Respecto a la asignación a grupos, se asignó a una cohorte todos los sujetos con fecha de diagnóstico comprendida entre 1/01/2005 y 31/12/2008 (fecha previa al funcionamiento estructurado del CMD) y a otra cohorte todos los sujetos con fecha de diagnóstico comprendida entre 1/01/2009 y 31/12/2012.

Inicialmente se disponía de 410 pacientes que cumplieran criterios de inclusión, 202 en cohorte preCMD y 208 en cohorte postCMD, excluyendo posteriormente 2 pacientes de la cohorte preCMD por no poder disponer en archivos clínicos de su historia clínica completa.

La muestra definitiva está constituida por 408 pacientes, 200 en cohorte preCMD y 208 en cohorte postCMD.

3. 3. Variables

3. 3. 1. Variable principal

- **Supervivencia a 2 años:** paciente vivo desde el diagnóstico de CECC hasta el seguimiento a los 2 años.

3. 3. 2. Variables secundarias

- **NHC:** número automático asignado por el programa informático de Admisiones del Hospital.
- **Servicio de referencia:** aquel que realiza el diagnóstico inicial.
- **Síntoma al diagnóstico:** motivo de consulta inicial del paciente.
- **ECOG:** estado funcional del paciente conforme a escala de Zubrod (Anexo II)
- **Edad:** expresada en años la edad del paciente en el momento del diagnóstico.
- **Género:** sexo del paciente.
- **Hábitos tóxicos:** tabaquismo, enolismo y su grado (Anexo I)
- **Comorbilidad:** enfermedades crónicas diagnosticadas al paciente previamente al diagnóstico de CECC o de forma sincrónica con éste.
- **Fecha de histología:** fecha de diagnóstico AP definitivo, expresada como día/mes/año.
- **Grado de diferenciación** (Anexo I).
- **Localización del tumor primario.**

- **TNM y estadio**, previo y posterior a valoración por comité. En base a clasificación AJCC 6^a ed. en tumores antes de 2009 y 7^a ed. en tumores de 2010 y posteriores.
- **Tratamiento**: opción terapéutica seleccionada para cada caso previo y posterior a valoración por comité.
- **Cumplimiento terapéutico**: expresando afirmativamente si el paciente completa el tratamiento planificado inicialmente o negativamente según corresponda.
- **Motivo de incumplimiento**: causa por la que el paciente no completa el tratamiento planificado inicialmente.
- **Seguimiento a 2 años**: indicando afirmativamente o negativamente según corresponda si el paciente ha completado 2 años de seguimiento desde el diagnóstico de CECC.
- **Fecha de último seguimiento**: expresada como día/mes/año la fecha de la última revisión realizada al paciente, indicando asimismo numéricamente los meses de seguimiento calculados desde el diagnóstico hasta pérdida de seguimiento, fin de seguimiento por alta o éxitus.
- **Causa de pérdida de seguimiento**: motivo por el que le paciente no continúa el seguimiento planificado.
- **Fecha de recaída**: expresada como día/mes/año la fecha en la que se diagnostica una recaída de enfermedad tras tratamiento radical.
- **Tipo de recaída**: en función de extensión de la recaída se clasifica en local, locorregional y metastásica.
- **Intervalo libre de enfermedad (ILE)**, tiempo expresado en meses que transcurre desde el tratamiento radical del cáncer hasta la recaída (sea CECC o segundo primario) o último seguimiento o éxitus por cualquier causa. Se especifica si:
 - Intervalo libre de CCC en último seguimiento : desde el tratamiento del CECC primario hasta recaída. Si la recaída es CECC y subsidiaria de tto radical el IL de CECC en último seguimiento será el tiempo transcurrido desde última recaída con tto radical hasta nueva recaída, éxitus, fin de seguimiento o pérdida de seguimiento.
 - Intervalo libre de cáncer (sea CECC u otra localización) en último seguimiento: ILE desde el tratamiento radical de cualquier tipo de cáncer hasta progresión o recaída de éste, éxitus, fin de seguimiento o pérdida de seguimiento.

- **Fecha de progresión:** expresada como día/mes/año la fecha en la que se diagnostica una progresión de la enfermedad tras tratamiento sin intención radical.
- **Tipo de progresión:** en función de extensión de la progresión se clasifica como local, locorregional y metastásica.
- **Intervalo libre de progresión (ILP),** tiempo expresado en meses y definido como el tiempo transcurrido desde que el paciente inicia tratamiento oncológico hasta que se objetiva progresión de enfermedad.
- **Fecha éxitus:** fecha de fallecimiento del paciente expresada como día/mes/año.
- **Causa de éxitus,** causa de fallecimiento del paciente definiendo si:
 - Mortalidad específica por cáncer (CECC y segundos primarios): la causa del fallecimiento es el CECC u otro tumor.
 - Mortalidad por CECC: la causa del fallecimiento es CECC.
 - Mortalidad por el tratamiento: complicación en postoperatorio o toxicidad por QT y/o RT.
 - Mortalidad por otras causas: cardiovasculares, infecciosas u otras.
 - Mortalidad por causa no especificada: en la historia clínica no se indica la causa específica del fallecimiento.
- **Quimioterapia (QT):** intención de la quimioterapia y esquema utilizado.

3. 4. Recogida de datos

Con acceso a la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica, en una cohorte se han incluido todos los pacientes con diagnóstico inicial de CECC en nuestro centro entre el 01/01/2005 y el 31/12/2008. Cada paciente sólo se ha incluido una vez, aunque haya una biopsia posterior con diagnóstico de CECC, ya sea por un segundo tumor primario o una recidiva del previo.

En otra cohorte se han incluido todos los pacientes con CECC que han sido diagnosticados mediante biopsia y valorados por el CMD de tumores de cabeza y cuello entre el 1/01/2009 y el 31/12/2012. Cada paciente sólo se ha incluido una vez, aunque haya sido valorado por el CMD en varias ocasiones como revisión del caso o por presentar una recaída o un segundo tumor primario.

Los datos se consignaron sobre un cuaderno de recogida de datos (CRD) diseñado para este propósito (Anexo I) y posteriormente en archivo en formato excel.

Las variables están actualizadas a 26/06/2015, siendo ésta la fecha del último seguimiento incluido.

3. 5. Control de calidad en los datos recogidos

Los controles metodológicos que garantizaron la comparación de los grupos de estudio y la generalización de las conclusiones, es decir, la forma en que se evaluó la validez interna y externa del estudio, se exponen a continuación.

Los datos extraídos de las historias clínicas se consignaron sobre un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) diseñado para este propósito, y que contenía precodificadas las variables del estudio. Se asignó un número de caso a cada paciente evaluado.

La correcta interpretación de los datos obtenidos en los distintos CRDs precisó del control previo de los distintos errores que pudieran haber coincidido en la historia clínica, deteriorando su calidad y limitando el alcance de sus resultados.

Se realizó:

- Control de los CRDs, procediendo a la revisión y corrección de errores e inconsistencias subsanables de todos y cada uno de estos cuadernos.
- Control de la información obtenida realizada como parte integrante y previa al análisis estadístico de los datos cuantitativos. El tratamiento de los datos obtenidos implicó cuatro fases:

- 1.- Introducción de datos en el ordenador.
- 2.- Depuración de los datos.
- 3.- Transformación de los datos.
- 4.- Análisis exploratorio o análisis preliminar de los datos.

1.- La **fase de introducción** de datos implicó pasar del dato bruto al dato codificado e introducido en el ordenador manualmente mediante el teclado. Por dato bruto se entiende el dato procedente del CRD de cada paciente, tal y como se ha recogido. A continuación se procedió a la transformación de los datos del

CRD en símbolos alfanuméricos, es decir, a su codificación. El dato codificado implicó, generalmente, la asignación de números a los distintos valores o categorías de las variables. La introducción de los datos codificados para su almacenamiento en una base de datos informatizada se realizó a través del programa estadístico SPSS 22 (IBM SPSS Statistics v.22. Chicago: SPSS Inc.)

La introducción de los datos fue protegida para disminuir los errores de grabación. Se utilizaron como técnicas de detección y corrección de errores las recomendadas en 1989 por Stellman:

- Valores fuera de rango o no permitidos: para la detección de estos errores se realizó un análisis descriptivo de todas las variables que componían el fichero de datos. Así se pudo comprobar si existían valores fuera de rango, es decir, valores que no debían aparecer o que no estaban permitidos.
- Pruebas lógicas y de incoherencia en los datos: se utilizaron tablas de frecuencias cruzadas o tablas de contingencia para comprobar las inconsistencias que podían darse entre dos variables o ítems, y si las distribuciones conjuntas de variables tomaban valores verosímiles.

2.- La **depuración de datos** consistió en la detección y corrección de los posibles errores que se pudieran haber cometido en la fase anterior, además de comprobar la calidad de los datos. La calidad de los datos tiene que ver con el grado en que los datos codificados e introducidos en el ordenador son fiel reflejo de los datos brutos. Se hizo una estimación de todos los posibles errores que podía tener la matriz de datos. Este procedimiento no sólo se realizó para detectar y corregir errores, sino también para estimar la calidad de los datos, y de ser necesario repetir la fase de grabación de los mismos. Con la estimación de errores se perseguían al menos dos objetivos: en primer lugar, conocer la calidad del proceso de introducción de datos en el soporte informático, y en segundo lugar, conocer la calidad de los datos una vez pasados por las técnicas de detección y corrección de errores.

La estimación de estos errores se basó en una muestra de datos que proporcionó información cuantitativa acerca de la cantidad de error que contenía la matriz de datos. Se realizó de la siguiente manera:

1. Se seleccionó una muestra del 10% de los pacientes evaluados (40 casos) mediante muestreo aleatorio sistemático (1 de cada 10).

2. Se detectaron los errores cotejando si los datos codificados e introducidos en la matriz de datos SPSS v.22 coincidían con los datos brutos de los CRDs.

3. Se realizó una estimación puntual del porcentaje de errores que existían en la matriz de datos, según la fórmula:

$$\text{Porcentaje de error (PE)} = \frac{\text{número de errores}}{\text{n}^\circ \text{ casos} \times \text{n}^\circ \text{ variables}} \times 100$$

Aunque no existen estudios rigurosos sobre el valor estimado que puede tener este porcentaje de errores, este número podría estar cercano al 0,05% o, lo que es lo mismo, un error cada 2.000 datos, antes de pasar por la fase de detección y corrección de errores. Un porcentaje mayor sería inaceptable, ya que podría producir fuertes distorsiones en los análisis estadísticos posteriores.

3.- La **transformación de los datos** estuvo relacionada con las operaciones que se realizaron a partir de los datos codificados. Tiene que ver con la gestión de variables y sujetos: recodificación, transposición, cálculo de nuevas variables, etc.

4.- En el **análisis exploratorio o análisis preliminar de datos**. Esta exploración inicial se realizó con el propósito de detectar casos aislados y observaciones atípicas (outliers), para analizar los datos perdidos (missing) y para la comprobación de determinados supuestos requeridos en la aplicación de gran parte de los Test que se emplearon en el análisis estadístico.

- **Casos aislados** (outliers y extremos): son observaciones con valores extremos en una variable y son reconocibles por ser notoriamente distintos de las restantes observaciones. No todos los casos aislados son necesariamente problemáticos en el análisis estadístico, pero a veces pueden convertirse en observaciones influyentes, distorsionando los resultados. La existencia de casos aislados (outliers o extremos) se detectó mediante gráficos de Caja o Boxplot. Tras comprobar que no constituían realmente ningún error de introducción de datos o de codificación, es decir, que eran casos que tenían valores extraordinariamente diferentes al resto del grupo, y dado que su presencia podía llevar a cometer graves errores de interpretación de la información, se decidió acudir a estadísticos y contrastes distintos de los habituales.

A la hora de informar de nuestros datos hemos incluido también aquellos estadísticos estimadores que menos dependen o que son menos sensibles a la presencia de este tipo de casos (outliers y atípicos) como son los estimadores robustos.

- **Datos perdidos** (missing): es frecuente encontrarse con variables en las que o bien faltan sus valores o bien su codificación es confusa, en estos casos se dice que estas variables contienen valores perdidos. La importancia de tener en consideración estos datos se debe a que pueden afectar a la posible generalización de los resultados encontrados, su presencia también tiene impacto sobre los requisitos del tamaño muestral, en ocasiones reduciendo en exceso el tamaño de la muestra y, en consecuencia disminuyendo la potencia de los contrastes que se realicen y aumentando los intervalos de confianza de nuestras estimaciones. Por otra parte es posible que la información que falte no se distribuya de manera aleatoria, sino sistemáticamente, por lo que sería un error dejarlos fuera del análisis. Para la identificación de los datos perdidos (missing) se utilizó la macro ¡ExaReg para SPSS con la que se obtuvo la descripción de: las variables una vez eliminados los sujetos con algún valor desconocido, la distribución de frecuencias del número de valores desconocidos por caso, el número total (suma) y número medio de valores desconocidos por variable y por último un listado de casos con algún valor desconocido.

3. 6. Análisis de datos

3. 6. 1. Descriptivo:

Se ha realizado el análisis de toda la muestra y también diferenciado por grupos de estudio.

- Cálculo de frecuencias y porcentajes en variables cualitativas.
- Cálculo de medias, desviaciones estándar o típicas, valores máximos y mínimos en variables cuantitativas. Si las variables presentan desviaciones elevadas, se han incluido otras medidas de tendencia central como medianas.
- Se han calculado intervalos de confianza del 95% tanto para medias como para proporciones.

3. 6. 2. Inferencial:

Para comparación entre variables se ha realizado un análisis bivalente, considerando estadísticamente significativos si $p < 0,05$. En comparaciones múltiples se ha valorado la aplicación de correcciones tipo Bonferroni.

3. 6. 2. 1. En variables que siguen la distribución normal, se describen una o varias de las técnicas siguientes:

- Si una variable es de tipo cuantitativo y la otra categórica, para la comparación de las medias con una variable dicotómica se ha utilizado la prueba estadística t de Student. En los casos en que la variable cualitativa tiene más de 2 categorías, se ha utilizado el análisis de la varianza de una vía (ANOVA).
- El supuesto de homocedasticidad (u homogeneidad de varianzas) se ha comprobado con la prueba de Levene. Cuando se ha podido asumir que las varianzas poblacionales eran iguales se ha utilizado el estadístico F de la ANOVA, a un nivel de significación de $p < 0,05$. Cuando no se ha podido asumir que las varianzas poblacionales eran iguales se ha utilizado el estadístico de Brown-Forsythe o el estadístico de Welch, que representan una alternativa robusta al estadístico F del ANOVA, y que se distribuyen según el modelo de probabilidad F, pero con los grados de libertad corregidos. El estadístico F de la ANOVA (o el estadístico de Brown-Forsythe o el de Welch) únicamente permite contrastar la hipótesis general de que los promedios comparados son iguales.
- Para saber qué media difiere de qué otra se han utilizado los contrastes denominados comparaciones múltiples post-hoc o a posteriori:
 - Cuando se ha podido asumir varianzas iguales (prueba de Levene con p mayor de 0,05), y la no igualdad de medias (estadístico F con $p < 0,05$) se seleccionó como método de comparación post-hoc (a posteriori) el método de Scheffe, que no requiere que el tamaño de los grupos sea igual.
 - Cuando no se ha podido asumir varianzas iguales (prueba de Levene con $p < 0,05$), y el estadístico de Brown-Forsythe o el estadístico de Welch informan que las medias poblacionales no son iguales ($p < 0,05$), se ha utilizado el método de Games-Howell.

3. 6. 2. 2. En variables que no siguen la distribución normal:

- Si una variable es cuantitativa y la otra cualitativa, el test aplicado ha sido el test de la U de Mann-Whitney cuando la variable cualitativa tiene 2 niveles, y el test de Kruskal-Wallis si la medición cualitativa tiene 3 niveles o más.
- Si ambas variables son de tipo categórico, se ha realizado una tabulación cruzada (tablas de contingencia) empleando el estadístico chi-cuadrado de Pearson de dos colas para contrastar la hipótesis de independencia (en tablas $r \times s$) o el test de Fisher (en tablas 2×2).

3. 6. 3. Análisis de supervivencia

En el estudio de supervivencia, las tasas de supervivencia observadas se han calculado mediante el método de Kaplan Meier. Utilizando la prueba de log-rank se han evaluado las diferencias en la supervivencia entre los dos períodos de diagnóstico. Hemos utilizado un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox para realizar el análisis univariado y multivariado. Las diferencias se suponen estadísticamente significativas para valores de $p < 0,05$.

3. 7. Dificultades y limitaciones del estudio

El Hospital General Universitario Santa Lucía es referencia para el área VIII en lo que respecta a CMF, Medicina Nuclear, Oncología Médica y Oncología Radioterápica. No obstante el manejo quirúrgico ORL de los pacientes de dicho área se realiza en el Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor.

El número de pacientes con diagnóstico de CECC valorados por nuestro CMD y tratados en nuestro centro es algo mayor al incluido por proceder algunos pacientes del área VIII de salud, pero dado que sólo algunos pacientes de este área con diagnóstico de CECC son valorados por el CMD y que el equipo quirúrgico no es integrante del CMD en el período que se contempla en este estudio, se decidió no incluir pacientes con diagnóstico de CECC procedentes de dicho área por poder incurrir en un sesgo de selección.

Por otra parte, la principal fuente de información del estudio fue la historia clínica. La extracción de esta información es una de las actividades más complicadas y difíciles de la investigación clinicoepidemiológica y requiere de frecuentes valoraciones subjetivas por parte del revisor.

En este estudio, toda la información fue obtenida por un solo médico con el objeto de homogeneizar al máximo los criterios subjetivos y mejorar la consistencia de datos. Para realizar esta tarea se utilizó un CRD diseñado a tal efecto (Anexo I) y estructurado que permitió recoger la información de una forma ordenada, secuencial y lógica, minimizando la pérdida de información por parte del revisor.

3.8. Afirmación explícita de cumplimiento de normas éticas y legales

El proyecto de investigación actual ha sido valorado y autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Santa Lucía (Anexo IV).

La presente investigación se ha realizado bajo el compromiso del cumplimiento de las normas éticas de investigación y de los requerimientos legales imprescindibles para poder llevar a cabo este tipo de estudios. Asimismo se ha respetado en todo momento la normativa vigente que garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal y su tratamiento automatizado de acuerdo a la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal), el Real Decreto 944/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal, así como toda la normativa aplicable a esta materia).

En concreto, se ha llevado especial cuidado en el cumplimiento de los siguientes aspectos éticos:

- Confidencialidad de los datos obtenidos en el estudio.
- Almacenaje y mantenimiento de los datos recogidos, debidamente disociados, en lugar seguro impidiendo que ninguna otra persona vinculada a la investigación pueda hacer uso de los mismos.
- Inocuidad de los resultados del estudio para todos los pacientes incluidos en la investigación.

4. Resultados

4. 1. Análisis descriptivo de las características demográficas y clínico-epidemiológicas de la muestra.

La muestra comprende la totalidad de casos diagnosticados en el período comprendido entre los años 2005 y 2012 en el Área II de salud de la Región de Murcia, excepto 2 pacientes por no tener historia de archivos. De esta forma, la muestra definitiva sobre la que se ha realizado el análisis está constituida por 408 pacientes, 200 en cohorte preCMD y 208 en cohorte postCMD.

4. 1. 1. Características demográficas de la muestra

4. 1. 1. 1. Edad

Respecto al análisis de la variable edad en la totalidad de la muestra, la media encontrada fue de 64,22 años (DE 12,40), con una edad mínima de 28 años y máxima de 98 años (Tabla 6). Para la utilización de la variable edad en el estudio agrupamos a los pacientes en grupos etarios (Gráfico 1 y Tabla 7).

Tabla 6. Estadístico descriptivo de la edad en la muestra.

Edad	Media	Mediana	DE	IC 95%	Mínimo	Máximo
N= 408 Nmiss= 0	64,22	65	12,40	63,02-65,42	28	98

Gráfico 1. Distribución de frecuencia por grupos etarios.

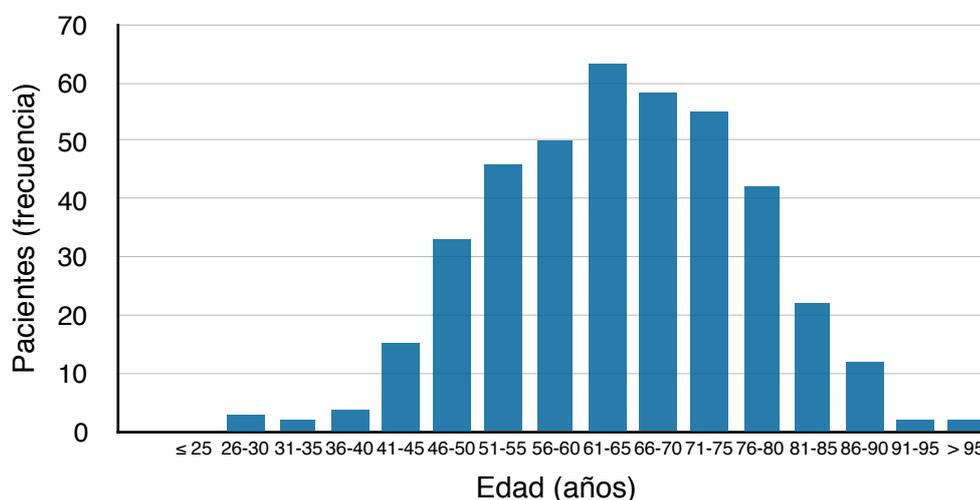


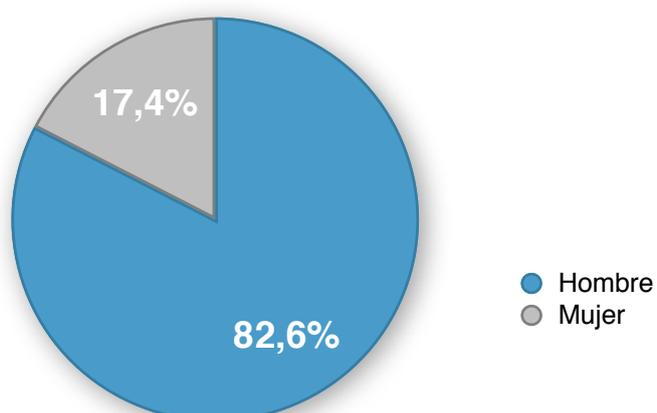
Tabla 7. Grupos etarios en la muestra.

Grupos etarios	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
≤ 25	0	0,0%	0,0%
26-30	3	0,7%	0,7%
31-35	2	0,5%	1,2%
36-40	4	0,9%	2,1%
41-45	15	3,7%	5,8%
46-50	33	8,1%	13,9%
51-55	46	11,3%	25,2%
56-60	50	12,2%	37,4%
61-65	63	15,4%	52,8%
66-70	58	14,2%	67,0%
71-75	55	13,5%	80,5%
76-80	42	10,3%	90,8%
81-85	22	5,4%	96,2%
86-90	12	2,8%	99,0%
91-95	2	0,5%	99,5%
> 95	2	0,5%	100,0%
Total	408	100,0%	

4. 1. 1. 2. Género

Como se puede observar en el Gráfico 2, obtuvimos 337 (82,6%) hombres y 71 (17,4%) mujeres.

Gráfico 2. Diagrama de sectores para la variable género en la muestra.



4. 1. 2. Características clinico-epidemiológicas de la muestra

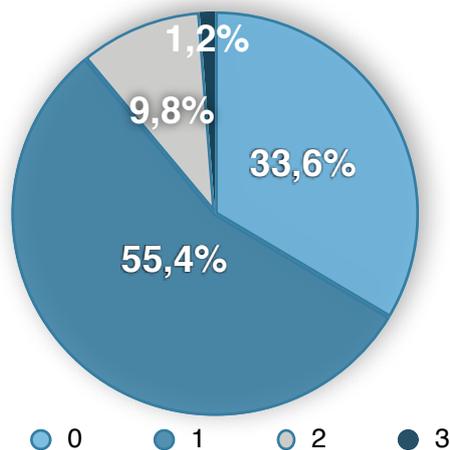
4. 1. 2. 1. ECOG

Respecto a esta variable, no hubo ningún paciente con ECOG 4, siendo el ECOG 1 el más frecuente, presente en el 55,4% de la muestra, tal como se observa en la Tabla 8 y el Gráfico 3.

Tabla 8. ECOG de los pacientes de la muestra.

ECOG	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	137	33,6%	33,6%
1	226	55,4%	89,0%
2	40	9,8%	98,8%
3	5	1,2%	100,0%
4	0	0,0%	

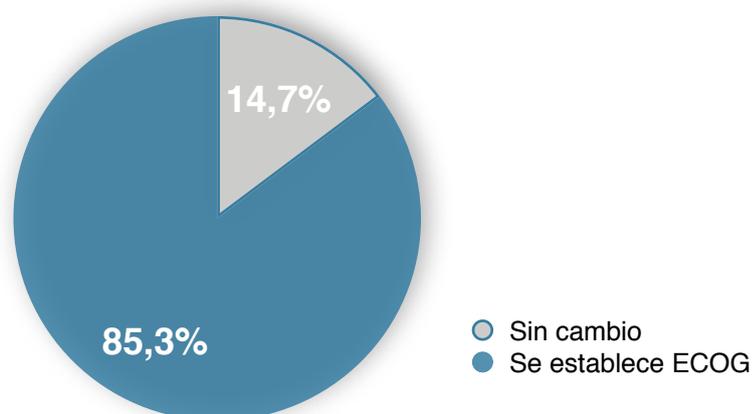
Gráfico 3. Diagrama de sectores para la variable ECOG.



4. 1. 2. 2. Cambio de ECOG

Respecto a esta variable, en el 85,3% de la muestra se determina el ECOG tras la valoración por un servicio distinto al de diagnóstico o por el comité multidisciplinar (Gráfico 4).

Gráfico 4. Diagrama de sectores para la variable cambio de ECOG.

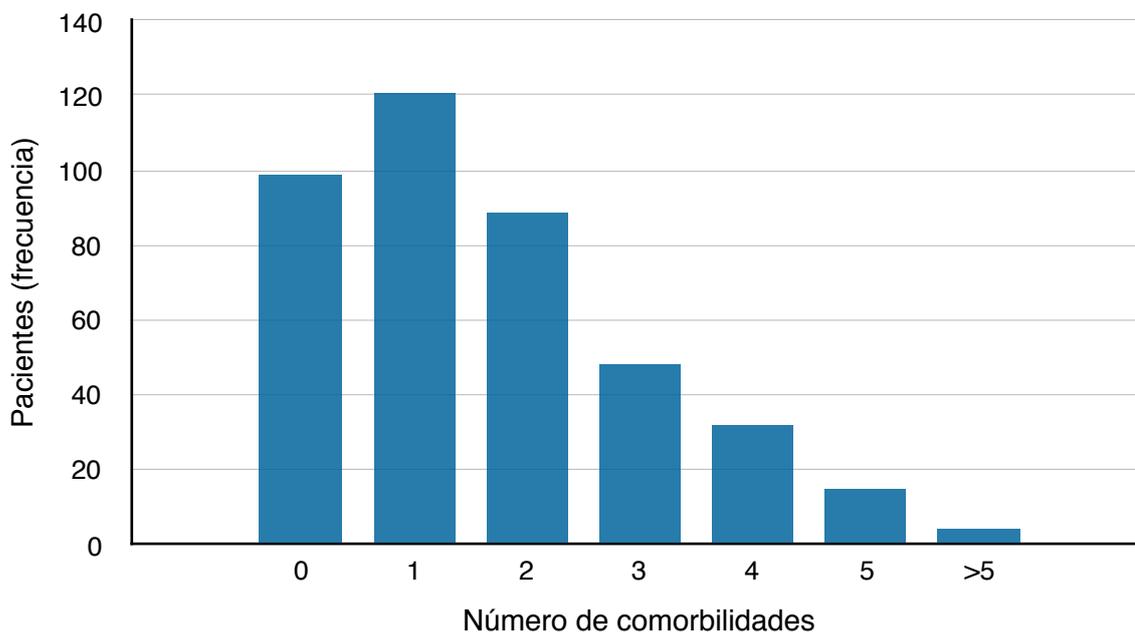


4. 1. 2. 3. Comorbilidad

En lo que respecta a la comorbilidad de los pacientes de la muestra, el número de comorbilidades por paciente se representa en la Tabla 9 y el Gráfico 5. El 29,7% de casos presenta una comorbilidad y el 75,7% al menos una comorbilidad.

Tabla 9. Número de comorbilidades de los pacientes de la muestra.

Nº comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	99	24,3%	24,3%
1	121	29,7%	54,0%
2	89	21,8%	75,8%
3	48	11,7%	87,5%
4	32	7,8%	95,3%
5	15	3,7%	99,0%
>5	4	1,0%	100,0%

Gráfico 5. Diagrama de barras para la variable número de comorbilidades.

4. 1. 2. 4. Tipo de comorbilidad

El tipo de comorbilidad más frecuente en nuestra muestra fue la HTA (37,5%), seguida de la DM (21,6%) y la dislipemia (21,8%). La Tabla 10 refleja el número de pacientes en base a la comorbilidad principal que presentan.

Tabla 10. Tipo de comorbilidad en la muestra.

Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje	Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje
HTA	153	37,5%	Hepática	26	6,4%
Dislipemia	89	21,8%	Renal	10	2,5%
DM	88	21,6%	Vascular	36	8,8%
Hiperuricemia	20	4,9%	VIH	1	0,3%
Cardiopatía	76	18,6%	Hematológica	11	2,7%
Pulmonar	68	16,7%	Otra	27	6,6%
Neoplasia previa	36	8,8%			

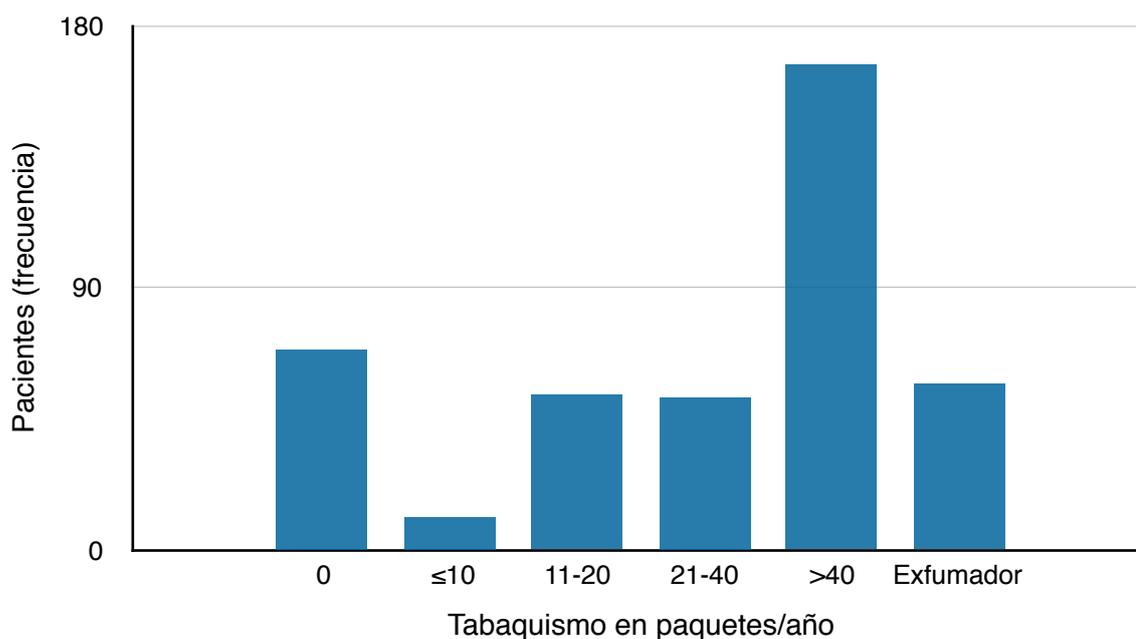
4. 1. 2. 5. Hábitos tóxicos

En los casos incluidos hemos encontrado a pacientes mayoritariamente fumadores, suponiendo un 40,7% aquellos que consumen más de 40 paquetes/año. El hábito tabáquico se representa en la Tabla 11 y el Gráfico 6.

Tabla 11. Hábito tabáquico en la muestra.

Tabaquismo (paq/año)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	69	16,9%	16,9%
≤10	11	2,7%	19,6%
11-20	53	13%	32,6%
21-40	52	12,8%	45,4%
>40	166	40,7%	86,1%
Exfumador	57	13,9%	100%

Gráfico 6. Diagrama de barras para la variable tabaquismo.

