

Fernando García Curdi

Estudio comparativo de la utilidad
de la TC y de la PET/TC en el
diagnóstico y tratamiento de los
pacientes con cáncer de cabeza y
cuello

Director/es

Vallés Varela, Héctor
Lambea Sorrosal, Julio José

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA UTILIDAD DE LA
TC Y DE LA PET/TC EN EL DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER
DE CABEZA Y CUELLO

Autor

Fernando García Curdi

Director/es

Vallés Varela, Héctor
Lambea Sorrosal, Julio José

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2022



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

Estudio comparativo de la utilidad de la TC y de la PET/TC en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello

Autor

Fernando García Curdi

Director/es

Vallés Varela, Héctor

Lambea Sorrosal, Julio José

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2022



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA UTILIDAD DE LA TC Y DE LA PET/TC EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Memoria presentada por Fernando García Curdi
para optar al grado de Doctor
febrero de 2022

Universidad de Zaragoza
Escuela de Doctorado
Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Autor
Fernando García Curdi

Directores
Dr. Héctor Vallés Varela
Dr. Julio José Lambea Sorrosal



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

D. HÉCTOR VALLÉS VARELA, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe de Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” y Profesor Titular de Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y D. JULIO JOSÉ LAMBEA SORROSAL, Doctor en Medicina y Cirugía, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” y Profesor Asociado del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Universidad de Zaragoza, como Directores,

CERTIFICAN:

Que D. FERNANDO GARCÍA CURDI ha realizado bajo nuestra dirección los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada “Estudio comparativo de la utilidad de la TC y de la PET/TC en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello” que se ajusta con el Proyecto de Tesis presentado y cumple las condiciones exigidas para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza, por lo que autorizamos su presentación para que pueda ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Y para que conste, a los efectos oportunos, se expide la siguiente certificación en Zaragoza a 22 de febrero de 2022.

D. HÉCTOR VALLÉS VARELA

D. JULIO JOSÉ LAMBEA SORROSAL

*El experimentador que no sabe lo que está buscando
no comprenderá lo que encuentra*

Claude Bernard

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer al Dr. Héctor Vallés Varela, Jefe de Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, Profesor Titular de Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y director de esta tesis, el haberme transmitido su pasión por la Medicina y la vocación por su trabajo. Gracias por su dedicación, tiempo, apoyo y esfuerzo, sin los cuales no habiéramos conseguido llegar al final de este estudio.

Al Dr. Julio Lambea Sorrosal, director de esta tesis, por la confianza depositada en mí, desde el primer momento, para llevar a cabo este proyecto. Gracias por toda esa energía e ideas aportadas, ya que han sido claves para la consecución de este estudio. Ha sido una gran satisfacción personal el haberle conocido y un privilegio haber trabajado juntos.

A la Dra. Ana Muniesa del Campo por su contribución a la hora de realizar los análisis estadísticos, por su capacidad docente, y por contagiarme su entusiasmo y afán investigador.

A los compañeros del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, bajo cuya supervisión di mis primeros pasos como residente, y a los cuales debo los conocimientos y las habilidades sobre las que se sustenta mi práctica clínica. En especial al Dr. José Miguel Sebastián Cortés por haberme impulsado a la realización de este proyecto.

A todos los integrantes del Servicio de Otorrinolaringología del Instituto Valenciano de Oncología, sobre todo a los doctores Juan Bosco Vendrell Marqués, Eduardo Ferrandis Perepérez, Simón Brotons Durbán y Ángel Pla Mocholí, por haberme enseñado su manera de tratar al paciente oncológico, ya que, gracias a ello, cambié mi forma de entender nuestra especialidad.

Así mismo, me gustaría dar las gracias a mis compañeros médicos residentes, a quienes que puedo seguir llamando amigos, por los instantes vividos. Particularmente, a la Dra. Pamela Benítez Alonso por su inestimable ayuda en los momentos difíciles, y a la Dra. Yolanda Lois Ortega por su continuo apoyo, paciencia y consejos durante la realización de este estudio.

Al Dr. Jaime Iglesias Gordo y al Dr. Luis Sopena Sanz, compañeros de universidad durante muchos años, por haber solucionado todas mis dudas, aportando sus amplios conocimientos en sus respectivos campos de trabajo, y haber mostrado su disponibilidad para ayudarme en todo momento.

Por último, y no menos importante, a mi familia, por ese tiempo y espacio que me dieron para poder lograr este objetivo. Especialmente a mis padres, porque, gracias a ellos, he alcanzado esta meta, y por su insistencia en recordarme cada día que los logros sólo son posibles mediante constancia, trabajo y sacrificio.

ÍNDICE

Índice de figuras / 14

Índice de tablas / 15

Abreviaturas / 17

Resumen / 19

1. JUSTIFICACIÓN / 21

2. INTRODUCCIÓN / 25

2.1 Introducción al cáncer de cabeza y cuello / 27

2.2 Epidemiología / 27

2.3 Factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma escamoso de cabeza y cuello / 28

2.3.1 Tabaco / 28

2.3.2 Alcohol / 28

2.3.3 Virus del papiloma humano (VPH) / 29

2.3.4 Sexo, edad y raza / 29

2.3.5 Reflujo gastroesofágico (RGE) / 29

2.3.6 Factores genéticos / 30

2.3.7 Otros factores / 30

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS / 30

2.4.1 Fosas nasales y senos paranasales / 30

2.4.2 Rinofaringe / 31

2.4.3 Cavidad oral / 31

2.4.4 Orofaringe / 32

2.4.5 Hipofaringe / 32

2.4.6 Laringe / 33

2.4.7 Glándulas salivales / 35

2.5 DIAGNÓSTICO / 35

2.5.1 Métodos de diagnóstico por imagen en el cáncer de cabeza y cuello / 36

2.5.1.1 Radiografía simple / 36

2.5.1.2 Ecografía cervical / 36

2.5.1.3 Tomografía axial computarizada y resonancia magnética / 36

2.5.1.3.1 Tomografía computarizada / 37

2.5.1.3.1.1 Posicionamiento del paciente / 37

2.5.1.3.1.2 Inyección de contraste / 38

2.5.1.3.1.3 Adquisición de datos y reconstrucción de imágenes / 38

2.5.1.3.1.4 TC secuencial / 39

2.5.1.3.1.5 TC espiral multidetector (TCMD) / 39

2.5.1.3.1.6 Maniobras dinámicas durante la exploración / 40

2.5.1.3.1.7 Reconstrucción de imagen tridimensional / 40

2.5.1.3.2 Resonancia magnética / 40

2.5.1.3.2.1 Posición del paciente / 40

2.5.1.3.2.2 Bobinas / 41

2.5.1.3.2.3 Secuencias estándar / 41

2.5.1.3.2.4 Inyección de contraste / 42

2.5.1.3.2.5 Técnicas adicionales de resonancia magnética / 42

2.5.1.4 Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computarizada (PET/TC) / 43

2.5.1.4.1 Principios básicos de escintigrafía / 44

2.5.1.4.2 Fundamentos de las imágenes de PET / 45

2.5.1.4.3 Atenuación, Absorción y Dispersión / 45

2.5.1.4.4 Radioisótopos y radiofármacos / 46

2.5.1.4.5 Preparación del paciente y seguridad radiológica / 47

2.5.1.4.6 Adquisición e interpretación de imágenes / 48

2.5.1.4.7 Valor de absorción estandarizado – SUV (Standardized Uptake Value) / 48

2.5.1.4.8 Artefactos y limitaciones de la PET/TC 18-FDG / 49

2.5.2 Diagnóstico histológico / 50

2.5.2.1 Carcinoma escamoso / 50

2.5.2.2 Adenocarcinoma / 52

2.5.2.3	Glándulas salivales / 52
2.5.2.3.1	Carcinoma mucoepidermoide / 52
2.5.2.3.2	Carcinoma adenoide quístico / 52
2.5.2.3.3	Carcinoma de células acinares / 53
2.5.2.4	Tejidos blandos / 53
2.6	ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO / 53
2.6.1	Labio y cavidad oral / 55
2.6.2	Faringe / 56
2.6.2.1	Nasofaringe / 56
2.6.2.2	Orofaringe / 57
2.6.2.3	Hipofaringe / 58
2.6.3	Laringe / 59
2.6.3.1	Supraglotis / 59
2.6.3.2	Glottis / 60
2.6.3.3	Subglottis / 61
2.6.4	Fosas nasales y senos paranasales / 62
2.6.4.1	Fosas nasales y senos etmoidales / 62
2.6.4.2	Senos maxilares / 63
2.6.5	Glándulas salivales mayores / 64
2.7	TRATAMIENTO / 65
2.7.1	Cirugía / 65
2.7.2	Radioterapia / 66
2.7.3	Quimioterapia / 67
2.7.4	Edad y comorbilidad / 67
2.7.5	Recurrencia locorregional / 67
2.7.6	Tratamiento paliativo / 67
2.8	PRONÓSTICO / 68
2.8.1	Determinantes patológicos y clínicos de la supervivencia / 69
2.8.2	Recurrencia de la enfermedad y segundas neoplasias primarias / 69
3.	OBJETIVOS / 71
3.1.	OBJETIVO GENERAL / 73
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS / 73
4.	METODOLOGÍA / 75
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA / 77
4.2	OBTENCIÓN DE DATOS / 77
4.3	ANÁLISIS ESTADÍSTICO / 81
5.	RESULTADOS / 83
5.1	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE PACIENTES ANALIZADOS / 85
5.1.1	Sexo / 85
5.1.2	Antecedentes familiares / 85
5.1.3	Hábitos tóxicos: tabaco y alcohol / 85
5.1.4	Edad / 86
5.1.5	Localización tumoral / 87
5.1.6	Estirpe histológica y grado de diferenciación / 87
5.2	DIAGNÓSTICO / 88
5.2.1	Estadificación TNM en el momento del diagnóstico / 88
5.2.2	Estadio tumoral en el momento del diagnóstico / 90
5.2.3	Tipo de TC realizada / 92
5.3	CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA ENTRE LOS DISTINTOS ESTUDIOS DE IMAGEN / 92
5.3.1	Pacientes no tratados / 93
5.3.1.1	Estadificación mediante exploración clínica vs. estadificación del Comité de Tumores / 94
5.3.1.2	Estadificación mediante exploración clínica y TC vs. estadificación del Comité de Tumores / 95
5.3.1.3	Estadificación mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadificación del Comité de Tumores / 97
5.3.1.4	Correlación en la estadificación mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadificación mediante exploración clínica y TC / 98
5.3.2	Pacientes tratados / 100
5.3.2.1	Estadificación mediante exploración clínica vs. estadificación del Comité de Tumores / 101

5.3.2.2	Estadificación mediante exploración clínica y TC vs. estadificación del Comité de Tumores / 102
5.3.2.3	Estadificación mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadificación del Comité de Tumores / 104
5.3.2.4	Correlación en la estadificación mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadificación mediante exploración clínica y TC / 106
5.4.	TRATAMIENTO / 107
5.4.1	Modalidad de tratamiento de la enfermedad locorregional / 107
5.4.2	Respuesta al tratamiento primario / 109
5.5.	SUPERVIVENCIA / 112
5.5.1	Estado actual de la muestra / 112
5.5.2	Tiempo hasta recidiva / 112
5.5.3	Supervivencia libre de enfermedad / 113
5.5.4	Supervivencia global / 118
5.6.	IMPACTO EN EL TRATAMIENTO / 124
6.	DISCUSIÓN / 127
6.1.	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE PACIENTES ANALIZADOS / 129
6.1.1	Sexo / 129
6.1.2	Antecedentes familiares / 129
6.1.3	Hábitos tóxicos: tabaco y alcohol / 129
6.1.4	Edad / 130
6.1.5	Localización tumoral / 130
6.1.6	Estirpe histológica y grado de diferenciación / 131
6.2.	DIAGNÓSTICO / 131
6.2.1	Estadificación TNM en el momento del diagnóstico / 131
6.2.2	Estadio tumoral en el momento del diagnóstico / 131
6.2.3	Tipo de TC realizada / 132
6.3.	CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA ENTRE LOS DISTINTOS ESTUDIOS DE IMAGEN / 133
6.3.1	Pacientes no tratados / 133
6.3.1.1	Estadificación mediante exploración clínica vs. estadificación del Comité de Tumores / 133
6.3.1.2	Estadificación mediante exploración clínica y TC vs. estadificación del Comité de Tumores / 134
6.3.1.3	Estadificación mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadificación del Comité de Tumores / 135
6.3.1.4	Correlación en la estadificación mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadificación mediante exploración clínica y TC / 136
6.3.2	Pacientes tratados / 137
6.3.2.1	Estadificación mediante exploración clínica vs. estadificación del Comité de Tumores / 137
6.3.2.2	Estadificación mediante exploración clínica y TC vs. estadificación del Comité de Tumores / 138
6.3.2.3	Estadificación mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadificación del Comité de Tumores / 138
6.3.2.4	Correlación en la estadificación mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadificación mediante exploración clínica y TC / 140
6.4.	TRATAMIENTO / 142
6.4.1	Modalidad de tratamiento de la enfermedad locorregional / 142
6.4.2	Respuesta al tratamiento primario / 142
6.5.	SUPERVIVENCIA / 144
6.5.1	Estado actual de la muestra / 144
6.5.2	Tiempo hasta la recidiva / 144
6.5.3	Supervivencia libre de enfermedad / 144
6.5.4	Supervivencia global / 145
6.6.	IMPACTO EN EL TRATAMIENTO / 146
7.	CONCLUSIONES / 147
8.	BIBLIOGRAFÍA / 151
9.	ANEXOS / 175
9.1	Certificado CEICA / 177

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Localizaciones anatómicas dentro de la cavidad oral / 31

Figura 2. Vista anterior y posterior de las localizaciones anatómicas dentro de la orofaringe / 32

Figura 3. Vista lateral y posterior de las localizaciones anatómicas de la hipofaringe / 33

Figura 4. Regiones anatómicas y localizaciones de la laringe / 34

Figura 5. Equipo de PET/TC / 43

Figura 6. Paciente con una tumoración primaria en amígdala palatina derecha y metástasis ganglionar cervical en área II ipsilateral. a: corte axial obtenido a través de TC. b: corte axial obtenido a través de PET/TC / 49