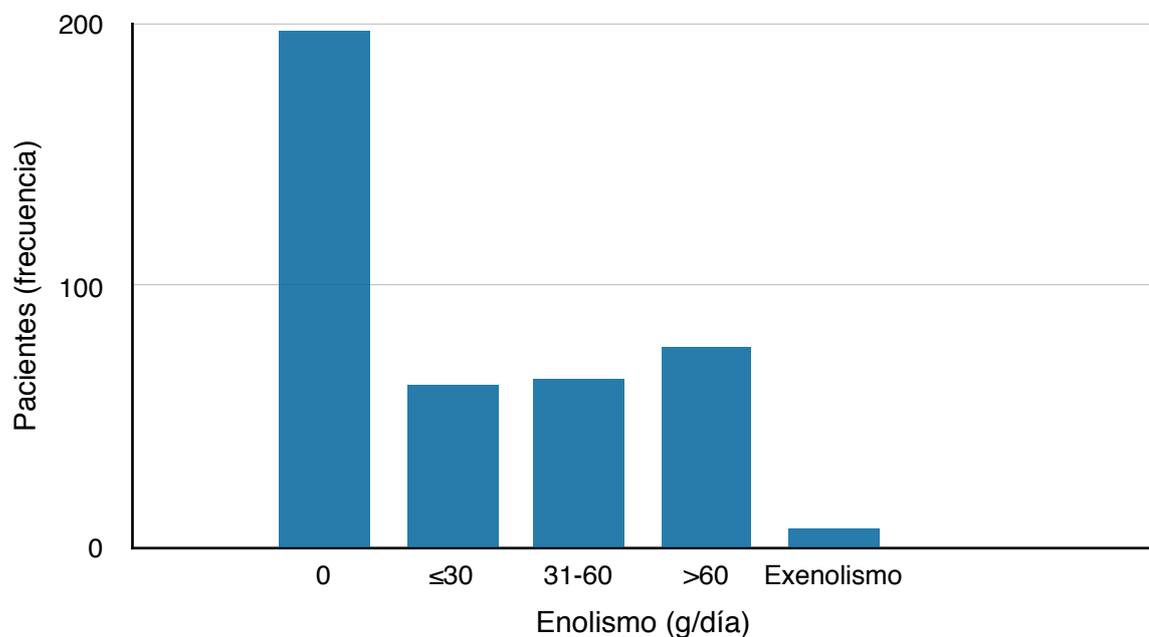


El enolismo también supone un hábito tóxico frecuente en nuestra muestra, como se puede observar en la Tabla 12 y el Gráfico 7, pero un 48,3% de los pacientes no consumen alcohol o niegan hacerlo.

Tabla 12. Hábito enólico en la muestra.

Enolismo (g/día)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	197	48,3%	48,3%
≤30	62	15,2%	63,5%
31-60	64	15,7%	79,2%
>60	77	18,9%	98,1%
Exenolismo	8	1,9%	100%

Gráfico 7. Diagrama de barras para la variable enolismo.



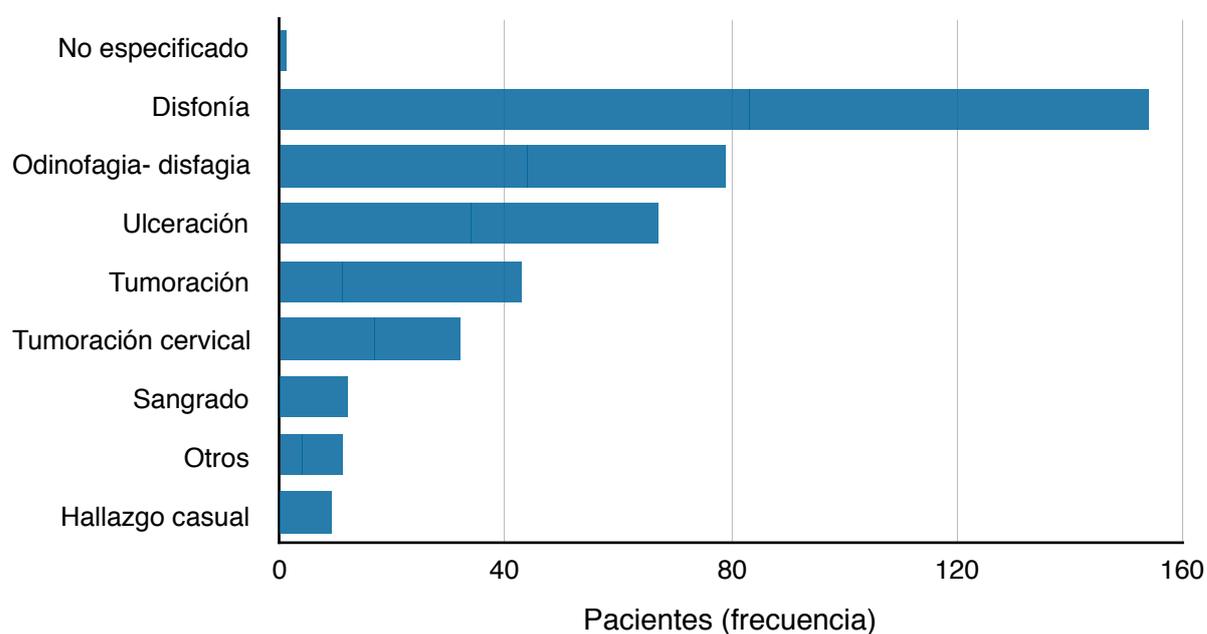
4. 1. 2. 6. Síntoma al diagnóstico

El principal síntoma al diagnóstico es la disfonía, suponiendo el 37,75% de los casos. Los síntomas más frecuentes como motivo de consulta inicial se reflejan en la Tabla 13 y el Gráfico 8.

Tabla 13. Síntoma al diagnóstico.

Síntoma al diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
No especificado	1	0,25%
Disfonía	154	37,75%
Odinofagia- disfagia	79	19,36%
Ulceración	67	16,42%
Tumoración	43	10,54%
Tumoración cervical	32	7,84%
Sangrado	12	2,94%
Otros	11	2,67%
Hallazgo casual	9	2,21%
Total	408	100,0%

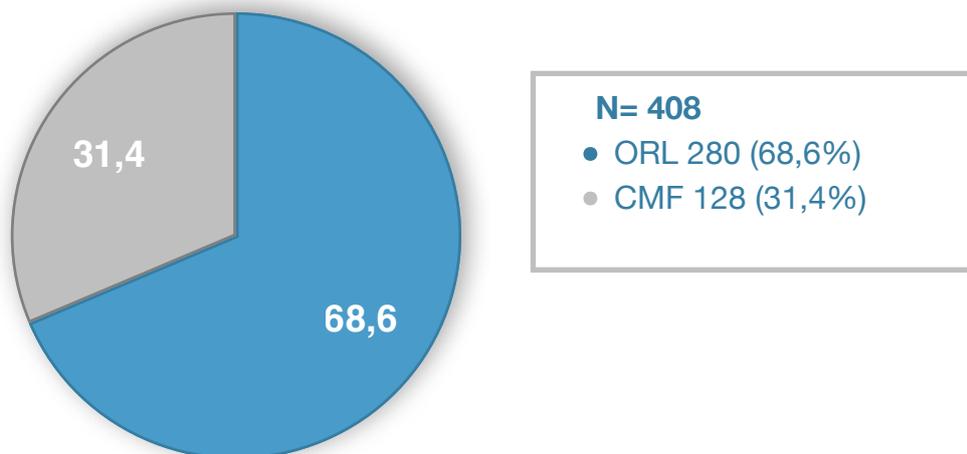
Gráfico 8. Diagrama de barras para la variable síntoma al diagnóstico.



4. 1. 2. 7. Servicio de diagnóstico

El servicio de ORL es el principal responsable del diagnóstico inicial (68,6%) tal como se representa en el Gráfico 9.

Gráfico 9. Diagrama de sectores para la variable servicio de diagnóstico.



4. 1. 2. 8. Año de diagnóstico

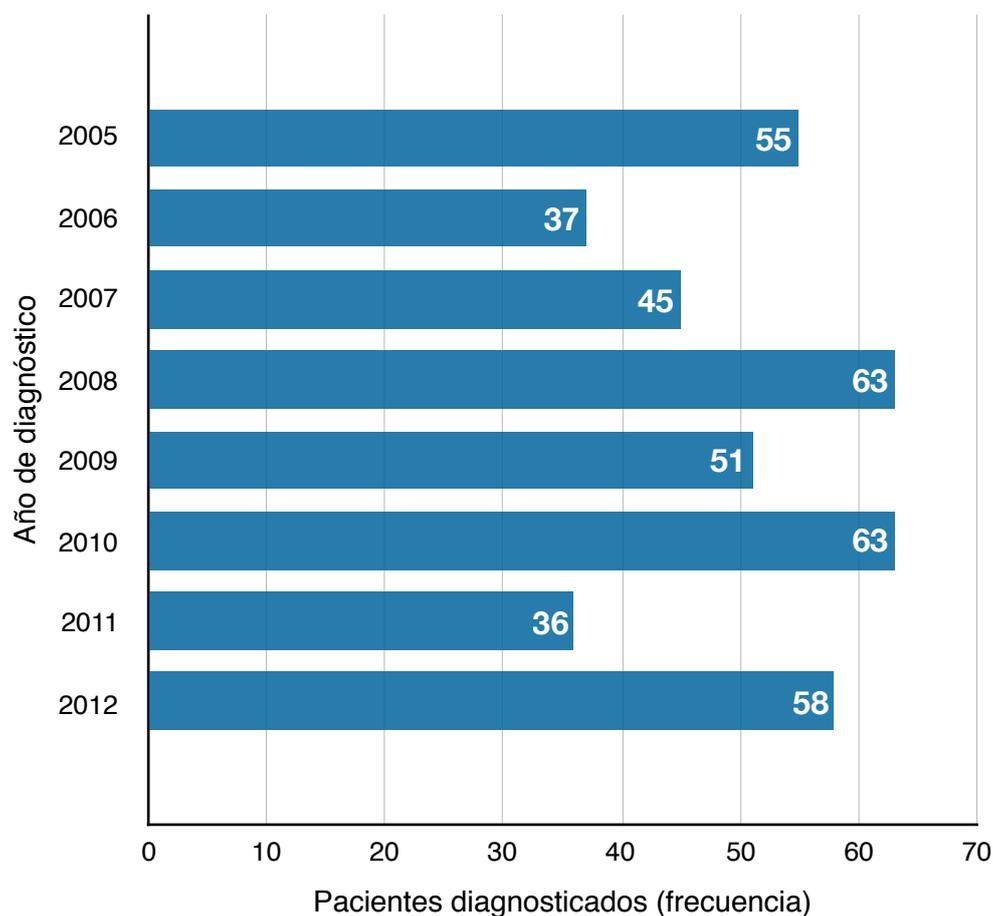
El primer año de diagnóstico en casos incluidos es 2005 y el último 2012.

La media de casos diagnosticados por año fue de 51 (DE 10,06), con un mínimo de 36 y un máximo de 63 (Tabla 14 y Gráfico 10).

Tabla 14. Estadístico descriptivo de variable casos diagnosticados por año.

Casos/año	Media	Mediana	DE	IC 95%	Mínimo	Máximo
N= 408 Nmiss= 0	51	53	10,06	50,02-51,98	36	63

Gráfico 10. Diagrama de barras con número de casos diagnosticados por año.



4. 1. 2. 9. Localización del tumor primario

En esta variable se ha especificado la localización del tumor primario al diagnóstico, siendo la glotis con un 32,1% y la cavidad oral con un 21,6% las más frecuentes. El 1% de casos se trataba de dos CECC simultáneos.

La Tabla 15 muestra las frecuencias absolutas y porcentajes para cada localización del primario al diagnóstico.

Tabla 15. Localización del tumor primario en la muestra.

Localización	Frecuencia	Porcentaje
Labio	20	4,9%
Cavidad oral	88	21,6%
Nasofaringe	12	2,9%
Orofaringe	51	12,5%
Hipofaringe	15	3,7%
Supraglotis	69	16,9%
Glottis	131	32,1%
Primario desconocido	14	3,4%
2 CECC simultáneos	4	1%
Otra	4	1%

4. 1. 2. 10. Grado de diferenciación

Como se muestra en el Gráfico 11, en un 42,4%, se trataba de tumores moderadamente diferenciados. En la Tabla 16 se observa la distribución de frecuencias para esta variable.

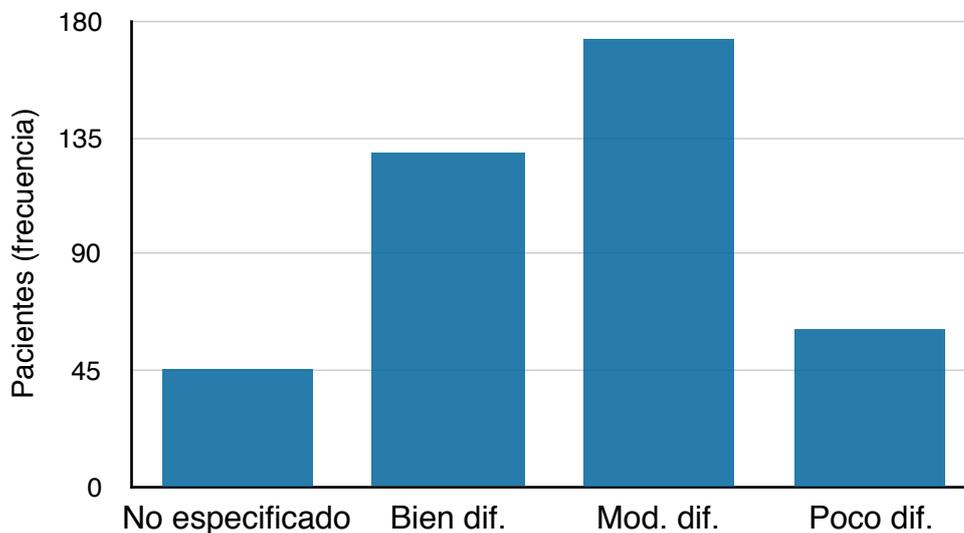
Gráfico 11. Diagrama de barras para la variable grado de diferenciación.

Tabla 16. Grado de diferenciación tumoral.

Grado diferenciación	Frecuencia	Porcentaje
No especificado	45	11%
Bien diferenciado	129	31,6%
Moderadamente diferenciado	173	42,4%
Poco diferenciado	61	15%
Indiferenciado	0	0,0%

4. 1. 2. 11. Estadio al diagnóstico

Se han incluido pacientes con tumores desde estadio 0 hasta estadio IVC, siendo el IVA el más frecuente (31,6%) al diagnóstico. El representado en el Gráfico 12, corresponde al estadio definitivo tras completar estudio y en su caso tras valoración por CMD. En la Tabla 17 se han registrado las frecuencias y porcentajes cada estadio.

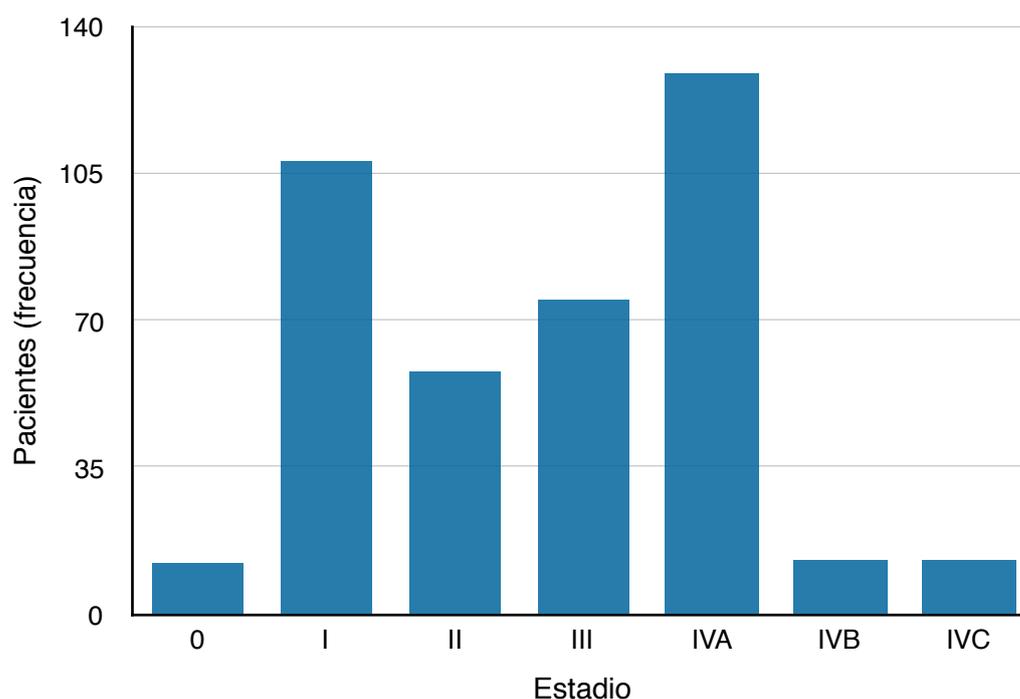
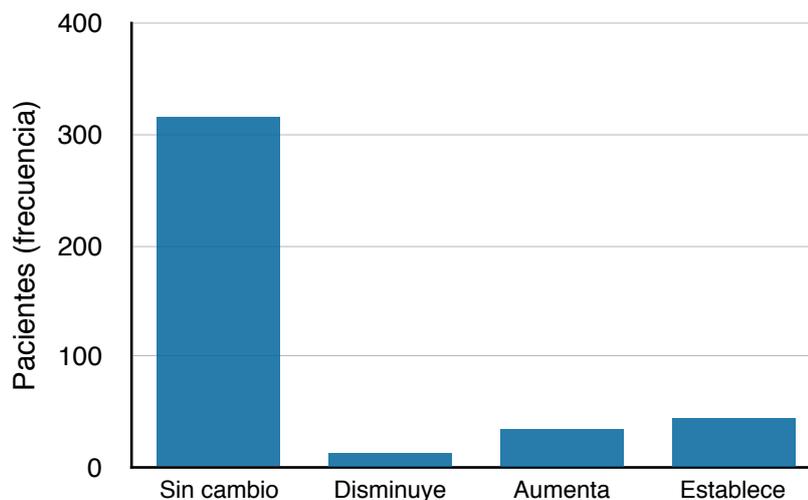
Gráfico 12. Diagrama de barras para la variable estadio.

Tabla 17. Estadio al diagnóstico.

Estadio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	12	2,9%	2,9%
I	108	26,5%	29,4%
II	58	14,2%	43,6%
III	75	18,4%	62%
IVA	129	31,6%	93,6%
IVB	13	3,2%	96,8%
IVC	13	3,2%	100%

4. 1. 2. 12. Cambio de estadio

En el 77,2% de los pacientes no hubo cambios en el estadio, en el 10,8% se estableció el estadio tras la valoración por un servicio distinto al de diagnóstico o por el comité multidisciplinar , en el 8,6% se aumentó el estadio y en el 3,4% de los casos se disminuyó (Gráfico 13).

Gráfico 13. Diagrama de barras para la variable cambio de estadio.

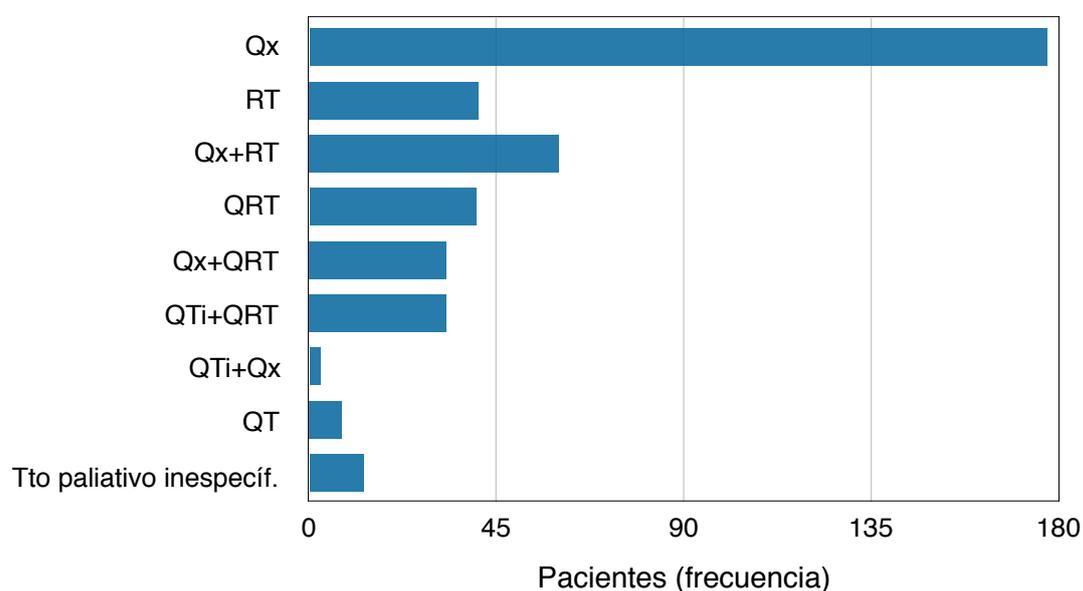
4. 1. 2. 13. Tratamiento definitivo.

En esta variable se han registrado las distintas opciones terapéuticas que se plantean tras el diagnóstico de CECC. El tratamiento quirúrgico fue el más frecuente pues se realizó en el 43,4% de los casos de nuestra muestra (Tabla 18, Gráfico 14).

Tabla 18. Tratamiento definitivo en la muestra.

Tratamiento definitivo	Frecuencia	Porcentaje
Qx	177	43,4%
RT	41	10%
Qx + RT	60	14,7%
QRT	40	9,8%
Qx + QRT	33	8,1%
QTi + QRT	33	8,1%
QTi + Qx	3	0,7%
QT	8	2%
Tratamiento paliativo inespecífico	13	3,2%
No especificado	0	0%

Gráfico 14. Diagrama de barras para la variable tratamiento definitivo.



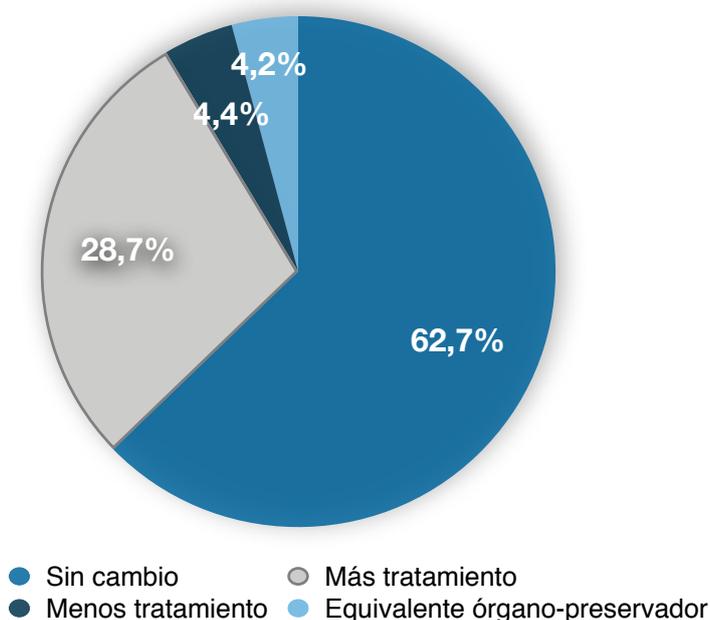
4. 1. 2. 14. Cambio de tratamiento

En el 62,7% de los casos no hubo cambios en el tratamiento decidido, el 28,7% de los pacientes precisaron más tratamiento del inicialmente indicado por el servicio de diagnóstico, en el 4,4% de la muestra se administró menos tratamiento del planteado y en el 4,2%, tras la valoración por un servicio distinto al de diagnóstico o por el comité multidisciplinar, se optó por un tratamiento equivalente al inicialmente previsto con intención de preservación de órgano (Tabla 19, Gráfico 15).

Tabla 19. Frecuencias absolutas y porcentajes para la variable cambio de tratamiento.

Cambio de tto.	Frecuencia	Porcentaje
Sin cambio	256	62,7%
Más tratamiento	117	28,7%
Menos tratamiento	18	4,4%
Equivalente órgano-preservador	17	4,2%

Gráfico 15. Diagrama de sectores para la variable cambio de tratamiento.



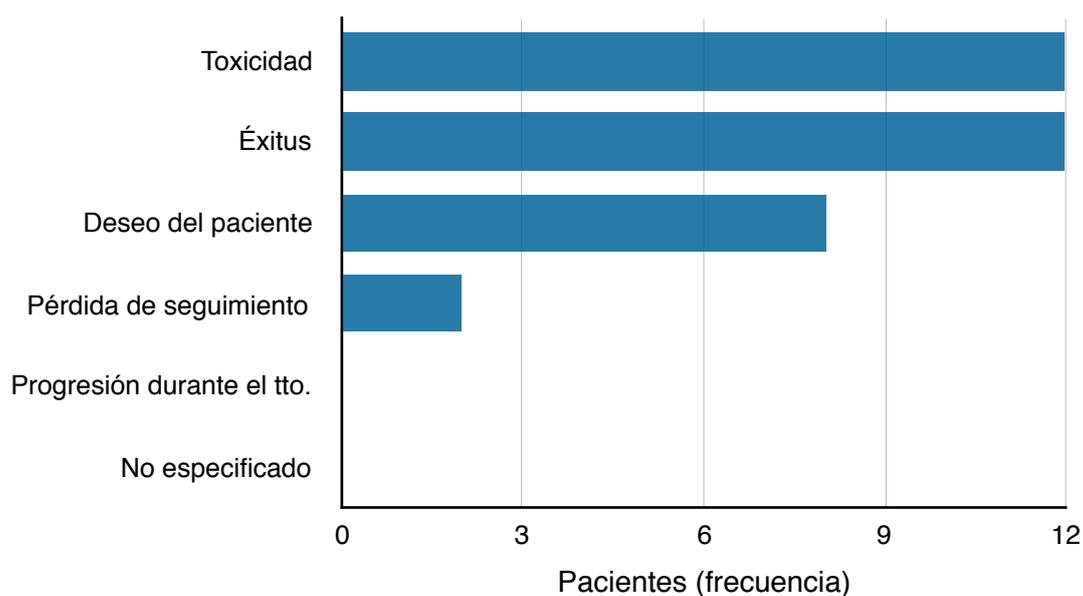
4. 1. 2. 15. Cumplimiento terapéutico

El 91,7% (374 pacientes) completaron el tratamiento indicado, mientras que el incumplimiento terapéutico se registró en un 8,3% de la muestra (34 casos). Las principales causas de este incumplimiento, destacando el éxitus del paciente y la toxicidad del mismo, se representan en la Tabla 20 y el Gráfico 16.

Tabla 20. Distribución de causas de incumplimiento terapéutico en la muestra.

Causa incumplimiento tto.	Frecuencia	Porcentaje
Toxicidad	12	35,3%
Éxitus	12	35,3%
Deseo del paciente	8	23,5%
Pérdida de seguimiento	2	5,9%
Progresión durante el tto.	0	0
No especificado	0	0

Gráfico 16. Causas de incumplimiento terapéutico.



4. 1. 2. 16. Características de la quimioterapia

En nuestros pacientes se administró QT de inducción en un 9,3% de los casos (38 pacientes), QT concomitante en el 22,1% (90 pacientes) y QT paliativa en el 7,6% (31 pacientes). En la Tabla 21 se observa la frecuencia de los principales esquemas utilizados en función de la intención de la misma.

Tabla 21. Esquema de QT utilizado en función de la intención del tratamiento.

QT inducción	N= 38
TPF	15 (39,5%)
PF	23 (60,5%)
Otro	0 (0%)
QT concomitante	N= 90
Cisplatino	69 (76,7%)
Cetuximab	12 (13,3%)
Otro	9 (10%)
QT paliativa	N= 31
PF	5 (16,1%)
Platino-cetuximab	3 (9,7%)
Taxano-cetuximab	1 (3,2%)
Otro	22 (71%)

4. 1. 2. 17. Seguimiento

La media de seguimiento en los pacientes de la muestra fue de 41 meses (DE 31), con un máximo de 122 meses de seguimiento (Tabla 22).

Tabla 22. Estadístico descriptivo de los meses de seguimiento en la muestra.

Meses seg.	Media	Mediana	DE	IC 95%	Mínimo	Máximo
N= 408 Nmiss= 0	41	37	31	38 - 44	0	122

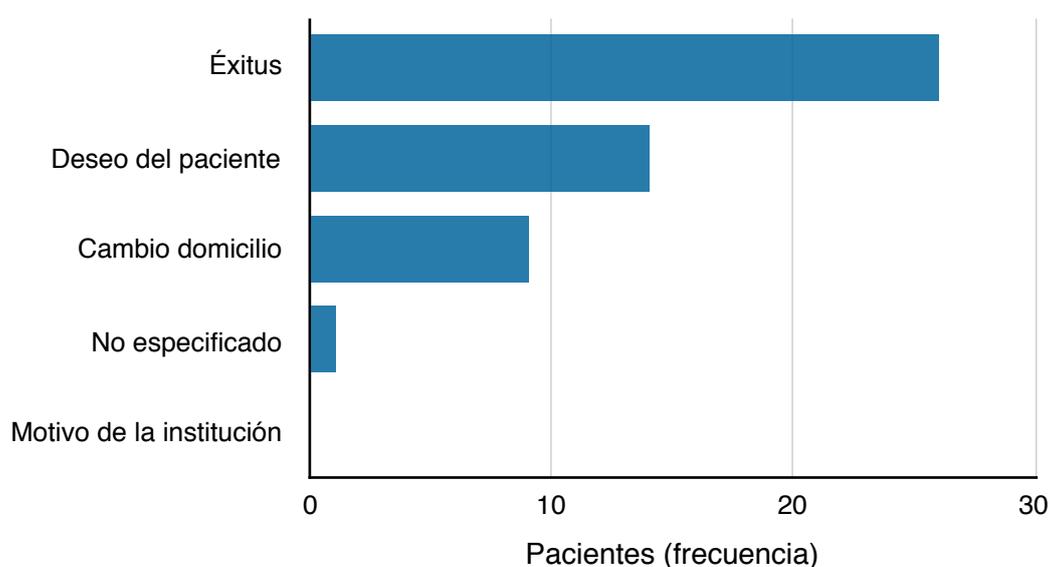
Se observó que el 87,7% de los pacientes (358 casos) continuaron un adecuado seguimiento tras completar el tratamiento inicial. En el 12,3% restante, la discontinuación del seguimiento tuvo como principales causas el éxitus o el deseo de paciente de no acudir a consultas (Tabla 23, Gráfico 17).

En un 64% de los pacientes que continuaron el seguimiento, éste se realizó durante al menos 2 años.

Tabla 23. Causas de no seguimiento en la muestra.

Causa no seguimiento	Frecuencia	Porcentaje
Deseo del paciente	14	28
Cambio domicilio	9	18
Éxitus	26	52
Motivo de la institución	0	0
No especificado	1	2

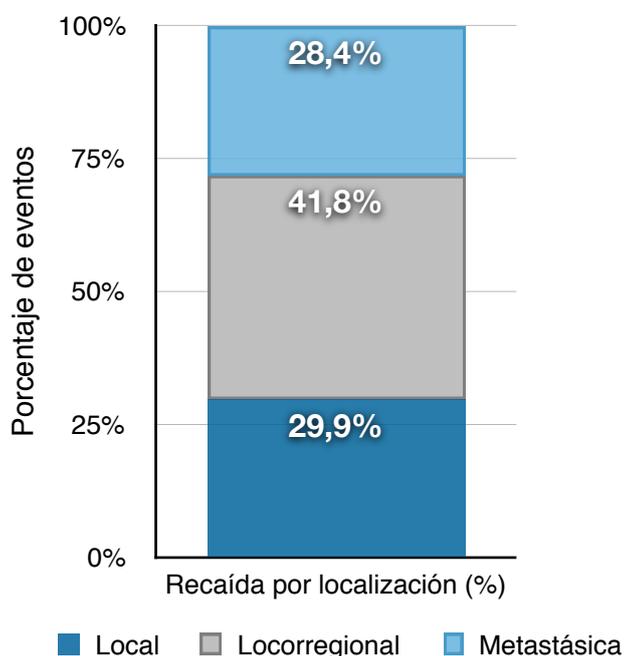
Gráfico 17. Diagrama de barras para la variable causa de no seguimiento.



4. 1. 2. 18. Recidiva tumoral e Intervalo libre de enfermedad (ILE).

En nuestra muestra hubo 67 eventos (16,4%) en relación con recaídas de la enfermedad, siendo las más frecuentes a nivel locorregional (28 casos) seguida por las locales (20 casos) y las metastásicas (19 casos), conforme puede observarse en el Gráfico 18.

Gráfico 18. Diagrama de barras apiladas con los porcentajes para la variable tipo de recidiva.



La media de ILE fue de 19,5 meses (DE 16,7), con un mínimo de 2 meses y un máximo de 80 meses desde el tratamiento del tumor inicial hasta la recidiva (Tabla 24). En la Tabla 25 se muestra el ILE en función de la localización.

Tabla 24. Estadístico descriptivo del ILE en la muestra.

ILE	Media	Mediana	DE	IC 95%	Mínimo	Máximo
N= 67	19,5	15	16,7	15,5 - 23,5	2	80

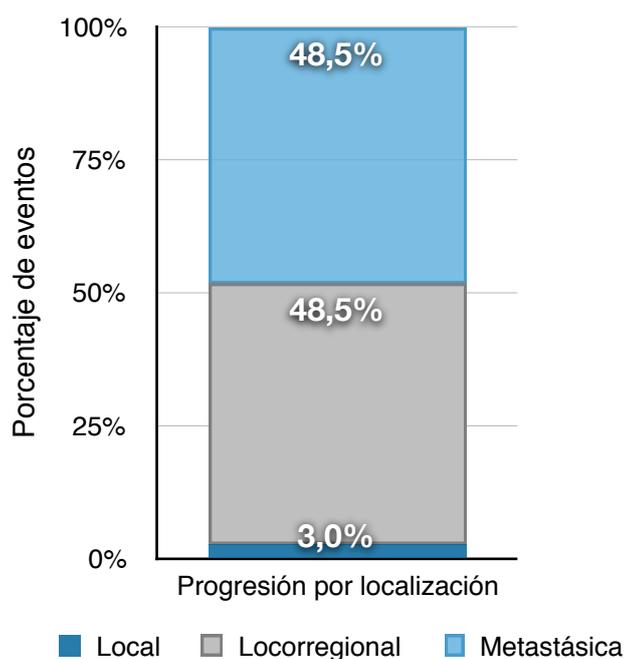
Tabla 25. Estadístico descriptivo del ILE por localización de recidiva.

ILE	Media	Mediana	DE	IC 95%	Mínimo	Máximo
Local N=20	20,4	16,5	14,6	13,6 - 27,2	2	59
Locorregional N=28	23,1	17	20,6	15,1 - 31,1	3	80
Metastásica N=19	13,5	9	9,7	8,8 - 18,1	2	37

4. 1. 2. 19. Progresión tumoral e Intervalo libre de progresión (ILP)

Se constataron 33 eventos (8,1%) relacionados con progresión de enfermedad, siendo las más frecuentes a nivel locorregional (16 casos) y las metastásicas (16 casos) presentándose la progresión local en sólo 1 caso de la muestra (Gráfico 19).

Gráfico 19. Diagrama de barras apiladas con los porcentajes para cada tipo de progresión.



La media de ILP observado fue de 12,9 meses (DE 11,1), con un mínimo de 1 mes y un máximo de 51 meses transcurridos desde el tratamiento inicial del tumor hasta la progresión (Tabla 26). En la Tabla 27 se muestra el ILP en función de la localización.

Tabla 26. Estadístico descriptivo del ILP en la muestra.

ILP	Media	Mediana	DE	IC 95%	Mínimo	Máximo
N= 32 N miss= 1	12,9	9,5	11,1	9,1 - 16,7	1	51

Tabla 27. Estadístico descriptivo del ILP por localización de recidiva.

ILP	Media	Mediana	DE	IC 95%	Mínimo	Máximo
Local N=1	17	NA	NA	NA	NA	NA
Locorregional N=16	15,5	10	14,3	7,9 - 23,1	1	51
Metastásica N=15 N miss= 1	9,8	9	5,3	6,9 - 12,6	3	23

4. 1. 2. 20. Segundos tumores

En nuestra muestra se registró el desarrollo de segundos tumores en 51 casos (12,5%) durante el seguimiento de los pacientes. Como muestra el Gráfico 20, los más frecuentes fueron los de aparición metacrónica (36 casos), respecto a los simultáneos (8 casos) y los sincrónicos (7 pacientes). La Tabla 28 muestra la localización de los segundos tumores primarios, siendo el más frecuente el pulmonar (52,9%).

Gráfico 20. Diagrama de sectores con los porcentajes para la variable segundos tumores.

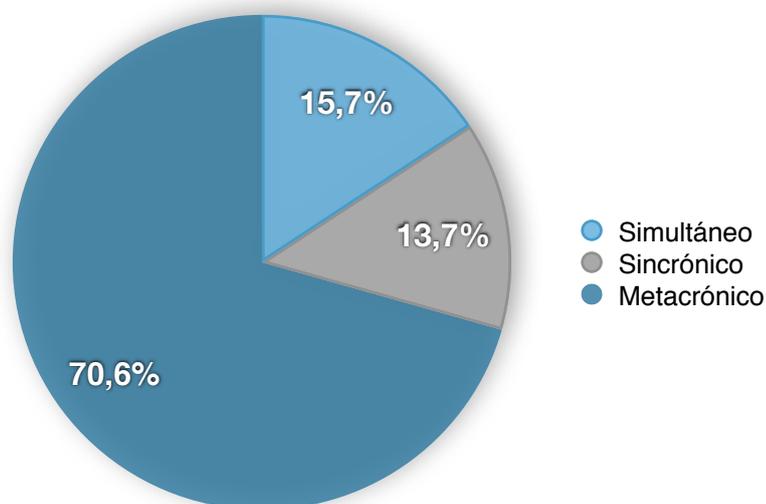


Tabla 28. Segundos tumores primarios en pacientes con CECC.

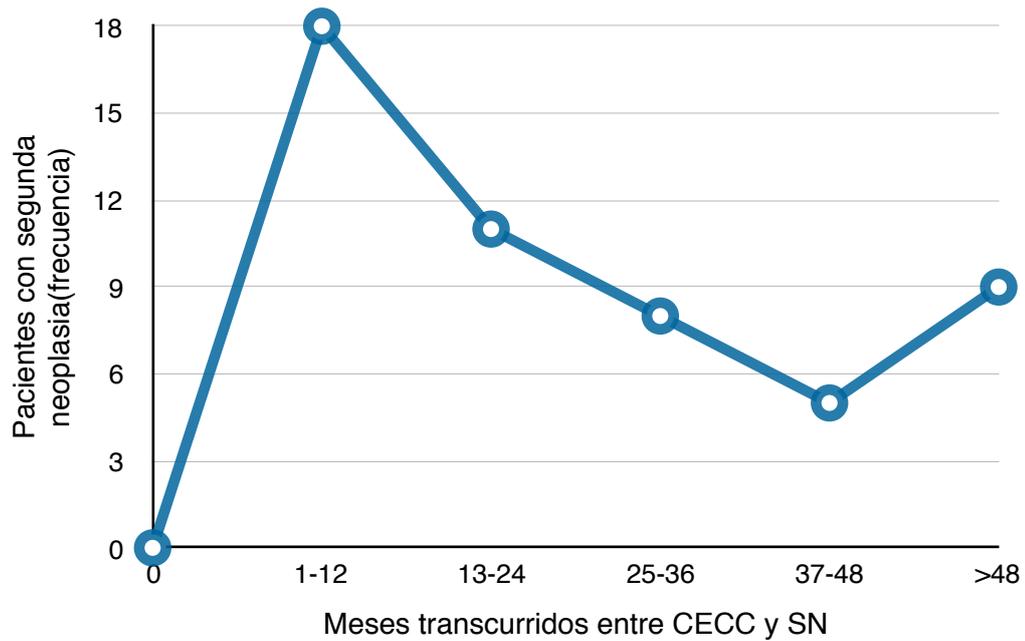
Localización de la segunda neoplasia	N (%)
CECC	8 (15,7%)
Pulmón	27 (52,9%)
Microcítico	4
Indiferenciado/ no especific.	4
Adenocarcinoma	6
Epidermoide	13
Vejiga (urotelial)	4 (7,8%)
Próstata (adenocarcinoma)	2 (3,9%)
Esófago (epidermoide y adenocarcinoma)	2 (3,9%)
Hepatocarcinoma	2 (3,9%)
Mama	2 (3,9%)
Cutáneo (espinocelular)	1 (2%)
Cérvix (escamoso)	1 (2%)
Linfoma (LNH)	1 (2%)
Carcinomatosis peritoneal primario descon.	1 (2%)
Total	51 (100%)

Se ha constatado que en nuestra muestra el 56,9% de los segundos tumores se diagnostican en los dos primeros años de seguimiento (Tabla 29, Gráfico 21).

Tabla 29. Frecuencia de segundas neoplasia según tiempo desde diagnóstico de CECC.

Tiempo entre CECC y SN (meses)	Frecuencia absoluta	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0-12	18	35,3%	35,3%
13-24	11	21,6%	56,9%
25-36	8	15,7%	72,6%
37-48	5	9,8%	82,4%
>48	9	17,6%	100,0%

Gráfico 21. Tiempo al diagnóstico de segundos tumores.



La media en el tiempo al diagnóstico del segundo primario fue de 24,2 meses (DE 22,7), con un máximo de 77 meses transcurridos desde el diagnóstico del CECC hasta el diagnóstico del segundo primario (Tabla 30).

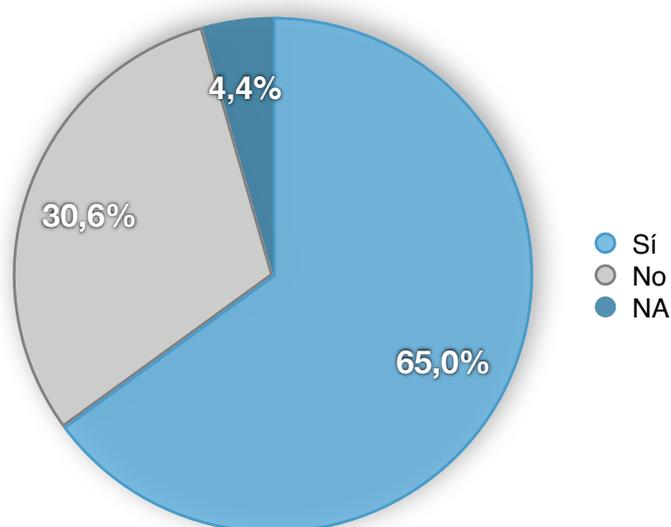
Tabla 30. Estadístico descriptivo del IL de SN en la muestra.

IL de SN	Media	Mediana	DE	IC 95%	Mínimo	Máximo
N= 51 N miss= 0	24,2	18	22,7	18 - 30,4	0	77

4. 1. 2. 21. Supervivencia a 2 años

Desde el diagnóstico de CECC hasta los primeros 24 meses de seguimiento, se registraron los éxitus en nuestros pacientes. Durante ese período de seguimiento se produjeron 125 fallecimientos en la muestra (30,6%). En 18 pacientes (4,4%) no constaba en su historia la fecha de éxitus (NA) aunque fueron válidos para el análisis 8 de ellos y 265 seguían vivos (65 %) después de este período de tiempo, tal como se muestra en el Gráfico 22.

Gráfico 22. Datos de supervivencia a 2 años.



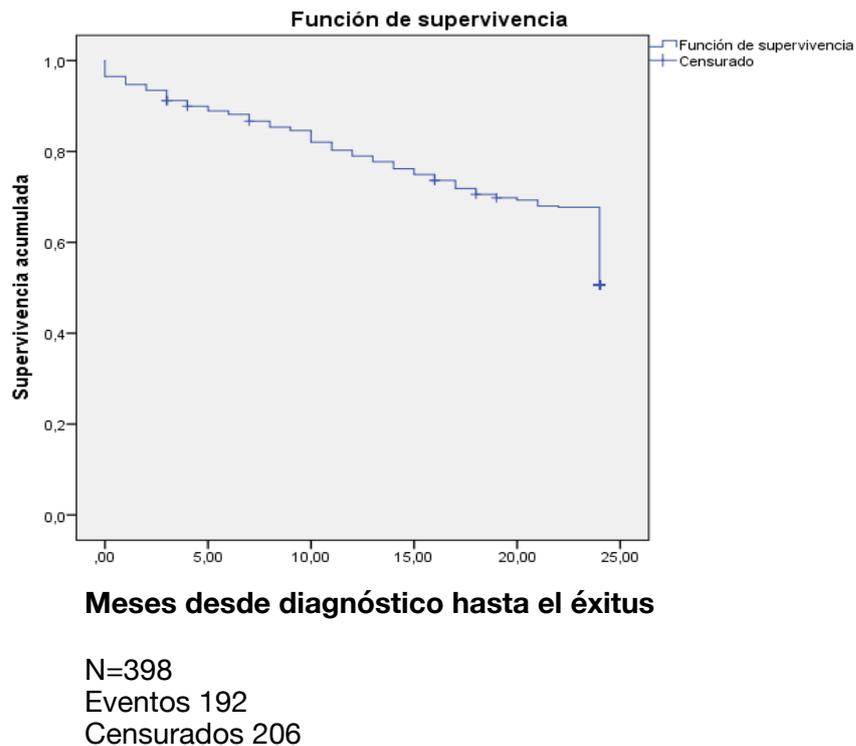
La media de supervivencia de los pacientes que fallecieron en los 2 primeros años, fue de 9,5 meses (DE 6,7; IC 95% 8,5-10,8), con un mínimo de 0 meses y un máximo de 24 meses.

Realizando el estudio de supervivencia global a 2 años considerando la totalidad de los pacientes en esos primeros 24 meses, obtenemos la curva de Kaplan Meier (Gráfico 23). La media de supervivencia global a 2 años es de 19,3 meses (DE 7,9) con un mínimo de 0 y un máximo de 24 meses (Tabla 31).

Tabla 31. Estadístico descriptivo de SG a 2 años.

SG a 2 años (meses)	Media	DE	IC 95%	Mínimo	Máximo
N= 398 Nmiss= 10	19,3	7,9	18,5 - 20,1	0	24

Gráfico 23. Curva de Kaplan Meier con supervivencia global a 2 años.

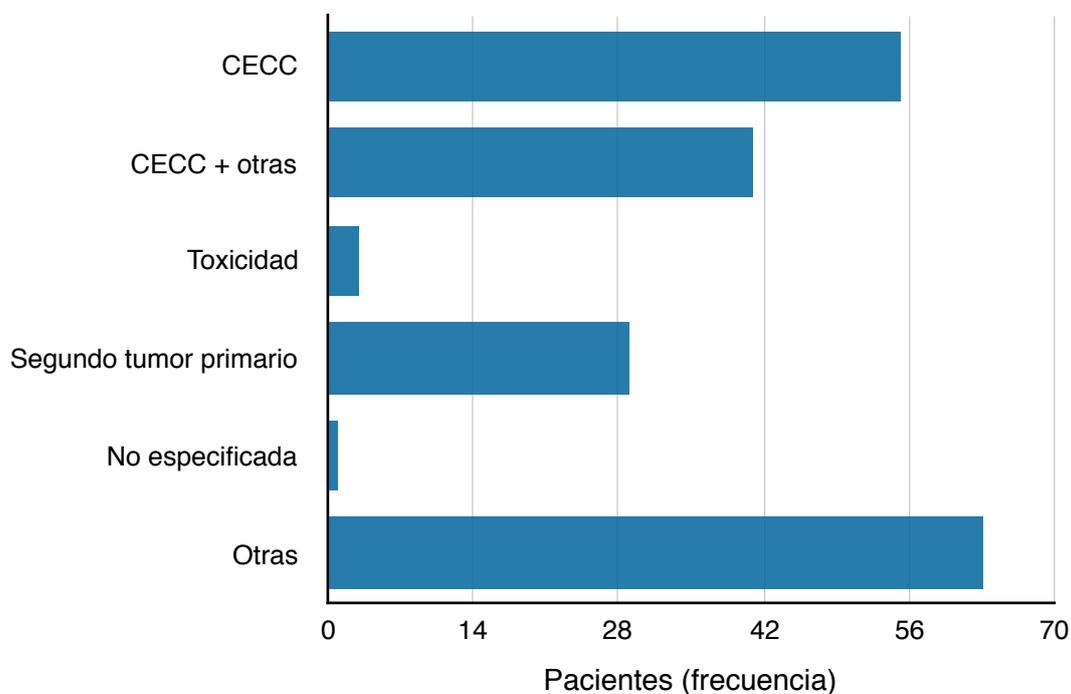


Finalizado el estudio se habían producido 192 éxitos, registrándose 63 casos (32,8%) secundarios a infecciones o comorbilidad del paciente. Ésta y el resto de causas figuran en la Tabla 32 (Gráfico 24).

Tabla 32. Causas de éxitos en la muestra.

Causa éxitos	Frecuencia	Porcentaje
No especificada	1	0,5%
Tumor (CECC)	55	28,7%
Tratamiento (toxicidad o postQx)	3	1,6%
Otras causas (comorb., infecc.,...)	63	32,8%
Tumor (CECC) + otras causas	41	21,4%
Segundo primario	29	15,1%

Gráfico 24. Diagrama de barras con causas de exitus en la muestra.



4. 2. Análisis comparativo de las características demográficas y clínico-epidemiológicas de ambas cohortes.

En este apartado exponemos los resultados de las distintas variables en ambas cohortes. Nos referiremos a la primera cohorte (Cohorte 1) como aquella que incluye pacientes diagnosticados entre 2005- 2008, es decir aquellos que se han tratado sin comité multidisciplinar. La segunda cohorte (Cohorte 2) serán los pacientes restantes, aquellos que con diagnóstico entre 2009 y 2012 han completado el diagnóstico, tratamiento y seguimiento con la valoración del comité multidisciplinar.

4. 2. 1. Características demográficas de ambas cohortes.

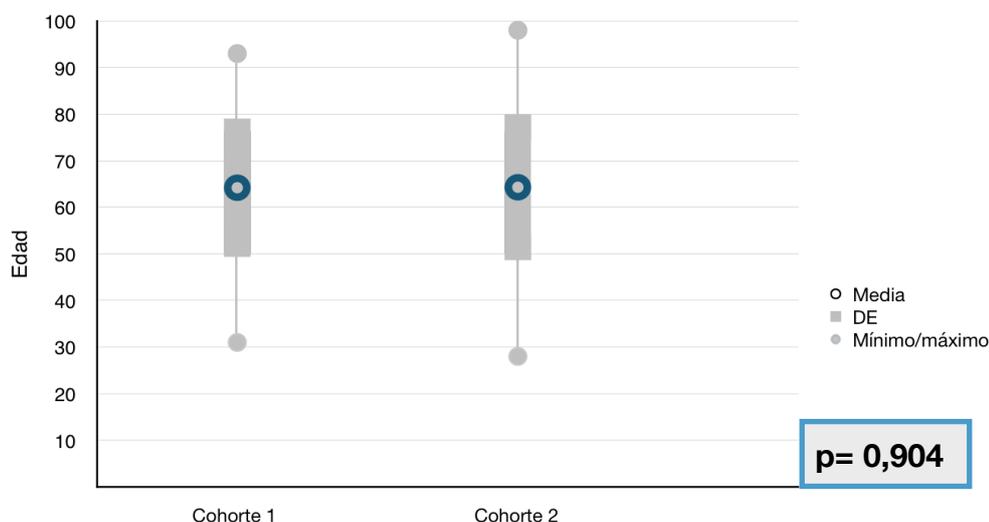
4. 2. 1. 1. Edad

Respecto al análisis de la edad en ambas cohortes, la Tabla 33 muestra el estadístico para esta variable. Se ha realizado la Prueba de Kolmogorov-Smirnov comprobando que esta variable cuantitativa sigue una distribución normal. Asumiendo varianzas iguales y mediante la prueba t para la igualdad de medias, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre cohortes ($p= 0,904$). (Gráfico 25)

Tabla 33. Estadísticos para edad en ambas cohortes.

Edad	Media	Mediana	DE	IC 95%	Mínimo	Máximo
Cohorte 1 N= 200	64,2	65	11,2	62,3 - 65,8	31	93
Cohorte 2 N= 208	64,3	64	12,8	62,6 - 66,0	28	98

Test	Varianzas	p valor
Prueba t para igualdad de medias	Iguales	0,904

Gráfico 25. Edad en ambas cohortes.**4. 2. 1. 2. Género**

Como se puede observar en la Tabla 34 la mayor parte de los casos en ambas cohortes se diagnostican en hombres. Interpretando la prueba exacta de Fisher no hay diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes para esta variable ($p= 0,151$).

Tabla 34. Género en ambas cohortes.

Cohorte	Género	Frecuencia	Porcentaje
Cohorte 1 N= 200	Hombre	171	85,5%
	Mujer	29	14,5%
Cohorte 2 N= 208	Hombre	166	79,8%
	Mujer	42	20,2%

Test	p valor
Prueba exacta de Fisher	0,151

4. 2. 2. Características clínico-epidemiológicas de las cohortes

4. 2. 2. 1. ECOG

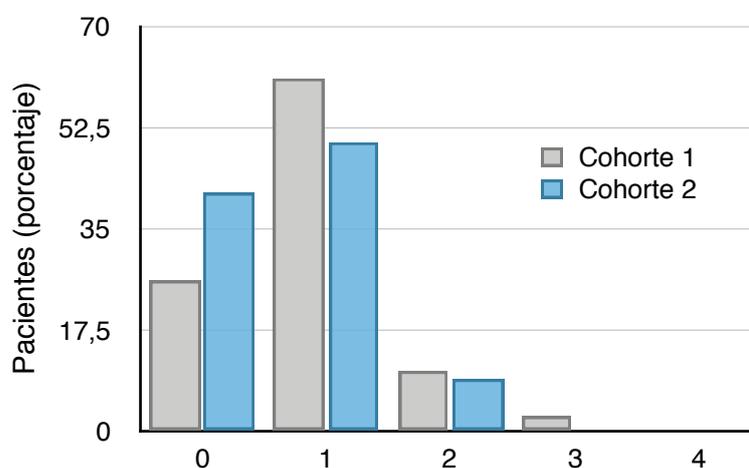
La mayor parte de los pacientes en ambas cohortes, presentaba ECOG 1 en el momento del diagnóstico. En la cohorte 2 hubo un 40,9% de pacientes con ECOG 0 frente al 26% de la cohorte 1, mientras que para el ECOG 3 no hubo casos en la cohorte 2 y se registraron 3 pacientes en la cohorte 1 (Gráfico 26). Esta diferencia en la distribución del ECOG entre ambas cohortes sí es estadísticamente significativa ($p= 0,002$) como se puede observar en la Tabla 35.

Tabla 35. ECOG de los pacientes de ambas cohortes.

ECOG	Cohorte 1 (N, %)		Cohorte 2 (N, %)	
0	52	26,0%	85	40,9%
1	122	61,0%	104	50,0%
2	21	10,5%	19	9,1%
3	5	2,5%	0	0,0%
4	0	0,0%	0	0,0%

Test	gl	p valor
Chi cuadrado	3	0,002

Gráfico 26. Diagrama de barras para la variable ECOG en ambas cohortes



4. 2. 2. 2. Cambio de ECOG

Respecto a esta variable, destaca de forma significativa que en la cohorte 1 en el 100% de los pacientes se determina el ECOG tras la valoración por un servicio distinto al de diagnóstico. En la cohorte 2 es el comité multidisciplinar el que establece el ECOG en el 71,2% de los casos. Los datos para esta variable se muestran en 2 categorías e interpretando la prueba exacta de Fisher encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes ($p < 0,001$), como puede verse en la Tabla 36.

Tabla 36. Cambio de ECOG en ambas cohortes.

Cohorte	Cambio ECOG	Frecuencia	Porcentaje
Cohorte 1 N= 200	Sin cambio	0	0,0%
	Se establece	200	100,0%
Cohorte 2 N= 208	Sin cambio	60	28,8%
	Se establece	148	71,2%

Test	p valor
Prueba exacta de Fisher	< 0,001

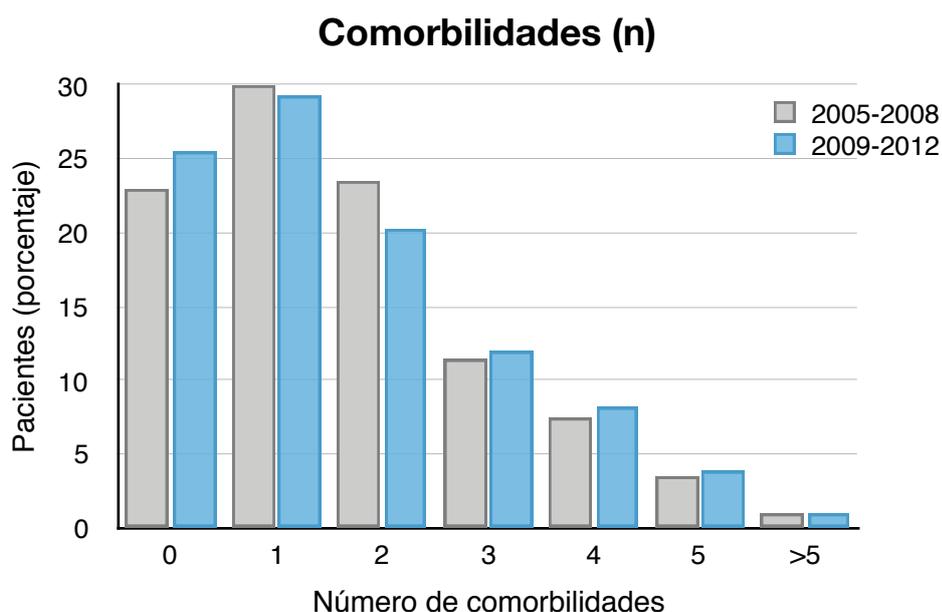
4. 2. 2. 3. Comorbilidad

Aplicamos la Prueba de Kolmogorov-Smirnov para valorar si ésta variable cuantitativa tiene una distribución normal. La Tabla 37 muestra que la media de comorbilidades por paciente en la cohorte 1 es de 1,66 (DE 1,43) y en la cohorte 2 es 1,64 (DE 1,48), con un mínimo de 0 y máximo de 7. Mediante prueba U de Mann-Withney para muestras independientes no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,782$) por lo que mantenemos la hipótesis nula de que la distribución de comorbilidades es la misma entre categorías en las cohortes. En el Gráfico 27 se muestra el diagrama de barras con la distribución de comorbilidad en ambas cohortes.

Tabla 37. Número de comorbilidades.

Nº comorbilidades	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo
Cohorte 1 N= 200	1,66	1	1,43	0	7
Cohorte 2 N= 208	1,64	1	1,48	0	7

Test	Muestras	p valor
U de Mann-Withney	Independientes	0,782

Gráfico 27. Diagrama de barras para la variable número de comorbilidades en cohortes.

4. 2. 2. 4. Tipo de comorbilidad

En lo que respecta a la comorbilidad de los pacientes, se reagruparon las relacionadas con factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, dislipemia), las de origen hepatorrenal y las cardiovasculares. Las segundas neoplasias como comorbilidad hacen referencia a tumores diagnosticados antes del CECC. La Tabla 38 muestra las frecuencias, sin que se hayan observado diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes ($p= 0,144$).

Tabla 38. Tipo de comorbilidad en la muestra.

Tipo comorbilidad	Cohorte 1 N (%)	Cohorte 2 N (%)
Ninguna	46 (46,5)	53 (46,9)
FR cardiovascular	25 (25,3)	31 (27,4)
Pulmonar	6 (6,1)	6 (5,3)
Cardiovascular	5 (5,1)	7 (6,2)
Hepática y renal	4 (4)	1 (0,9)
Segunda neoplasia	10 (10,1)	4 (3,5)
Resto	3 (3)	11 (9,7)

Test	gl	p valor
Chi cuadrado	6	0,144

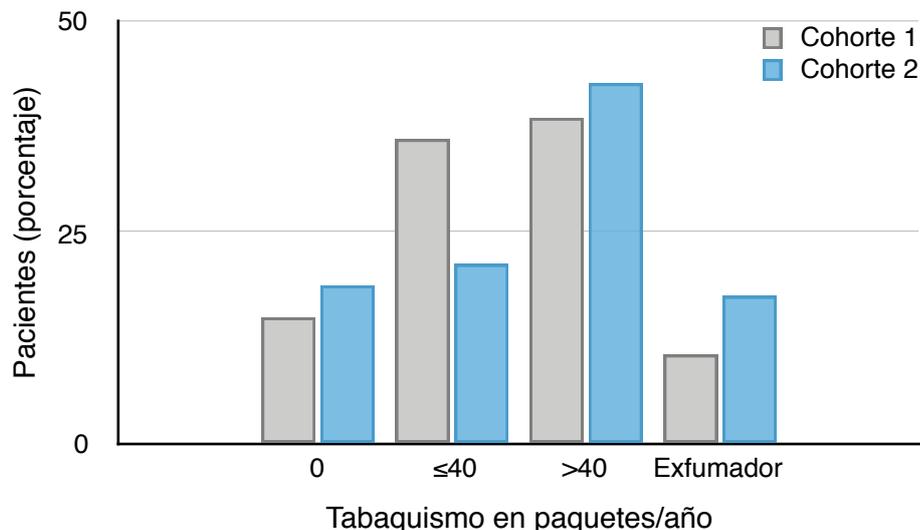
4. 2. 2. 5. Hábitos tóxicos

La variable se ha reagrupado para el análisis bivalente en 4 categorías. La distribución de este hábito tóxico presenta diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes ($p= 0,005$), con mayor porcentaje de exfumadores en la cohorte 2 y mayor porcentaje de fumadores de menos de 40 paq/año en la cohorte 1 (Tabla 39, Gráfico 28).

Tabla 39. Hábito tabáquico en las cohortes.

Tabaquismo	Cohorte 1 N (%)	Cohorte 2 N (%)
No fumador	30 (15,0)	39 (18,8)
≤40 paquetes/año	72 (36,0)	44 (21,2)
>40 paquetes/año	77 (38,5)	89 (42,8)
Exfumador	21 (10,5)	36 (17,3)

Test	gl	p valor
Chi cuadrado	3	0,005

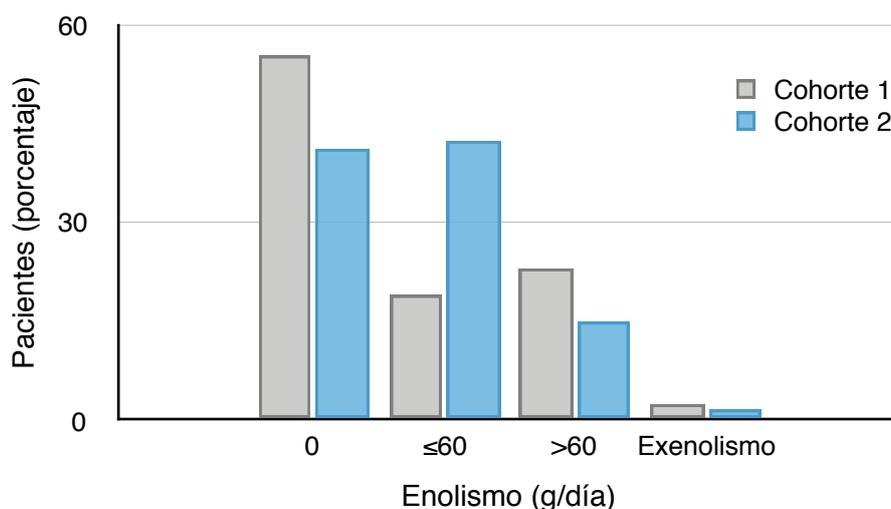
Gráfico 28. Diagrama de barras para la variable tabaquismo.

El enolismo también supone un hábito tóxico frecuente en ambas cohortes. Para el análisis se ha reagrupado la variable en 4 categorías. En la cohorte 1 destaca un mayor porcentaje de pacientes que no consumen alcohol o niegan hacerlo, mientras que en la cohorte 2 el porcentaje de bebedores leves-moderados (<60 g/día) es mayor que en la cohorte 1 (Tabla 40, Gráfico 29). La distribución de este hábito tóxico presenta diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0,001$).

Tabla 40. Hábito enólico en las cohortes.

Enolismo	Cohorte 1 N (%)	Cohorte 2 N (%)
No enolismo	111 (55,5)	86 (41,3)
≤60 g/día	38 (19,0)	88 (42,3)
>60 g/día	46 (23,0)	31 (14,9)
Exenolismo	5 (2,5)	3 (1,4)

Test	gl	p valor
Chi cuadrado	3	< 0,001

Gráfico 29. Diagrama de barras para la variable enolismo.