Figura 7. a: Carcinoma "in situ". Anormalidades arquitectónicas de grosor completo y atipia citológica. Tinción con hematoxilina y eosina (aumento x200). b, c: CECC invasivo. Crecimiento invasivo con rotura de la membrana basal y extensión al tejido subyacente. Tinción con hematoxilina y eosina (aumento b: x20, c: x100). d: CECC invasivo. Mitosis (a las 9 en punto) y atipia nuclear. Tinción con hematoxilina y eosina (aumento x400) / 51

Figura 8. a: CECC invasivo. Queratinización focal (lado izquierdo). Tinción con hematoxilina y eosina (aumento x400). b: carcinoma verrucoso. Proyecciones engrosadas de epitelio escamoso bien diferenciado y abundante queratinización superficial. Tinción con hematoxilina y eosina (aumento x20). c: CECC basaloide. Patrón sólido de crecimiento y necrosis central. Tinción con hematoxilina y eosina (aumento x100). d: inmunotinción de p16 en CECC basaloide (aumento x200) / 51

Figura 9. Supervivencia libre de enfermedad / 113

Figura 10. Curva de supervivencia. Tiempo (meses) libre de enfermedad según género / 114

Figura 11. Curva de supervivencia. Tiempo (meses) libre de enfermedad según el hábito tabáquico / 115

Figura 12. Curva de supervivencia. Tiempo (meses) libre de enfermedad según el consumo del alcohol / 116

Figura 13. Curva de supervivencia. Tiempo (meses) libre de enfermedad según el grado de diferenciación histológica / 117

Figura 14. Curva de supervivencia. Tiempo (meses) libre de enfermedad según la modalidad de tratamiento recibida / 118

Figura 15. Curva de supervivencia. Supervivencia global (meses) en función del sexo / 119

Figura 16. Curva de supervivencia. Supervivencia global (meses) en función del hábito tabáquico / 120

Figura 17. Curva de supervivencia. Supervivencia global (meses) en función del consumo de alcohol / 121

Figura 18. Curva de supervivencia. Supervivencia global (meses) en función del grado de diferenciación tumoral / 122

Figura 19. Curva de supervivencia. Supervivencia global (meses) en función del estadio tumoral / 123

Figura 20. Curva de supervivencia. Supervivencia global (meses) en función de la modalidad de tratamiento recibido / 124

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Clasificación TNM para tumores de labio y cavidad oral / 55
- Tabla 2.** Clasificación TNM para tumores de nasofaringe / 56
- Tabla 3.** Clasificación TNM para tumores de orofaringe / 57
- Tabla 4.** Clasificación TNM para tumores de hipofaringe / 58
- Tabla 5.** Clasificación TNM para tumores de supraglotis / 59
- Tabla 6.** Clasificación TNM para tumores de glotis / 60
- Tabla 7.** Clasificación TNM para tumores de subglotis / 61
- Tabla 8.** Clasificación TNM para tumores de fosas nasales y senos etmoidales / 62
- Tabla 9.** Clasificación TNM para tumores de senos maxilares / 63
- Tabla 10.** Clasificación TNM para tumores de glándulas salivales mayores / 64
- Tabla 11.** Consumo de tabaco / 85
- Tabla 12.** Consumo de alcohol / 86
- Tabla 13.** Edad (años) al diagnóstico estratificado por sexo / 86
- Tabla 14.** Diagnóstico por franjas de edad y sexo / 86
- Tabla 15.** Distribución por localizaciones / 87
- Tabla 16.** Estirpe histológica / 88
- Tabla 17.** Grado de diferenciación / 88
- Tabla 18.** Tamaño tumoral al diagnóstico / 89
- Tabla 19.** Afectación ganglionar al diagnóstico / 89
- Tabla 20.** Metástasis a distancia al diagnóstico / 89
- Tabla 21.** Tamaño tumoral / 90
- Tabla 22.** Afectación ganglionar / 90
- Tabla 23.** Metástasis a distancia / 90
- Tabla 24.** Estadio por sexo de todos los pacientes / 91
- Tabla 25.** Localización tumoral según el estadio / 91
- Tabla 26.** Estadio por sexo de todos los casos / 92
- Tabla 27.** Tipo de TC realizado / 92
- Tabla 28.** Estadio en pacientes no tratados / 93
- Tabla 29.** Tamaño tumoral en pacientes no tratados / 93
- Tabla 30.** Afectación ganglionar en pacientes no tratados / 93
- Tabla 31.** Metástasis a distancia en pacientes no tratados / 93
- Tabla 32.** Estadio mediante exploración clínica vs. estadio determinado por el Comité de Tumores / 94
- Tabla 33.** T mediante exploración clínica vs. T determinado por el Comité de Tumores / 94
- Tabla 34.** N mediante exploración clínica vs. N determinado por el Comité de Tumores / 95
- Tabla 35.** Estadio mediante exploración clínica y TC vs. estadio determinado por el Comité de Tumores / 96
- Tabla 36.** T mediante exploración clínica y TC vs. T determinado por el Comité de Tumores / 96
- Tabla 37.** N mediante exploración clínica y TC vs. N determinado por el Comité de Tumores / 96
- Tabla 38.** M mediante exploración clínica y TC vs. M determinado por el Comité de Tumores / 96
- Tabla 39.** Estadio mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadio determinado por el Comité de Tumores / 97
- Tabla 40.** T mediante exploración clínica y PET/TC vs. T determinado por el Comité de Tumores / 97
- Tabla 41.** N mediante exploración clínica y PET/TC vs. N determinado por el Comité de Tumores / 98
- Tabla 42.** M mediante exploración clínica y PET/TC vs. M determinado por el Comité de Tumores / 98
- Tabla 43.** Estadio mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadio mediante exploración clínica y TC / 99
- Tabla 44.** T mediante exploración clínica y PET/TC vs. T mediante exploración clínica y TC / 99
- Tabla 45.** N mediante exploración clínica y PET/TC vs. N mediante exploración clínica y TC / 99

- Tabla 46.** M mediante exploración clínica y PET/TC vs. M mediante exploración clínica y TC / 100
- Tabla 47.** Estadio en pacientes tratados / 100
- Tabla 48.** Tamaño tumoral en pacientes tratados / 100
- Tabla 49.** Afectación ganglionar en pacientes tratados / 101
- Tabla 50.** Metástasis a distancia en pacientes tratados / 101
- Tabla 51.** Estadio mediante exploración clínica vs. estadio determinado por el Comité de Tumores / 102
- Tabla 52.** T mediante exploración clínica vs. T determinado por el Comité de Tumores / 102
- Tabla 53.** N mediante exploración clínica vs. N determinado por el Comité de Tumores / 102
- Tabla 54.** Estadio mediante exploración clínica y TC vs. estadio determinado por el Comité de Tumores / 103
- Tabla 55.** T mediante exploración clínica y TC vs. T determinado por el Comité de Tumores / 103
- Tabla 56.** N mediante exploración clínica y TC vs. N determinado por el Comité de Tumores / 104
- Tabla 57.** M mediante exploración clínica y TC vs. M determinado por el Comité de Tumores / 104
- Tabla 58.** Estadio mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadio determinado por el Comité de Tumores / 105
- Tabla 59.** T mediante exploración clínica y PET/TC vs. T determinado por el Comité de Tumores / 105
- Tabla 60.** N mediante exploración clínica y PET/TC vs. N determinado por el Comité de Tumores / 105
- Tabla 61.** M mediante exploración clínica y PET/TC vs. M determinado por el Comité de Tumores / 105
- Tabla 62.** Estadio mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadio mediante exploración clínica y TC / 106
- Tabla 63.** T mediante exploración clínica y PET/TC vs. T mediante exploración clínica y TC / 106
- Tabla 64.** N mediante exploración clínica y PET/TC vs. N mediante exploración clínica y TC / 107
- Tabla 65.** M mediante exploración clínica y PET/TC vs. M mediante exploración clínica y TC / 107
- Tabla 66.** Tipo de tratamiento recibido / 108
- Tabla 67.** Modalidad de tratamiento recibido / 108
- Tabla 68.** Intención de tratamiento / 108
- Tabla 69.** Respuesta al tratamiento primario / 109
- Tabla 70.** Respuesta al tratamiento primario según estadios / 109
- Tabla 71.** Respuesta al tratamiento primario según localización / 109
- Tabla 72.** Progresión de la enfermedad / 110
- Tabla 73.** Progresión de la enfermedad según estadios / 110
- Tabla 74.** Respuesta al tratamiento primario según localización / 111
- Tabla 75.** Progresión de la enfermedad según el tratamiento recibido / 111
- Tabla 76.** Tipo de recidiva / 112
- Tabla 77.** Tiempo (meses) hasta recidiva / 113
- Tabla 78.** Tiempo (meses) libre de enfermedad en función del sexo / 113
- Tabla 79.** Tiempo (meses) libre de enfermedad en función del consumo de tabaco / 114
- Tabla 80.** Tiempo (meses) libre de enfermedad en función del consumo de alcohol / 115
- Tabla 81.** Tiempo (meses) libre de enfermedad en función del grado de diferenciación tumoral / 116
- Tabla 82.** Tiempo (meses) libre de enfermedad en función de la modalidad de tratamiento recibida / 117
- Tabla 83.** Supervivencia global (meses) / 118
- Tabla 84.** Supervivencia global (meses) en función del sexo / 118
- Tabla 85.** Supervivencia global (meses) en función del consumo de tabaco / 119
- Tabla 86.** Supervivencia global (meses) en función del consumo de alcohol / 120
- Tabla 87.** Supervivencia global (meses) en función del grado de diferenciación tumoral / 121
- Tabla 88.** Supervivencia global (meses) en función del estadio tumoral / 122
- Tabla 89.** Supervivencia global (meses) en función de la modalidad de tratamiento recibida / 123
- Tabla 90.** Cambio en el tratamiento mediante el uso de dos técnicas diagnósticas / 125
- Tabla 91.** Impacto en el tratamiento mediante el uso de dos técnicas diagnósticas / 125

ABREVIATURAS

2D: Dos dimensiones	PET: Tomografía por emisión de positrones
3D: Tres dimensiones	PET/TC: Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computarizada
99mTc: Tecnecio-99m	QRC: Quimiorradioterapia concomitante
AJCC: American Joint Committee for Cancer Staging	QT: Quimioterapia
CCC: Carcinoma de cabeza y cuello	QTi: Quimioterapia de inducción
CECC: Carcinoma escamoso de cabeza y cuello	RM: Resonancia magnética
CECC-noVPH: Carcinoma escamoso de cabeza y cuello no originado a causa del virus del papiloma humano	RT: Radioterapia
CECC-VPH: Carcinoma escamoso de cabeza y cuello originado a causa del virus del papiloma humano	RV: Razón de Verosimilitudes
CEICA: Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón	S-W: Shapiro-Wilk
CDV: Campo de visión	SE: Spin-echo
D: d de Somers	SEER: The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
F: Prueba exacta de Fisher	SG: Supervivencia global
FDG: Fluorodesoxiglucosa	SLE: Supervivencia libre de enfermedad
FFNN: Fosas nasales	SUV: Standardized Uptake Value
FLT: Fluorotimidina	T: Tamaño tumoral
G1: Bien diferenciado	TC: Tomografía computarizada
G2: Moderadamente diferenciado	TCMD: Tomografía computarizada multidetector
G3: Pobremente diferenciado	TNM: estadificación tumor-node-metastasis
G4: Indiferenciado	TSE: Turbo spin-echo
gadolinio-DTPA: Gadopentetato de dimeglumina	VADS: Vías aerodigestivas superiores
Gy: Gray (unidad de energía absorbida en Radioterapia)	VGc: Vaciamiento ganglionar cervical
HCULB: Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"	VIBE: Volume Interpolated Breath-hold Examination
IMRT: Radioterapia de intensidad modulada	VPH: Virus del papiloma humano
K-S: Kolmogorov-Smirnov	VPN: Valor predictivo negativo
K-W: Kruskal Wallis	VPP: Valor predictivo positivo
keV: Kiloelectronvoltios	χ²: Chi cuadrado de Pearson
M: Metástasis a distancia	
M-W: U de Mann Whitney	
N: Metástasis ganglionar	
NCCN: National Comprehensive Cancer Network	
PAAF: Punción aspirativa con aguja fina	

RESUMEN

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello es el séptimo tumor maligno más frecuente, con una incidencia creciente en todo el mundo, detectándose aproximadamente 600.000 nuevos casos al año, lo que representa el 4% de los diagnósticos de cáncer y la octava causa de muerte por cáncer.

Los avances en el tratamiento han hecho que las tasas de supervivencia global hayan mejorado en los últimos años; no obstante, el pronóstico sigue siendo grave. La supervivencia global de esta situación, a los 5 años, se sitúa entre el 45-55%, aunque los pacientes diagnosticados en etapas tempranas tienen tasas de supervivencia cercanas al 80%, en dependencia de la localización del tumor. El 60% de los casos son diagnosticados en estadios avanzados, debido a la ausencia de barreras anatómicas, al abundante drenaje linfático de la zona y al patrón de crecimiento infiltrante.

La estadificación inicial del carcinoma escamoso de cabeza y cuello incluye: examen clínico y diagnóstico mediante técnicas de imagen, para evaluar la extensión local del tumor primario y la afectación de los ganglios linfáticos regionales.

Diferentes trabajos han demostrado la ventaja de la tomografía computarizada por emisión de positrones con el uso del análogo de glucosa radiomarcado 18F-fluorodesoxiglucosa (PET/TC), en comparación con la TC y RM, para detectar la invasión de ganglios linfáticos cervicales y las metástasis a distancia, ya que es una técnica de imagen corporal completa. Actualmente, el uso de la PET/TC está recomendado en casos de duda de afectación ganglionar regional y en los carcinomas de origen desconocido, puesto que este método diagnóstico localiza, hasta en 1/3 de las ocasiones, el tumor primario, lo que permite modificar el manejo clínico de la enfermedad.