4. 2. 2. 6. Síntoma al diagnóstico

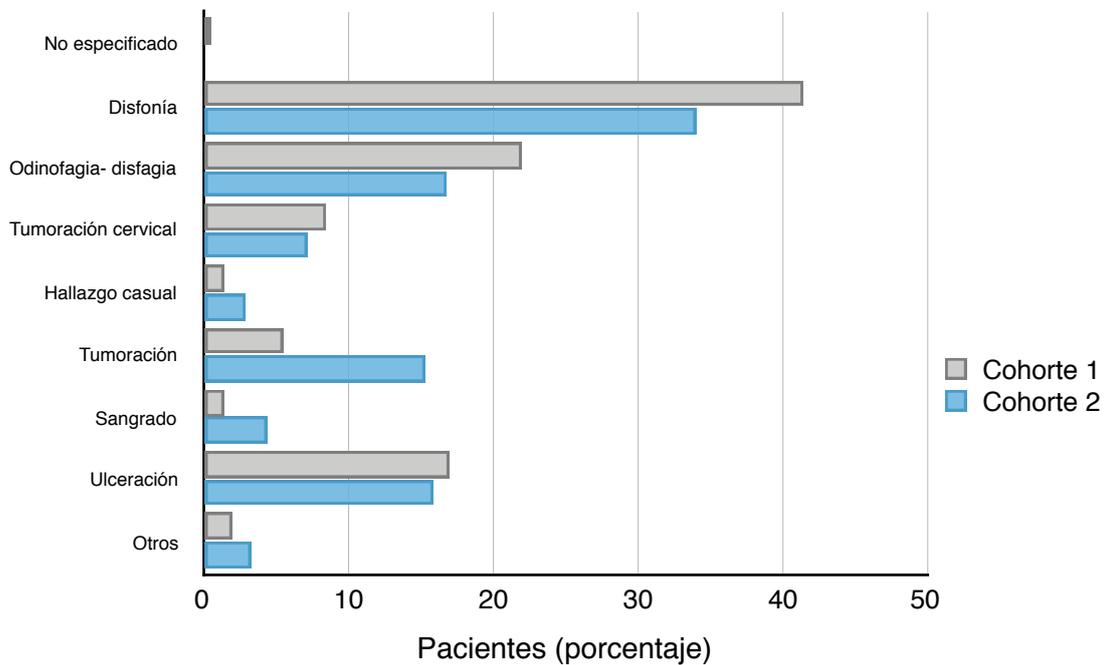
Respecto a la clínica al debut, para el análisis estadístico de las cohortes se ha reagrupado esta variable en las 6 categorías que se ven en la Tabla 41. El principal síntoma al diagnóstico en ambas cohortes fue la disfonía aunque al reagrupar las categoría de la variable el porcentaje sugiera que en la cohorte 2 fuera el segundo síntoma en frecuencia (Gráfico 30). Mediante el test Chi cuadrado no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,053$).

Tabla 41. Síntoma al diagnóstico.

Síntoma	Cohorte 1 N (%)	Cohorte 2 N, (%)
No especificado	1 (0,5)	0 (0)
Disfonía	83 (41,5)	71 (34,1)
Odinofagia-disfagia	44 (22)	35 (16,8)
Hallazgo casual	3 (1,5)	6 (2,9)
Tumoración cervical	17 (8,5)	15 (7,2)
Resto	52 (26)	81 (38,9)

Test	gl	p valor
Chi cuadrado	5	0,053

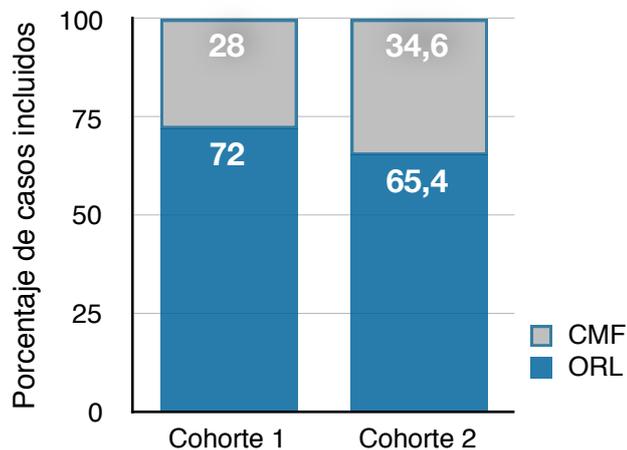
Gráfico 30. Síntoma al diagnóstico por cohortes.



4. 2. 2. 7. Servicio de diagnóstico

El servicio de ORL es el principal responsable del diagnóstico inicial en ambas cohortes, con un 72% en la cohorte 1 y 65,4% en la cohorte 2 (Gráfico 31) sin que hayamos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre éstas ($p= 0,166$), mediante el test de Chi cuadrado (gl 1).

Gráfico 31. Diagrama de barras apiladas para la variable servicio de diagnóstico.



4. 2. 2. 8. Localización del tumor primario

En la Tabla 42 se ha especificado la localización del tumor primario al diagnóstico, reagrupando las variables en las 5 categorías que se indican, siendo la glotis la más frecuente en ambas cohortes y destacando un 43,9% de casos en faringe en la cohorte 2 frente al 14,2% en cohorte 1, aunque sin evidencia de diferencias significativas en el análisis estadístico ($p= 0,051$).

Tabla 42. Localización del tumor primario en las cohortes.

Localización tumor primario	Cohorte 1 N (%)	Cohorte 2 N (%)
Labio y cavidad oral	25,4% (50)	28,3% (58)
Faringe	14,2% (28)	24,4% (50)
Laringe	55,8% (110)	43,9% (90)
Primario desconocido	4,1% (8)	2,9% (6)
Otra	0,5% (1)	0,5% (1)

Test	gl	p valor
Chi cuadrado	4	0,051

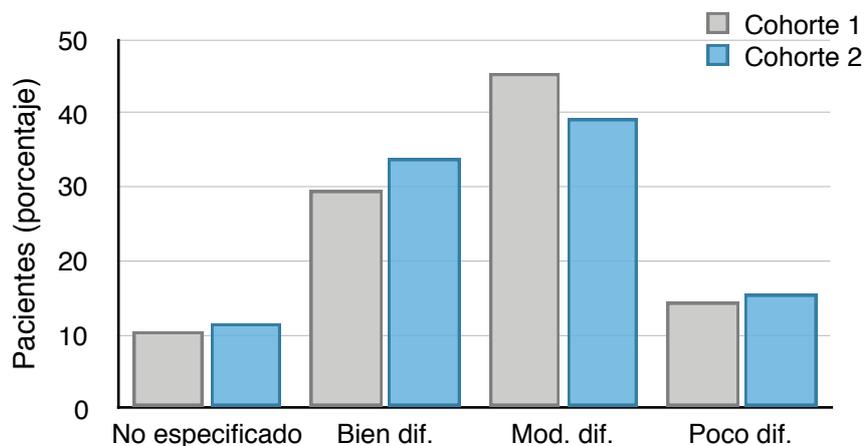
4. 2. 2. 9. Grado de diferenciación

En la Tabla 43 y el Gráfico 32, se observa la distribución de esta variable, siendo los tumores moderadamente diferenciados los más frecuentes en ambas cohortes (45,5% en cohorte 1 y 39,4% en cohorte 2), sin que haya diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,661$).

Tabla 43. Grado de diferenciación del tumor para ambas cohortes.

Grado de diferenciación	Cohorte 1 (%, N)	Cohorte 2 (%, N)
No especificado	10,5% (21)	11,5% (24)
Bien diferenciado	29,5% (59)	33,7% (70)
Moderadamente diferenciado	45,5% (91)	39,4% (82)
Poco diferenciado	14,5% (29)	15,4% (32)

Test	gl	p valor
Chi cuadrado	3	0,661

Gráfico 32. Diagrama de barras para la variable grado de diferenciación.

4. 2. 2. 10. Estadio al diagnóstico

En ambas cohortes se han incluido pacientes con tumores desde estadio 0 hasta estadio IVC (Gráfico 33), siendo el IVA el más frecuente en las dos cohortes (Tabla 44), el estadio I y III son los siguientes en frecuencia en la cohorte 1, mientras que es el estadio I el segundo más frecuente en la cohorte 2. Aplicando el test Chi cuadrado para 6 grados de libertad, hay diferencias estadísticamente significativas en la distribución por estadios ($p= 0,013$).

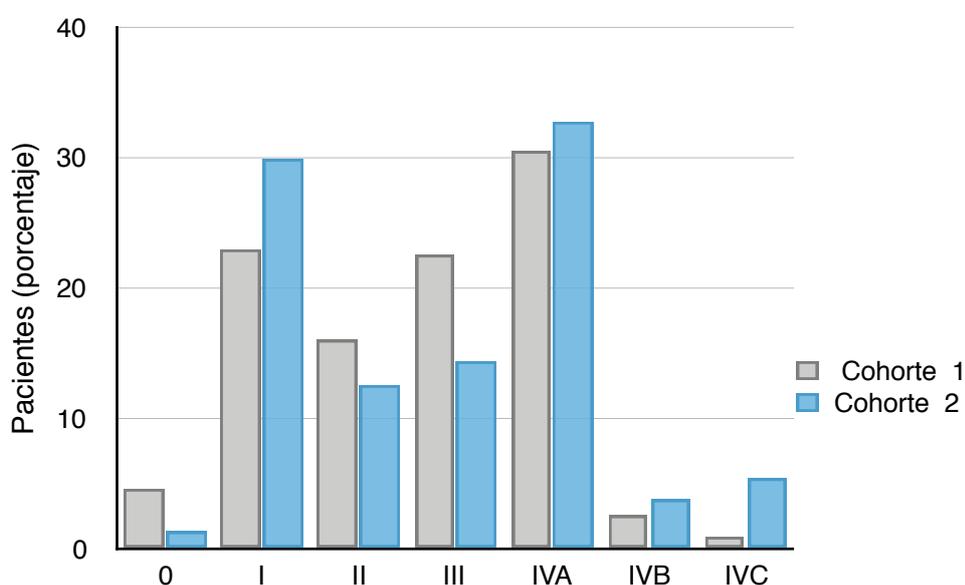
Gráfico 33. Diagrama de barras para la variable estadio.

Tabla 44. Estadio al diagnóstico.

Estadio	Cohorte 1 (%, N)	Cohorte 2 (%, N)
0	4,5% (9)	1,4% (3)
I	23% (46)	29,8% (62)
II	16% (32)	12,5% (26)
III	22,5% (45)	14,4% (30)
IVA	30,5% (61)	32,7% (68)
IVB	2,5% (5)	3,8% (8)
IVC	1% (2)	5,3% (11)

Test	gl	p valor
Chi cuadrado	6	0,013

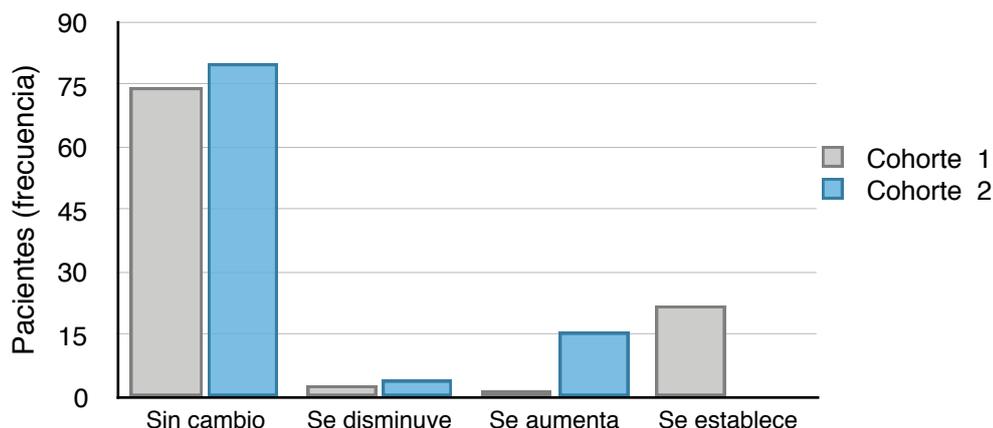
4. 2. 2. 11. Cambio de estadio

En la cohorte 1 hemos registrado un 22% de casos en los que se establece el estadio por un servicio distinto al de diagnóstico inicial, en el 1,5% se aumenta y en un 2,5% se disminuye el estadio. Para estas situaciones las cifras en la cohorte 2 son 0%, 15,4% y 4,3% respectivamente (Tabla 45, Gráfico 34). Las diferencias encontradas en la variable cambio de estadio son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Tabla 45. Cambio de estadio.

Cambio de estadio	Cohorte 1 (%, N)	Cohorte 2 (%, N)
Sin cambio	74% (148)	80,3% (167)
Disminuye	2,5% (5)	4,3% (9)
Aumenta	1,5% (3)	15,4% (32)
Establece	22% (44)	0% (0)

Test	gl	p valor
Chi cuadrado	3	< 0,001

Gráfico 34. Diagrama de barras de la variable cambio de estadio en cohortes.

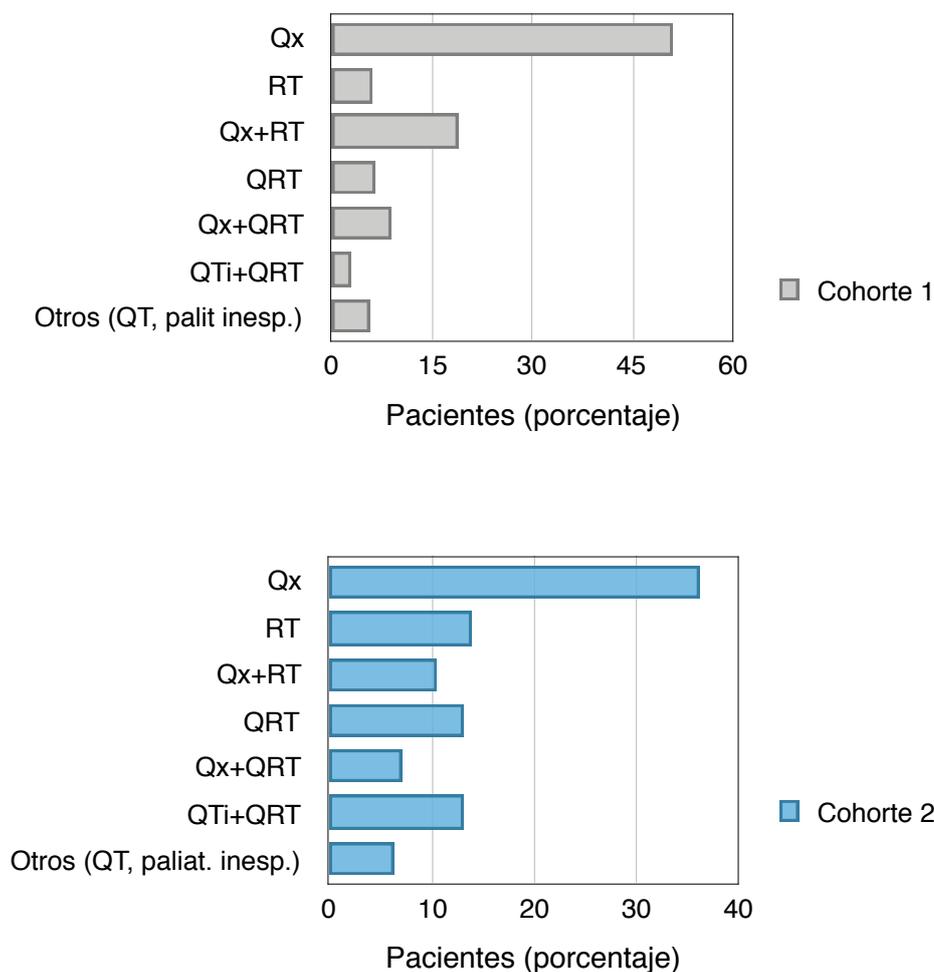
4. 2. 2. 12. Tratamiento definitivo.

El tratamiento quirúrgico es el realizado con más frecuencia en ambas cohortes, suponiendo el 51% en la cohorte 1 y el 36,1 % en la cohorte 2. Destaca el aumento de la QTi en el tiempo, con un 3% de la administración de QTi en primera cohorte, frente al 13% en la segunda. La QRT supone el tratamiento del 13% de los pacientes en la cohorte 2 frente al 6,5% de la primera cohorte. El uso de la RT se ha duplicado en la segunda cohorte (13,9% frente al 6% de la cohorte 1), mientras que el uso de RT adyuvante se ha reducido a la mitad en la segunda cohorte (Tabla 46). En el Gráfico 35 se representa la distribución de tratamiento en cada cohorte. Las diferencias observadas entre las cohortes han resultado estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Tabla 46. Tratamiento definitivo por cohortes.

Tratamiento	Cohorte 1(%, N)	Cohorte 2 (%, N)
Cirugía (Qx)	51% (102)	36,1% (75)
Radioterapia (RT)	6% (12)	13,9% (29)
Qx + RT	19% (38)	10,6% (22)
QRT	6,5% (13)	13% (27)
Qx + QRT	9% (18)	7,2% (15)
QTi + QRT	3% (6)	13% (27)
Resto (QT, Tto paliativo inespecíf.)	5,5% (11)	6,3% (13)

Test	gl	p valor
Chi cuadrado	6	< 0,001

Gráfico 35. Diagrama de barras para la variable tratamiento en cohortes.

4. 2. 2. 13. Cambio de tratamiento

La mayoría de los pacientes en ambas cohortes (65,5% en cohorte 1 y 60,0% en cohorte 2) reciben el tratamiento decidido por el servicio de diagnóstico inicial. Es destacable que en el 8,2% de los pacientes de la cohorte 2 tras la valoración por el comité multidisciplinar, precisó un tratamiento menor al inicialmente planteado, frente al 0,5% en la cohorte 1 para esta misma categoría. La decisión de optar por tratamiento radical equivalente no quirúrgico, se duplica en la cohorte 2 (6,3% frente al 3,0%). Las diferencias encontradas para esta variable son estadísticamente significativas ($p < 0,001$). (Tabla 47).

Tabla 47. Cambio de tratamiento en las cohortes.

Cambio de tratamiento	Cohorte 1(%, N)	Cohorte 2 (%, N)
Sin cambios	65,5% (131)	60,1% (125)
Más tratamiento	31,0% (62)	25,5% (53)
Menos tratamiento	0,5% (1)	8,2% (17)
Equivalente radical no quirúrgico	3,0% (6)	6,3% (13)

Test	gl	p valor
Chi cuadrado	3	< 0,001

4. 2. 2. 14. Cumplimiento terapéutico

El 91,0% de los pacientes (182) completaron el tratamiento indicado en la cohorte 1, dato similar al 92'3% obtenido para esta variable en la cohorte 2 (192 pacientes), sin observar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,721$) mediante la prueba exacta de Fisher.

Las principales causas de este incumplimiento terapéutico se muestran en la Tabla 48, destacando la toxicidad como la más frecuente en la cohorte 1 (38,9%) y el éxito del paciente como la más frecuente (50%) en la cohorte 2, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p= 0,314$), tras aplicar el test Chi cuadrado de Pearson.

Tabla 48. Causas de incumplimiento terapéutico en las cohortes.

Motivo incumplimiento tto.	Cohorte 1(%, N)	Cohorte 2 (%, N)
Deseo del paciente	27,8% (5)	18,8% (3)
Toxicidad	38,9% (7)	31,3% (5)
Exitus	22,2% (4)	50,0% (8)
Pérdida de seguimiento	11,1% (2)	0,0% (0)

Test	gl	p valor
Chi cuadrado	3	0,314

4. 2. 2. 15. Características de la quimioterapia

En la Tabla 49 se muestran los datos obtenidos para ambas cohortes, referentes a la intención de la QT y el esquema utilizado en cada escenario. La QT de inducción se utilizó con mayor frecuencia en la cohorte 2 (13% frente al 5,5%), siendo el esquema PF el más administrado. Con el test de Chi cuadrado de Pearson podemos concluir que la diferencias observadas para este uso de la QT son estadísticamente significativas ($p= 0,022$). La QT concomitante también se ha utilizado con más frecuencia en la cohorte 2 (19,5% frente al 15,1%) y aunque el cisplatino es el fármaco más utilizado en ambas cohortes, en la segunda el uso de cetuximab es mayor (5%) que en la primera cohorte (1%). Las diferencias observadas para esta categoría de la variable son estadísticamente significativas ($p= 0,024$). La QT paliativa se ha utilizado con la misma frecuencia y similares esquemas en ambas cohortes ($p= 0,226$).

Tabla 49. Esquema de QT utilizado en función de la intención del tratamiento.

QT inducción	Cohorte 1(% , N)	Cohorte 2 (% , N)	
Ninguna	94,5% (189)	87,0% (181)	$p= 0,022$
TPF	1,5% (3)	5,8% (12)	
PF	4,0% (8)	7,2% (15)	
QT concomitante			
Ninguna	83,9% (167)	75,5% (151)	$p= 0,024$
Cisplatino	15,1% (30)	19,5% (39)	
Cetuximab	1,0% (2)	5,0% (10)	
QT paliativa			
Ninguna	97,8% (177)	97,6% (200)	$p= 0,226$
PF	1,7% (3)	1,0% (2)	
Platino-cetuximab	0,0% (0)	1,5% (3)	
Taxano-cetuximab	0,6% (1)	0,0% (0)	

4. 2. 2. 16. Seguimiento

En la cohorte 1 se observó que el 82,5% de los pacientes (165) continuaron un adecuado seguimiento tras el tratamiento inicial y en la cohorte 2 el 92,8% (193 pacientes). Mediante la prueba exacta de Fisher concluimos que las diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p= 0,002$), de forma que los pacientes con un manejo por el CMD continúan un seguimiento adecuado con mayor frecuencia que el resto. De los pacientes que continuaron el seguimiento, lo hicieron durante al menos 2 años el 58,5% en la cohorte 1 y el 69,2% en la cohorte 2.

Las principales causas de discontinuación del seguimiento (Tabla 50) en ambas cohortes fueron el éxitus o el deseo del paciente de no continuar controles, sin que las diferencias alcancen la significación estadística ($p= 0,207$).

Tabla 50. Causas de no seguimiento en la muestra.

Motivo pérdida seguimiento	Cohorte 1(%, N)	Cohorte 2 (%, N)
No especificado	2,9% (1)	0,0% (0)
Deseo del paciente	31,4% (11)	20,0% (3)
Cambio domicilio	22,9% (8)	6,7% (1)
Éxitus	42,9% (15)	73,3% (11)

Test	gl	p valor
Chi cuadrado	3	0,207

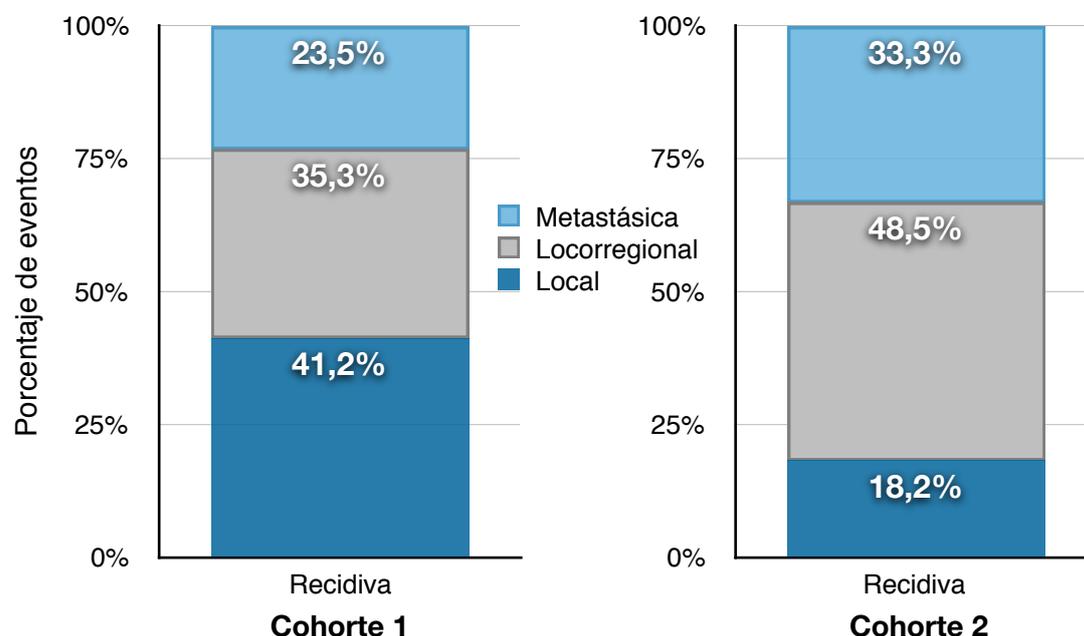
4. 2. 2. 17. Recidiva tumoral e Intervalo libre de enfermedad (ILE).

En la cohorte 1 se han registrado 34 eventos (17%) en relación con recaídas de la enfermedad, siendo las más frecuentes a nivel local (14 casos), seguidas por las locorreregionales (12) y las metastásicas (8), como se observa en el Gráfico 36.

En la cohorte 2 se han objetivado 33 eventos (15,9%) de recidivas, siendo las más frecuentes a nivel locorreional (16 casos), seguidas por las metastásicas (11 casos) y las locales (6).

Las diferencias observadas entre ambas cohortes no son estadísticamente significativas ($p= 0,148$).

Gráfico 36. Diagrama de barras apiladas con los porcentajes para la variable tipo de recidiva en cada cohorte.



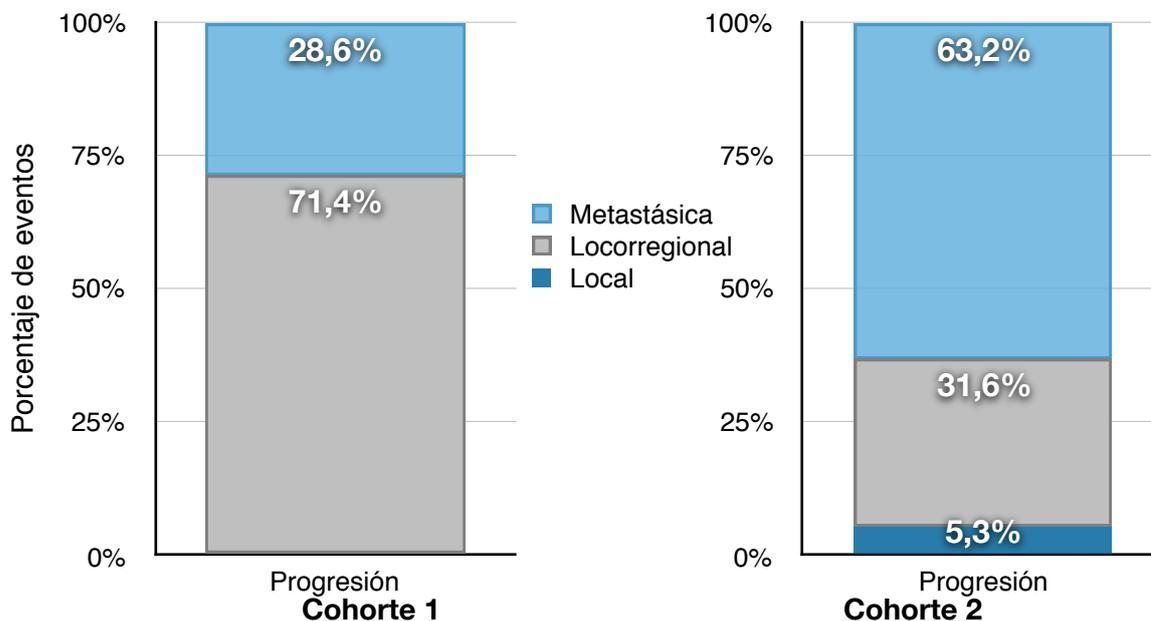
En la cohorte 1 la media de ILE fue de 21,8 meses (DE 20,3), con un mínimo de 2 y máximo de 80 meses. En la cohorte 2 la media de ILE fue de 17,21 meses (DE 11,8) con un mínimo de 2 y un máximo de 43 meses. La variable ILE no es comparable entre ambas cohortes por ser el intervalo de seguimiento diferente en éstas.

Durante los primeros dos años de seguimiento, en la cohorte 1 el 12% de los pacientes (24) presentaron una recidiva y en la cohorte 2 al 11,5% (24 pacientes) se les diagnosticó una recaída, sin que haya diferencias estadísticamente significativas con la prueba exacta de Fisher ($p= 0,992$).

4. 2. 2. 18. Progresión tumoral e Intervalo libre de progresión (ILP)

Se constataron 14 eventos (7%) relacionados con progresión de enfermedad en la cohorte 1 y 19 (9,1%) en la cohorte 2. En el Gráfico 37 se representan las porcentajes de cada tipo de progresión por cohortes. Como puede observarse en la cohorte 1 la locorregional fue la forma de progresión más frecuente (71,4%) y en la cohorte 2 lo fue la metastásica (63,2%).

Mediante el test de Chi cuadrado de Pearson no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,148$).

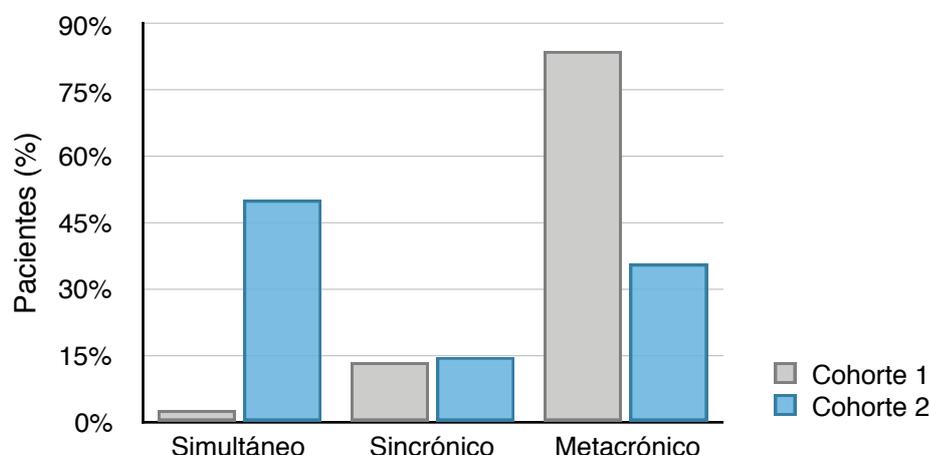
Gráfico 37. Tipo de progresión por cohortes.

En la cohorte 1 la media de ILP observado fue de 15,7 meses (DE 15,4), con un mínimo de 1 mes y máximo de 51. En la cohorte 2 la media de ILP fue de 10,7 meses (DE 4,9) con un mínimo de 3 y un máximo de 20 meses. La variable ILP no es comparable entre los dos grupos por ser el intervalo de seguimiento diferente en ambas cohortes.

Durante los primeros dos años de seguimiento, en la cohorte 1 el 5,5% de los pacientes (11) presentaron una progresión y en la cohorte 2 al 8,6% (18 pacientes) se les diagnosticó una progresión, sin diferencias significativas interpretando la prueba exacta de Fisher ($p= 0,296$).

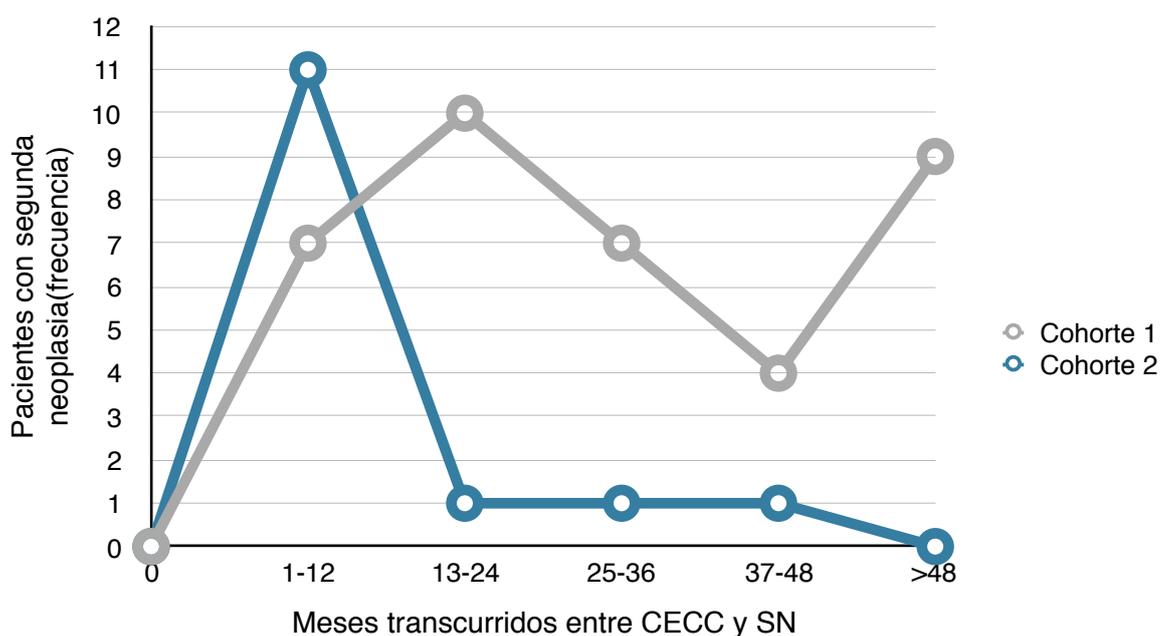
4. 2. 2. 19. Segundos tumores

Entre los segundos tumores diagnosticados en la muestra, 37 se objetivaron en la cohorte 1 (18,5%) y 14 en la cohorte 2 (6,7%). El Gráfico 38 muestra los porcentajes según el tipo de segundo primario en cada cohorte. Como puede observarse los de aparición metacrónica son los más frecuentes en la primera cohorte y los simultáneos en la segunda.

Gráfico 38. Porcentaje de segundos tumores en cada cohorte.

La media en el tiempo al diagnóstico del segundo primario fue en la cohorte 1 de 30,5 meses (DE 22,6; mínimo 0, máximo 77) y en la cohorte 2 la media fue de 7,6 meses (DE 11,8; mínimo 0, máximo 40).

Se ha constatado que en la cohorte 1 el 45,9% de los segundos tumores se diagnostican en los dos primeros años de seguimiento y en la cohorte 2 el 85,7% (Gráfico 39), sin que esta diferencias sea estadísticamente significativa en el análisis Chi cuadrado ($p= 0,379$).

Gráfico 39. Tiempo al diagnóstico de segundos tumores por cohortes.

4. 1. 2. 20. Supervivencia a 2 años

Desde el diagnóstico de CECC hasta los primeros 24 meses de seguimiento, se registraron los exitus en nuestros pacientes. Durante ese período de seguimiento se produjeron 66 fallecimientos en la cohorte 1 (33,0%) y 59 (28,4%) en la cohorte 2 (Tabla 51). El análisis estadístico mediante el test Chi cuadrado de Pearson nos permite concluir que la diferencia entre las tasas de supervivencia a 2 años en ambas cohortes es estadísticamente significativa ($p=0,004$).

Tabla 51. SG a 2 años en cohortes.

SG a 2 años	Cohorte 1(%, N)	Cohorte 2 (%, N)
Sí	59,5% (119)	70,2% (146)
No	33,0% (66)	28,4% (59)
No posible averiguar	7,5% (15)	1,4% (3)

Test	gl	p valor
Chi cuadrado	2	0,004

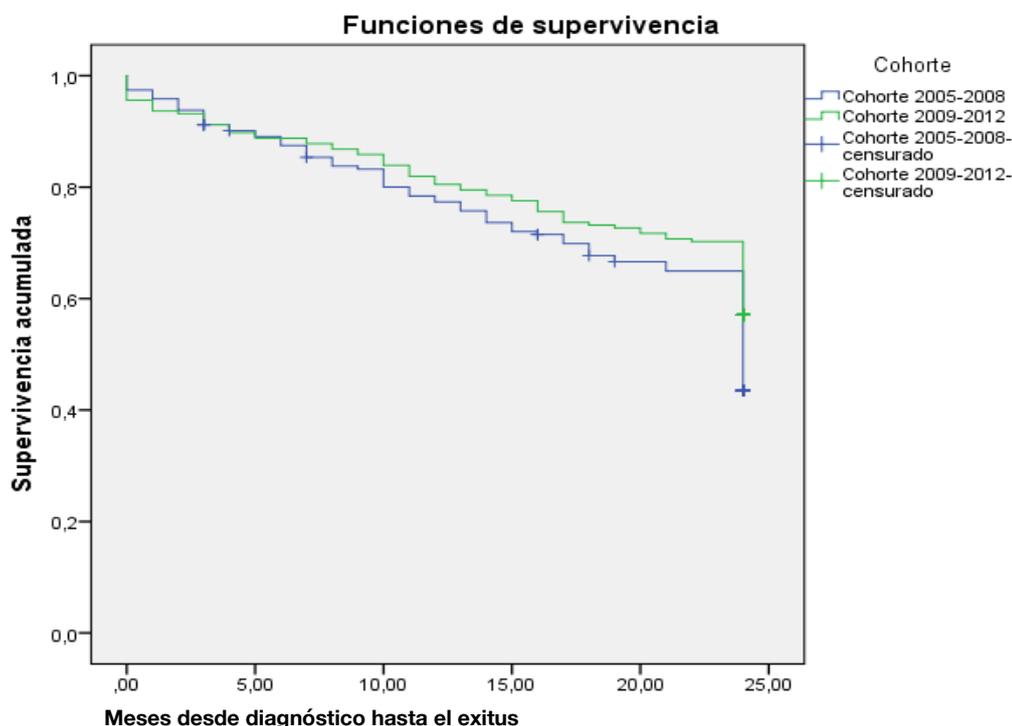
La media de supervivencia global a 2 años en ambas cohortes se muestran en la Tabla 52. La diferencia entre las medias de SG es estadísticamente significativa tras el análisis no paramétrico realizado ($p=0,02$).

Tabla 52. Estadístico descriptivo de SG a 2 años en ambas cohortes.

SG a 2 años (meses)	Media	DE	IC 95%	Mínimo	Máximo
Cohorte 1 N=200	18,9	8,1	17,8 - 20,0	0	122
Cohorte 2 N=208	19,6	7,7	18,6 - 20,7	0	62

Test	p valor
Log Rank (Mantel-Cox)	0,02

En el Gráfico 40 se representa la curva de Kaplan Meier con la SG a 2 años en ambas cohortes.

Gráfico 40. Curva de Kaplan Meier con supervivencia a 2 años.

Finalizado el estudio se habían producido 105 exitus (52,5%) en la cohorte 1 y 87 (41,8%) en la cohorte 2. La principal causa en ambas cohortes fue la comorbilidad, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,242$). Ésta y el resto figuran en la Tabla 53.

Tabla 53. Causas de exitus en ambas cohortes.

Causa exitus	Cohorte 1 % (N)	Cohorte 2 % (N)
No especificada	0,0% (0)	1,1% (1)
Tumor (CECC)	26,7% (28)	30,7% (27)
Tratamiento (toxicidad o postQx)	1,9% (2)	1,1% (1)
Otras causas (comorb., infecc.,...)	33,3% (35)	33,0% (29)
Tumor (CECC) + otras causas	18,1% (19)	25,0% (22)
Segundo primario	20,0% (21)	9,1% (8)

Test	gl	p valor
Chi cuadrado	5	0,242

4. 3. Análisis univariante y multivariante de supervivencia.

Como resultado del análisis estadístico detallado en los apartados anteriores, observamos que las diferencias de supervivencia a 2 años entre ambas cohortes fueron estadísticamente significativas.

Así realizamos un análisis de regresión de Cox para identificar aquellos factores que modificaron la supervivencia de nuestros pacientes. De todos los factores que fueron estadísticamente significativos en el análisis univariante destacamos aquellos que fueron independientes tras el estudio multivariante, pudiendo observar los resultados en la Tabla 54.

Tabla 54. Resultados del análisis regresión de Cox en supervivencia a 2 años.

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	95% IC	p	HR	95% IC	p
PACIENTE						
Edad (años)	1,023	(1,011-1,036)	0,000	1,029	(1,013-1,046)	0,000
Género						
Hombre	1,000			1,000		
Mujer	0,996	(0,691-1,436)	0,983	0,842	(0,542-1,309)	0,446
Comorbilidades (n)	1,145	(1,042-1,258)	0,005	1,100	(0,986-1,228)	0,087
Tabaquismo						
No fumador	1,000			1,000		
≤ 40 paquetes/años	0,912	(0,589-1,410)	0,677	1,235	(0,730-2,090)	0,431
> 40 paquetes/años	0,979	(0,651-1,474)	0,920	1,024	(0,587-1,786)	0,934
Exfumador	1,284	(0,790-2,088)	0,313	1,239	(0,677-2,269)	0,487
Enolismo						
No enolismo	1,000			1,000		
≤ 60 g/día	0,751	(0,529-1,067)	0,110	0,765	(0,503-1,164)	0,211
> 60 g/día	1,690	(1,192-2,395)	0,003	1,614	(1,020-2,554)	0,041
Exenolismo	1,256	(0,511-3,090)	0,619	0,593	(0,215-1,636)	0,313

(cont.)

Tabla 54. Resultados del análisis regresión de Cox en supervivencia a 2 años (cont.)

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	95% IC	p	HR	95% IC	p
TUMOR						
Localización						
Labio y cavidad oral	1,000			1,000		
Faringe: nasofaringe, orofaringe, hipofaringe	1,126	(0,656-1,677)	0,560	1,051	(0,607-1,820)	0,859
Glotis: supraglotis, glotis	0,655	(0,466-0,922)	0,015	0,692	(0,469-1,023)	0,065
Primario desconocido	2,034	(1,066-3,883)	0,031	0,720	(0,302-1,713)	0,457
Otra	2,583	(0,631-10,582)	0,187	1,805	(0,349-9,337)	0,481
Estadio post						
0	1,000			1,000		
I	1,540	(0,474-5,000)	0,473	1,302	(0,349-4,849)	0,694
II	2,109	(0,635-7,004)	0,223	1,670	(0,433-6,440)	0,457
III	2,442	(0,751-7,942)	0,138	1,881	(0,494-7,167)	0,355
IVA	3,777	(1,191-11,978)	0,024	2,414	(0,636-9,165)	0,195
IVB	6,376	(1,724-23,581)	0,006	2,738	(0,568-13,184)	0,209
IVC	6,309	(1,733-22,961)	0,005	2,615	(0,551-12,416)	0,226
Grado diferenciación						
No especificado	1,000			1,000		
Bien diferenciado	0,966	(0,562-1,660)	0,900	1,015	(0,533-1,933)	0,964
Moderadamente diferenciado	1,580	(0,953-2,620)	0,076	1,512	(0,820-2,788)	0,186
Poco diferenciado	1,780	(1,008-3,144)	0,047	1,472	(0,754-2,875)	0,258

(cont.)

Tabla 54. Resultados del análisis regresión de Cox en supervivencia a 2 años (cont.)

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	95% IC	p	HR	95% IC	p
TRATAMIENTO						
Tratamiento post						
Cirugía (Qx)	1,000			1,000		
Radioterapia (RT)	2,013	(1,257-3,223)	0,004	1,698	(1,001-2,881)	0,050
Qx + RT	1,350	(0,878-2,075)	0,172	1,000	(0,614-1,626)	0,999
Quimio-radioterapia (QRT)	1,793	(1,084-2,966)	0,023	1,410	(0,717-2,774)	0,319
Qx + QRT	1,584	(0,927-2,707)	0,092	1,213	(0,659-2,233)	0,534
Quimioterapia (QT) inducción + QRT	1,494	(0,863-2,586)	0,152	1,464	(0,703-3,050)	0,308
Resto (QT, Tto paliativo inespecífico)	8,031	(4,880-13,217)	0,000	6,322	(3,020-13,233)	0,000
COHORTE						
2005-2008	1,000			1,000		
2009-2012	0,727	(0,548-0,965)	0,027	0,696	(0,492-0,986)	0,042

Las variables que se mostraron significativas en el análisis univariante se resumen en la Tabla 55.

Tabla 55. Variables significativas en el análisis univariante.

Categoría de la variable	HR	Tipo de factor
Edad Comorbilidad (n) Enolismo > 60g/día Primario desconocido Estadio IVA, IVB, IVC Poco diferenciado Administración de RT, QRT, QT o tratamiento paliativo inespecífico	>1	Riesgo
Localización en laringe Cohorte de Comité multidisciplinar	<1	Protección

Las variables independientes estadísticamente significativas en supervivencia tras el análisis de regresión de Cox multivariante se resumen en la Tabla 56.

Tabla 56. Variables significativas en el análisis multivariante.

Categoría de la variable	HR	Tipo de factor
Edad Enolismo > 60g/día Administración de QT o tratamiento paliativo inespecífico	>1	Riesgo
Cohorte de Comité multidisciplinar	<1	Protección

A continuación se muestran las curvas de Kaplan Meier de supervivencia para cada una de las variables significativas en el análisis multivariante.

Gráfico 41. Curvas de Kaplan Meier con supervivencia por grupos de edad.

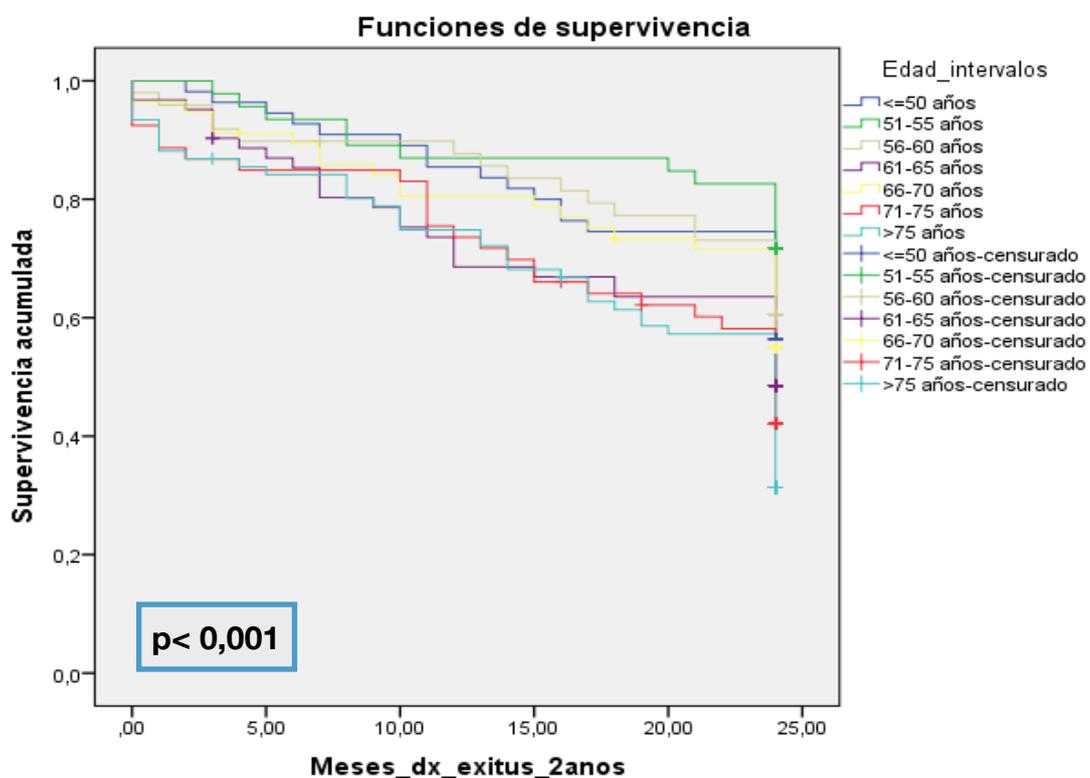
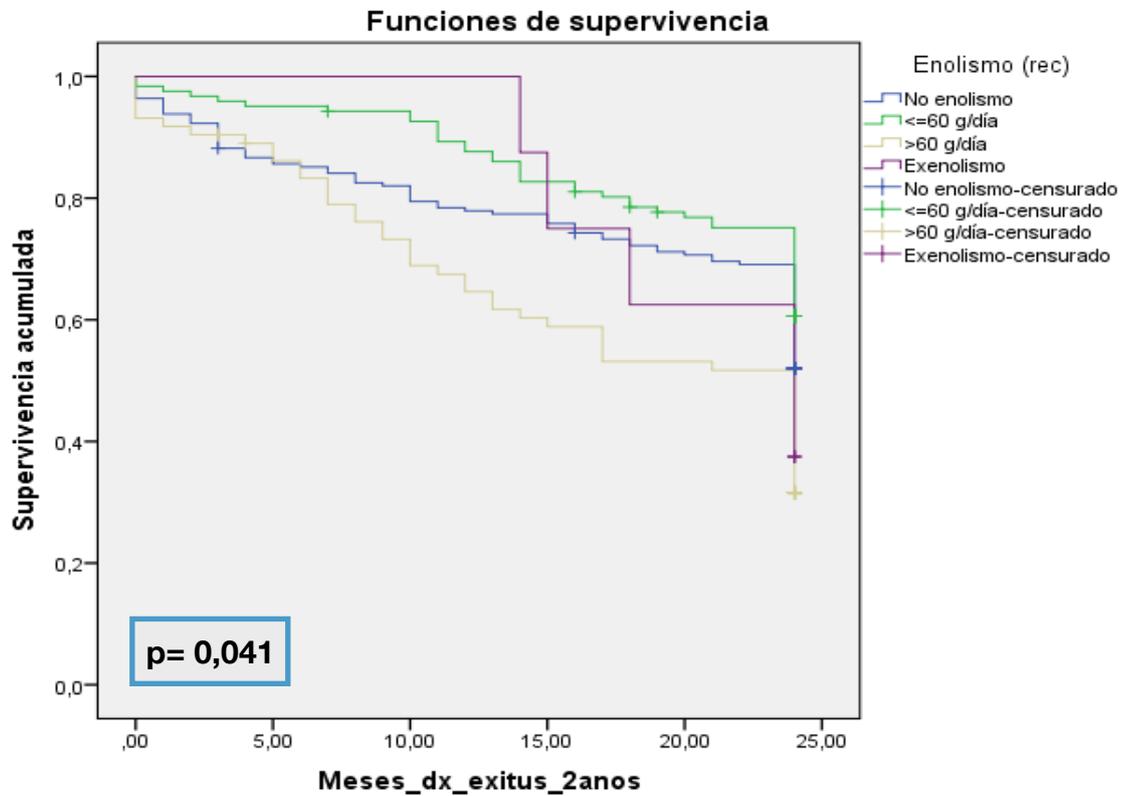
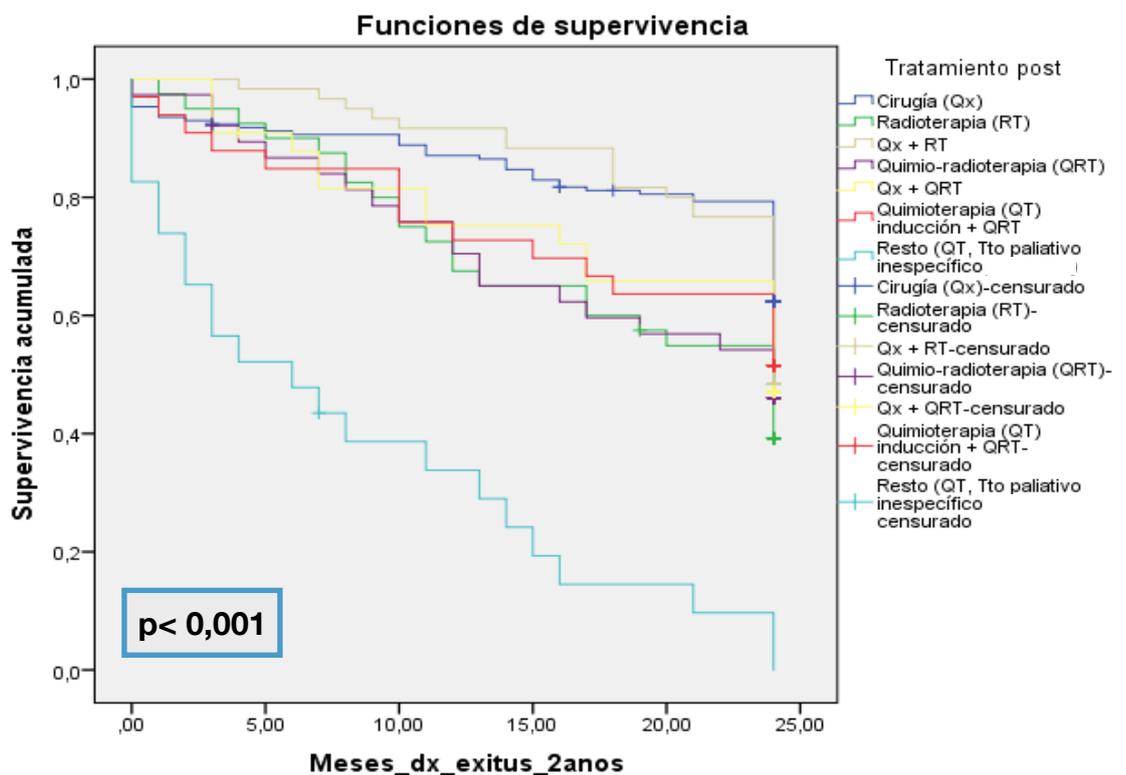


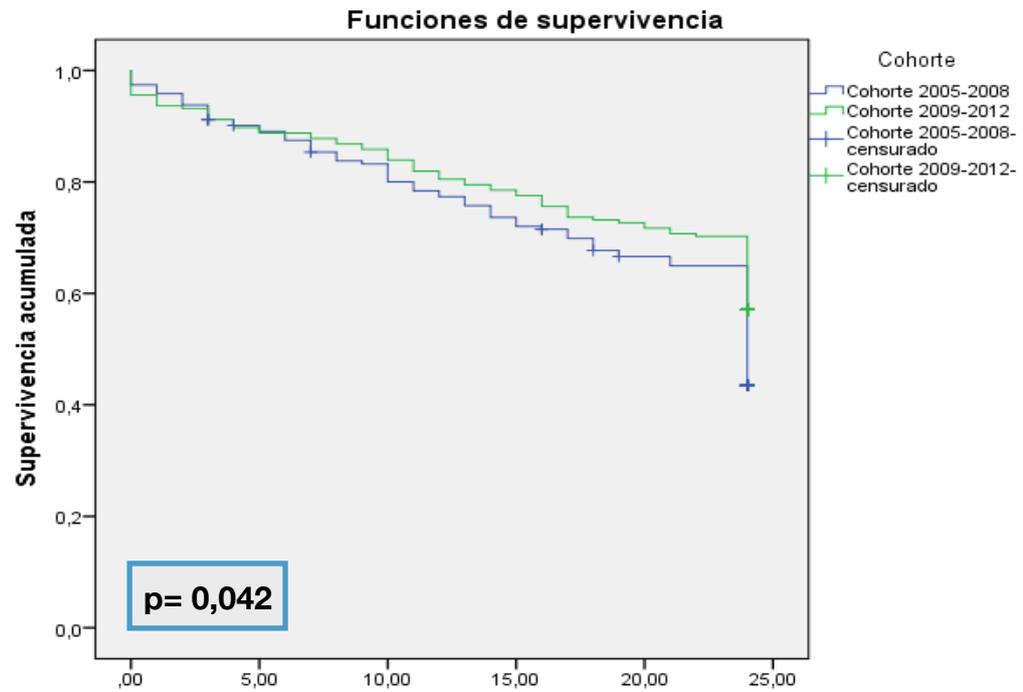
Gráfico 42. Curvas de Kaplan Meier con supervivencia en función de enolismo.



Gáfico 43. Curvas de Kaplan Meier con supervivencia en función del tipo de tratamiento.



Gáfico 44. Curvas de Kaplan Meier con supervivencia en función de la cohorte.



5. Discusión

Comenzábamos este trabajo refiriéndonos al cáncer de cabeza y cuello como un heterogéneo grupo de tumores malignos en cuanto a su localización, estirpe histológica, estadio, factores de riesgo, tipo de tratamiento y pronóstico.

Del latín heterogenēus proviene el adjetivo que frecuentemente acompaña como calificativo a los distintos tipos de cáncer. La palabra heterogeneidad es definida por la Real Academia Española como la cualidad de heterogéneo, mezcla de partes de diversa naturaleza en un todo.

Del tumor macroscópico a la célula y de la célula a las vías moleculares, efectivamente cuanto mayor es el conocimiento derivado de la investigación en esta patología, mayor diversidad y complejidad alcanza. Por tanto parece que la historia natural de la ciencia había de llevarnos a abordar esta patología, el cáncer, la mezcla de partes de diversa naturaleza, desde un enfoque también heterogéneo, multidisciplinar, aquel que abarca a varias disciplinas, la mezcla de las diversas especialidades implicadas.

En esta investigación hemos evaluado los pacientes que fueron diagnosticados y tratados por CECC en el período comprendido entre 2005 y 2012, en un centro específico donde se había introducido un importante cambio organizativo a partir de 2008.

El clásico abordaje individualista en el tratamiento del CECC fue modificado al multidisciplinar como consecuencia de una necesidad de los especialistas involucrados en el manejo de esta patología, derivada de la dificultad de coordinación entre el médico que realizaba la valoración inicial y el resto.

La variabilidad en el enfoque diagnóstico en función del especialista, la precisión de un planteamiento terapéutico integral desde el inicio y la dificultad para valorar la necesidad de tratamiento adyuvante con quimioterapia y/o radioterapia, fueron los principales factores determinantes en la introducción de este cambio.

Desde 2008 el CMD de cabeza y cuello ha venido celebrando reuniones semanales con todos los especialistas implicados en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello.

Este estudio descriptivo retrospectivo de cohortes nos ha permitido evaluar las consecuencias de nuestro nuevo enfoque organizativo en la práctica clínica y sus resultados.

No obstante, en paralelo a este cambio han ido surgiendo otros, fundamentalmente la introducción de nuevas técnicas en la estadificación, como el PET-TAC, y en el tratamiento, como la IMRT y el cetuximab. Esto nos limita a la hora de considerar el valor independiente de los diversos cambios en los resultados observados. Lo que parece razonable es que dichos cambios tienen un impacto positivo en el proceso de atención de la salud, con una mejor evaluación y selección entre las diferentes opciones terapéuticas, así como el aprendizaje mutuo de los posibles efectos adversos.

5. 1. Discusión respecto al análisis univariante, descriptivo de las características demográficas y clínico-epidemiológicas de la muestra.

En este trabajo hemos incluido los pacientes con diagnóstico de CECC en nuestro área de salud en el período descrito. El primer caso incluido se diagnosticó en 2005 y el último en 2012. La media de casos diagnosticados fue de 51 pacientes por año. Los años con más casos fueron 2008 y 2010 con 63 pacientes y el año con menos casos fue 2011, con 36 pacientes. En la cifra de pacientes incluidos por año no observamos ninguna tendencia significativa aunque nos permitió esbozar de forma aproximada la cifra que correspondió a la tasa bruta de **incidencia** por año y sexo (Tabla 57), considerando como población la de referencia en nuestro área. Con estas cifras construimos el Gráfico 45, que nos muestra la tendencia de la incidencia en los 8 años que comprende este estudio tanto en la muestra como en función del género. Destacamos que aunque la incidencia parecía mantenerse estable, cuando analizamos por sexos hubo un incremento en los casos en mujeres a partir de 2007 y un ligero descenso en hombres a partir de 2008. En el período comprendido entre 2005 y 2007 en nuestro estudio la TB de incidencia fue de 18,3 a 12,2 casos/100.000 hab/año y de 1,4 a 3,9 en mujeres. Para ese período en la Región de Murcia²⁰ los datos fueron de 17,5 en hombres y 5,2 en mujeres. En nuestra serie las cifras desde 2008 hasta 2012 bajaron de 19,4 a 16,5 en hombres mientras que en mujeres aumentaron de 3,2 a 4,3, siendo las cifras para 2008-2009 en nuestra Región²¹ de 16,3 en hombres y 6,1 en mujeres respectivamente, casos cada 100.000 hab/año.

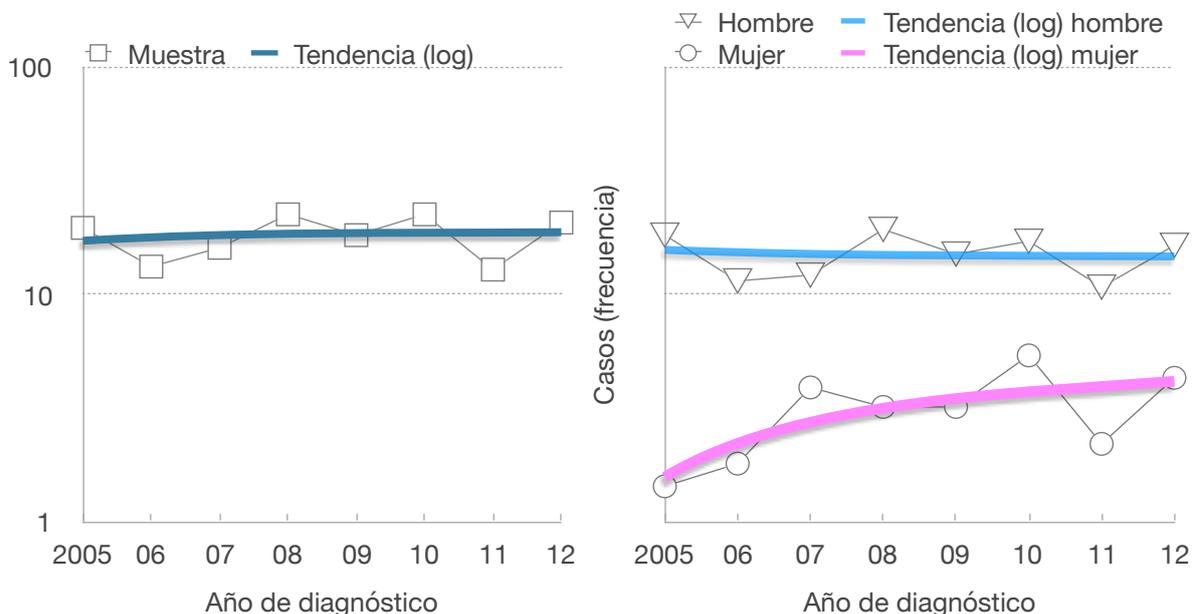
En el estudio recientemente publicado por Gómez¹⁷ sobre tendencia de incidencia en CCC en un área de salud de 300.000 habitantes (similar a la nuestra), la incidencia entre 2007 y 2013 variaron de 18,09 a 6,78 en hombres, reducción estadísticamente significativa, mientras que en mujeres fueron de 5,8 a 0,74 aunque sin ser estas diferencias estadísticamente significativas. Por tanto nuestras cifras están en concordancia con las publicadas para un área similar a la nuestra en el mismo período, pero a diferencia de los datos de Gomez y tal como se ha observado en nuestra región, se han reducido los casos en hombres y han aumentado en mujeres, en relación con los cambios en el perfil social de consumo de tabaco y alcohol.

Tabla 57. Tasas brutas de incidencia en función del género.

Año	Casos	TB *	Género	Casos	TB *
2005	55	19,7	Hombre	51	18,3
			Mujer	4	1,43
2006	37	13,3	Hombre	32	11,5
			Mujer	5	1,8
2007	45	16,1	Hombre	34	12,2
			Mujer	11	3,9
2008	63	22,6	Hombre	54	19,4
			Mujer	9	3,2
2009	51	18,3	Hombre	42	15,1
			Mujer	9	3,2
2010	63	22,6	Hombre	48	17,2
			Mujer	15	5,4
2011	36	12,9	Hombre	30	10,8
			Mujer	6	2,2
2012	58	20,8	Hombre	46	16,5
			Mujer	12	4,3

* 100.000 hab/ año

Gráfico 45. Tendencia de la incidencia en la muestra y en función del género.



La media de **edad** de los pacientes de nuestro estudio se situó en los 64,22 años, con un mínimo de 28 años y un máximo de 98 años. Esta media de edad es similar a los datos publicados, que registran el pico de mayor incidencia para el CECC entre la 5ª y 6ª década de la vida². El grupo etario con mayor frecuencia en nuestra muestra, 63 casos (15,4%) fue el comprendido entre 61 y 65 años, con un 67% de nuestros pacientes de edad inferior a 70 años.

En cuanto al **género** la distribución fue de 337 hombres (82,6%) y 71 mujeres (17,4%), lo que supone un ratio de 4'7:1, datos concordantes con los conocidos para esta patología que se sitúan entre 4:1 y 10:1 según las áreas geográficas¹⁴.

El principal **servicio de diagnóstico** en nuestros pacientes fue el de ORL en el 68,6% de los casos y el 31,4% restante corresponde a CMF, en consonancia con la mayor incidencia de cáncer de laringe en el global del CECC frente a otras localizaciones.