En los últimos años, ha aumentado el uso de la PET/TC en el diagnóstico, la clasificación, la estadificación y la evaluación de la respuesta al tratamiento, en una gran variedad de tumores malignos. Se ha estudiado la precisión de la PET/TC, respecto a la TC y/o la RM, para identificar metástasis ganglionares cervicales en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, porque se considera una técnica más sensible; sin embargo, otros trabajos han demostrado que la PET/TC no es capaz de detectar metástasis regionales y a distancia de pequeño tamaño.

A pesar de mejorar la detección de adenopatías regionales, la detección de metástasis a distancia y el descubrimiento de segundos tumores primarios, por el momento, la información que proporciona la PET/TC que podría permitir la variación de la estadificación, es limitada, ya que los estudios actuales en ese sentido, no son concluyentes, debido al pequeño tamaño de muestra y al uso de una gran variedad de métodos para determinar el rendimiento de dicha exploración.

Por ello, hemos llevado a cabo este estudio en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza, con el propósito de evaluar la relación que existe entre la TC y la PET/TC en la estadificación del cáncer de cabeza y cuello, y así poder esclarecer cuál de las dos técnicas diagnósticas aporta una información más precisa para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

Nuestra muestra incluyó un total de 102 pacientes diagnosticados de cáncer de laringe, desde noviembre del año 1990, hasta julio del año 2017, ambos inclusive, realizándose su seguimiento hasta marzo del año 2020. Algunos de los pacientes analizados fueron evaluados en varias ocasiones, incluyéndose la mencionada evaluación en el estudio, como caso independiente a considerar, cada una de las veces

en las que se realizó TC y PET/TC, en los plazos anteriormente señalados. Ello hace que hayamos considerado un total de 169 casos.

La edad media de nuestros pacientes en estudio fue de 61,35 años, con predominio de varones. El 53,9% de los pacientes fumaba, y el 48,0% consumía alcohol de forma habitual. Asimismo, el 27,5% de la muestra presentaba antecedentes familiares de procesos oncológicos.

La localización tumoral más frecuente fue la supraglotis (42,2%). La estirpe histológica más frecuente fue el carcinoma escamoso (95,0%) bien y moderadamente diferenciado (73,8%). El estadio tumoral que más frecuentemente encontramos en nuestra muestra fue el IVA (51,0%).

Al analizar la correlación entre los métodos de diagnóstico por imagen utilizados (TC y PET/TC) en los pacientes que no había recibido tratamiento previo, observamos que la precisión diagnóstica aumentó con el uso de la PET/TC a la hora de localizar el tumor primario (D=0,899 respecto a D=0,762 de la TC), en el estudio de las adenopatías regionales (D=0,931 respecto a D=0,772) y en el diagnóstico de metástasis a distancia (D=0,898 respecto a D=0,244 de la TC).

Para diagnosticar el tumor primario, la correlación de la PET/TC fue sensiblemente superior a la de la TC (D=0,890 respecto a D=0,430); en el diagnóstico de las metástasis ganglionares regionales llegamos a conclusiones parecidas (D=0,971 respecto a D=0,629) y también en el diagnóstico de metástasis a distancia (D=0,913 de la PET/TC respecto a D=0,657 de la TC).

Respecto a la modalidad de tratamiento, la terapia preservadora de órgano fue utilizada en el 83,2% de nuestros pacientes, con una intención curativa en el 89,0% de las ocasiones. Al realizar el análisis de la respuesta al tratamiento, se obtuvo una respuesta completa en el 82,2% de los pacientes.

En el momento de finalizar el estudio, en nuestra muestra, se evidenció que el 48,0% de los pacientes habían fallecido, el 9,8% permanecían vivos, pero con enfermedad, y el 42,2% permanecían vivos sin enfermedad. Se estudió el tiempo que transcurrió entre el final del tratamiento primario y la recaída de la enfermedad, observando que el tiempo medio, entre la finalización del tratamiento primario y la detección de una recidiva tumoral, fue de 15,33 meses. La supervivencia libre de enfermedad media fue de 43,05 meses, con una mediana de 34,46 meses. El valor promedio de la supervivencia global de nuestra muestra fue de 41,80 meses.

Se analizó el impacto en el tratamiento que tuvo el uso de dos pruebas de imagen: tanto TC como PET/TC, concluyéndose que el utilizar ambas pruebas supuso un cambio en el tratamiento en 67 pacientes (39,7%).

1

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Las neoplasias malignas de cabeza y cuello recidivan con mayor frecuencia en los primeros 2-3 años tras su tratamiento. Las localizaciones de reproducción más frecuentes son: la zona de implantación inicial y los ganglios linfáticos regionales. A ese respecto, la aparición de una lesión en los tejidos blandos próximos a la localización inicial debe hacernos sospechar que se trate de una recidiva (1,2).

Es importante detectar las recidivas de manera precoz, por lo que los métodos de diagnóstico basados en la imagen son una herramienta indispensable para realizar un diagnóstico temprano y un seguimiento estrecho de la enfermedad. Uno de estos métodos es la tomografía por emisión de positrones (PET/TC), ya que los pacientes con una PET/TC postratamiento negativa desarrollan con menor frecuencia recurrencias de la enfermedad, mientras que una PET/TC positiva, una vez finalizado el tratamiento, permite la valoración precoz de las situaciones de no remisión y el diagnóstico anticipado de las recidivas, haciendo posible el rescate quirúrgico en pacientes con enfermedad resecable, o el inicio de un tratamiento sistémico, que pueda conducir a mejorar el pronóstico a largo plazo, en pacientes con enfermedad no resecable (3,4).

El estudio del cuello afecto por una enfermedad neoplásica, tras el tratamiento, es controvertido, ya que existen discrepancias sobre qué técnica de imagen utilizar. Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para el carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) recomiendan realizar una PET/TC tras finalizar el tratamiento, ya sea mediante radioterapia o quimiorradioterapia, para evaluar la necesidad de disección ganglionar cervical (5). El debate sobre la necesidad de realizar vaciamiento cervical postratamiento en pacientes en los que, en el momento del diagnóstico, padecían metástasis extensas de ganglios linfáticos cervicales (enfermedad N2 o N3) se estudió mediante un gran ensayo aleatorizado, en el que se demostró que la vigilancia mediante PET/TC no disminuyó la supervivencia, supuso menos intervenciones quirúrgicas en los pacientes de la muestra y fue más rentable en comparación con los vaciamientos profilácticos (6). No obstante, todavía sigue existiendo evidencia científica limitada en cuanto a la comparación de la tomografía computarizada (TC) y PET/TC para determinar la extensión tumoral.

Es por ello que consideramos necesario realizar un estudio para comprobar si era suficiente, para el seguimiento del paciente oncológico, el realizar exclusivamente una única prueba de imagen, y en ese caso cuál de las dos que comparamos (TC o PET/TC) tenía un mayor rendimiento, o si el paciente se podía beneficiar de la realización de ambas exploraciones.

Asimismo, hemos querido valorar si el hecho de solicitar una prueba PET/TC a pacientes con cáncer de cabeza y cuello (CCC) tiene un impacto significativo en las decisiones terapéuticas, es decir, si la PET/TC ayuda a mejorar el pronóstico y el tratamiento de los pacientes oncológicos de cabeza y cuello.

2

INTRODUCCIÓN

2.1 INTRODUCCIÓN AL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

El CCC abarca un grupo heterogéneo de neoformaciones malignas del tracto aerodigestivo superior.

Situadas en distintas localizaciones, en conjunto, representan una de las neoplasias más frecuentes, con variedades anatomopatológicas muy diferentes. Ello justifica la dificultad de su diagnóstico y tratamiento.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

Las neoplasias malignas de la región de la cabeza y cuello se originan a partir de la mucosa de las vías aerodigestivas superiores (VADS) en su mayor parte, e incluyen neoformaciones malignas de las fosas nasales (FFNN) y senos paranasales, nasofaringe, cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe y glándulas salivales, según lo descrito por el *American Joint Committee for Cancer Staging (AJCC)*. Dentro de esta clasificación se excluyen los tumores de la piel, el cerebro y el tiroides.

Histológicamente, la mayoría de los tumores malignos de la región de la cabeza y el cuello son carcinomas de células escamosas (7); no obstante, también aparecen adenocarcinomas, carcinomas adenoides quísticos, linfomas no Hodgkin, melanomas y sarcomas, entre las diversas variedades.

Aunque el CECC en su conjunto es el séptimo cáncer más frecuente en todo el mundo, su incidencia varía considerablemente según la localización anatómica del tumor (las más frecuentes son la cavidad oral y la laringe); y la procedencia de los pacientes considerados, entre otros factores. Con aproximadamente 600.000 casos nuevos diagnosticados cada año, en todo el mundo (40.000 casos nuevos y 7.890 muertes reportadas en los Estados Unidos anualmente), el CECC es la octava causa de muerte por cáncer (8,9).

Si bien las localizaciones sobre las que asienta son muy diversas: la cavidad oral y la laringe son las más habituales (con una tasa de incidencia estandarizada ajustada por edad de 3,9 casos por 100.000 habitantes y de 2,3 casos por 100.000 habitantes, respectivamente); la nasofaringe y la faringe son localizaciones menos habituales (1,2 casos por 100.000 habitantes y 2,0 por 100.000 habitantes respectivamente), así como las fosas nasales y senos paranasales (0,4 casos por 100.000 habitantes) (10,11). Cabe mencionar que las estadísticas de incidencia de CECC actualmente disponibles están limitadas por errores en la categorización y en la localización, y por defectos de codificación en muchos registros de cáncer. Actualmente, muchos censos oncológicos no están clasificados por “sitios tumorales”, lo que sería más útil por ejemplo para atribuir la enfermedad al virus del papiloma humano (VPH), en comparación con neoformaciones no imputables al VPH. Por lo tanto, la interpretación de las tasas de incidencia y de mortalidad deben analizarse cuidadosamente (9,12).

Las tendencias de incidencia de CECC a lo largo del tiempo, y en todos los países, están fuertemente influenciadas por los patrones de consumo de tabaco. Como regla general, el consumo de tabaco aumentó en la mayoría de los países, inicialmente entre los hombres, seguido por un aumento en el hábito de fumar entre las mujeres (13). No obstante, la prevalencia de consumo de tabaco ha disminuido en las últimas décadas

en los países desarrollados y, como consecuencia, la incidencia de CECC ha comenzado a disminuir lentamente en los años 90 en este ámbito. Sin embargo, en otros países menos desarrollados económicamente, se mantienen altas tasas de prevalencia de tabaquismo todavía en la actualidad. Estudios recientes revelan que Europa del este tiene una de las tasas más altas de consumo de cigarrillos en el mundo, entre hombres y mujeres, por lo que la incidencia de CECC aumenta progresivamente. En China, la prevalencia de tabaquismo entre los hombres es superior al 50%, y la prevalencia en Tailandia, en el sexo masculino, es del 40% al 50%, mientras que la prevalencia entre las mujeres en estos países es, al menos, 10 veces más baja que entre los hombres; todavía no se ha observado un aumento significativo del CECC en estos países en ambos sexos, pero se puede anticipar, junto con un aumento de otras enfermedades relacionadas con el tabaco (12).

El desarrollo de CECC no originado como consecuencia del virus del papiloma humano (CECC-noVPH) no se relaciona únicamente con el consumo de tabaco; su incidencia y su localización es muy variable en los diferentes países y en las diferentes localizaciones anatómicas, por lo que, en muchos casos, es difícil expresar la incidencia de manera global.

Así, por ejemplo, en algunos países las tasas de incidencia de carcinoma escamoso de cavidad oral están aumentando significativamente en todos los grupos de edad: no está claro si este aumento puede explicarse por los hábitos en la nutrición, por factores socioeconómicos, u otros, ya que muchos de estos individuos no son fumadores ni bebedores, por lo que la causa de esta tendencia al alza sigue siendo desconocida (12,14).

2.3 FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CARCINOMA ESCAMOSO DE CABEZA Y CUELLO

Aunque los principales factores de riesgo para la aparición del CECC son el tabaco, el alcohol y el VPH, como ya se ha señalado anteriormente, su etiología es multifactorial, y se han identificado muchas causas facilitadoras adicionales.

2.3.1 Tabaco

El tabaco causa la mayoría de los CECC, y el alcohol aumenta sinérgicamente el riesgo secundario al consumo de tabaco (15). Clásicamente, aproximadamente el 90% de los pacientes con CCC tienen un historial de consumo de tabaco, lo que supone un aumento de riesgo de cuatro a cinco veces de desarrollo de cáncer de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe, y un aumento del riesgo de cáncer de laringe 10 veces mayor. Inversamente, el abandono del hábito tabáquico puede reducir el riesgo de HNC, con evidencia de que el riesgo de aparición de CECC disminuye en relación con el tiempo de abstinencia del hábito tabáquico (16).

2.3.2 Alcohol

El consumo de alcohol aumenta el riesgo de CECC, independientemente de la cantidad que se ingiera, atribuyéndosele de 1 a 4% de los casos (16,17). El consumo de alcohol fue determinado por primera vez como un factor de riesgo demostrado para los cánceres de la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) en 1988. Desde entonces, una gran cantidad de estudios epidemiológicos, incluidos varios metaanálisis, respaldan firmemente la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de CCC (18). En particular, el consumo de alcohol aumenta el riesgo

de cáncer de la hipofaringe en comparación con otras localizaciones (19). Sin embargo, el mayor impacto del alcohol se observa en la asociación del alcohol con el consumo de tabaco. Los efectos combinados de ambas sustancias tienen un impacto mayor que el consumo de alcohol y de tabaco por separado en el aumento del riesgo de cáncer.

2.3.3 Virus del papiloma humano (VPH)

La infección por VPH es una enfermedad de transmisión sexual que puede causar una gran variedad de CECC. Estos tumores se originan principalmente en la orofaringe, localizándose en los tejidos linfoides de las amígdalas linguales y palatinas (20,21); se le califica como CECC VPH positivo (CECC-VPH).

La infección oral por VPH es el supuesto precursor de VECC-VPH. Aunque existen más de 100 tipos de VPH, solo un pequeño número de ellos se considera de alto riesgo o carcinogénico. Uno de estos tipos, el VPH-16, es responsable de la gran mayoría (más del 90%) del CECC-VPH (22). Publicaciones del año 2013, muestran que la prevalencia de la infección oral por VPH de cualquier tipo, en la población general, es de aproximadamente el 7%, y la prevalencia de la infección oral por VPH-16 es del 1%. Aunque la historia natural de progresión de la infección por VPH oral, a CECC-VPH no está descrita, parece claro que la gran mayoría de las infecciones no desarrollan neoformaciones malignas. El periodo de tiempo desde la primera infección oral por VPH, hasta el desarrollo del tumor es desconocido, pero se cree que pueda ser más de una década (23).

Los pacientes con CECC-VPH son predominantemente hombres (85-90%) y de raza blanca (92-95%), con una edad media de 50 a 56 años, con un promedio de 4 a 10 años menor que los pacientes que sufren CECC no causado por VPH (CECC-noVPH) (24,25). Además, la incidencia de CECC-VPH entre personas jóvenes de 36 a 44 años continúa aumentando. En el caso concreto del cáncer de orofaringe es casi 5 veces más frecuente entre hombres que entre mujeres, y la infección por VPH-16 oral es, también, 7 veces más común en el sexo masculino (26).

2.3.4 Sexo, edad y raza

El CECC es más frecuente en hombres, con un riesgo de 2 a 5 veces mayor que en las mujeres. Esta diferencia está probablemente relacionada con las diferentes tasas de consumo de tabaco entre ambos sexos. El riesgo de CECC también aumenta con la edad, siendo la edad promedio de diagnóstico, para la mayoría de las localizaciones, entre la sexta y séptima décadas de la vida (27).

Los patrones de incidencia de CECC por raza han cambiado. Aunque la incidencia ha sido históricamente más alta en la raza negra que en la blanca, actualmente se ha invertido este aspecto, siendo la tasa de incidencia ajustada por edad de todos los CECC, de 14.8 por 100.000, para la raza negra, comparada con 15.5 por 100.000, para la raza blanca, en EEUU (27). Este cambio se explica, en parte, por la creciente incidencia de CECC-VPH entre los pacientes de raza blanca, que no se ha observado entre los de raza negra (28).

2.3.5 Reflujo gastroesofágico (RGE)

El RGE ha sido reconocido como una patología presente de manera frecuente en los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe, ya que puede estar en relación con el consumo de alcohol y tabaco. De la misma manera, la agresión química del reflujo podría considerarse, también, un facto etiológico (29), pero todavía no hay suficiente evidencia para apoyar el RGE como una causa de CECC (30-32).

2.3.6 Factores genéticos

Todavía no está bien definido el papel de los factores hereditarios en el cáncer. Sólo un 20-30% de los pacientes que han estado expuestos a un carcinógeno conocido, desarrollan una neoplasia, por lo que parece evidente que deben intervenir otros factores. En este sentido, los estudios de pacientes con CECC han demostrado que los familiares de primer grado de estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir cáncer de las VADS. Como se ha dicho, el mecanismo genético no es bien conocido y en la actualidad existen múltiples estudios en esta línea de investigación (33-35).

Además del comportamiento sexual, la exposición a la marihuana también estuvo fuertemente asociada con el tipo de alto riesgo de infección por VPH, el VPH-16 (36). La infección por VPH en combinación con el consumo de alcohol y tabaco puede actuar de forma sinérgica en el aumento del riesgo de padecer CECC (37). Además, otros factores de riesgo exógenos, aparte de los mencionados anteriormente, como por ejemplo la salud bucodental, pueden predisponer a desarrollar CECC (38).

En definitiva, la combinación de alcohol y tabaco aumenta el riesgo de CECC 13 veces, en comparación con la exposición a cada agente por separado (39). Fumar y consumir alcohol han sido históricamente los factores de riesgo clásicos para, aproximadamente, el 42% de los CECC. Sin embargo, a pesar de un cambio en la epidemiología de CECC en las últimas décadas, la incidencia de cáncer orofaríngeo ha aumentado entre las personas más jóvenes, con poca o ninguna historia de tabaquismo (40).

2.3.7 Otros factores

Existen varios factores predisponentes relacionados con el estilo de vida, como la ocupación laboral, la dieta y el envejecimiento, entre otros.

Se ha sospechado que la exposición al asbesto incrementa la incidencia de cáncer de laringe, aumentando el riesgo en pacientes que fuman de manera habitual. Otros agentes ocupacionales como el níquel, el polvo de madera, el polvo del cemento, los barnices, los pesticidas, las pinturas, las resinas termoplásticas y la fibra de vidrio se han asociado también al CECC (41,42).

De la misma manera, parece haber relación entre los déficits nutricionales y el cáncer de laringe. Diversos estudios han demostrado que las personas que toman menos dosis de la recomendada de vitamina A, C y E en la dieta, tienen un riesgo tres veces mayor de padecer cáncer de laringe respecto a las personas con aportes vitamínicos normales (43). Otro estudio mostró que las personas con una dieta rica en frutas, verduras, aceite vegetal y pescado, y con un escaso consumo de carne conservada y mantequilla tiene menos riesgo de padecer cáncer de laringe (44).

Respecto del envejecimiento, la incidencia de cánceres aumenta con la edad, ya que la probabilidad de que una célula acumule varias mutaciones que afecten al control de la proliferación celular aumentan también con la edad.

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

2.4.1 Fosas nasales y senos paranasales

Los tumores de las fosas nasales y senos paranasales suelen diagnosticarse en estadios avanzados debido a que se manifiestan a través de una clínica poco expresiva y evolucionan insidiosamente lo que retrasa el diagnóstico, manifestándose en muchas ocasiones mediante los síntomas propios de la invasión de áreas vecinas.

Los síntomas más frecuentes suelen ser: obstrucción nasal unilateral y progresiva, anosmia, rinorrea serosa, purulenta o sanguinolenta, epistaxis y dolor progresivo,

que aumenta conforme avanza la enfermedad, llegándose a convertir en intenso en estadios avanzados de la misma, por invasión de los troncos nerviosos. En estadios avanzados, cuando el tumor invade la órbita puede provocar diplopía por atrapamiento muscular, visión borrosa, ceguera o proptosis (45).

2.4.2 Rinofaringe

Los tumores situados en la rinofaringe o cavum tienen, como síntoma inicial más frecuente, la aparición de una adenopatía laterocervical de características sugestivas de malignidad (pétreo, adherida a planos profundos, moderadamente dolorosa, mayor de 1 cm de diámetro) que aparece, como primer síntoma, en un 60% de los casos. Además, puede aparecer taponamiento, sensación de plenitud ótica o hipoacusia de transmisión en un 40% de los pacientes, y/o epistaxis u obstrucción nasal en un 30% de los casos.

Los síntomas son inespecíficos, por lo que la media, entre la aparición de sus manifestaciones y la primera consulta es de aproximadamente 6 meses. Los síntomas como cefalea, diplopía, hipoestesia, disfonía y entumecimiento facial son más raros, pero la progresión del tumor puede ocasionar una parálisis de los nervios oculomotores, particularmente del VI par (en un 15%). Es más inusual la afectación de pares craneales bajos (IX, X, XI, XII) por progresión tumoral hacia el compartimento retroestiloideo (46).

2.4.3 Cavidad oral

Tal como hemos señalado, existen diversas localizaciones oncológicas (Figura 1) dentro de la cavidad oral, según lo descrito por el AJCC, entre las que se encuentran: los labios, la mucosa yugal, el reborde alveolar o encía, el trigono retromolar, el suelo de la boca, el paladar duro y los dos tercios anteriores lengua, siendo los síntomas comunes de todas las localizaciones mencionadas la odinofagia, disfagia, disgeusia, halitosis, sensación de cuerpo extraño, hematemesis, trismus, fiebre, alteración del timbre de voz, disartria, adenopatías locoregionales o síndrome constitucional.

La presentación inicial más frecuente del tumor suele ser una lesión ulcerada, que puede estar sobre elevada, indurada, originando dolor local (que incluso se puede irradiar al oído en el 20% de los pacientes) en el 66,5% de los casos (47,48). En el 14,6% de los casos el síntoma inicial consiste en la aparición de una masa cervical, mientras que en el 1,5% de los pacientes se descubre una lesión en la cavidad oral, a raíz de un sangrado (48).

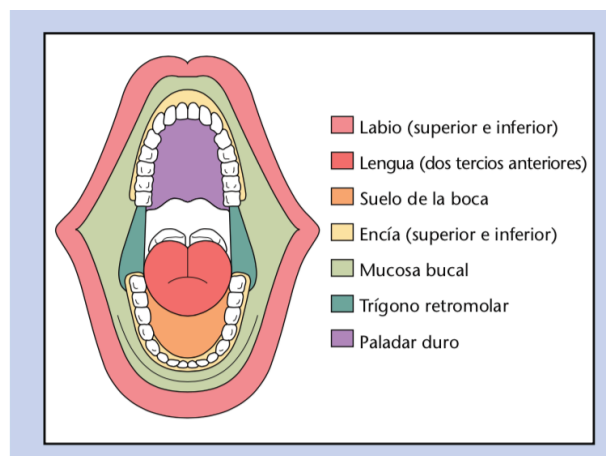


Figura 1. Localizaciones anatómicas dentro de la cavidad oral (49).

2.4.4 Orofaringe

Lo más frecuente es que las lesiones se originen en el paladar blando o en la amígdala, siendo menos frecuente que aparezcan en la base de la lengua (sólo el 25% de los tumores de lengua aparecen en el tercio posterior) o en la pared faríngea posterior (Figura 2).

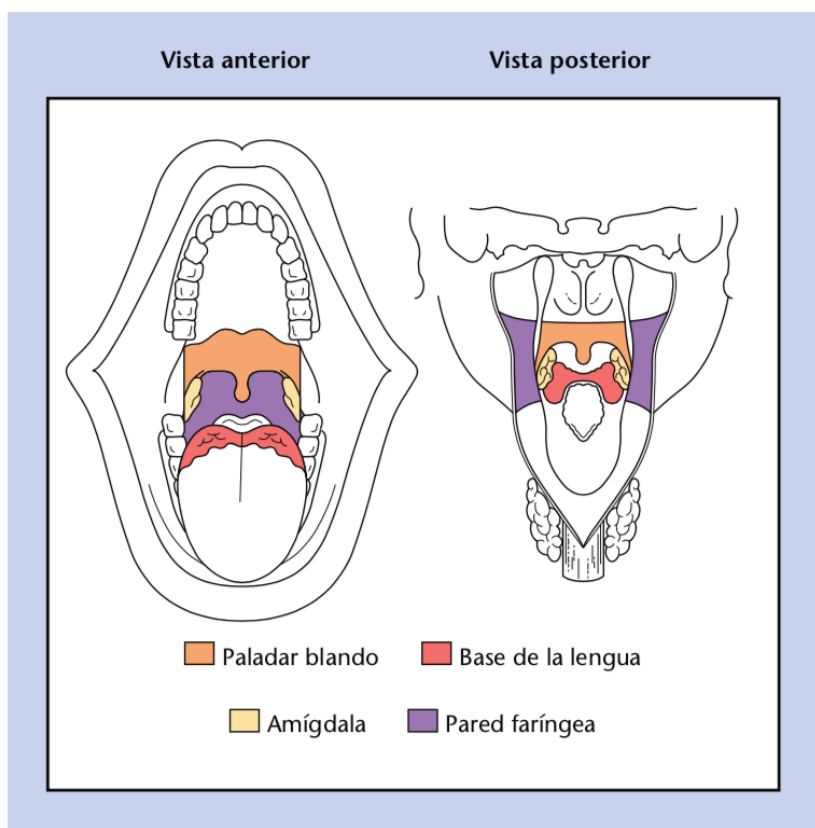


Figura 2. Vista anterior y posterior de las localizaciones anatómicas dentro de la orofaringe (49).

Los tumores de orofaringe se caracterizan por tener un comienzo silente con leves molestias durante la deglución. En un tercio de los casos la clínica debuta con una adenopatía laterocervical. Las lesiones suelen ulcerarse, generando dolor que se puede manifestar como otalgia refleja en aproximadamente el 20% de los pacientes. Con la evolución de la enfermedad pueden aparecer disfagia, síntoma presente en el 14,4% de los casos (48), halitosis, hematemesis, e incluso trismus cuando existe infiltración en profundidad. En 2/3 de los casos existen adenopatías regionales en el momento del diagnóstico, principalmente en la zona subdigástrica (11).

2.4.5 Hipofaringe

La hipofaringe es la porción de la faringe que se extiende desde el nivel del borde libre de la epiglotis hasta el plano correspondiente al borde inferior del cartílago cricoides

(Figura 3). Comprende los senos piriformes (derecho e izquierdo), las paredes hipofaríngeas lateral y posterior y la región postcricioidea (49,50).

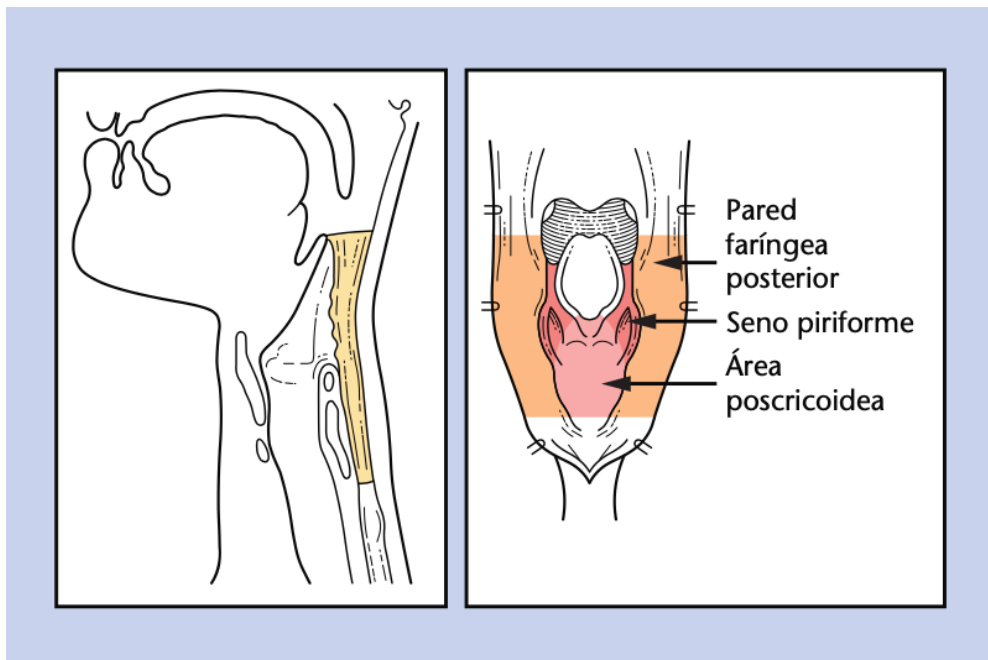


Figura 3. Vista lateral y posterior de las localizaciones anatómicas de la hipofaringe (49).