El estado general del paciente al diagnóstico se valoró con la escala **ECOG** de Zubrod¹³⁸ encontrando que los pacientes presentaron en un 55,4% (226 casos), ECOG 1 al diagnóstico y un 33,6% (137 casos) ECOG 0. En nuestra muestra por tanto el 89% de los pacientes eran ambulatorios, activos sin restricciones o con restricciones en las actividades físicamente intensas, pero capaces de realizar trabajos de tipo sedentario. Los datos publicados muestran que un peor ECOG es factor de mal pronóstico en términos de respuesta y supervivencia¹⁰⁴ así que en nuestro caso nos encontrábamos inicialmente con una serie de pacientes que en su mayor parte no presentaban este reconocido factor de mal pronóstico. Estos datos están en concordancia con el estudio observacional de Correa¹³⁹ que publicaba en 2012 una serie de 657 pacientes con diagnóstico de CECC en estadios I a IV en los que al diagnóstico un 85,4% presentaban ECOG 0-1, siendo en este estudio el peor ECOG un factor predictor independiente de menor supervivencia y concluyéndose que en función de éste deben plantearse opciones terapéuticas específicas. No obstante en la mayoría de los pacientes de nuestra muestra (85,3%) el ECOG no fue determinado por el servicio de diagnóstico inicial, sino por algún especialista de otros servicios implicados en la atención del paciente o por el comité multidisciplinar en su caso. Este es un dato significativo, puesto que siendo el ECOG un factor pronóstico, en todos los pacientes debería valorarse éste desde la primera visita. Sin embargo, en sólo el 14,7% de los pacientes de nuestro estudio consta el ECOG en la evaluación inicial, sin que se reflejaran cambios por especialistas que atendieron al paciente posteriormente ni por el comité multidisciplinar.

En cuanto a la **comorbilidad**, está descrito en la literatura su papel como factor pronóstico demostrándose una mortalidad no específica del 15- 20%, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en los 3 años siguientes a la finalización del tratamiento¹⁰⁵. En nuestra serie de 408 pacientes, el 24,3% no presentaba ninguna comorbilidad, mientras que el 75,7% recibían tratamiento crónico por al menos una comorbilidad. El 29,7% (121 pacientes) tenían diagnosticada una comorbilidad previa al CECC y el 21,8% (89 pacientes) 2 comorbilidades, de forma que el 51,5% tenían 1 o 2 comorbilidades, siendo las más frecuentes la HTA (37,5%), dislipemia (21,8%), DM (21,6%), cardiopatía (18,6%), enfermedad

pulmonar, fundamentalmente EPOC (16,7%) y cáncer previo (8,8%). Nuestros datos están en concordancia con los publicados por Datema¹⁴⁰ en 2010, correspondientes a 1371 pacientes con diagnóstico de CECC pero también algunos casos de esófago, en los que tenían una comorbilidad el 36,4% de los casos incluidos, con la patología cardiovascular como la principal en su serie (20,1%) seguida por la gastrointestinal (13,3%), DM (2,6%), respiratoria (2,8%) y neurológica (2,8%). Comparando esta proporción con la de otros autores que estudian poblaciones similares, Piccirillo¹⁴¹ encuentra una comorbilidad moderada y severa en el 21% dentro de su serie, que incluyó a 193 pacientes con cáncer de laringe. En la Tabla 58 se muestra la comparativa entre nuestra serie y los datos publicados por Piccirillo. Posteriormente publicó un estudio retrospectivo de valoración pronóstica de la comorbilidad en 17.712 pacientes con diagnóstico de cáncer, de los que el 6,1% era cáncer de cabeza y cuello¹⁴². Un 46% no tenían ninguna comorbilidad y el 54% presentaban algún tipo de comorbilidad, a cuyas cifras se asemejan más las de nuestro estudio. En dicho estudio en el 38% la comorbilidad principal fue la HTA, en el 11% la DM y en el 13% el cáncer previo, frente al 37,5%, 21,6% y el 8,8% respectivamente en nuestra serie.

Tabla 58. Comparativa de comorbilidad entre nuestro estudio y otros.

Comorbilidad	Nuestra serie N=408	Piccirillo 1998 N= 193	Piccirillo 2004 N= 17712
HTA	37,5%	0,6%	38%
DM	21,6%	7,9%	11%
Cardiopatía	18,6%	12%	—
Pulmonar	16,7%	17,9%	—
Hepática	6,4%	4,1%	—
Vascular	8,8%	8,9%	—
Cáncer previo	8,8%	8,6%	13%
Renal	2,5%	1,6%	

Por tanto la muestra de pacientes de nuestro estudio está especialmente condicionada por una elevada comorbilidad, fundamentalmente por factores de riesgo cardiovascular, cardiopatía y EPOC, en muy probable relación con los hábitos tóxicos.

Estos **hábitos tóxicos** son el tabaquismo y el enolismo, presentes de forma sincrónica en el 42,4% (173 pacientes) y con ausencia de ambos en el 15,4% (63 casos). Se trató de un tabaquismo severo (más de 40 paq/año) en el 40,7% de los pacientes (166), no fumadores en el 16,9% (69 individuos) y exfumadores el 13,9% (57 casos). Respecto al enolismo, el 48,3% de los pacientes no tenían hábito enólico o negaban tenerlo (197 casos), un 18,9% (77) presentaban hábito enólico severo y el 1,9% (8 pacientes) exenolismo. Los datos de tabaquismo de nuestra serie está en la línea de los conocidos en relación con esta patología, si bien nos llama la atención que casi la mitad de los pacientes no presentaban hábito enólico. Se estima que en nuestro medio más del 80% de los enfermos con cáncer de cabeza y cuello son consumidores habituales de alcohol, el 40% de forma moderada en la dieta diaria¹⁴³. Esta cifra en nuestro trabajo podría justificarse porque puesto que la información sobre consumo de sustancias procede de lo referido por el paciente en la anamnesis inicial, da la sensación de que probablemente este porcentaje sea realmente menor en nuestra serie y que en algunos casos los pacientes asuman como no ingesta de alcohol la toma de este en cantidades bajas pero a diario, por ser la ingesta de alcohol una “ tradición” en los países de la cuenca mediterránea. De hecho cifras similares a las nuestras se publican por Martin¹⁴⁴ en una pequeña serie prospectiva de 50 pacientes con cáncer de cavidad oral, faringe y laringe que son evaluados desde el punto de vista nutricional, registrando en su trabajo un consumo de alcohol del 54% de los casos frente al 46% que no refieren enolismo.

El **síntoma** al diagnóstico está ampliamente descrito en esta patología y lógicamente es dependiente de la localización del primario, siendo la lesión exofítica o ulcerada el más frecuente en labio, ésta clínica y además el dolor los más frecuentes en cavidad oral, la disfonía en laringe, la odinofagia en faríngeos y las metástasis cervicales ganglionares en nasofaringe.

En nuestro trabajo los síntomas más frecuentes fueron la disfonía (37,75%), odinodisfagia (19,36%), ulceración (16,42%), tumoración (10,54%) y tumoración cervical (7,84%), datos consistentes con la frecuencia de localización del tumor primario como veremos más adelante.

La **localización** del tumor primario encontrada en nuestra serie por orden de frecuencia fue glotis (32,1%), supraglotis (16,9%), cavidad oral (21,6%), labio (4,9%), orofaringe (12,5%) y el restante porcentaje correspondió a las demás localizaciones, siendo estos datos similares a los publicados por Ferlay¹⁵ dentro del registro GLOBOCAN.

Respecto al **grado de diferenciación** tumoral, en este trabajo observamos una mayor frecuencia de tumores moderadamente diferenciados que correspondieron al 42,4% de los casos incluidos, el 31,6% fueron bien diferenciados y el 15% poco diferenciados. En el análisis retrospectivo de Zhang¹⁴⁵ el 46,3% eran tumores moderadamente diferenciados y el 19,5% poco diferenciados. Similares datos publicó Rodrigo¹⁴⁶ con un 44% de moderadamente diferenciados y un 15% de poco diferenciados. Nuestros datos pues coinciden con los publicados en estudios retrospectivos de CECC.

El **estadio** más frecuente en nuestro caso fue el IV en el 38% de los pacientes, correspondiendo un 31,6% a IVA y el 6,4% a IVB y IVC, el estadio I fue el siguiente en frecuencia con un 26,5%, el III un 18,4% y el 0 el 2,9%. En la revisión de 2500 casos de Quer¹⁴³ el estadio IV también es el mayoritario, fundamentalmente por tumores de localización faríngea, el 24% de su serie fueron estadios III a expensas de tumores de cavidad oral, el estadio I correspondió al 22% de los casos, de predominio en laringe y el estadio I, el 19%, también sobre todo por tumores de localización glótica. Nuestros resultados son similares a esta serie, si bien la mayor frecuencia de estadios I se puede justificar en nuestro estudio por el predominio de tumores de localización glótica, que se suelen diagnosticar en este estadio inicial dada la clínica que presentan, frente a los de otras localizaciones que se detectan en estadios más avanzados.

De la estadificación que realizó el servicio de referencia, no hubo variaciones en el 77,2% de los pacientes, pero en un 10,8% la valoración por un servicio distinto al inicial o el comité de tumores en su caso, fue el responsable de establecer el estadio, además en el 8,6% se aumentó el estadio respecto al inicial y en el 3,4% se disminuyó. Los cambios en el estadio respecto al inicial estuvieron justificados fundamentalmente por resultados de RMN en caso de dudas sobre el T, de biopsias ganglionares en casos de dudas sobre el N y de PET en caso de sospecha de enfermedad a distancia.

Respecto al **tratamiento**, la planificación terapéutica de los pacientes incluidos en nuestro trabajo fue quirúrgica en su mayor parte, el 43,4%. La cirugía seguida de RT adyuvante se realizó al 14,7% de los pacientes, en el 10% la RT fue el único tratamiento recibido y con similares cifras al 9,8% se les planificó la QRT. La cirugía con QRT adyuvante fue el tratamiento del 8,1% de los pacientes y en el mismo porcentaje se administró QT_i seguida de QRT. El tratamiento con QT paliativa al 2% de los casos y tratamiento paliativo inespecífico al 3,2% fueron los menos frecuentes. En las guías clínicas aceptadas por la mayor parte de las instituciones^{116,117}, la cirugía es el tratamiento de elección para el grueso de tumores localizados en cavidad oral, en orofaringe y laringe cuando es factible una exéresis quirúrgica sin deterioro funcional significativo. Como hemos desarrollado en líneas superiores, en nuestra serie las localizaciones más frecuentes del primario fueron glotis, cavidad oral, orofaringe y labio, por lo que está justificado que el enfoque quirúrgico sea el predominante en nuestros pacientes. En la Tabla 59 se resumen los casos que reciben cada tratamiento en función del estadio. Como podemos observar en la tabla 59, entre los tratamientos según la estadificación, los estadios I, II y III se trataron predominantemente con cirugía, los estadios IVA de forma similar con cirugía y QRT, mientras que en los estadios IVB predominó la QT_i seguida de QRT y en el estadio IVC el tratamiento con QT paliativa. Respecto al estadio predominante en cada tratamiento, destacar que la mayoría de casos tratados con RT fueron estadios I, en el caso de la cirugía seguida de RT fueron estadios III mientras que el estadio IVA correspondió a la mayoría de los casos que recibieron tanto QRT como cirugía seguida de QRT, QT_i seguida de QRT o un tratamiento paliativo inespecífico.

La mayoría de los pacientes tratados con QT como único tratamiento, presentaron estadio IVC al diagnóstico. El hecho de que algunos tumores avanzados, estadios IVC se planificaran para cirugía con RT posterior (1 caso), QRT (1 caso) o cirugía seguida de QRT (1 caso) puede justificarse porque presentaron metástasis en una única localización y por tanto abordables con intención radical tanto el primario como la enfermedad a distancia.

Tabla 59. Distribución de tratamiento por estadios en nuestro estudio.

Tratamiento*	I	II	III	IVA	IVB	IVC
QX	79	30	32	26	0	0
RT	20	10	1	6	2	0
Qx + RT	7	13	20	19	1	1
QRT	1	2	8	27	1	1
Qx + QRT	0	3	8	21	0	1
QTi + QRT	0	0	4	20	6	3
QT	0	0	0	1	2	5
Tto. paliativo	1	1	2	6	1	2

* Nota: En negrita el tratamiento predominante en el estadio correspondiente y en celda naranja el estadio predominante en el tratamiento correspondiente.

La frecuencia de cada una de las opciones terapéuticas en CECC en nuestra serie son consistentes con los datos respecto a la localización del primario y el estadio que observamos. Asimismo las cifras de cirugía en nuestro trabajo son similares a las definidas en España que sitúan este tratamiento en aproximadamente el 50% de los casos¹⁴⁷. Respecto al tipo de tratamiento quimioterápico utilizado, la QT_i se administró al 9,3% de nuestros pacientes (38 casos) siendo los esquemas más frecuentes PF (60,5%) y TPF (39,5%) en un perfil de paciente similar al de los estudios publicados^{88,89,90}. En concomitancia se administró tratamiento sistémico al 22,1% de los casos (90), con mayor frecuencia el estándar, cisplatino trisemanal en el 76,7% y un 13,3% correspondieron a cetuximab, igualmente dependiendo del tipo de paciente conforme al perfil de toxicidad conocido^{81,82,151} mientras que

el 10% restante incluyó a sales de platino de infusión semanal. En el escenario de la enfermedad recurrente y metastásica se utilizó la QT en un 7,6% de los pacientes (31), siendo PF, taxanos con o sin cetuximab los más utilizados de nuevo en función del perfil de comorbilidad y toxicidad^{96,97}.

En cuanto al **cumplimiento terapéutico** éste fue del 91,7%, con 34 pacientes (8,3%) en los que no se realizó el tratamiento previsto. Aunque en general podemos asumir que el porcentaje de pacientes que completaron el tratamiento es elevado, consideramos interesante explorar las causas del incumplimiento terapéutico en aquellos 34 pacientes, siendo las principales en orden de frecuencia el éxitus del paciente (35,3%), complicaciones del tratamiento, sobre todo postquirúrgicas o toxicidades secundarias a RT y QT (35,3%) y el deseo del paciente hasta en un (23,5%). Revisando los datos en la literatura en referencia a las causas que impiden completar un adecuado tratamiento oncológico, los porcentajes de éxitus y complicaciones del tratamiento de nuestro estudio son similares y quizá más conocidas por quedar especificadas en la mayor parte de ensayos clínicos, no así el rechazo del paciente a recibir tratamiento activo. Este hecho además tiene implicación pronóstica pues se describe una menor supervivencia global a 3 años en pacientes que rechazan tratamiento activo¹⁵² (34% frente al 70%). En nuestro trabajo más de un 20% del incumplimiento terapéutico fue secundario al deseo del paciente. Las series publicadas en este sentido en relación con otro tipo de tumores, como colon, mama y testículo, en los que hasta el 1% de los pacientes rechazaron cualquier tipo de tratamiento¹⁴⁸ y entre el 3 y el 19% rechazaron específicamente la quimioterapia¹⁴⁹. Aunque quizá por el perfil de paciente tradicionalmente relacionado con el CECC, sean más interesantes los datos publicados en cáncer de pulmón por Huang¹⁵⁰. Las cifras sitúan el rechazo al tratamiento por cáncer de pulmón un 22,7% de los pacientes, siendo más frecuente la negativa del paciente al tratamiento en hombres, mayores de 70 años, con comorbilidad, estadio III-IV y valorados en hospitales más pequeños. Otros datos como el acceso a la atención sanitaria en función de los ingresos o del tipo de seguro serían menos extrapolables a nuestro medio por el tipo de sistema sanitario de nuestro país.

Recientemente Dronkers¹⁵² publicaba un estudio retrospectivo de 829 pacientes con CECC y tasas de negativa del paciente a recibir cualquier tipo de tratamiento del 3%.

Respecto a los datos de **seguimiento** en nuestra serie, sitúan el adecuado seguimiento en 358 pacientes (87,7%) y ausencia de éste en 50 pacientes (12,3%). De los que continuaron seguimiento, el 64% lo hizo durante más de 2 años y un 33,6% durante menos de 24 meses. La media de seguimiento en este trabajo fue de 41 meses, con un mínimo de 0 y un máximo de 122 meses. Entre las causas de no continuación de seguimiento, las principales fueron el éxitus del paciente (52%), el deseo del paciente (28%) y el cambio de domicilio correspondiendo otro hospital de referencia en el 18%. En ningún caso la interrupción o ausencia de seguimiento se debió a motivos de nuestra institución y en el 2% no se especifica en la historia clínica el motivo de esta discontinuación en las revisiones. Los pacientes que no continuaron seguimiento por iniciativa propia fueron en su mayoría aquellos que rechazaron tratamiento. Podemos destacar en base a las cifras de negativa al tratamiento (23,5%) y negativa al seguimiento (28%), que un 4,5% de los pacientes que completaron el tratamiento planificado, no siguieron controles posteriores. Nuestros datos son similares a los publicados en este sentido¹⁵². Puesto que no hay un consenso sobre la periodicidad y el tipo de exploraciones en el seguimiento del CECC, hemos de describir el tipo de seguimiento que se considera adecuado en nuestro centro y que se consensuó y publicó en la guía clínica elaborada por el CMD. El eje del seguimiento es la exploración física y los controles de hemograma y bioquímica para valoración de toxicidad en pacientes que hayan recibido tratamiento sistémico. La realización de exploraciones complementarias queda limitada a la reevaluación tras el tratamiento inicial, los controles de respuesta en enfermedad metastásica o estudios dirigidos en función de la clínica si hay sospecha de recidiva. El seguimiento tiene entre sus objetivos principales la detección de recidivas locorregionales, a distancia y segundas neoplasias así como el control de toxicidad y otras secuelas del tratamiento.

Aunque como objetivo secundario de este trabajo se encuentra la valoración de las tasas de seguimiento y no el determinar los hallazgos del mismo, sí consideramos interesante explorar dichos hallazgos como aspecto descriptivo de la muestra. Así se han registrado la frecuencia y localización de recidivas, progresiones y segundas neoplasias así como el ILE, ILP e intervalo libre de SN. No obstante dado el bajo número de eventos en relación con las recidivas y progresiones, no podemos extraer conclusiones aunque sí nos permitirá plantear un estudio posterior en este sentido.

En lo que respecta a la **recidiva** en nuestra muestra hubo 67 eventos (16'4%) en relación con recaídas de la enfermedad, siendo a nivel locorregional el 41,8% (28 casos), local el 29,9% (20) y metastásica el 28,4% (19). La media de **ILE** fue de 19,5 meses (DE 16,7) con mínimo de 2 y máximo de 80 meses. Por localizaciones la media de tiempo a la recaída fue de 20 meses a nivel local, de 23,5 meses locorregional y 13,5 meses en recaídas metastásicas a distancia. Los datos publicados sitúan la recidiva locorregional entre el 10% y el 50% según las series, dependiendo de la localización y estadio del tumor primario y la presencia de otros factores de riesgo¹¹⁰. La incidencia de recidivas metastásicas durante el seguimiento es de un 12%, generalmente localizadas a nivel pulmonar, hepático y óseo. El 95% se producen los dos primeros años del seguimiento y el 50% se asocian también a recidiva locorregional¹¹⁴. Nuestras cifras son similares a las publicadas en este sentido, con predominio de recidiva locorregional frente a la metastásica, destacando que las recaídas a distancia se produjeron de forma más temprana (13,5 meses) que las locorregionales (entorno a los 2 años).

La **progresión** en nuestra muestra se detectó en 33 casos (8,1%), con similar frecuencia a nivel locorregional y metastásica (48,5%) y sólo 1 caso (3%) a nivel local. La media de **ILP** observado fue de 12'9 meses (DE 11'1), con un mínimo de 1 mes y un máximo de 51 meses transcurridos desde el tratamiento inicial del tumor hasta la progresión. En la literatura generalmente se describe predominio de la progresión locorregional frente a la metastásica, pudiendo producirse ésta última en el 15% de los casos a lo largo de la evolución de la enfermedad y generalmente con mayor frecuencia en los dos primeros años⁷⁷.

En nuestro trabajo destaca el elevado porcentaje de progresiones metastásicas, similares a las locorregionales, probablemente por el predominio de estadios IV, ya que fueron éstos en su mayor parte los que presentaron la progresión a distancia, como se puede ver en la Tabla 60.

Tabla 60. Distribución de tipo de progresión por estadios.

Progresión*	I	II	III	IVA	IVB	IVC
Locorregional	2	0	1	10	2	2
Metastásica	1	1	3	7	0	3

* frecuencia absoluta

Se registraron 51 casos de **segundas neoplasias** en nuestra muestra, lo que supone un 12,5%, generalmente de aparición metacrónica (70,6%) respecto a los de aparición simultánea (15,7%) y sincrónica (13,7%). La localización más frecuente fue la pulmonar (52,9%) de estirpe epidermoide, seguida de cabeza y cuello (15,7%) y vejiga (7,8%) de tipo urotelial. En nuestro trabajo los tumores de esófago suponen el 3,9% de las SN. Se ha constatado que en esta muestra que el 56'9% de los segundos tumores se diagnostican en los dos primeros años de seguimiento. La media en el tiempo al diagnóstico del segundo primario fue de 24'2 meses (DE 22,7), con un máximo de 77 meses transcurridos desde el diagnóstico del CECC hasta el diagnóstico del segundo primario. En las series publicadas las SN, se describen entre un 5'5 y un 19% y en tracto aerodigestivo superior^{59,60}, con un riesgo de segundas neoplasias durante el seguimiento del CECC de un 3-7% anual. Nuestras cifras son similares a las de un estudio retrospectivo recientemente publicado por Herranz, de 579 pacientes con CECC¹⁵³ con un 15% de SN de predominio en pulmón, CECC y esófago (en este caso un 37,9%, 36,8% y 5,7% respectivamente).

Desde el diagnóstico de CECC hasta los primeros 24 meses de seguimiento, registramos los éxitos en nuestros pacientes. Durante ese período de seguimiento se produjeron 125 fallecimientos en la muestra (30,6%).

La **supervivencia a 2 años** obtenida fue del 64,9%. La media de supervivencia global a 2 años fue de 19,3 meses (DE 7,9) con un mínimo de 0 y un máximo de 24 meses (Tabla 31). Finalizado el estudio se habían producido 192 fallecimientos, teniendo como causa de éxitus en el 32,8% de los casos procesos infecciosos o comorbilidad del paciente, el 28,7% por CECC, la combinación de CECC en progresión y la comorbilidad en el 21,4%, un 15,1% por SN y el 1,6% por el tratamiento. Los datos de más de 300 pacientes analizados tratados en una institución con QRT dentro de ensayo clínico⁸⁶, mostraron como causa de muerte en los primeros años la progresión de enfermedad (45%), comorbilidad (21%), complicaciones por el tratamiento (15%) y segundas neoplasias (9%), situándose en el 1,7% el éxitus por complicación en postoperatorio en nuestro medio¹⁴⁷. Un recientemente publicado análisis retrospectivo¹⁵⁴ sobre causas de muerte en largos supervivientes de CECC, registra cifras en los primeros 3-5 años de 39 % por CECC, 22% por SN y 17% por enfermedades cardiovasculares. Destacaremos por lo tanto el predominio de la comorbilidad como causa de muerte en nuestros pacientes por CECC (32,8%), la baja tasa debida al tratamiento (1,6%) si se comparan con otras series (15%) y un porcentaje por SN intermedio (15,1%) respecto a otros datos publicados (9% y 22%).

5. 2. Discusión respecto al análisis comparativo de las características demográficas y clínico-epidemiológicas de las cohortes.

El objetivo fundamental de este trabajo es cuantificar el impacto del comité de tumores de cabeza y cuello en el abordaje del CECC en nuestro área de salud. Así, tras completar el análisis descriptivo de la muestra a continuación procedimos a valorar las características de las dos cohortes, en las que la muestra se dividió tomando como punto de inflexión el año 2008, el de puesta en marcha de este cambio organizativo en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que ha supuesto el CMD.

Nuestra finalidad en esta parte del estudio fue valorar las diferencias entre ambas cohortes con dos objetivos fundamentales:

- Identificar las principales variables que se incluirían en el estudio de supervivencia porque pudieran tener un impacto en la misma.
- Determinar qué diferencias eran atribuibles al abordaje multidisciplinar dentro del comité de tumores.

Estructuraremos este apartado en discusión sobre las características de: pacientes, tumor, tratamiento y seguimiento.

5. 2. 1. Discusión respecto a las características del paciente de ambas cohortes.

Las principales características valoradas relacionadas con el paciente fueron edad, género, ECOG, comorbilidad, tabaquismo y enolismo.

La media de **edad** encontrada en los pacientes de la cohorte 1 fue de 64,2 años (DE 11,2) con un mínimo de 31 años y máximo de 93. En la cohorte 2 la cifra fue similar 64,3 años (DE 12,8) con mínimo de 28 años y máximo de 98 años. No encontramos diferencias estadísticamente significativas para esta variable entre ambas cohortes, pudiendo concluir por tanto que la edad de los pacientes de ambas fue similar y esperable en base a los datos de epidemiología publicados.

En cuanto a la distribución por **género**, en la cohorte 1 se trató de hombres en el 85,5% y mujeres el 14,5%, mientras que en la cohorte 2 se registraron un 79,8% y 20,2% respectivamente. Por tanto y en concordancia con lo referido respecto a la incidencia, se observó un incremento de casos en mujeres a partir de 2008, aunque sin alcanzar esta diferencia la significación estadística. No obstante son datos similares a los disponibles sobre epidemiología del CCC en la Región de Murcia.

Respecto al **ECOG** es significativo que en el 100% de los casos en la cohorte 1 no hubiera valoración inicial de éste por el servicio responsable de la primera consulta por CECC y que son servicios que atienden posteriormente al paciente los que lo establecen, con un intervalo en algunos casos de hasta 2 meses desde la primera visita. Incluso en algunos casos el valor de ECOG ha sido

asignado en el momento de nuestra investigación, atendiendo a la descripción disponible en la historia clínica sobre la situación basal del paciente en la valoración inicial. Por lo tanto este dato puede considerarse en nuestro trabajo sólo con fines exploratorios para obtener una idea aproximada de la situación basal de los pacientes, pero debido al sesgo que representa la forma en la que se ha obtenido dicha variable no se considerará en el análisis estadístico de supervivencia. Asimismo debemos destacar que el 100% de los individuos de la cohorte 2 tenían reflejado en su historia un valor de ECOG al inicio y antes de decidir su tratamiento. En el 28,8% de los casos que se presentan en el CMD no hay cambios en el valor asignado al mismo por los servicios quirúrgicos, mientras que en el 71,2% de los pacientes restantes éste es establecido por el CMD antes de la planificación terapéutica. Aun teniendo su valoración un componente subjetivo, es un factor que puede condicionar las opciones terapéuticas¹³⁹ y por tanto un peor pronóstico en términos de respuesta y supervivencia¹⁰⁴. En este sentido el CMD ha supuesto que este factor pronóstico de sencilla aunque subjetiva valoración, sea tenido en cuenta dentro de la evaluación inicial del paciente. Como hemos comentado, sólo de forma orientativa en la cohorte 1 se consideró un ECOG 0 en el 26%, 1 en el 40,9%, 2 un 10,5% y 3 el 2,5%, siendo en la cohorte 2 el 40,9%, 50%, 9,1% y 0% respectivamente. La variable cambio de ECOG si que fue evidentemente estadísticamente significativa en el análisis bivalente.

Los pacientes de nuestra serie presentaban una elevada tasa de **comorbilidad**, más del 50% 1 o 2 comorbilidades, en comparación con los datos descritos en las publicaciones de poblaciones similares^{140,141,142}. En la cohorte 1 la media de comorbilidades por paciente fue de 1,66 (DE 1,43, mediana 1) y en la cohorte 2 fue 1,64 (DE 1,48, mediana 1), con un mínimo de 0 y máximo de 7, siendo por tanto ambas similares en cuanto al número de comorbilidades ($p=0,782$). Respecto al tipo de comorbilidad principal en las dos cohortes predominaron los factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, dislipemia), EPOC y cardiopatía isquémica. Respecto a neoplasias previas al CECC, fueron diagnosticadas el 10,1% en la cohorte 1 y al 3,5% en la cohorte 2, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del tipo de comorbilidad. Consideramos que esta variable podría ser importante

para el análisis de supervivencia por encontrarnos un perfil de paciente cuya comorbilidad tal como se ha descrito en múltiples publicaciones podría ser un factor pronóstico adverso¹⁰⁵.

La exposición de nuestros pacientes a **hábitos tóxicos**, reconocidos carcinógenos, alcanzó en nuestra muestra cifras en la línea de los datos publicados. Disponer de la información por cohortes nos permitió valorar la evolución de dichos hábitos en nuestra población. En la cohorte 1 registramos un 15% de no fumadores frente al 18,8% de la cohorte 2 y un 10,5% de exfumadores en la primera frente al 17,3% en la segunda. Respecto al consumo de tabaco, fue mayor de 40 paq/año entorno al 40% en ambas cohortes y el consumo menor de 40 paq/año fue de 36% en la cohorte 1 frente al 21,2% de la cohorte 2. Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas y por lo tanto en nuestro trabajo observamos en los últimos años un aumento del CECC en no fumadores y exfumadores, datos conforme a los que se describen en las publicaciones más recientes y que se justificarían por los cambios sociales en relación con las campañas antitabaco y el incremento en relación con el HPV^{8,9}. En cambio el hábito enólico moderado se ha incrementado en nuestros pacientes con un descenso de no bebedores en la segunda cohorte (55,5% frente al 41,3% en la cohorte 1 y 2 respectivamente) y el descenso de bebedores importantes (23% frente al 14,9%) a favor del incremento de bebedores moderados (19% frente a un 42%), diferencias que fueron estadísticamente significativas. En la cohorte 1 encontramos que el consumo de ambos de forma simultánea se presentó en el 38% y no había ninguno de estos hábitos tóxicos en el 14% mientras que los datos fueron de un 46,6% y 16,8% respectivamente en la cohorte 2. Así hemos observado cómo hay un descenso en el consumo de tabaco y un incremento de bebedores moderados en nuestra población.

El **síntoma** de consulta más frecuente en los pacientes de ambas cohortes fue la disfonía y por tanto el servicio de ORL el principal en el diagnóstico del CECC, aunque con un incremento en los casos diagnosticados por CMF en la segunda cohorte (28% frente al 34,6%), sin que esta diferencia alcanzara la significación estadística. Estos datos están lógicamente relacionados con la principal localización del tumor primario.

Debemos reseñar que una de las limitaciones que puede presentar nuestro estudio respecto a las características del paciente es no poder disponer de datos del factor pronóstico ECOG ya que podríamos incurrir en un sesgo por error de medición del grado de ECOG debido a la imprecisión por la forma de obtención de esta variable en la primera cohorte.

En definitiva tras el análisis estadístico la población de ambas cohortes fue similar en términos de edad, género, número y tipo de comorbilidades, motivo de consulta y servicio al que consultan. Las principales características del paciente que difieren entre ambas cohortes alcanzando la significación estadística fueron los hábitos tóxicos, con un descenso de fumadores en los últimos años y un incremento del enolismo moderado. Otro rasgo diferencial entre cohortes fue el cambio en el ECOG asignado al paciente, de forma que es atribuible al CMD un incremento del 28,8% en la valoración de este factor pronóstico por parte de servicios quirúrgicos y un incremento del 100% en la valoración del mismo antes de la planificación terapéutica, estadísticamente significativo.

5. 2. 2. Discusión respecto a las características del tumor de ambas cohortes.

En nuestro estudio las principales variables relacionadas con las características del tumor fueron la localización, el grado de diferenciación y el estadio.

En lo que respecta a la **localización** del tumor primario en ambas cohortes la mayoría correspondieron a tumores en laringe, más del 40% de los casos. Los siguientes en frecuencia en ambas cohortes fueron los de labio y cavidad oral (más del 25%), con un incremento de los localizados en faringe en la segunda cohorte (24,4% respecto al 14,2% en la cohorte 1), aunque sin encontrar que estas diferencias fueran estadísticamente significativas, pudiendo concluir que ambas poblaciones fueron similares respecto al tumor primario.

En cuanto al **grado de diferenciación** la mayoría de los casos de ambas cohortes fueron tumores moderadamente diferenciados, entorno al 40%, cifras similares a las recogidas por los estudios¹⁴⁶ que contemplan esta variable y sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas entre cohortes.

El principal factor pronóstico en CECC es el **estadio**, basado en la clasificación TNM en su 6ª o 7ª edición en función del año de diagnóstico. En la revisión de este aspecto del tumor encontramos diferencias estadísticamente significativas en la distribución por estadios entre ambas cohortes. En la primera los estadios más frecuentes fueron el IVA (30,5%), I (23%) y III (22,5%). En la segunda el estadio IVA fue el más frecuente (32,7%), incrementándose además los casos respecto a la cohorte 1. En la cohorte 2 hubo menos tumores in situ, estadios II y III, mientras que se registraron más tumores avanzados IVB y IVC respecto a la primera. Este incremento no pensamos que sea atribuible a un cambio de perfil de enfermedad hacia estadios más avanzados sino a la incorporación de la PET-TAC para una mejor estadificación previa a planificación terapéutica, dado su relevante papel en la detección de enfermedad a distancia ⁶⁵, aunque no ha sido objeto de este estudio confirmar esta hipótesis. Valorando el TNM revisamos si el definitivo fue establecido por el servicio inicial, por otro servicio o por el CMD según la cohorte, encontrando diferencias estadísticamente significativas justificadas por la puesta en marcha del comité de tumores. En la cohorte 1 el servicio inicial estableció el estadio definitivo en el 74% de los pacientes, frente al 80,3% de la cohorte 2. La disminución del estadio inicial fue más frecuente en el cohorte 2 (4,3% frente al 2,5% de la cohorte 1). El aumento del estadio también fue más frecuente en la cohorte 2 (15,4% frente al 1,5% de la primera). Es decir que en la primera cohorte hay un 4% de cambios de tratamiento frente al 19,7% de la segunda, por lo tanto el CMD aporta un 15,7% más de cambios de estadificación. Las publicaciones revisadas muestran cifras entorno al 30% de cambios por el CMD¹³¹ y hasta un 56% de cambios de estadificación entre centros no especializados y aquellos que cuentan con neuro-radiólogo ^{155,156}, teniendo hasta un 43% de aumento del estadio y un 10% de disminución del mismo. Quizá lo más significativo respecto a esta variable en nuestro estudio es que un 22% de los pacientes de la cohorte 1 no tenían un estadio establecido antes de iniciar el tratamiento, siendo este dato del 0% en la cohorte 2, diferencias estadísticamente significativas. Esto nos permite considerar que el CMD supuso una mejora en la estadificación de los pacientes, probablemente por contar entre sus componentes con radiólogos especializados y por plantear técnicas

diagnósticas de incorporación paralela a su puesta en marcha (PET-TAC), de forma que en el 100% de los pacientes hay un estadio definido antes del tratamiento.

Unas de las limitaciones de nuestro estudio respecto a las características del tumor es no disponer de la información sobre el HPV en nuestra muestra, puesto que es conocido su impacto en respuesta a tratamiento y supervivencia.

Así en base al análisis estadístico realizado, podemos considerar que en ambas cohortes encontramos tumores de similar localización y diferenciación, aunque con mayor tasa de estadios IV en la segunda, que sea justificable posiblemente por la incorporación de técnicas que mejoraron los estudios de extensión. Destacable es el hecho de que el comité de tumores supone un mayor porcentaje de cambios de estadificación que cuando el abordaje no es multidisciplinar.

5. 2. 3. Discusión respecto a las características del tratamiento en ambas cohortes.

La cirugía, radioterapia, quimioterapia y la combinación de éstas se evaluaron en nuestro estudio, revisando las tasas en la que cada modalidad fue utilizada así como los esquemas de quimioterapia más utilizados.

Es destacable la tasa de **cambios de tratamiento** derivadas de la valoración por el CMD. En la cohorte 1 el paciente precisó más tratamiento del planificado en el 31% (frente al 25,5% de la cohorte 2). El CMD fue el responsable de reducir el tratamiento planificado por el médico responsable en un 8,2% y como consecuencia de su decisión se duplicaron los pacientes con un planteamiento radical no quirúrgico (6,3% frente al 3% de la cohorte 1). Así, los cambios de tratamiento en la cohorte 1 se plantearon en un 34,5% frente al 40% de la cohorte 2, como consecuencia de la decisión del CMD. Para estos datos se demostraron diferencias estadísticamente significativas.

Hay resultados similares, entorno al 30% en el cambio de tratamiento por el CMD en el trabajo de Brunner¹³⁰.

La cirugía sigue siendo el eje del tratamiento del CECC y en ambas cohortes fue el tratamiento más frecuente, aunque con un descenso en la segunda cohorte, un 36,1% frente al 51% de la primera, a expensas de un aumento en el uso de la RT y de la QRT, con una planificación que duplicaba la del período anterior. También aumentó de forma significativa el uso de la QT_i en la segunda cohorte (13% frente al 3%). Además se observó un ligero descenso de la QRT adyuvante. Cabe destacar un menor uso de la QRT en la cohorte 1 a pesar de tener un mayor porcentaje de estadios III. Con el análisis estadístico demostramos que estas diferencias eran estadísticamente significativas. No podemos justificar el mayor uso de la RT, QRT y la QT_i en la segunda cohorte por el estadio tumoral, ya que estos tratamientos son de forma estadísticamente significativa más frecuentes en la cohorte 2 y los estadios en los que se administran (III, IVA y IVB) presentan una mayor frecuencia en la cohorte 1, un 55,5% respecto al 50,9% de la cohorte 2. Por lo tanto podemos atribuir el incremento de dichos tratamientos a la decisión del CMD. Este mayor planteamiento de tratamiento no quirúrgicos como consecuencia de la decisión de una CMD se ha comunicado también en trabajos como el de Kelly¹³¹ con un incremento del 50% en el uso de la QRT cuando se aborda el tratamiento desde una perspectiva multidisciplinar y al igual que publica Friedland un incremento estadísticamente significativo en el uso de la RT y la QRT en estadios avanzados en la cohorte con comité multidisciplinar¹³³. En otros trabajos se comunica una mayor administración de RT y QRT adyuvante¹³¹, dato que no se corrobora en nuestro trabajo y que podríamos justificar por una mejor selección de los casos que se tratan con cirugía, siendo estas intervenciones oncológicamente correctas y que por tanto no precisan tratamiento complementario posterior.

El principal **esquema de quimioterapia** utilizado en la inducción fue el PF en ambas cohortes, pero con un incremento del uso del esquema TPF en la cohorte 2 (5,8% frente al 1,5% de la cohorte 1). Como tratamiento concomitante en ambas fue el estándar cisplatino el más frecuente, aunque con un incremento en la utilización de cetuximab en la segunda cohorte.

Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas. No observamos cambios en el perfil de tratamiento sistémico. Los resultados para esta variable en nuestra serie son un reflejo de las incorporaciones de cada una de las modalidades terapéuticas en el tiempo. Con los datos de QT del meta-análisis de Pignon⁸³, el uso de la QRT en estadios III y IV no quirúrgicos^{84,85}, la indicación de adyuvancia en función de factores de riesgo a partir de los datos de Bernier y Cooper en 2004^{81, 82}, el cetuximab a partir de 2006 en enfermedad localmente avanzada irreseccable y recurrente en combinación con RT¹⁵¹, el papel de la QT_i a partir de 2007 con la incorporación de los taxanos^{88,89} y el uso de cetuximab en enfermedad metastásica a partir de 2008⁹⁶. Por lo tanto en la cohorte con CMD hubo una buena adherencia a las recomendaciones de las guías clínicas internacionales de ese momento, siendo por tanto el abordaje del tratamiento dentro de un comité de tumores de cabeza y cuello más homogéneo, reduciendo la variabilidad en la toma de decisiones frente a un similar escenario en la práctica clínica^{128,129, 131, 133, 134}.

Respecto al **cumplimiento terapéutico**, cuya valoración es uno de los objetivos secundarios de este trabajo, el 91,0% de los pacientes completaron el tratamiento indicado en la cohorte 1, dato similar al 92'3% obtenido para esta variable en la cohorte 2, sin observar diferencias estadísticamente significativas. Entre las causas de incumplimiento terapéutico en la cohorte 1 predominaron la toxicidad (38,9%) y el deseo del paciente (27,8%), con reducción de estas dos categorías en la segunda cohorte, y un predominio del éxitus del paciente como motivo de incumplimiento terapéutico en la cohorte 2 (50%). Las diferencias observadas en este sentido tampoco fueron estadísticamente significativas. Aunque parece inicialmente que las tasas de cumplimiento terapéutico son similares en ambas cohortes y no hemos podido demostrar diferencias estadísticamente significativas, debemos reflexionar sobre el hecho de que los tratamientos planificados en la segunda cohorte fueron sistémicos con mayor frecuencia que en la primera, e inicialmente podríamos esperar un menor cumplimiento debido a la toxicidad, pero no sólo el cumplimiento fue similar sino que la toxicidad fue menor en esta segunda cohorte.

Podríamos concluir este apartado destacando el papel del comité de tumores como responsable, de forma estadísticamente significativa, de un 40% de los cambios de tratamiento en nuestro trabajo, de un incremento en el uso de la RT de un 7,9%, del 6,5% para la QRT en estadios avanzados, con un incremento en el uso de cetuximab del 4 % y del 10% para la QT inducción, con un aumento del uso de taxanos del 4,3%.

5. 2. 4. Discusión respecto a las características del seguimiento en ambas cohortes.

La valoración del seguimiento es uno de los objetivos secundarios de este trabajo. Nuestra hipótesis en este sentido es que la cohorte que se maneja por un CMD tendrá un mayor seguimiento que el resto. Para esta variable hemos registrado en nuestra investigación un 82,5% de adecuado seguimiento en la cohorte 1 y un 92,8% en la cohorte 2. Esta diferencia con un incremento del seguimiento del 10,3% en la cohorte con CMD fue estadísticamente significativa, confirmando por tanto nuestra hipótesis. Además de los pacientes que continuaron el seguimiento, lo hicieron durante al menos 2 años el 58,5% en la cohorte 1 y el 69,2% en la cohorte 2. Las principales causas de discontinuación del seguimiento en ambas cohortes fueron el éxitus o el deseo del paciente de no continuar controles, sin que las diferencias alcanzaran la significación estadística. Pocos estudios hay que determinen las tasas de seguimiento atribuibles al CMD de cabeza y cuello. Un estudio polaco¹⁵⁹ de 2013, con 558 pacientes diagnosticados de cáncer de laringe e hipofaringe entre 2007 y 2012, mostró un incremento en las tasas de seguimiento y una disminución en el abandono del mismo en la cohorte valorada por el CMD.

Durante el seguimiento, aun sin ser objetivo de este estudio, se valoraron los eventos durante el mismo, registrando las recidivas, progresiones y segundos tumores. En la cohorte 1 se registró un 17% de **recaídas**, las más frecuentes a nivel local y locorregional frente a las metastásicas. En la cohorte 2 se objetivó un 15,9% de recidivas, siendo las más frecuentes a nivel locorregional. En la cohorte 1 la media de ILE fue de 21,8 meses (DE 20,3), con un mínimo de 2 y máximo de

80 meses. En la cohorte 2 la media de ILE fue de 17,21 meses (DE 11,8) con un mínimo de 2 y un máximo de 43 meses. La variable ILE no es comparable entre ambas cohortes por ser el intervalo de seguimiento diferente en éstas. Durante los primeros dos años de seguimiento, en la cohorte 1 el 12% de los pacientes presentaron una recidiva y en la cohorte 2 el 11,5%. En ninguno de estos resultados encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Respecto a las **progresiones**, se observaron en el 7% de la cohorte 1 y el 9,1% de la cohorte 2, siendo la locorregional la forma de progresión más frecuente en la primera cohorte y la metastásica en la cohorte 2. La media de ILP para la primera fue de 15,7 meses (DE 15,4), con un mínimo de 1 mes y máximo de 51 y en la cohorte 2, encontramos una media de 10,7 meses (DE 4,9) con un mínimo de 3 y un máximo de 20 meses. De nuevo la variable ILP no es comparable entre los dos grupos por ser el intervalo de seguimiento diferente en ambas cohortes. En los dos años de seguimiento, en la cohorte 1 el 5,5% de los pacientes presentaron una progresión y en la cohorte 2 el 8,6%. De nuevo las diferencias no fueron estadísticamente significativas pero esto puede deberse al pequeño tamaño de la muestra para estas variables.

En cuanto a los **segundos tumores** se diagnosticaron en la cohorte 1 un 18,5% y un 6,7% en la cohorte 2, de predominio metacrónico en la primera y simultáneo en la segunda. La media en el tiempo al diagnóstico del segundo primario fue en la cohorte 1 de 30,5 meses (DE 22,6; mínimo 0, máximo 77) y en la cohorte 2 la media fue de 7,6 meses (DE 11,8; mínimo 0, máximo 40). Se ha constatado que en la cohorte 1 el 45,9% de los segundos tumores se diagnosticaron en los dos primeros años de seguimiento y en la cohorte 2 el 85,7%. Las diferencias en este caso tampoco fueron estadísticamente significativas, debido probablemente al tamaño muestral. La mayoría de estos tumores fueron pulmonares o un segundo CECC.

En definitiva el seguimiento de los pacientes dentro del CMD mejora las tasas de seguimiento en un 10,3%, y hasta un 10,7% en los dos primeros años, sin que se haya podido demostrar un incremento estadísticamente significativo en

el desarrollo de recidiva, progresión ni segundas neoplasias entre los dos períodos estudiados.

5. 3. Discusión respecto al análisis de supervivencia.

El objetivo principal de este trabajo es demostrar si el manejo del CECC por parte de un CMD puede incrementar de forma significativa la supervivencia global a 2 años. Para ello desde el diagnóstico de CECC hasta los primeros 24 meses de seguimiento, se registraron los éxitos en nuestros pacientes, siendo de un 33% en la cohorte 1 y el 28,4% en la cohorte 2, diferencia estadísticamente significativa. La principal causa de éxitos en ambas cohortes fue la comorbilidad del paciente en un 33% y en segundo lugar el tumor también en ambos grupos. El segundo primario causó más fallecimientos en la cohorte 1 (20%) que en la segunda (9,1%) y una mínima proporción de pacientes falleció por toxicidad del tratamiento o complicaciones en el postoperatorio (1%). Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas. Respecto a los datos publicados⁸⁶ sobre causa de éxitos en los primeros 2- 3 años, son las principales la progresión de enfermedad (45%), comorbilidad (21%), complicaciones por el tratamiento (15%) y segundas neoplasias (9%). Las complicaciones en el postoperatorio como causa de éxitos se sitúan en nuestro medio en los estudios más recientes¹⁴⁷ en un 1,7%, algo superior a las encontradas en nuestra serie. Entre los 3-5 primeros años en estos pacientes, el CECC se sitúa en primer lugar¹⁵⁴ seguido por las segundas neoplasias y las enfermedades cardiovasculares.

En los tumores diagnosticados entre 2005 y 2008 la **SG a 2 años** fue del 59,5% y en los diagnosticados a partir de 2008, ésta fue de 70,2%, incluyendo todos los casos, estadios y localizaciones, siendo la diferencia encontrada estadísticamente significativa. Respecto a los estudios con datos de supervivencia en CECC a 1, 2 o 3 años encontrados comenzaremos por el de Boffetta¹⁵⁷ del año 1997 sobre factores pronósticos en cáncer de laringe, que registraba una supervivencia a 1 año del 85%, aunque descendía al 69% en caso de enfermedad N3. El trabajo de Birchall¹³² en 2004, sobre el manejo del CECC comunicaba datos de supervivencia a 2 años del 64,1% en 1997 y un 65,1% en el año 2000,

incluyendo todos los estadios y localizaciones. Un estudio retrospectivo de Liu¹⁵⁸ en 2009 en este caso sólo para carcinoma epidermoide de laringe en población asiática, mostró supervivencia a 2 años del 84% en estadios III y 67,7% en estadios IV. Finalmente en uno más reciente en nuestro medio¹⁴⁶ registra un 77% de supervivencia específica para la enfermedad a 3 años, pero sólo incluye pacientes sometidos a laringectomía total. En definitiva, los estudios que incluyen sólo cáncer de laringe comunican mejores tasas de supervivencia que el nuestro, si bien en los estudios que incluyen todos los estadios y localizaciones la supervivencia comunicada a 2 años es inferior a la nuestra.

En nuestra serie, la media de supervivencia global a 2 años en la cohorte 1 se situó en 18,9 meses (DE 8,1) y fue de 19,6 meses (DE 7,7) en la cohorte 2, diferencia también estadísticamente significativa.

Podríamos atribuir al funcionamiento del CMD el incremento de supervivencia del 10,7% en la segunda cohorte, estimando por tanto que desde 2008 en nuestra muestra hubo un aumento de supervivencia de aproximadamente un 2,7% anual.

No hay muchos estudios publicados sobre beneficio de supervivencia atribuible al CMD en cáncer de cabeza y cuello. En la serie de Birchall¹³² los pacientes que son tratados por un centro multidisciplinar tienen una mejor supervivencia. Quizá más conocido sea el que firma Friedland¹³³, un análisis retrospectivo de 726 casos diagnosticados entre 1996 y 2008 en los que el objetivo es cuantificar el impacto del abordaje multidisciplinar, que en este estudio se traduce en beneficio de supervivencia en tumores localizados en nasofaringe, hipofaringe y laringe entre otros y además un incremento en el uso de RT y QRT. El impacto se mantiene en todos los estadios y es algo mayor en estadios IV, pero no se observa beneficio en tumores de cavidad oral ni orofaringe. Una publicación más reciente de Tsai¹³⁴ tiene como objetivo valorar el beneficio en supervivencia del CMD en cáncer de cavidad oral, con el análisis retrospectivo de 16.991 pacientes de origen asiático diagnosticados entre 2004 y 2008 en todos los estadios. En este caso los datos son contradictorios con los del anterior, pues sí que se observa el beneficio aportado por el CMD en cáncer de cavidad oral en términos de supervivencia, suponiendo una reducción en el riesgo de muerte

mayor en hombres, con moderada y elevada comorbilidad (Charlson 4-6), así como tumores estadios IV.

Observando en nuestro trabajo diferencias estadísticamente significativas en las tasa y la media de supervivencia en la cohorte con CMD, realizamos el **análisis univariante** para identificar posibles factores pronósticos que influyen en la supervivencia de nuestra muestra. Los resultados de este análisis nos mostraron diferencias estadísticamente significativas en variables relacionadas con el paciente, tumor y tratamiento.

Una de las variables con impacto en supervivencia fue la **edad del paciente**, de forma que a edad más avanzada aumenta el riesgo de muerte en nuestra serie de forma estadísticamente significativa. En esta línea, algunos trabajos no obtienen datos estadísticamente significativos sobre la edad como un factor pronóstico que implique menor supervivencia ^{132,145, 162} pero otros demuestran que la edad avanzada es un factor pronóstico adverso^{133,134,158,161}, el más reciente publicado por Leoncini¹⁶⁰, un estudio prospectivo en el que la edad avanzada es un factor predictivo de menor supervivencia.

En nuestro trabajo también hemos encontrado un impacto en supervivencia estadísticamente significativo en función de la **comorbilidad**, de forma que a mayor número de comorbilidades peor pronóstico en supervivencia tiene el paciente. La presencia de comorbilidad cuantificada con distintos índices, quizá el más conocido sea el de Charlson, se ha mostrado como un factor de mal pronóstico en supervivencia en CECC¹³⁴. De hecho a ésta en otros trabajos se le atribuye hasta un 20% de mortalidad no específica por cáncer¹⁰⁵. En nuestro caso un mayor número de comorbilidades sí se asocia a una menor supervivencia, datos similares a los de Piccirillo¹⁴² que en su estudio prospectivo encuentra que la comorbilidad es una variable predictiva e independiente de supervivencia a 2 años. En publicaciones más recientes^{146,160} no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para esta variable en el análisis de supervivencia.

El **enolismo** mayor de 60g/día se mostró como un factor pronóstico de menor supervivencia estadísticamente significativo en el análisis univariante de la muestra. En esta línea, en un estudio prospectivo de 649 con CECC¹⁶³, el análisis de supervivencia estratificado por nivel de consumo de alcohol mostró un incremento en el riesgo de muerte relacionado con el alcoholismo, planteando su posible papel en la inmunosupresión y la malnutrición del paciente. En los datos de Zhang¹⁴⁵ y Leoncini¹⁶⁰ en cambio no se ha observado un incremento del riesgo de muerte secundario al enolismo.

En relación con la **localización tumoral** hemos observado un menor riesgo de muerte en pacientes con tumores de localización laríngea, frente a un mayor riesgo en tumores de origen desconocido, ambos estadísticamente significativos, resultados en la línea de otros múltiples estudios en los que la localización en **glotis** supone un mejor pronóstico que el resto en términos de supervivencia global^{132,133,145,146,158,160,163}.

En nuestro trabajo el **estadio IV** al diagnóstico implica un riesgo de menor supervivencia respecto al resto de estadios de forma estadísticamente significativa. Extenso es el número de publicaciones que muestran el estadio tumoral como el principal factor pronóstico en CECC, relacionándose los estadios más avanzados con un peor pronóstico y varios estudios más recientes en los que se incluyen todas las modalidades terapéuticas corroboran este dato^{134,145,146,160}.

El **grado histológico** se ha mostrado con significación estadística, como un factor adverso en tumores poco diferenciados. Similares a nuestros resultados son los que hemos encontrado en los que publican Liu¹⁵⁸, Can Akman¹⁶¹ y Zhang¹⁴⁵ aunque estos estudios incluyen sólo pacientes con cáncer de laringe sometidos a tratamiento quirúrgico. En cambio los resultados del estudio español de Rodrigo¹⁴⁶, también con pacientes con cáncer de laringe sometidos a laringectomía total, no encuentran en el grado de diferenciación un factor que se asocie de forma significativa con una menor supervivencia específica ni global.

Respecto al **tratamiento**, en nuestro trabajo se han incluido pacientes que han recibido distintas opciones del mismo, como terapia única o en combinación. En el análisis univariante hemos encontrado que la administración de RT, QRT o tratamiento paliativo son factores que influyen en la supervivencia de forma negativa, alcanzando la significación estadística. Similares resultados se muestran en el trabajo de Leoncini ¹⁶⁰ en el que los pacientes que reciben cirugía y QRT por tumores de cavidad oral presentan un peor pronóstico respecto al resto. En otras revisiones retrospectivas^{145,158} de factores pronósticos en cáncer de laringe no se observan diferencias en supervivencia para el grupo de pacientes que reciben cirugía y RT. Es posible que en nuestra serie el peor pronóstico en supervivencia en el subgrupo de QRT esté condicionada por el estadio del tumor en el que se administra, con un predominio de estadios IVA.

Finalmente tras completar el **análisis multivariante** identificamos 4 variables que son factores independientes con efecto sobre la supervivencia de forma estadísticamente significativa.

En nuestro estudio, son factores que condicionan un peor pronóstico en términos de supervivencia la edad, el enolismo importante y la administración de tratamiento sistémico paliativo específico o inespecífico.

En este trabajo el abordaje del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello dentro de la cohorte con un CMD es la única variable independiente para un mejor pronóstico en supervivencia.

6. Conclusiones

1. La población atendida en nuestro área presenta características demográficas y clínico-epidemiológicas similares a las de otras series publicadas en nuestro país, con un incremento en la incidencia en mujeres, en no fumadores y en bebedores moderados durante el período estudiado.
2. El comité multidisciplinar aporta un incremento estadísticamente significativo en la valoración de la situación funcional del paciente previa al tratamiento.
3. El comité multidisciplinar mejora de forma estadísticamente significativa la estadificación del tumor antes del tratamiento, con un aumento de diagnóstico de tumores avanzados justificable por la existencia de radiólogos especializados y la incorporación de nuevas técnicas diagnósticas.
4. Se demuestra que el cambio de tratamiento es mayor, de forma estadísticamente significativa, cuando la planificación terapéutica se aborda desde un comité multidisciplinar.
5. Se evidencia un incremento estadísticamente significativo en la administración de tratamientos conforme a las guías clínicas cuando éste se decide por un comité multidisciplinar, con mayor tasa de utilización de radioterapia, quimio-radioterapia, quimioterapia de inducción, citostáticos en combinación y anticuerpos monoclonales.
6. No se ha observado una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de cumplimiento terapéutico cuando el tratamiento se ha decidido por el comité multidisciplinar.
7. Los pacientes atendidos en un centro con comité multidisciplinar presentan un mayor seguimiento, un mejor cumplimiento del mismo y durante más tiempo.
8. La comorbilidad es importante en la muestra valorada, con un predominio de factores de riesgo cardiovascular, patología cardíaca y pulmonar, que suponen la principal causa de mortalidad no específica por cáncer en estos pacientes.

9. La edad mayor de 70 años, el enolismo severo y la administración de quimioterapia o tratamiento paliativo inespecífico son variables independientes que confieren un peor pronóstico en términos de supervivencia global.
10. La supervivencia mejora de forma estadísticamente significativa en los pacientes tratados por el comité tumores de cabeza y cuello, siendo el abordaje multidisciplinar de esta patología por el comité una variable independiente de mejor pronóstico en términos de supervivencia global en nuestro estudio.
11. El beneficio en términos de supervivencia, la mejor estadificación, el acceso a nuevos esquemas de tratamiento oncológico y un mayor seguimiento, deben llevarnos a la conclusión de que ningún paciente con diagnóstico de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello en nuestro entorno debería manejarse al margen de un comité multidisciplinar.

7. Referencias bibliográficas

1. Ferlay J et al. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC cancerbase No 5, version 2.0. Lyon, France: IARC Press; 2001.
2. Jemal A et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69.
3. Siegel RL et al. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5.
4. DeSantis C et al. Cancer statistics for African Americans, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 151.
5. Settle K et al. Racial survival disparity in head and neck cancer results from low prevalence of human papillomavirus infection in black orofaryngeal cancer patients. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2: 776.
6. Surveillance epidemiology and end results (SEER). National Cancer Institute. Oral cavity and pharynx cancer database SEER-2001.
7. Carvalho AL et al. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site specific analysis of the SEER database. *International journal of cancer*. 2005;114:806.
8. Chatuverdi AK et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4294.
9. Chatuverdi AK et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol* 2013; 31 (36): 4550.
10. Ferlay J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49(6): 1374.
11. Coupland VH et al. Trends in the epidemiology of larynx and lung cancer in south-east England, 1985-2004. *British journal of cancer*. 2009;100:167.
12. Tuyns AJ. Laryngeal cancer. *Cancer Surv*. 1994;1:9-20, 159-73.
13. Ligier K et al. Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: incidence over 1980-2005 and projection to 2010. *Oral oncology*. 2011;47:302-7.
14. Cruz Hernández JJ. 2011. *Cáncer de cabeza y cuello*. Madrid: Arán Ediciones.
15. Ferlay J et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Descriptive Epidemiology Group of International Agency for Research on Cancer (IARC).
16. de Souza DL, Pérez MM, Curado MP. Gender differences in the incidence of laryngeal and hypopharyngeal cancers in Spain. *Cancer epidemiology*. 2011;35:328.

17. Gómez Bernal GJ et al . Tendencia de la incidencia del cáncer de laringe en un área sanitaria, entre los años 2007 y 2013 . Acta Otorrinolaringol Esp. 2015;66(3):127.
18. Sant M et al. EURO CARE Working Group. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Eur J Cancer. 2009;45:931.
19. Bray F et al. GLOBOCAN 2008. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer. 2013;132(5):1133.
20. Chirlaque MD et al. Boletín epidemiológico de Murcia . Diciembre 2012, vol 32, Nº 759. Pag. 105- 110.
21. Chirlaque MD et al. Boletín epidemiológico de Murcia . Noviembre 2014, vol 34, Nº 782. Pág. 103-110. Noviembre 2014, vol 34, Nº 782. Pág. 103-110.
22. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. Semin Oncol 1994; 21:281.
23. Wyss A et al. Cigarette, cigar and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Am J Epidemiol 2013; 178: 679.
24. Lewin F 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: 1367.
25. Andre K et al. 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: 301.
26. Sapkota A et al. Smokeless tobacco and increased risk of hypopharyngeal and laryngeal cancers: a multicentric case-control study from India. Int J Cancer 2007; 121: 1793.
27. Rosenquist K et al. Use of swedish moist snuff, smoking and alcohol consumption in the aetiology of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. Acta Otolaryngol 2005; 125: 991.
28. Hashibe M et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 777.

29. de Stefani E et al. Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study in Uruguay. *Oral Oncol* 1998; 34:99.
30. Murata M et al. A nested case-control study on alcohol drinking, tobacco smoking and cancer. *Cancer Detect Prev* 1996; 20: 557.
31. Ramadan M et al. Epidemiology of laryngeal cancer. *Clin Otolaryngol* 1982;7:417.
32. Gillison ML et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 709.
33. Tachezy R et al. Demographic and risk factors in patients with head and neck tumors. *J Med Virol* 2009; 81 (5): 878-87.
34. Fakir C et al. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2006; 24:2606.
35. Cruz I et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinomas, premalignant lesions and normal mucosa, a study using the polymerase chain reaction. *Oral Oncol* 1997; 33:182.
36. Freedman ND 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: 2330.
37. Farrow DC et al. Diet and nasopharyngeal cancer in a low-risk population. *Int J Cancer* 1998; 78: 675.
38. van der Laan BF et al. Radiation induced tumours of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 346.
39. Hakansson N et al. Occupational sunlight exposure and cancer incidence among Swedish construction workers. *Epidemiology*. 2001,12(5): 552.
40. Lacko M et al. Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 38.
41. Tezal M et al. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 450.
42. Schildt EB et al. Oral infections and dental factors in relation to oral cancer: a Swedish case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7: 201.

43. Gandini S et al. Mouthwash and oral cancer risk quantitative meta-analysis of epidemiologic studies. *Ann Agric Environ Med* 2012; 19: 173.
44. Pressman JJ et al. Anatomic studies related to the dissemination of cancer of the larynx. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1960; 64:628.
45. Tucker GF et al. A histological demonstration of the development of laryngeal connective tissue compartment. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1962; 66:308.
46. Olofsson J. Growth and spread of laryngeal carcinoma. *Can J Otolaryngol* 1974; 3:446.
47. Freeland AP et al. The applied anatomy of the anterior commissure and subglottis. *Can J Otolaryngol* 1975; 4:644.
48. Gallo A et al. Neoplastic infiltration of laryngeal cartilages: Histochemical study. *Laryngoscope* 1992; 102: 891.
49. Levendag P et al. The problem of neck relapse in early stage supraglottic cancer: results of different treatment modalities for the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1621.
50. Lawson W, Biller H, Suen J. Cancer of the larynx. En: Myers G, Suen J, eds. *Cancer of the head and neck*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1989: 533.
51. Kirchner J, Fischer J. Anterior commissure cancer. En: Alberti P, Bryce D, eds. *Workshops from the Centennial Conference on Laryngeal Cancer*. East Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts, 1976: 679.
52. Jesse R et al. Vocal cord cancer with anterior commissure extension: choice of treatment. *Am J Surg* 1971;122: 437.
53. Kirchner J et al. Five hundred cancers of the larynx and pyriform sinus. *Laryngoscope* 1977;87: 1288.
54. Harrison D. Pathology of hypopharyngeal cancer in relation to surgical management. *J Laryngol Otol* 1970;84: 349.
55. Byers R et al. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 1988;10: 160.
56. Liao CT et al. Analysis of risk factors for distant metastasrs in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 2007; 110: 1501.
57. Warren S, Gates O. Multiple malignant tumours: a survey of literature and statistical study. *Am J Cancer* 1932;51:1358-1414.

58. Moertel CG. Incidence and significance of multiple primary malignant neoplasm. *Ann NY Acad Sci* 1964;114:886-95.
59. León X, Venegas MP, Orús C, Kolańczak K, García J, Quer M. Metachronous second primary tumors in the aerodigestive tract in patients with early stage head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:905-9.
60. Tepperman BS, Fitzpatrick PJ. Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer. *Lancet* 1981;2:547-9.
61. Ramos-Alcalá A et al. Comité multidisciplinar oncológico de cabeza y cuello: concepto, estructura y rol del radiólogo. XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica 2012. DOI: 10.1594/seram2012/S-1340.
62. Prehn RB et al. Influence of computed tomography on pretherapeutic tumor staging in head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119: 628.
63. Sakata K et al. Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated by MR imaging and the value of MR imaging in the newly published TNM staging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 273.
64. Rasch C et al. The potential impact of CT-MRI matching on tumor volume delineation in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 841.
65. Zollinger LV et al. A head neck radiologist's perspective on best practice for usage of PET/CT scans for the diagnosis and treatment of head neck cancers. *Arch Otolaryngol head Neck Surg* 2012; 138;(8): 754-8.
66. Wensing BM et al. FDG-PET in the clinically negative neck in oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2006; 116: 809.
67. Gale N et al. Epithelial precursor lesions. In : *Head and Neck Tumors*. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (Eds). IARC Press. Lyon 2005. p. 177.
68. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics: *Head and Neck Tumors*, Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (Eds). WHO Press. Lyon 2005.