El cáncer de hipofaringe presenta habitualmente un comportamiento agresivo, con una diseminación submucosa de manera frecuente, con una rápida progresión y afectación de varias localizaciones anatómicas, debido a la ausencia de barreras efectivas para evitar esta propagación. Es por ello que, en el 25% de los casos, el primer y único síntoma es una masa cervical. A medida que avanza el tumor, puede originar sensación de cuerpo extraño faríngeo, disfagia (desde leve, en estadios iniciales, a grave, en estadios avanzados), pérdida de peso, hemoptisis, otalgia refleja (por compromiso del nervio de Arnold, rama del X par), disfonía e, incluso, compromiso de la vía aérea. El 40-70% de los pacientes tiene metástasis linfáticas cervicales unilaterales en el momento del diagnóstico, mientras que en el 10% de los pacientes, las adenopatías son bilaterales. El 6% de los casos presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (51).

2.4.6 Laringe

La laringe es uno de los órganos más importantes de la vía respiratoria y digestiva superior, ya que es el esfínter del aparato respiratorio, participa en el mecanismo de la deglución, la tos y el vómito, entre otras funciones. Además, junto con el diafragma y la musculatura intercostal, es el órgano más importante en la emisión de la voz.

Se divide en tres regiones divididas, además de por factores anatómicos y funcionales, por el desarrollo embrionario: supraglotis, glotis y subglotis (Figura 4). Esta división es importante puesto que puede considerarse una dotación linfática muy diferenciada entre las tres zonas, de tal manera que, a la hora de tener en cuenta el drenaje linfático de cada uno de estas regiones, hay que destacar la riqueza del mismo en la zona de la supraglotis, en comparación con la subglotis, y la escasa red

linfática a nivel de la glotis, lo que modificará los patrones de diseminación regional del cáncer laríngeo.

Cada una de las tres regiones anatómicas se divide en varias localizaciones oncológicas. En el caso de la región supraglótica se consideran: la epiglotis (suprahioidea e infrahioidea), los repliegues aritenopiglóticos, los aritenoides y las bandas ventriculares. En la región glótica podemos diferenciar: las cuerdas vocales derecha e izquierda, la comisura anterior y la posterior. La región subglótica se considera como una localización oncológica única (49).

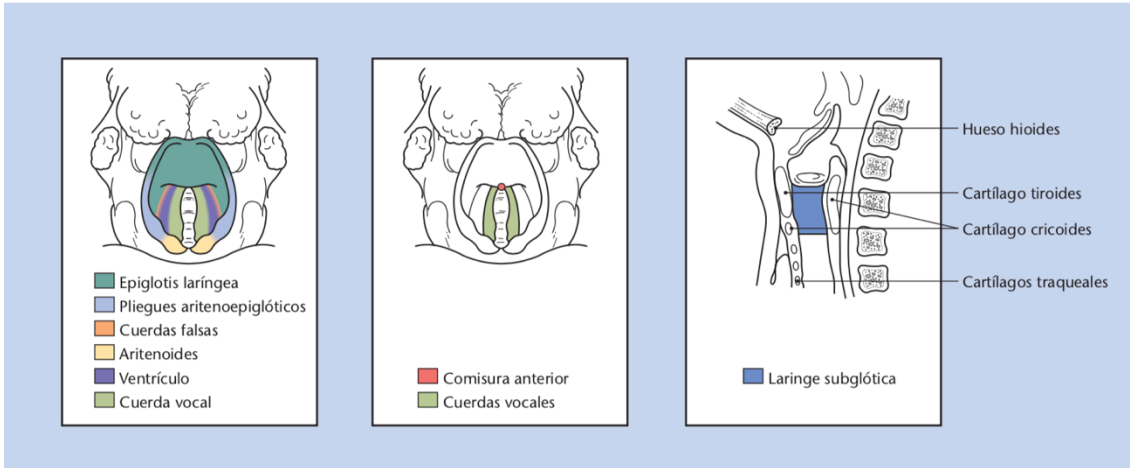


Figura 4. Regiones anatómicas y localizaciones de la laringe (49).

En el caso de la laringe es esencial conocer la clínica para alcanzar un diagnóstico precoz, lo que permite conseguir una mayor supervivencia. La clínica varía según en la región laríngea en la que se origine (52).

Así, los tumores de supraglotis se caracterizan por tener una clínica larvada lo que dificulta su diagnóstico. Dentro de la supraglotis se distinguen dos regiones anatómicas algo diversas en cuanto a su sintomatología: el denominado vestíbulo laríngeo (parte superior de la epiglotis y los repliegues aritenopiglóticos) donde las lesiones originarán síntomas fundamentalmente deglutorios; y, frente a él, la parte inferior de la supraglotis (pie de epiglotis, bandas ventriculares y ventrículo laríngeo) que generará síntomas fundamentalmente fonatorios. En el 45% de los casos, el síntoma inicial de las lesiones supraglóticas son manifestaciones deglutorias, como odinofagia o disfagia. El 40% de los casos debutan con disfonía, y el 10% con la presencia de una adenopatía laterocervical (53).

Los tumores de la glotis son característicamente más fáciles de diagnosticar, puesto que la manifestación clínica inicial, en la gran mayoría de los casos, es la disfonía, que va empeorando progresivamente. En casos avanzados, la progresión tumoral ocasionará disnea laríngea por ocupación de la luz glótica. Solo el 40% de tumores de esta localización presenta adenopatías regionales, en el momento del diagnóstico (53).

En el caso de los tumores subglóticos el síntoma principal es la disnea, seguido por la disfonía cuando el crecimiento craneal del tumor afecta al plano glótico. Son tumores con tendencia a infiltrar planos profundos y suelen dar metástasis ganglionares

con frecuencia variable (5-50%), tanto a nivel laterocervical, como paratraqueal y mediastínico (53).

2.4.7 Glándulas salivales

Las glándulas salivales principales incluyen las glándulas parótidas, submandibulares y sublinguales. Los tumores que aparecen en las glándulas salivales menores o accesorias (glándulas secretoras de saliva en la mucosa de revestimiento de la VADS) se clasifican según el sitio anatómico de origen (por ejemplo, cavidad oral, senos, etc.) (50).

Existen una gran cantidad de variedades anatomopatológicas tal y como se describe en el apartado de diagnóstico. Cabe destacar que la mayoría de los tumores malignos son de estirpe mucoepidermoide, independientemente de la glándula en la que se originen (49).

Los tumores malignos de glándulas salivales suelen presentarse como una masa indolora, dura, adherida a planos profundos, y con un crecimiento lento pero constante. Por orden de frecuencia, lo más habitual es que se originen en la glándula parótida, posteriormente en las glándulas secundarias, y por último en la glándula submaxilar (49).

El 70% de los tumores salivales primarios se asienta sobre la glándula parótida, siendo el 75% de ellos benignos. El 20% de los tumores de glándulas salivales aparecen en la glándula submandibular, siendo un 50% de ellos benignos. Únicamente el 10% de los tumores salivales se originan en la glándula sublingual, y el 10% de ellos son benignos. En el caso de las glándulas salivales menores, su malignidad depende mucho de su localización: así los tumores originados en las que se encuentran en la lengua y en el área retromolar son, casi siempre malignos, mientras que los que se originan en las glándulas menores de los labios suelen ser benignas, en un 70% de los casos (54).

La mayoría de los tumores parotídeos se inician en el lóbulo superficial, manifestándose como una masa elástica, y generalmente, localizada por delante del lóbulo de la oreja, en la región de la cola de la glándula. Las tumoraciones del lóbulo profundo suelen aparecer como un crecimiento difuso y una sensación de plenitud en la porción retromandibular de la glándula. No obstante, las exploraciones radiológicas son imprescindibles para conocer la delimitación exacta de la tumoración. Las adenopatías cervicales ipsilaterales o la presencia de disfunción del nervio facial son, casi siempre, indicativas de un tumor maligno.

Los tumores de la glándula submaxilar se manifiestan, en la mayoría de los casos, como una tumefacción indolora en la región submandibular, no obstante, la presencia de dolor suele significar que existe un fenómeno obstructivo.

Los cánceres primarios sublinguales son poco frecuentes y pueden ser difíciles de distinguir con certeza, de los tumores primarios de las glándulas accesorias del suelo de la boca. Los tumores originados en las glándulas salivales accesorias suelen presentarse como una masa submucosa que se puede ulcerar, siendo la mayoría de ellos malignos. Debemos sospechar su malignidad siempre que encontremos una masa submucosa elástica de consistencia blanda o firme.

2.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico temprano en el CCC es importante para mejorar la supervivencia del mismo (55), ya que el retraso en la diagnosis facilitará la evolución de la neoplasia hasta un estadio más avanzado de la enfermedad, una menor efectividad del tratamiento y,

en consecuencia, una disminución de la tasa de curación, por lo que la morbilidad y la mortalidad serán mayores.

El CCC es, en la mayoría de los casos, detectable en el examen clínico; sin embargo, muchos pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad por la ausencia de síntomas específicos iniciales (56).

Una evaluación completa comprende: anamnesis basada en la clínica (anteriormente descrita), exploración clínica de las vías respiratorias y digestivas mediante laringoscopia directa y fibroscopia, y técnicas de diagnóstico por imagen. Posteriormente, el diagnóstico será confirmado mediante el estudio anatomopatológico de la pieza obtenida a través de una biopsia.

2.5.1 Métodos de diagnóstico por imagen en el cáncer de cabeza y cuello

Se utilizan diversas técnicas de imagen en la evaluación de pacientes con CCC, antes, durante y después del tratamiento. Cada una de estas técnicas de imagen tiene sus propias ventajas y limitaciones.

Las pruebas de imagen deben proporcionar, principalmente, información sobre la extensión y profundidad del tumor primario, incluida su relación con las estructuras circundantes, así como sobre la presencia de metástasis regionales y/o a distancia, o la existencia un segundo tumor primario, ya que el diagnóstico histológico debe confirmarse mediante biopsia (57).

2.5.1.1 Radiografía simple

En el pasado, se utilizaban radiografías simples de los tejidos blandos del cuello y del esqueleto facial, xerorradiografía y laringografía con deglución de bario: el valor de estos estudios para estadificar el cáncer de cabeza y cuello era muy limitado y, en la actualidad, estas técnicas han sido reemplazadas por otros métodos de estudio por la imagen.

No obstante, la utilización de bario y los estudios radiográficos simples siguen siendo un método de gran importancia en situaciones concretas, como el periodo postoperatorio, para descartar o confirmar la presencia de fístulas digestivas. Esta técnica también es esencial en la evaluación de los trastornos funcionales (como la retención del bolo digestivo, alteraciones funcionales en la deglución y la aspiración de contenido digestivo) después de la cirugía o la radioterapia.

2.5.1.2 Ecografía cervical

La ecografía es una técnica ampliamente utilizada para la evaluación de la glándula tiroides, los ganglios linfáticos del cuello y las glándulas salivales, ya que ofrece la visualización de estas estructuras con una alta resolución espacial, con bajo costo y sin radiación ionizante.

La ecografía, en muchos casos, puede completarse con la citología por punción aspirativa con aguja fina (PAAF). Se trata de un método diagnóstico ampliamente utilizable en tumoraciones cervicales; sin embargo, a pesar de ser una técnica sencilla y poco invasiva, su rendimiento depende de la experiencia del patólogo: en un estudio multicéntrico, donde se realizaron tanto la tomografía computarizada, como la ecografía del cuello para la estadificación del cáncer de cabeza y cuello, la adición de PAAF guiada por ecografía, no proporcionó un valor diagnóstico adicional significativo (58).

2.5.1.3 Tomografía computarizada y resonancia magnética

Hoy en día, en la mayoría de los pacientes, la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) se realizan sistemáticamente para el diagnóstico

y la estadificación preterapéutica de las neoplasias malignas de cabeza y cuello. Ambas técnicas pueden proporcionar la información precisa que se necesita para la planificación adecuada del tratamiento.

Una cuestión habitual es la elección de cada una de estas técnicas, en cada caso concreto. La técnica más utilizada es la TC, ya que tiene una serie de ventajas importantes sobre la RM: tiene una mayor disponibilidad, un coste inferior, es fácilmente reproducible y el tiempo de examen es más corto, lo que disminuye los artefactos causados por los movimientos deglutorios y respiratorios. Asimismo, tiene una mayor resolución a la hora de estudiar estructuras óseas, se pueden realizar imágenes multiplanares de alta calidad, es sencillo ampliar el área de estudio al tórax o al cráneo, y tiene un interpretación sencilla, sobre todo a nivel de los ganglios cervicales patológicos (59).

Sin embargo, la TC también tiene una serie de desventajas en comparación con la resonancia magnética, como son: menor resolución a nivel de los tejidos blandos, necesidad de administración de contraste yodado, degradación severa de la calidad de imagen por implantes dentales u otros objetos extraños metálicos, y exposición a la radiación.

Las ventajas de la RM sobre la TC en la evaluación del cáncer de cabeza y cuello son: su resolución superior a nivel de tejidos blandos y la ausencia de exposición a la radiación. En general, la calidad de la imagen se ve menos afectada por la presencia de implantes dentales que en la TC, pero también los estudios de RM pueden verse gravemente comprometidos por los implantes metálicos (57).

Las desventajas de la resonancia magnética se relacionan principalmente con el largo tiempo de realización, lo que hace que la técnica sea sensible a los artefactos de movimiento. También es técnicamente menos precisa para estadificar adecuadamente, tanto el tumor primario, como la afectación ganglionar del cuello en un solo estudio. Se debe tener en cuenta, además, que la RM tiene un mayor coste y una menor disponibilidad, por lo que el tiempo de espera para su realización es más largo, lo que obliga en ocasiones a utilizar otro método de imagen.

La TC es el método de diagnóstico por imagen preferido para la evaluación del CCC, ya que, en la mayoría de los casos, una TC proporcionará toda la información necesaria para el diagnóstico; mientras que la RM se utiliza como herramienta complementaria, ya que hay regiones como el espacio preepiglótico, en las que la posibilidad de realizar cortes sagitales la hacen preferible (60).

No obstante, debido a su mayor resolución de contraste, la resonancia magnética es el método de imagen preferido en la evaluación del cáncer nasofaríngeo y del cáncer nasosinusal. No existe consenso sobre el uso de la TC o la RM como herramienta de imagen de primera elección en algunas otras localizaciones, como en el cáncer de glándulas salivales, aunque existe una tendencia entre los radiólogos de cabeza y cuello a elegir la RM (57).

2.5.1.3.1 Tomografía computarizada

La TC puede considerarse como el “gold standard” de los métodos de diagnóstico por imagen del CCC. A este respecto, no es posible definir un protocolo ideal, ya que el equipo disponible varía en cada Centro. A continuación, se explican los pasos para la realización de una TC, sus diferentes tipos de sistemas que existen y la técnica de reconstrucción de la imagen tridimensional:

2.5.1.3.1.1 Posicionamiento del paciente

Las imágenes se obtienen con el paciente en decúbito supino y durante una respiración relajada. El cuello debe estar en ligera extensión y la cabeza debe alinearse en el eje craneocaudal para poder comparar estructuras simétricas, ya que la mala colocación

del paciente puede justificar un diagnóstico incorrecto de la enfermedad. El paciente debe encontrarse cómodo, lo cual ayudará a que sitúe los hombros en la posición más baja posible (61).

2.5.1.3.1.2 Inyección de contraste

Mientras se evalúa a un paciente que padece CCC, un método de inyección adecuado de contraste yodado es crucial para obtener el máximo rendimiento de las imágenes TC. Se han descrito varios protocolos de inyección de agentes de contraste, algunos de ellos bastante complicados. A efectos prácticos, una técnica de bolo único con una tasa de inyección de 1–2 cc/s es apropiada en las máquinas de TC modernas (62). Una cantidad total de 100 ml es suficiente en TC multidetector (TCMD); se puede requerir un volumen algo mayor (hasta 150 ml) cuando se utiliza una técnica de TC secuencial.

Es esencial esperar el tiempo suficiente antes de comenzar la obtención de imágenes, ya que los agentes de contraste necesitan algo de tiempo para difundirse en los tejidos blandos normales y patológicos. Se recomienda una inyección salina posterior, a la misma velocidad de inyección. El protocolo de inyección de contraste para la evaluación de la cabeza y el cuello es: contraste yodado a 1.5 cc/s hasta 100 ml, seguido de 30 ml de solución salina a la misma velocidad. La adquisición de la imagen comienza 80 segundos después del inicio de la inyección.

2.5.1.3.1.3 Adquisición de datos y reconstrucción de imágenes

En una consideración lateral, el área de interés, para un estudio de rutina, de imágenes de cabeza y cuello, se obtienen representaciones desde la parte superior del seno esfenoidal, hasta el borde inferior de las articulaciones esternoclaviculares, realizando el análisis en sentido craneocaudal.

Cuando se realiza un estudio de rutina de la cara, los senos paranasales o la base del cráneo, se obtienen imágenes desde la parte superior del seno frontal hasta la región submental. El campo de visión (CDV) debe ser lo más pequeño posible para optimizar la resolución espacial, recomendándose para los estudios de cuello entre 16 y 20 cm, dependiendo de la dimensión del paciente. El CDV seleccionado también depende del tipo de patología: en un estudio realizado para el cáncer de células escamosas, la parte posterior del espacio perivertebral no necesariamente debe incluirse en el CDV, ya que es poco probable que encuentre alteraciones en esa región; sin embargo, en el melanoma y en los linfomas, esta parte del cuello también debe valorarse, ya que pueden existir metástasis ganglionares occipitales.

El grosor óptimo del corte de la pantalla, para evaluar las estructuras del cuello es de 3 mm, debiéndose obtener cortes adyacentes. Los cortes algo más delgados (2 mm) son aptos para la evaluación de los huesos faciales, las cavidades nasosinusales y las órbitas. En los neoplasmas laríngeos e hipofaríngeos, es útil reconstruir una serie adicional de imágenes de la región laringohipofaríngea, con un CDV de aproximadamente 10 cm y un grosor de corte de 2 mm. Además, la evaluación del hueso temporal requiere un campo de visión reducido (aproximadamente 9 cm) y un espesor de corte delgado: de 0,5-1 mm.

La reconstrucción de imágenes siempre se realiza en un algoritmo de “tejido blando”. Las imágenes adicionales, reconstruidas con un algoritmo de “alta resolución” (detalle óseo), se realizan siempre en los estudios de las cavidades nasosinusales, la base del cráneo y el hueso temporal.

En pacientes que padecen una enfermedad neoplásica, los cortes inferiores, que incluyen la parte superior de los pulmones, deben de revisarse también en la ventana pulmonar, ya que de pueden diagnosticar metástasis desconocidas o segundos tumores primarios.

2.5.1.3.1.4 TC secuencial

Incluso en la época actual, en la que existe la TCMD, se pueden obtener estudios de utilidad diagnóstica aceptable, utilizando una técnica de TC secuencial. La desventaja de estas técnicas es la relación que debe establecerse entre el grosor del corte y el tiempo de adquisición. Con esta técnica no pueden obtenerse reconstrucciones de una resolución elevada a partir de los datos brutos, por lo que la angulación de la fuente de radiación debe cambiarse a nivel de la boca. Desde la base del cráneo hasta la cavidad oral, el plano de la imagen debe ser paralelo al paladar duro, mientras que, desde la cavidad oral hasta la entrada torácica, el plano de la imagen debe ser paralelo a las cuerdas vocales. El plano de las cuerdas vocales, a veces, se puede reconocer en las proyecciones de exploración lateral; si el mencionado plano no se puede visualizar, el marco (también llamado pórtico, que alberga el tubo de rayos X, el generador de rayos X, el sistema detector, los colimadores y el bastidor giratorio) debe inclinarse en paralelo al espacio del disco intervertebral, a nivel de C4-C5 o C5-C6. El seguimiento de este protocolo genera imágenes reproducibles que muestran la anatomía de la cabeza y el cuello. Además, se evitan los artefactos de empaste dental a nivel de la cavidad oral.

El examen de TC se realiza como escaneos contiguos de 3 mm de espesor, o como un estudio en espiral reconstruido como secciones contiguas de 3 mm, con una velocidad de 3-5 mm/segundo.

2.5.1.3.1.5 TC espiral multidetector (TCMD)

El desarrollo de las técnicas de imagen en el estudio de cabeza y el cuello ha hecho que sea necesario el uso de la TCMD. La rápida adquisición de las imágenes permite una reconstrucción mediante superposición, lo que reduce el promedio de volumen parcial y los artefactos de movimiento. Además, se cuenta con la ventaja de obtener una sincronización óptima entre la inyección del contraste y la adquisición de la imagen. La desventaja de esta técnica es la mayor exposición a la radiación.

Los datos iniciales no se pueden utilizar de forma rutinaria para su visualización: la gran cantidad de imágenes brutas es difícil de manejar, y el nivel de señal/ruido de estas imágenes es relativamente bajo. Por ello, un nuevo conjunto de imágenes debe formatearse a partir de los datos obtenidos inicialmente para conseguir una mejor visualización. Estas imágenes se reformatean rutinariamente en el plano axial, imitando la visualización de la imagen, tal como se obtiene en TC secuencial: para estudios de cuello, las imágenes adyacentes de 3 mm de grosor se convierten en planos paralelos al paladar duro, desde la base del cráneo hasta la boca, y en cortes paralelos a las cuerdas vocales, desde la cavidad oral hasta la entrada torácica. Las reconstrucciones en otros planos y/o con un grosor de corte más delgado, se realizan de acuerdo con el órgano de interés y/o los hallazgos en las imágenes axiales.

La adquisición de datos con TCMD generalmente se realiza con un ángulo de inclinación de pórtico de cero grados. Sin embargo, en algunos pacientes, esto causa problemas de obtención a nivel de la cavidad oral cuando hay obturaciones dentales. Además, en pacientes con cuellos cortos o una posición alta de los hombros, la calidad de imagen puede no ser óptima a nivel de la laringe, debido a los artefactos que surgen a la altura de la cintura escapular. Para evitar estos problemas, algunos radiólogos de cabeza y cuello continúan usando la inclinación del pórtico en la TCMD, como se describe para la técnica de TC secuencial, aunque esto hace imposible obtener imágenes reconstruidas en el plano coronal o sagital, en el nivel de la cavidad oral. Una de las alternativas es la realización de un estudio completo de cabeza y cuello sin inclinación del pórtico, para así obtener imágenes adicionales del nivel de la cavidad oral y la orofaringe, si hay artefactos de obturación dental, con un pórtico inclinado. Otra solución más es la obtención de imágenes adicionales con la boca ampliamente abierta; esto puede evitar los artefactos de obturación dental (63).

2.5.1.3.1.6 Maniobras dinámicas durante la exploración

La adquisición de datos se realiza de forma rutinaria mientras el paciente continúa respirando. Las maniobras dinámicas durante la realización de la TC pueden mejorar la visualización de estructuras anatómicas concretas. Durante la fonación prolongada de (letra i), se puede juzgar la movilidad aritenoidea y se puede lograr una mejor visualización del ventrículo laríngeo. La ligera distensión de los senos piriformes también puede permitir una mejor delineación de los pliegues aritenoepiglóticos (64,65).

Una maniobra de Valsalva modificada produce una dilatación sustancial de la hipofaringe, lo que permite una mejor visualización de los senos piriformes, incluida la región retrocricoidea. Esta maniobra también puede ser útil en la evaluación de los tumores de la cavidad oral, ya que las paredes internas de las mejillas y los surcos gingivobucuales se vuelven más visibles.

La tasa de éxito de estas maniobras dinámicas es variable, especialmente cuando se utiliza una técnica de TC secuencial, y depende en gran medida de la cooperación del paciente. La TCMD supera en gran medida estos problemas, ya que el paciente tiene que realizar la maniobra solo en una ocasión durante la adquisición de las imágenes.

Las maniobras dinámicas son principalmente útiles para mostrar el tamaño tumoral superficial, pero el objetivo de las técnicas de imagen es describir la extensión tumoral en profundidad. Además, la movilidad anormal de la cuerda vocal se ve con mayor precisión durante el examen clínico, que en los estudios de imágenes dinámicas. Por lo que, el valor agregado de adquirir imágenes durante una maniobra dinámica, en la estadificación de neoplasias de cabeza y cuello es, en promedio, limitado.

2.5.1.3.1.7 Reconstrucción de imagen tridimensional

La visualización tridimensional (3D) del conjunto de datos se realiza con una mayor frecuencia para evaluar las estructuras óseas del esqueleto maxilofacial en anomalías congénitas o lesiones traumáticas. Es cierto que la visualización 3D de los cambios osteolíticos, a menudo sutiles, observados en tumores malignos de cabeza y cuello, rara vez es posible, sin embargo, en algunos casos de extensa destrucción ósea, las reconstrucciones 3D son útiles para el cirujano en la planificación de la resección ósea.

Los Otorrinolaringólogos valoran tales imágenes 3D muy positivamente, en especial en el estudio de masas voluminosas que impiden la evaluación endoscópica directa completa (66). Esta técnica no muestra los tejidos blandos adyacentes, y su papel clínico no está exactamente definido (67).

2.5.1.3.2 Resonancia magnética

La resonancia magnética de cabeza y cuello se puede realizar en equipos de bajo campo o de alto campo. En comparación, las máquinas de alto campo (r 1.5 Teslas) proporcionan una mejor relación señal/ruido y una resolución espacial más alta. Actualmente, respecto a la investigación de tumores de cabeza y cuello, el desarrollo de sistemas de 3 Teslas está aumentando constantemente.

Al igual que en el apartado anterior, a continuación, se explican los pasos para la realización de una RM, los tipos de sistemas que existen en la actualidad, y las técnicas adicionales para la obtención de imágenes a través de este método diagnóstico:

2.5.1.3.2.1 Posición del paciente

Al igual que en la TC, la adquisición de imágenes se realiza con el paciente en posición en decúbito supino y durante la respiración relajada. La cabeza y el cuello deben estar

alineados y posicionados simétricamente. Se debe hacer todo lo posible para que el paciente se encuentre lo más cómodo posible. Se debe indicar al paciente que no se mueva durante el examen y que intente no toser durante la adquisición de la imagen. No se debe prohibir que el paciente trague, ya que esto no es factible en la práctica clínica, puesto que las secuencias de imagen tardan varios minutos en realizarse cada una (68).

2.5.1.3.2.2 Bobinas

La elección de la bobina del receptor depende de la localización del proceso neoplásico: si el tumor se localiza en la cavidad oral o en la parte infrahioidea del cuello, se debe utilizar la bobina del cuello. Cuando el paciente sufre una enfermedad neoplásica a nivel de la base del cráneo, cavidades nasosinusales, cara, glándulas parótidas o nasofaringe, se debe seleccionar la bobina de la cabeza. Sin embargo, una desventaja de usar una sola bobina receptora es la incapacidad de cubrir todo el cuello para evaluar las cadenas ganglionares. Esto puede ser de particular importancia en el cáncer de nasofaringe, lengua u orofaringe, que, con frecuencia, se asocia con adenopatías patológicas en varios niveles cervicales. Los dispositivos modernos, con una intensidad de campo de 1.5 y 3 T, permiten obtener imágenes de la totalidad de la cabeza y el cuello (57).

Un posible inconveniente de combinar bobinas de cabeza y de cuello es que, ambas bobinas, tienen un diseño distinto, lo que produce resultados heterogéneos en el campo receptor por el cruce entre las dos bobinas, lo que produce una pérdida de señal local, y distorsión y saturación de grasa incompleta heterogénea.