69. Akhter M et al. A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011; 15: 168.
70. Orvidas LJ et al. Verrucous carcinoma of the larynx: a review of 53 patients. *Head Neck* 1998; 20: 197.
71. Thariat J et al. Outcomes after radiotherapy for basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study. *Cancer* 2008; 112: 2698.
72. Minami SB et al. Spindle cell carcinoma of the palatine tonsil: report of a diagnostic pitfall and literature review. *Am J Otolaryngol* 2008; 29: 123.
73. Yuen Ap et al. Preoperative measurement of tumor thickness of oral tongue carcinoma with intraoral ultrasonography. *Head Neck* 2008; 30: 230.
74. AJCC 6th edition 2002. Greene F, Page D, Fleming I, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
75. AJCC 7th edition 2010. Edge S, Byrd D, Compton C, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.
76. Werner JA et al. Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2003 Apr;25(4):322
77. Forastiere AA et al. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(26):1890.
78. Corry J et al. Impact of center size and experience on outcomes in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 138.
79. Wuthrick EJ et al. Institutional clinical trial accrual volume and survival of patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 156.
80. Khuri FR et al. The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on secondary primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoic, chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001;10:823.
81. Bernier J et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945.
82. Cooper JS et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937.

83. Pignon JP et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4.
84. Calais G et al. Randomized study comparing radiation alone versus radiotherapy with concomitant chemotherapy in stages III and IV oropharynx carcinoma. Preliminary results of the 94.01 study from the French group of radiation oncology for head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:2081.
85. Adelstein DJ 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; 21:92.
86. Argiris A 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; 10:1956–62.
87. Brockstein B et al. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: A 9-year, 337 patient, multi-institutional experience. *Ann Oncol* 2004; 15:1179.
88. Al-Sarraf M et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer. Phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16:1310.
89. Vermorken JB et al. Cisplatin, Fluorouracil and Docetaxel in unresectable Head and Neck cancer. Phase III trial EORTC 24971/ TAX 323. *N Eng J Med* 2007; 357:1695.
90. Posner MR et al. Cisplatin and Fluorouracil alone or with Docetaxel in head and neck cancer. TAX 324 Study Group. *N Eng J Med* 2007; 357:1705.
91. Pointreau Y et al. Randomized trial of induction chemotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil with or without Docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:498.
92. Cohen E et al. DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 5500).

93. Haddad R et al. The PARADIGM trial: A phase III study comparing sequential therapy (ST) to concurrent chemoradiotherapy (CRT) in locally advanced head and neck cancer (LANHC). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 5501).
94. Forastiere AA et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10:1245.
95. Leon X et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol* 2005; 17:418.
96. Vermorken JB et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359(11):1116-27.
97. Hitt R et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2012; 23:1016.
98. Janot F et al. Prognostic value of clinicopathological parameters in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective analysis. *British Journal of Cancer* 1996; 73:531.
99. Chiesa F et al. Surfing prognostic factors in head and neck cancer at the Millenium. *Oral Oncol* 1999; 35:590.
100. Dikshit RP et al. Lifestyle habits as prognostic factors survival of laryngeal and hypopharyngeal cancer. a multicentric European study. *Int J cancer* 2005; 117: 992-5.
101. Goldenberg D et al. Age as a determinant of outcomes for patients with oral cancer. *Oral Oncol* 2009; 45 (8): e57-61.
102. Arduino PG et al. Clinical and histopathologic independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 334 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(8): 1570.
103. Browman GP et al. Influence of cigarette smoking on efficacy of radiation therapy in head neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 159-63.
104. Ervin TJ et al. An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1987; 5: 10-20.

- 105.Hall Sf et al. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2000; 22:317-22.
- 106.Remmert S et al. Lymph node metastasis in head-neck tumors. *Laryngorhinootologie* 2001; 80: 27-35.
- 107.Lee AW et al. Staging of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 1999; 84: 179-87.
- 108.Fakhry C et al. Omproved survival of patients with human papilomavirus positive head neck saqueamos cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 261-9.
- 109.Bussu F, Micciche F, Rigante M, Dinapoli N, Parrilla C. Oncologic outcomes in advanced laryngeal squamous cell carcinomas treated with different modalities in a single institution: a retrospective analysis of 65 cases. *Head Neck* [Internet]. 2012 [citado 19 May 2013];34:573–579.
- 110.M. A. W. Merkx AW et al. Effectiveness of routine follow-up of patients treated for T1- 2N0 oral squamous cell carcinomas of the floor of mouth and tongue. *Head and Neck* 2006; 28(1): 1.
- 111.Ritoe SC et al. Effect of routine follow-up after treatment for laryngeal cancer on life expectancy and mortality: results of a Markov model analysis. *Cancer*. 2007;109(2):239.
- 112.Ritoe SC et al. Value of routine follow-up for patients cured of laryngeal carcinoma. *Cancer*. 2004;101(6):1382.
- 113.Pagh A et al. The value of routine follow-up after treatment for head and neck cancer. A national survey from DAHANCA. *Acta Oncol* 2013; 52(2):277.
- 114.Merino OR et al. An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1977;40:145.
- 115.Atienza AS et al. Incidence of second primary malignancies in patients with treated head and neck cancer: a comprehensive review of literature. *Current Medical Research and Opinion* 2012; 28(12): 1899.
- 116.Gregorie V et al. Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: EHNS-ESMO-ESTRO. Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2010; 21 (suppl 5): v184-v186.
- 117.National Comprehensive Cancer Network, Guidelines Head and Neck v1. 2015, <http://www.nccn.org/>.

- 118.Kazi R et al. Head and neck squamous cell cancers: need for an organised time-bound surveillance plan. *European Archives of Oto-Rhino- Laryngology*, 2010; 267 (12): 1969.
- 119.Blanchrad D et al. Guidelines update: Post-treatment follow-up of adult head and neck squamous cell carcinoma: Screening for metastasis and metachronous esophageal and bronchial locations . *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015 ; 18 pii: S1879-7296(15)00085-X.
120. de Felice F et al. Follow-Up in Head and Neck Cancer: A Management Dilemma. *Advances in Otolaryngology*, vol. 2015, Article ID 703450. doi: 10.1155/2015/703450.
121. ASCO- ESMO consensus statement on quality cancer care. *Annals of Oncology*. 2006;17:1063-4.
- 122.Gouveia J et al. Improving cancer control in the European Union: conclusion from the Lisbon roundtable under the Portuguese EU presidency, 2007. *Eur J Cancer*. 2008;44(10):1457-62.
- 123.Plan de Calidad para el Sistema Nacional de salud (SNS). Estrategia en Cáncer del SNS. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2009.
- 124.Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud (SNS). Atención Multidisciplinar en cáncer como modelo de calidad asistencial. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2010.
- 125.Unidades asistenciales del área del cáncer. Estándares y recomendaciones de calidad y seguridad. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid 2013.
- 126.Nash R et al. Factors associated with delays in head and neck cancer treatment: case- control study. *J Lanryngol Otol* 2015; 129(4): 383-5.
- 127.van Harten MC et al. Determinants of treatment waiting times for head nad neck cancer in the Nederlans and their relación to survival. *Oral Oncol* 2015; 51 (3): 272-278.
- 128.Ruhstaller T et al. The multidisciplinary meeting: an indispensable aid to communication between different specialities. *Eur J Cancer* 2006; 42 (15): 2459-62.
- 129.Pfeiffer Si et al. An investigation of multidisciplinary team decision-making. *J Learn Disabil* 1983; 16(10): 588-90.

130. Brunner M et al. Head and neck multidisciplinary team meetings: effect on patient management. *Head Neck* 2014.
131. Kelly SL et al. Multidisciplinary clinic care improve adherence to best practice in head and neck cancer. *Am J Otolaryngol* 2013; 34 (1): 57-60.
132. Birchall M et al. Effect of process standards on survival of patients with head and neck cancer in the south and west of England. *Br J Cancer* 2004; 91(8): 1477-81.
133. Friedland PL et al. Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 104 (8): 1246-8.
134. Tsai WC et al. Beneficial impact of multidisciplinary team management on the survival in different stages of oral cavity cancer patients: results of a nationwide cohort study in Taiwan. *Oral Oncol* 2015; 51(2): 105-11.
135. Martínez-Ortiz MJ et al. Características del cáncer de cabeza y cuello en Cartagena. Experiencia del comité del Hospital Universitario Santa María del Rosell. Comunicación L-44. XII Congreso Nacional de Oncología Médica. Barcelona, 2009.
136. Salinas J et al. Diseño del proceso asistencial integrado cáncer de cabeza y cuello. XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Calidad Asistencial. Santiago de Compostela., 2010.
137. Acosta M et al. Guía de práctica clínica para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. XXI Congreso Nacional de Cirugía Oral y Maxilofacial. Valladolid, 2011.
138. Zubrod C, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and thiophosphoramide. *Journal of Chronic Diseases*; 1960;11:7-33.
139. Correa GT et al. Analysis of ECOG performance status in head and neck squamous cell carcinoma patients: association with sociodemographical and clinical factors, and overall survival. *Support Care Cancer*. 2012 Nov;20(11): 2679-85.
140. Datema FR et al. Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. *Head Neck*. 2010 Jun;32(6):728-36.
141. Piccirillo JF et al. New clinical severity staging system for cancer of the larynx. Five-year survival rates. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994 Feb;103(2):83-92.

142. Piccirillo JF et al. Prognostic Importance of comorbidity in a Hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004;291(20):2441-2447.
143. Quer M et al. Analysis of 2,500 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2001 Apr;52(3):201-5.
144. Martín Villares C et al. Ingesta excesiva de alcohol, malnutrición y cáncer de cabeza y cuello. *Nutr Hosp* 2004, 19:348-352.
145. Zhang et al. Retrospective analysis of prognostic factors in 205 patients with laryngeal squamous cell carcinoma who underwent surgical treatment. *PLoS ONE* 8(4): e60157.
146. Rodrigo JP et al. Resultados de la laringectomía total en carcinoma localmente avanzado de laringe en la era de la organopreservación. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2015; 66(3): 132-138.
147. León X et al. Tratamiento quirúrgico de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello en España durante el período 2006-2011. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2015; 66(2): 98- 105.
148. Huchcroft SA, Snodgrass T. Cancer patients who refuse treatment. *Cancer Causes Control* 1993;4: 179–185.
149. Puts MT et al. Characteristics of older newly diagnosed cancer patients refusing cancer treatments. *Support Care Cancer* 2010;18: 969–974.
150. Huang HL et al. Factors associated with lung cancer patients refusing treatment and their survival: a national cohort study under a universal health insurance in Taiwan. *PLoS One*. 2014 Jul 7;9(7):e101731.
151. Bonner JA et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New Eng J Med* 2006; 354:567-78.
152. Dronkers E et al. Noncompliance to guidelines in head and neck cancer treatment; associated factors for both patient and physician. *BMC Cancer* 2015; 15:515.
153. Herranz González-Botas J et al. Second primary tumours in head and neck cancer. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2015 ; pii: S0001-6519(15)00090-4.
154. Baxi SS et al. Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer. *Cancer*. 2014; 120(10):1507-13.
155. Akkina SR et al. Differences in staging of head and neck squamous cell tumors between institutions. Póster C116. Combined Otolaryngology Spring Meetings 2015, Boston, MA.

156. Lysack JT et al. Impact of neuroradiologist second opinion on staging and management of head and neck cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Jun 5;42:39.
157. Boffetta P et al. Prognostic factors and survival of laryngeal cancer patients from Turin, Italy. *Am J Epidemiol* 1997; 145 (12): 1100- 1105.
158. Liu TR et al. Survival and prognostic analysis of 221 patients with advanced laryngeal squamous cell carcinoma treated by surgery. *Chinese J Cancer* 2009; 28 (3): 249-253.
159. Golusiński W et al. The role of the multidisciplinary team in the diagnosis and treatment of patients with laryngeal and hypopharynx cancer. *Otolaryngol Pol.* 2013;67(4):198-203.
160. Leoncini E et al. Clinical features and prognostic factors in patients with head and neck cancer: Results from a multicentric study. *Cancer Epidemiology* 2015; 39 : 367–374.
161. Can Akman F et al. The impact of treatment center on the outcome of patients with laryngeal cancer treated with surgery and radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 1245-1255.
162. Bhattacharyya N. A matched survival analysis for squamous cell carcinoma of the head and neck in the elderly. *Laryngoscope.* 2003;113(2): 368–372.
163. Deleyiannis FW et al. Alcoholism: independent predictor of survival in patients with head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(8):542–549.

8. Anexos

Anexo I. Cuaderno de recogida de datos (CRD)

Variable	Valor	Codificación
NHC		- - -
Sexo	- - -	1 Hombre 2 Mujer
Edad (años)		- - -
ECOG pre comité		NA no aplica 0 1 2 3 4
ECOG post comité		NA no aplica 0 1 2 3 4
Cambio en ECOG	- - -	0 Sin cambio 1 Disminuye ECOG tras valoración 2 Aumenta ECOG 3 Se establece en la valoración
Tabaquismo	- - -	0 No fumador 1 < 10 paq/año 2 11- 20 paq/año 3 21-40 paq/año 4 > 40 paq/año 5 Exfumador > 1 año sin consumo
Enolismo	- - -	0 No enolismo 1 Leve, < 30 g /día 2 Moderado, 31- 60 g/día 3 Severo, > 60g/día 4 Exenolismo > 1 año sin consumo
Comorbilidad	- - -	0 Ninguna 1 HTA 2 DM 3 Dislipemia 4 Hiperuricemia 5 Cardiopatía 6 Pulmonar 7 Hepática 8 Renal 9 Vascular 10 VIH 11 Segunda neoplasia 12 Hematológica 13 Otra:
N comorbilidad		- - -

Anexo I. Cuaderno de recogida de datos (CRD)

Variable	Valor	Codificación
Síntoma al debut	- - -	0 No especificado 1 Disfonía 2 Odinofagia-disfagia 3 Tumoración 4 Sangrado 5 Lesión ulcerada 6 Hallazgo casual 7 Tumoración cervical 8 Otro:
Servicio responsable	- - -	0 No especificado 1 ORL 2 CMF 3 Otro:
Fecha histología		- - -
Grado diferenciación	- - -	0 No especificado 1 Bien diferenciado 2 Moderadamente diferenciado 3 Poco diferenciado 4 Indiferenciado
Localización	- - -	1 Cavidad oral 2 Nasofaringe 3 Orofaringe 4 Supraglotis 5 Glotis 6 Hipofaringe 7 Primario desconocido 8 Dos tumores sincrónicos cabeza y cuello 9 Otra localización: 10 Labio
TNM precomité		- - -
Estadio pre		- - -
TNM postcomité		- - -
Estadio post		- - -
Cambio estadio	- - -	0 No cambio 1 Disminuye estadio 2 Aumenta estadio 3 Establece estadio

Anexo I. Cuaderno de recogida de datos (CRD)

Variable	Valor	Codificación
TNM/estadio cohorte sin comité	- - -	NA no aplica R resecalbe Irres irresecable LAR localmente avanzado reseccable LAI localmente avanzado irresecable M metastásico
Tratamiento pre	- - -	0 No especificado 1 Cirugía (Qx) 2 Radioterapia (RT) 3 Qx + RT 4 Quimio-radioterapia (QRT) 5 Qx + QRT 6 Quimioterapia (QT) inducción + QRT 7 QT 8 Tto paliativo inespecífico 9 QT _i + Qx
Tratamiento post	- - -	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
Cambio tratamiento	- - -	0 No cambio 1 Más tratamiento 2 Menos tratamiento 3 Equivalente radical no Qx
Cumplimiento terapéutico	- - -	0 No 1 Si
Motivo incumplimiento	- - -	0 No especificado 1 Deseo paciente 2 Toxicidad 3 Progresión intratratamiento 4 Exitus 5 Pérdida de seguimiento
Seguimiento	- - -	0 No 1 Si
Motivo no seguimiento	- - -	0 No especificado 1 Deseo del paciente 2 Motivos de la institución 3 Cambio de domicilio 4 Exitus
Seguimiento a 2 años	- - -	0 No 1 Si
Fecha último seguimiento		- - -

Anexo I. Cuaderno de recogida de datos (CRD)

Variable	Valor	Codificación
Fecha recaída		- - -
ILE (meses)		- - -
Tipo recaída	- - -	10 No especificada 11 Local 12 Locorregional 13 Metastásica
Fecha progresión		- - -
ILP (meses)		- - -
Tipo de progresión	- - -	20 No especificada 21 Local 22 Locorregional 23 Metastásica
Fecha exitus		- - -
Causa exitus	- - -	0 No especificada 1 Tumor 2 Toxicidad 3 Otras causas 4 Tumor + otras causas 5 Segundo primario o sucesivos
Supervivencia a 2 años	- - -	0 No 1 Si 2 No posible averiguar
QT inducción	- - -	0 Ninguna 1 TPF 2 PF 3 Otra:
QT concomitante	- - -	0 Ninguna 1 Cisplatino 2 Cetuximab 3 Otra:
QT paliativa	- - -	0 Ninguna 1 PF 2 platino-cetuximab 3 taxano-cetuximab 4 Otra:

Anexo II. Escala ECOG (Zubrod C. et al.¹³⁸)

ECOG	Definición
0	Totalmente activo, sin restricciones.
1	Restricciones en las actividades físicamente intensas, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos de tipo sedentario.
2	Ambulatorio y capaz de atender todas sus necesidades personales, pero incapaz de realizar cualquier actividad de trabajo. Levantado hasta aproximadamente y más del 50% del tiempo de vigilia.
3	Capaz de atender sus necesidades personales con algunas limitaciones, encamado o sentado más del 50% del tiempo de vigilia.
4	No puede atender ninguna de sus necesidades personales. Totalmente encamado o sentado.
5	Exitus

Anexo III. TNM

Estadio/Grupos pronósticos AJCC 6th. edition, 2002⁷⁴ (Edge S. et al.)

Nasofaringe			
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b T1- T2b	N0 N1	M0 M0
III	T3 T1- T2b	N0- N2 N2	M0 M0
IVA	T4	N0- N2	M0
IVB	Cualquier T	N3	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Labio, laringe,	cavidad oral, fosa nasal	orofaringe, senos paranasales	hipofaringe,
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3 T1- T3	N0 N1	M0 M0
IVA	T4a T1- T3	N0- N2 N2	M0
IVB	Cualquier T T4b	N3 Cualquier N	M0 M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Anexo III. TNM

Modificaciones TNM AJCC 7th. edition, 2010⁷⁵ (Greene F. et al)

Localización	Sumario de cambios
Cabeza y cuello	Los términos resecable e irresecable son sustituidos por moderadamente avanzado y muy avanzado. No hay cambios en N pero sí se añade como descripción la presencia o ausencia de extensión extracapsular, sin suponer esto influencia en el estadio N definitivo.
Labio y cavidad oral	Las lesiones T4 se dividen en T4a (enfermedad local moderadamente avanzada) y T4b (enfermedad local muy avanzada). Se establecen estadios IVA (enfermedad local moderadamente avanzada/ enfermedad regional), estadio IVB (enfermedad local muy avanzada/ enfermedad regional), estadio IVC (enfermedad a distancia)
Faringe	En nasofaringe: lesiones T2a pasan a T1 y estadio IIA a estadio I, lesiones T2b a T2 y estadio IIb a II. Los ganglios retrofaríngeos unilaterales o bilaterales se consideran N1. En orofaringe e hipofaringe: las lesiones T4 se dividen en T4a (enfermedad local moderadamente avanzada) y T4b (enfermedad local muy avanzada). Se establecen los estadios IVA (enfermedad local moderadamente avanzada/ enfermedad regional), estadio IVB (enfermedad local muy avanzada/ enfermedad regional), estadio IVC (enfermedad a distancia)
Laringe, fosa nasal, senos paranasales y glándulas salivares mayores	Las lesiones T4 se dividen en T4a (enfermedad local moderadamente avanzada) y T4b (enfermedad local muy avanzada). Se establecen los estadios IVA (enfermedad local moderadamente avanzada/ enfermedad regional), estadio IVB (enfermedad local muy avanzada/ enfermedad regional), estadio IVC (enfermedad a distancia)

Anexo III. TNM

Estadios /Grupos pronósticos AJCC 7th. edition, 2010⁷⁵ (Greene F. et al)

Nasofaringe			
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2 T1- T2	N0 N1	M0 M0
III	T1- T2 T3	N2 N0- N2	M0 M0
IVA	T4	N0- N2	M0
IVB	Cualquier T	N3	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Labio, laringe,	cavidad oral, fosa nasal	orofaringe, senos paranasales	hipofaringe,
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3 T1- T3	N0 N1	M0 M0
IVA	T4a T1- T3	N0- N2 N2	M0 M0
IVB	Cualquier T T4b	N3 N0	M0 M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Anexo III. TNM

TNM por localizaciones AJCC 7th. edition, 2010⁷⁵ (Greene F. et al)

Nasofaringe	
Tumor primario (T)	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado a nasofaringe, o extensión a orofaringe y/o cavidad nasal sin extensión parafaríngea
T2	Tumor con extensión parafaríngea
T3	Tumor que implica estructuras óseas de base de cráneo y/o senos paranasales
T4	Tumor con extensión intracraneal y/o afectación de nervios craneales, hipofaringe, órbita o con extensión a fosa infratemporal o espacio masticador
Ganglios regionales (N)	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis ganglionares
N1	Metástasis unilateral cervical menor o igual a 6 cm en su dimensión mayor, por encima de fosa supraclavicular, y/ o unilateral o bilateral, retrofaríngea, menor o igual a 6 cm en su dimensión mayor
N2	Metástasis bilateral en ganglios cervicales, menor o igual a 6cm, por encima de fosa supraclavicular
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm y/o en fosa supraclavicular
N3a	Mayor de 6 cm
N3b	Extensión a la fosa supraclavicular
Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Anexo III. TNM

TNM por localizaciones AJCC 7th. edition, 2010⁷⁵ (Greene F. et al)

Labio y cavidad oral	
Tumor primario (T)	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor menor o igual a 2cm
T2	Tumor mayor de 2 cm y menor de 4 cm
T3	Tumor mayor de 4 cm
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada: Labio: el tumor invade la cortical ósea, nervio alveolar inferior, suelo de la boca o piel de la cara en región de mentón o nariz. Cavidad oral: el tumor invade estructuras adyacentes como la cortical ósea de mandíbula o maxilar, invade en profundidad la musculatura extrínseca de la lengua, seno maxilar o piel de la cara.
T4b	Enfermedad local muy avanzada: el tumor invade espacio masticador, agujero pterigoideo o base del cráneo y/o engloba la arteria carótida interna.
Ganglios regionales (N)	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis ganglionares
N1	Metástasis única ipsilateral de 3 cm o menos en su dimensión mayor
N2	Metástasis única ipsilateral de más de 3 cm y menos de 6 cm; o múltiples ipsilaterales ninguna mayor de 6 cm; o bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm.
N2a	Única ipsilateral más de 3 cm y menos de 6 cm
N2b	Múltiple ipsilateral menor de 6 cm
N2c	Bilateral o contralateral menor de 6 cm
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm
Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Anexo III. TNM

TNM por localizaciones AJCC 7th. edition, 2010⁷⁵ (Greene F. et al)

Orofaringe	
Tumor primario (T)	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor menor o igual a 2cm
T2	Tumor mayor de 2 cm y menor de 4 cm
T3	Tumor mayor de 4 cm o extensión a superficie lingual o epiglotis
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada: el tumor invade la laringe, musculatura extrínseca de la lengua, pterigoideo medial, paladar duro o mandíbula
T4b	Enfermedad local muy avanzada: el tumor invade el músculo pterigoideo lateral, agujero pterigoideo, nasofaringe lateral, base de cráneo o engloba arteria carótida
Ganglios regionales (N)	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis ganglionares
N1	Metástasis única ipsilateral de 3 cm o menos en su dimensión mayor
N2	Metástasis única ipsilateral de más de 3 cm y menos de 6 cm; o múltiples ipsilaterales ninguna mayor de 6 cm; o bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm.
N2a	Única ipsilateral más de 3 cm y menos de 6 cm
N2b	Múltiple ipsilateral menor de 6 cm
N2c	Bilateral o contralateral menor de 6 cm
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm
Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Anexo III. TNM

TNM por localizaciones AJCC 7th. edition, 2010⁷⁵ (Greene F. et al)

Hipofaringe	
Tumor primario (T)	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado a un área de hipofaringe y/o menor o igual a 2cm
T2	Tumor invade más de un área de hipofaringe o estructuras adyacentes, o mide más de 2 cm pero menos de 4 cm, sin fijación de hemilaringe
T3	Tumor mayor de 4 cm o fija hemilaringe o se extiende a esófago
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada: el tumor invade cartílago tiroides o cricoides, hueso hioides, glándula tiroidea o partes blandas del compartimento central.
T4b	Enfermedad local muy avanzada: el tumor invade la fascia prevertebral, engloba la arteria carótida o invade estructuras mediastínicas
Ganglios regionales (N)	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis ganglionares
N1	Metástasis única ipsilateral de 3 cm o menos en su dimensión mayor
N2	Metástasis única ipsilateral de más de 3 cm y menos de 6 cm; o múltiples ipsilaterales ninguna mayor de 6 cm; o bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm.
N2a	Única ipsilateral más de 3 cm y menos de 6 cm
N2b	Múltiple ipsilateral menor de 6 cm
N2c	Bilateral o contralateral menor de 6 cm
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm
Metástasis a distancia (M)	
M0	Cualquier T
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Anexo III. TNM

TNM por localizaciones AJCC 7th. edition, 2010⁷⁵ (Greene F. et al)

Laringe	
Tumor primario (T)	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Supraglotis	
T1	Tumor limitado a un área de supraglotis con movilidad normal de cuerda
T2	Tumor que invade la mucosa de más de un área adyacente de supraglotis o glotis o región fuera de supraglotis sin fijación de la laringe
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de cuerda y/o invade cualquiera de los siguientes: área postcricoidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico y /o cortical interna del cartílago tiroides
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada: el tumor invade el cartílago tiroides y/o invade tejidos más allá de la laringe
T4b	Enfermedad local muy avanzada: el tumor invade el espacio prevertebral, engloba la carótida o infiltra estructuras mediastínicas
Glottis	
T1	Tumor limitado a la cuerda vocal pudiendo infiltrar comisura anterior o posterior, con movilidad conservada
T1a	Tumor limitado a una cuerda vocal
T1b	Tumor afecta a dos cuerdas
T2	El tumor se extiende a supraglotis y/o subglottis, y/o limita la movilidad de la cuerda
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda y/o invasión del espacio paraglótico y/o invasión de cortical interna del cartílago tiroides
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada: el tumor invade a través de la cortical externa del cartílago tiroides y/o invade tejidos alrededor de la laringe
T4b	Enfermedad local muy avanzada: el tumor invade el espacio prevertebral, engloba la carótida o infiltra estructuras mediastínicas

Anexo III. TNM

TNM por localizaciones AJCC 7th. edition, 2010⁷⁵ (Greene F. et al)

Laringe (cont)	
Tumor primario (T)	
Subglotis	
T1	Tumor limitado a la subglotis
T2	El tumor se extiende a la cuerda vocal con movilidad normal o limitada
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada: el tumor invade cartílago tiroides o cricoides y/o invade tejidos alrededor de la laringe
T4b	Enfermedad local muy avanzada: el tumor invade el espacio prevertebral, engloba la carótida o infiltra estructuras mediastínicas
Ganglios regionales (N)	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis ganglionares
N1	Metástasis única ipsilateral de 3 cm o menos en su dimensión mayor
N2	Metástasis única ipsilateral de más de 3 cm y menos de 6 cm; o múltiples ipsilaterales ninguna mayor de 6 cm; o bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm.
N2a	Única ipsilateral más de 3 cm y menos de 6 cm
N2b	Múltiple ipsilateral menor de 6 cm
N2c	Bilateral o contralateral menor de 6 cm
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm
Metástasis a distancia (M)	
Cualquier T	
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Anexo III. TNM

TNM por localizaciones AJCC 7th. edition, 2010⁷⁵ (Greene F. et al)

Cavidad nasal y senos paranasales	
Tumor primario (T)	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Seno maxilar	
T1	Tumor limitado a la mucosa del seno maxilar sin erosión o destrucción ósea
T2	El tumor produce erosión ósea o destrucción, incluyendo extensión a paladar duro y/o meato medio, excepto extensión a pared posterior del seno maxilar y agujero pterigoideo.
T3	El tumor invade cualquiera de los siguientes: hueso de la pared posterior del seno maxilar, tejido subcutáneo, suelo de la órbita o pared medial de la órbita, fosa pterigoidea, seno etmoidal
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada: el tumor invade contenidos anteriores de la órbita, piel de la mejilla, agujero pterigoideo, fosa infratemporal, agujero cribiforme, seno esfenoidal o frontal.
T4b	Enfermedad local muy avanzada: el tumor invade vértice de la órbita, duramadre, cerebro, fosa craneal media, nervios craneales distintos a la rama maxilar del trigémino, nasofaringe o clivus.
Cavidad nasal y seno etmoidal	
T1	Tumor limitado a un área con o sin invasión ósea
T2	Tumor invade más de un área de una región o se extiende infiltrado regiones adyacentes dentro del complejo nasoetmoidal con o sin invasión ósea
T3	El tumor se extiende invadiendo la pared medial o suelo de la órbita, el seno maxilar, paladar o agujero cribiforme
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada: el tumor invade contenidos anteriores de la órbita, piel de la mejilla, agujero pterigoideo, fosa infratemporal, agujero cribiforme, seno esfenoidal o frontal.
T4b	Enfermedad local muy avanzada: el tumor invade vértice de la órbita, duramadre, cerebro, fosa craneal media, nervios craneales distintos a la rama maxilar del trigémino, nasofaringe o clivus.

Anexo III. TNM

TNM por localizaciones AJCC 7th. edition, 2010⁷⁵ (Greene F. et al)

Cavidad nasal y senos paranasales (cont)	
Ganglios regionales (N)	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis ganglionares
N1	Metástasis única ipsilateral de 3 cm o menos en su dimensión mayor
N2	Metástasis única ipsilateral de más de 3 cm y menos de 6 cm; o múltiples ipsilaterales ninguna mayor de 6 cm; o bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm.
N2a	Única ipsilateral más de 3 cm y menos de 6 cm
N2b	Múltiple ipsilateral menor de 6 cm
N2c	Bilateral o contralateral menor de 6 cm
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm
Metástasis a distancia (M)	Cualquier T
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Anexo III. TNM

TNM por localizaciones AJCC 7th. edition, 2010⁷⁵ (Greene F. et al)

Glándulas salivares mayores	
Tumor primario (T)	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor menor o igual a 2 cm sin extensión extraparenquimatososa
T2	Tumor de más de 2 cm pero menor de 4 cm sin extensión extraparenquimatososa
T3	Tumor de más de 4 cm y/o extensión extraparenquimatososa
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada: el tumor invade piel, mandíbula, conducto auditivo y/o nervio facial
T4b	Enfermedad local muy avanzada: el tumor invade base del cráneo y/o agujero pterigoideo y/o engloba la arteria carótida
Ganglios regionales (N)	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis ganglionares
N1	Metástasis única ipsilateral de 3 cm o menos en su dimensión mayor
N2	Metástasis única ipsilateral de más de 3 cm y menos de 6 cm; o múltiples ipsilaterales ninguna mayor de 6 cm; o bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm.
N2a	Única ipsilateral más de 3 cm y menos de 6 cm
N2b	Múltiple ipsilateral menor de 6 cm
N2c	Bilateral o contralateral menor de 6 cm
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm
Metástasis a distancia (M)	Cualquier T
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Anexo IV. Documento de autorización del CEIC



Región de Murcia
Consejería de Sanidad y Política Social

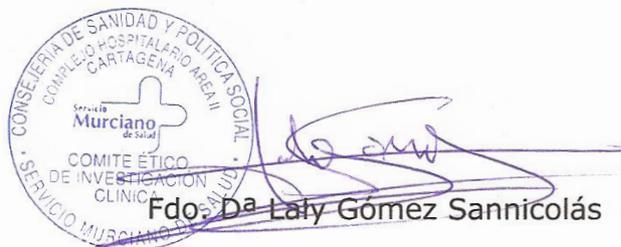


D^a LALY GÓMEZ SANNICOLÁS, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Sta. M^a del Rosell, Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud,

CERTIFICA:

Que este Comité ha revisado la documentación referente al proyecto de investigación: **"Análisis del impacto del comité de tumores en el abordaje multidisciplinar del cáncer epidermoide de cabeza y cuello en el Área 2 de Salud"** y **acepta** que este estudio se realice en el Complejo Hospitalario de Cartagena por el D^a M^a José Martínez Ortiz como investigador principal.

Y para que conste se expide el presente certificado en Cartagena a 17 de julio de 2015.


Fdo: D^a Laly Gómez Sannicolás