2.5.1.3.2.3 Secuencias estándar

Después de obtener imágenes de exploración, un examen estándar de la cabeza y el cuello debe comenzar con una secuencia turbo spin-echo (TSE) ponderada en T2. En comparación con una secuencia convencional spin-echo ponderado en T2 (SE), una secuencia TSE tarda menos tiempo en realizarse, lo que reduce los artefactos de movimiento y mejora la calidad de la imagen. Sin embargo, la alta intensidad de señal de la grasa en una secuencia TSE ponderada en T2 puede ser una desventaja, ya que puede reducir el contraste entre un tumor y los tejidos circundantes.

La alta intensidad de señal de la grasa y la médula ósea en una secuencia simple SE o TSE ponderada en T1, a menudo es muy útil para determinar la extensión del tumor, ya que contrasta claramente con la baja intensidad de señal de la mayoría de los tumores. La repetición de esta secuencia después de la inyección de gadopentetato de dimeglumina (gadolinio-DTPA), y la comparación con la secuencia previa a la inyección, permite determinar las áreas de realce de contraste y diferenciar estas áreas de la grasa (57).

Una secuencia SE ponderada en T1, saturada de grasa después de la inyección de gadolinio-DTPA, puede ser útil, ya que aumenta el contraste entre el tejido y la grasa, pero a costa de más artefactos y un mayor tiempo de realización.

Dependiendo de la región investigada, un grosor de corte de 3–4 mm es óptimo, siendo el CDV similar al descrito anteriormente para la TC. El plano de sección se elige de acuerdo con la localización del proceso de la enfermedad. Para la mayoría de las lesiones de cuello, es apropiado comenzar con una secuencia ponderada en T2 y T1 en el plano axial y continuar con una secuencia ponderada en T1 axial, coronal y sagital, mejorada con gadolinio. En general, el plano axial debe ser, similar al de la TC, paralelo al paladar duro cuando se trata de patología suprahioidea, y paralelo a las cuerdas vocales cuando se trata de patología infrahioidea. En las neoplasias nasofaríngeas, puede ser más útil comenzar el estudio con una secuencia coronal ponderada en T2 y T1, para evaluar mejor la propagación potencial a la fosa craneal anterior (69).

Por lo general, no se recomienda el uso de imágenes muy rápidas, como en las llamadas técnicas de disparo único. Estas técnicas de disparo único tienen, en general, una relación señal/ruido más baja, y son muy sensibles a las alteraciones del campo magnético. Además, las secuencias de disparo único, a menudo, producen una imagen algo borrosa, lo que dificulta la visualización de estructuras delgadas o hacen delineamientos imprecisos. En el caso de pacientes que no cooperan o cuando se requiere un tiempo de exploración rápido, la colocación del paciente debe realizarse con la máxima minuciosidad.

El uso de imágenes paralelas supone un tiempo de realización menor, con la misma calidad de imagen, o un tiempo de escaneo similar, pero con una mejor calidad de imagen. En la práctica, esto significa que los artefactos de movimiento del paciente pueden reducirse, aumentando la relación señal/ruido, lo que hace que la imagen paralela sea un complemento ideal a la imagen de RM de cabeza y cuello. Sin embargo, como la aplicación exitosa del algoritmo de reconstrucción de imágenes paralelas depende mucho del campo magnético y de la homogeneidad de la bobina receptora, el uso combinado de varias bobinas de cabeza y cuello limita el uso de imágenes paralelas. Cuando se utilizan los sistemas más nuevos, dotados de una gran cantidad de bobinas de receptor homogéneas, se recomienda la aplicación de imágenes paralelas para una evaluación exhaustiva del área de la cabeza y el cuello (57).

2.5.1.3.2.4 Inyección de contraste

En los estudios de RM para neoplasias de cabeza y cuello, es necesario obtener secuencias antes y después de la inyección de gadolinio-DTPA (a una dosis de 0.1 a 0.2 mmol/kg de peso corporal). La mayoría de las neoplasias mostrarán una intensidad de señal aumentada después de la inyección del agente de contraste, incrementando la diferenciación entre el tumor y las lesiones circundantes.

Sin embargo, los tumores que infiltran la médula ósea pueden volverse menos visibles después de la inyección de contraste, ya que su intensidad de señal puede ser similar a la de la médula ósea circundante. Este problema se puede resolver obteniendo una secuencia de supresión de grasa. La necrosis tumoral se visualiza mejor después de la inyección de gadolinio, siendo importante en la estadificación de los ganglios del cuello (69).

Las partículas “superparamagnéticas ultrapequeñas” de óxido de hierro (USPIO) son capturadas por los macrófagos en los ganglios linfáticos que funcionan normalmente. Como resultado, los tejidos que acumulan estas partículas muestran una reducción de la intensidad de la señal, debido a los efectos de susceptibilidad del óxido de hierro. Los ganglios linfáticos metastásicos muestran una hiperintensidad en secuencias ponderadas a estos efectos, obteniéndose buenos resultados en su aplicación para el estudio en cabeza y el cuello (70).

2.5.1.3.2.5 Técnicas adicionales de resonancia magnética

La resonancia magnética es una técnica de imagen muy flexible, y es posible adaptar el estudio a las necesidades particulares de cada paciente. Aunque en la mayoría de los casos las secuencias estándar resuelven los problemas de diagnóstico, en algunos casos las secuencias adicionales pueden caracterizar aún más los tejidos patológicos, o refinar aún más los detalles anatómicos visibles en el estudio. A continuación, se describen brevemente varias posibles técnicas adicionales de RM:

La “RM ponderada por difusión” es una técnica de imagen que muestra la difusión molecular, correspondiente al movimiento de las moléculas de agua en los tejidos biológicos. La técnica de difusión por resonancia magnética se basa en la detección “in vivo” del movimiento de moléculas de agua, la cual puede estar restringida en determinadas condiciones patológicas, como isquemia y tumores. La técnica es

prometedora para distinguir entidades no invasivas diferentes como, por ejemplo, entre un tumor benigno y uno maligno (71).

La técnica VIBE (Volume Interpolated Breath-hold Examination) es una secuencia 3D eco de gradiente ponderada en T1, que habitualmente se emplea con saturación grasa y tras la administración de gadolinio, que se puede optimizar para tiempos de adquisición cortos, proporcionando angiogramas de RM de alta calidad, si la adquisición y la inyección de contraste están sincronizadas adecuadamente. También se puede usar para evaluar la perfusión tumoral o como una alternativa a las secuencias SE ponderadas en T1, ya que posee un excelente contraste de imagen.

Las imágenes en T2 son útiles para la visualización de la parte cisternal de los nervios craneales; esto se puede lograr con secuencias de eco gradiente o TSE. Estas secuencias proporcionan imágenes anatómicas de alta resolución de los nervios craneales; sin embargo, la afectación de los nervios por neoplasias, a menudo se detecta mejor en imágenes mejoradas con gadolinio (72).

2.5.1.4 Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computarizada (PET/TC)

La tomografía por emisión de positrones (PET) existe desde la década de 1970, debido en gran parte al trabajo pionero de Michael Phelps y Michel Ter-Pogossian (73), además de muchos otros autores en los campos de la física médica y la medicina nuclear. Aunque inicialmente fue una herramienta de investigación, en los últimos 20 años, la PET se ha utilizado cada vez más en la clínica, a raíz de que se comenzó a utilizar la evaluación PET de perfusión miocárdica en 1995. La utilización clínica aumentó drásticamente en 1998, cuando se empezó a utilizar para la evaluación por PET de los nódulos pulmonares solitarios y la estadificación inicial del cáncer de pulmón (74).

También en 1998 se creó el primer sistema híbrido de tomografía computarizada (TC) y PET, y en 2001, comenzaron a comercializarse. Los principales fabricantes, como General Electric, Siemens y Philips, en la actualidad combinan su última tecnología TC con su última tecnología PET para crear sistemas híbridos muy potentes que son el pilar de su industria. Los equipos de PET/TC representan uno de los sistemas más recientes en lo que a escaneo se refiere, y se estima que los escáneres de PET/TC comprenden el 90% de las ventas en el mercado actual de PET. La evolución de la PET, desde sus inicios como instrumento de investigación, hasta su uso actual y creciente en el diagnóstico del cáncer, las cardiopatías y la patología neurológica, ha evolucionado hasta una instrumentación que está teniendo un gran impacto en la atención clínica (Figura 5).



Figura 5. Equipo de PET/TC (75).

2.5.1.4.1 Principios básicos de escintigrafía

Las técnicas diagnósticas de medicina nuclear, consisten en obtener imágenes mediante un sistema detector llamado gammacámara, o cámara gamma, tras administrar a los pacientes sustancias radiactivas, denominadas radiofármacos. Gracias a ello, obtenemos una imagen construida por lo que se denomina “centelleo” (del latín *scintilla* que significa chispa o luz tenue), generalmente conocido como escaneo, y que corresponde a la captación de la emisión radiactiva por parte del radiofármaco (74).

Algunos ejemplos de estudios de medicina nuclear que se utilizan de manera rutinaria son: las gammagrafías, que se emplean para realizar exploraciones óseas, las exploraciones pulmonares de ventilación/perfusión, las exploraciones de perfusión miocárdica y las exploraciones tiroideas, entre otras.

A este respecto, un radiofármaco es una combinación de un isótopo radiactivo, o radionúclido, y un fármaco transportador. En el diagnóstico por imagen, la fracción química farmacéutica tiene un efecto farmacológico insignificante porque se administran cantidades muy pequeñas. Es por ello que, en ocasiones, se utiliza el término “radiotrazador” para describir estos agentes radioactivos. Una vez que se ha administrado el radiofármaco, se distribuye en el paciente de acuerdo con su farmacocinética específica. La gammacámara obtiene imágenes escintigráficas, con el paciente como fuente radiactiva.

El aparato detector de imágenes se conoce como una “cámara gamma” porque su detección de fotones o rayos gamma, genera las imágenes diagnósticas. Los fotones “ γ ”, son paquetes de energía emitidos por muchos radionúclidos a medida que se descomponen. El tecnecio-99m (^{99m}Tc) es un ejemplo de un radionúclido que sufre desintegración gamma, y es el principal radionúclido utilizado en la medicina nuclear convencional. El ^{99m}Tc puede combinarse con una gran variedad de productos farmacéuticos, para generar imágenes basadas en la fisiología de muchos órganos y sistemas de órganos diferentes. En el núcleo de la cámara gamma se encuentra el cristal de yoduro de sodio, que absorbe los fotones emitidos por los radionúclidos, como el ^{99m}Tc . El cristal centellea en respuesta a la absorción de un fotón, y este evento de centelleo se convierte en una señal eléctrica que luego se procesa para, finalmente, crear una imagen (76).

La forma en que la cámara gamma obtiene una imagen también necesita ser discutida: las imágenes planas son imágenes bidimensionales. Para generar una imagen plana, la cámara gamma permanece en un mismo plano para recoger los fotones emitidos y no se mueve, excepto para cambiar de posición, según sea necesario dentro de ese mismo plano, para obtener una imagen completa. Un ejemplo de una imagen plana es la vista anterior de una exploración ósea de todo el cuerpo. Las cámaras gamma también pueden rotar alrededor del paciente, y con el uso de la reconstrucción de imágenes asistida por computadora, generar imágenes tomográficas. Esto se conoce como SPECT o tomografía computarizada de emisión de fotón único. Esta técnica se utiliza en imágenes de perfusión miocárdica, pero también se puede emplear en muchos otros territorios.

Las imágenes planas, SPECT y PET son generadas por fotones emitidos con el paciente como fuente de radiación después de la inyección radiofarmacéutica. Las imágenes de TC se generan mediante rayos X transmitidos que han pasado a través del paciente desde una fuente de rayos X. Estas tres técnicas generan imágenes tomográficas.

No todos los radionúclidos se descomponen de la misma manera, y no todos los fotones gamma emitidos tienen la misma energía. Algunos fotones gamma son más energéticos que otros, y los rayos gamma de mayor energía deben ser fotografiados por instrumentos que estén adecuadamente equipados para manejar dichas energías. Además de la transición isomérica que produce rayos gamma, hay una desintegración alfa y una desintegración beta en la que se emiten partículas altamente energizadas

desde los núcleos de los radionúclidos inestables. La radiación alfa no tiene ningún uso en diagnóstico por imágenes; sin embargo, la radiación beta es básica en la tomografía por emisión de positrones (77).

2.5.1.4.2 Fundamentos de las imágenes de PET

La PET se basa en las propiedades físicas de ciertos isótopos radiactivos, conocidos como emisores de positrones. Como su nombre lo indica, estos radionúclidos emiten positrones en lugar de fotones gamma cuando experimentan su desintegración radiactiva. La descomposición de positrones es un tipo de desintegración beta en la que una partícula cargada positivamente, conocida como partícula beta+, se emite desde un núcleo rico en protones a medida que ese núcleo intenta volverse más estable (74).

Los escáneres PET no crean imágenes de positrones, debido a que estos son partículas dotados de una carga positiva y viajan solo una distancia muy corta (generalmente no más de un milímetro o dos), antes de encontrar un electrón cargado negativamente. Cuando un positrón y un electrón chocan, las partículas se aniquilando dando como resultado la creación de dos fotones gamma de alta energía, que se emiten en direcciones totalmente opuestas. Estos fotones de aniquilación de alta energía no son detectados por una cámara gamma convencional, por lo que se utiliza un anillo especializado de detectores. La captación simultánea utilizando intervalos de tiempo cortos se llama detección coincidente (75).

La energía de cada fotón es de aproximadamente 511 kiloelectronvoltios (keV), que es mucho mayor que los fotones emitidos por ^{99m}Tc (140 keV). Los detectores de PET están especialmente diseñados para manejar estos fotones de alta energía, y debido a que hay un anillo de detectores, no hay necesidad de que el anillo gire para obtener una imagen tomográfica.

En lugar de cristales de yoduro de sodio tradicionales, los cristales detectores de anillo de PET están compuestos de el germanato de bismuto, el oxiortosilicato de lutecio o el oxiortosilicato de gadolinio. Todos estos compuestos son utilizados por diferentes fabricantes de PET y PET/CT, y tienen propiedades físicas que los hacen muy adecuados para la imagen PET (74).

2.5.1.4.3 Atenuación, Absorción y Dispersión

Las imágenes generadas por los escáneres PET son representaciones precisas de los objetos que se analizan, pero hay varios factores que pueden deteriorar la calidad de la imagen: la absorción y la dispersión son dos de esos factores.

En medicina nuclear, la atenuación se refiere a la disminución de la intensidad de una señal de fotones, a medida que pasa a través de la materia, ya sea por absorción o por dispersión. Los efectos de atenuación son directamente proporcionales a la densidad y grosor de los diversos tejidos a través de los cuales viajan los fotones; es decir, cuanto más denso y grueso es un tejido, más se atenuará. Si la materia a través de la cual viaja un fotón detiene el fotón por completo, se llama absorción. La dispersión se refiere a la alteración en la dirección de la ruta de un fotón debido a su interacción con la materia (por ejemplo, los tejidos) a lo largo de esa ruta. Estos efectos están relacionados y ambos dan lugar a errores de reconstrucción de imágenes, que pueden afectar negativamente la precisión de una exploración PET (75).

La corrección de atenuación es una técnica en la que se utilizan métodos cuantitativos para compensar parcialmente los efectos nocivos de la atenuación en una imagen. En los sistemas PET convencionales, se genera una imagen de transmisión que utiliza fotones de una fuente de germanio-68 (^{68}Ge) para crear lo que se puede conceptualizar como un mapa de atenuación del paciente. De esta manera, la computadora del sistema PET obtiene datos sobre los efectos de atenuación del cuerpo de cada paciente individual. La imagen de transmisión, junto con la imagen

de emisión, permite, al escáner PET, crear una imagen “corregida por atenuación” del paciente. Las imágenes sin corrección de atenuación se denominan “*non-attenuation corrected*” (74).

En lugar de utilizar una fuente ^{68}Ge para crear una imagen de transmisión, los sistemas PET/TC utilizan una imagen mucho más útil para el diagnóstico, y clínicamente más familiar: una tomografía computarizada. Por lo tanto, la porción de TC de una PET/TC cumple dos funciones: es un mapa de transmisión que se utiliza para la corrección de la atenuación de la imagen de PET, y es una imagen anatómica exquisitamente detallada, familiar para los médicos, que puede ser utilizada para la localización de enfermedades, de manera muy precisa. Los últimos sistemas de PET/TC contienen la última generación de tecnología de TC, y actualmente se están llevando a cabo investigaciones en los centros de PET de todo el mundo, para adaptar los protocolos de TC existentes al uso de PET/TC en diversas patologías.

El uso de la TC para la corrección de la atenuación no solo es más beneficioso para el diagnóstico, sino que también es un ahorro de tiempo que se traduce en una mejor tolerancia del paciente y un mejor rendimiento (74).

2.5.1.4.4 Radioisótopos y radiofármacos

Los radioisótopos que se usan más frecuente en las imágenes PET son: ^{18}F Fluorodesoxiglucosa (FDG), ^{18}F Fluorodopa, ^{18}F Fluorocolina, ^{18}F Fluorotimidina, ^{18}F Fluoroestradiol, ^{18}F Fluoruro sódico, ^{13}N Amonio y ^{11}C metionina.

Es importante observar que estos radionúclidos tienen menos neutrones que sus porciones no radiactivas o estables. Es decir, el carbono estable tiene 12 nucleones, el nitrógeno estable tiene 14, el oxígeno estable tiene 16 y el flúor estable tiene 19 nucleones. La escasez relativa de neutrones dentro de estos radionúclidos da como resultado protones que están más próximos y se repelen entre sí, haciendo que sus núcleos sean inestables. Esta repulsión e inestabilidad en un núcleo rico en protones es la base de la descomposición de positrones, en la cual una partícula cargada positivamente abandona el núcleo, a la par que un protón se convierte en un neutrón (77).

Hoy en día, el radiofármaco PET más utilizado es el ^{18}F -2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa, también conocido como fluorodesoxiglucosa (FDG). La FDG tiene una estructura y un comportamiento bioquímico muy similares a la glucosa. La diferencia, aunque sutil, entre estas moléculas permite obtener información muy valiosa de una exploración FDG-PET. La glucosa sufre varias reacciones químicas dentro de las células del cuerpo para producir agua, dióxido de carbono y, lo más importante: energía. La glucólisis, expresada en el ciclo de Krebs y la cadena de transporte de electrones son fundamentales para generar la energía necesaria para operar nuestros cuerpos a nivel celular (74).

Es conocido que los tumores tienen una tasa glucolítica más alta que el tejido normal. Como análogo de la glucosa, el FDG se comporta de manera idéntica a dicha sustancia, pero solo hasta cierto punto. Una vez fosforilado por la hexoquinasa, el FDG-6-fosfato queda atrapado dentro de las células porque no es un sustrato adecuado para la glucosa-6-fosfatasa y, por lo tanto, no se consume. Por ello, la tasa metabólica desproporcionadamente más alta en las células malignas, combinada con la semejanza de FDG con la glucosa, es la base de las imágenes tumorales con FDG-PET.

Existe una amplia variabilidad de lo que se considera distribución fisiológica normal de FDG en el cuerpo. El intestino no patológico, el corazón, el músculo esquelético, e incluso la grasa pueden tener una captación variable de FDG. Se observa FDG constantemente alta en el cerebro normal, y se excreta en la orina (57).

2.5.1.4.5 Preparación del paciente y seguridad radiológica

Hay algunos puntos importantes a tener en cuenta al preparar a los pacientes para una exploración FDG-PET: debido a que FDG es un análogo de la glucosa, es necesario que los pacientes eviten cualquier ingesta calórica durante al menos 4 a 6 horas antes del estudio. Por lo general, se pide a los pacientes que ayunen durante la noche para los que se realicen por la mañana, y que solo tomen un desayuno ligero para los que se realicen por la tarde. La glucosa sérica se mide rutinariamente antes de la inyección de FDG, y los niveles de ayuno son típicamente 70-110mg/dl, que son ideales para una exploración FDG-PET. Los niveles de glucosa en suero superiores a 200 mg/dl, pueden provocar cambios significativos en la distribución de FDG, y los pacientes con dichos niveles, generalmente no se escanean hasta que se obtiene un mejor control, porque la hiperglucemia conduce a una inhibición competitiva de la absorción de FDG en las células. La hiperinsulinemia también es un problema porque da como resultado una mayor absorción de FDG en el músculo esquelético. El ayuno produce niveles bajos (basales) de insulina. Los pacientes diabéticos no deben recibir insulina regular por vía subcutánea, dentro de las 4 horas posteriores a la administración de FDG (75).

Después de la administración de FDG, los pacientes deben esperar un período de, al menos, 40-45 minutos antes de la exploración. Este período se conoce como la "fase de absorción" y es el tiempo necesario para que la FDG se distribuya adecuadamente y se transporte a las células del paciente. Se les pide a los pacientes que descansen en una habitación tranquila, sin distracciones, y también se les pide que mantengan sus movimientos, incluso hablar, en un mínimo absoluto. Esto reduce la absorción fisiológica de FDG en el músculo esquelético, lo que puede confundir la interpretación de la exploración. Los pacientes deben estar cómodos y relajados. No se conocen reacciones alérgicas a FDG, ni la inyección de un análogo de glucosa como FDG ha presentado reacciones adversas para los pacientes diabéticos (74).

En la mayoría de los casos, la vía periférica suele ser obtenida sin dificultad, sin embargo, puede ser bastante difícil de obtener en niños pequeños, pacientes obesos, ancianos, pacientes tratados con quimioterapia, etc. Aunque no es ideal, y debe evitarse, en los pacientes en los que sea difícil encontrar una vena periférica para administrar la FDG, puede administrarse por vía oral, junto con agua, en lugar de cancelar la exploración.

Los pacientes reciben 140 μ Ci/kg de FDG con un mínimo de 10 mCi y un máximo de 20 mCi. También se pueden usar dosis fijas de 15 mCi o 20 mCi. Aunque los fotones creados después de una aniquilación de positrones y electrones tienen una energía muy alta, la dosis de radiación de una exploración FDG-PET es menor de lo que cabría esperar, por dos razones principales: primera, la vida media física para ^{18}F es corta (sólo 110 minutos); en segundo lugar, la vida media biológica de FDG también es relativamente corta, y se excreta rápidamente por los riñones y se elimina por la orina. Aproximadamente el 50% de la dosis administrada está presente en la orina de aquellos pacientes con riñones que funcionan normalmente, después de aproximadamente 2 horas. La combinación de estos dos factores da, como resultado, un $t_{1/2}$ efectivo relativamente bajo (74).

Para la realización de una PET/TC, la dosis de radiación es significativamente mayor que para la PET sola, debido a la parte de TC del estudio, y por ello debe ser considerada la exposición del paciente a la mencionada radiación. La PET-FDG puede tener un impacto significativo en la planificación del tratamiento de un paciente con una neoplasia maligna y, por esta razón, el riesgo relativo de exposición a la radiación se considera menor respecto al beneficio que aporta.

Sin embargo, las mujeres embarazadas deben evitar someterse a una exploración FDG-PET. La FDG atraviesa la placenta, se distribuiría dentro del cerebro y sería excretada por los riñones fetales. La madre también excretaría el FDG en su vejiga, lo que aumenta la dosis de radiación al feto cercano. Por ello, en una mujer embarazada se

recomienda emplear otra modalidad de diagnóstico por imagen. Una exploración FDG-PET ciertamente se puede obtener después del parto si es necesario. No se recomienda amamantar durante 10 horas después de la administración de esta FDG (76).

Algunos centros de PET recomiendan el uso de relajantes musculares, preparaciones de limpieza intestinal y la colocación de una sonda de Foley en algunos pacientes sometidos a una exploración FDG-PET. Se cree que los relajantes musculares y los ansiolíticos (por ejemplo, el diazepam) minimizan la ansiedad del paciente y disminuyen las posibles interferencias causadas por la absorción del músculo esquelético. Las preparaciones intestinales se han empleado con la esperanza de disminuir o eliminar la actividad intestinal fisiológica que, a menudo, se observa. Se han utilizado sondas de Foley, diuréticos (por ejemplo, furosemida) y fluidos intravenosos en varios protocolos, para minimizar la interferencia de la actividad excretada en el tracto genitourinario que posiblemente podría enmascarar la enfermedad adyacente. Estos protocolos han obtenido resultados controvertidos en algunos trabajos. Por lo tanto, muchos otros expertos en PET creen en un enfoque no invasivo, “que sea simple” para la imagen PET, donde no se utiliza ninguno de estos complementos.

2.5.1.4.6 Adquisición e interpretación de imágenes

Las imágenes de PET se pueden obtener en dos dimensiones (2D) o en tres (3D). En la PET 2D, los tabiques de plomo paralelos se extienden desde la matriz de detectores, lo que restringe la detección de fotones solo a los detectores que están en el mismo plano o en planos cercanos. Por el contrario, en la PET 3D no se usan los tabiques conductores, por lo que la detección de fotones puede ocurrir en todos los planos del detector. Las imágenes 2D reducen la tasa de recuento general, la dispersión y las coincidencias aleatorias, y permiten una reconstrucción rápida de la imagen. La imagen en 3D aumenta en gran medida la sensibilidad del sistema (recuentos generales), pero también aumenta la dispersión y las coincidencias aleatorias, y el algoritmo de reconstrucción de imágenes tarda más tiempo en procesarse (75).

Para la adquisición de PET usando un equipo PET/TC, se usa una posición de 2 minutos/cama para pacientes de 70 kg o menos, una posición de 3 minutos/cama para 70-90 kg y una posición de 4 minutos/cama para aquellos mayores de 90 kg. Los parámetros de adquisición de TC dependen de si la exploración se realiza para corregir la atenuación y la localización anatómica, o para la interpretación diagnóstica. Una exploración de baja intensidad es adecuada para la corrección de la atenuación y la localización anatómica, y se necesita una intensidad más alta para una exploración diagnóstica. El contraste intravenoso se puede usar para una TC diagnóstica, mientras que una TC también se puede usar para la corrección de la atenuación.

2.5.1.4.7 Valor de absorción estandarizado – SUV (Standardized Uptake Value):

Aunque las interpretaciones cualitativas de las exploraciones de PET-FDG a menudo son suficientes, los valores de SUV, se utilizan en los informes de PET-FDG para aplicar alguna medición semicuantitativa del grado de acumulación de FDG en áreas de sospecha. El SUV es una relación sin unidades que puede entenderse como la concentración de FDG dentro de una lesión, dividida por la concentración de radiotrazador distribuido por todo el cuerpo. Matemáticamente, se puede expresar de la siguiente manera:

$SUV = C(T) / (\text{dosis inyectada} / \text{peso corporal})$, donde C es la concentración tisular de FDG en el momento T.

Un SUV es un índice simplificado de la captación de FDG y proporciona un índice relativo del grado de metabolismo dentro de la lesión que se evalúa. La medición del SUV es directamente proporcional a la actividad metabólica (Figura 6). SUV

se puede anotar como el valor máximo dentro de una lesión (SUVmax) o el valor promedio dentro de una región de interés dibujado alrededor de una lesión (SUVavg). El SUVmax es más robusto porque es más reproducible y se ve menos afectado por el tamaño y la ubicación en la región de interés (74).

Debido a que el SUV se ve afectado por múltiples factores y está sujeto a errores, debe usarse con precaución. Estos factores incluyen la extravasación del radiotrazador que altera la distribución de todo el cuerpo, la obesidad del paciente (algunos abogan por el uso de la masa corporal magra en lugar del peso corporal en la determinación de SUV por este motivo), el intervalo de tiempo entre la administración de FDG y la exploración, el tamaño de la región de interés utilizado para hacer el cálculo de SUV y el nivel de glucosa en suero.

El SUV de 2.5 o mayor se considera sospechoso de malignidad, y un SUV de menos de 2.5 favorece una afección benigna, generalmente inflamatoria. Además, los estudios han demostrado a mayor SUVmax de la lesión, el paciente tiene peor pronóstico, incluso en ausencia de enfermedad metastásica (78–83). El SUV proporciona un índice semicuantitativo para determinar el efecto de la terapia (84).

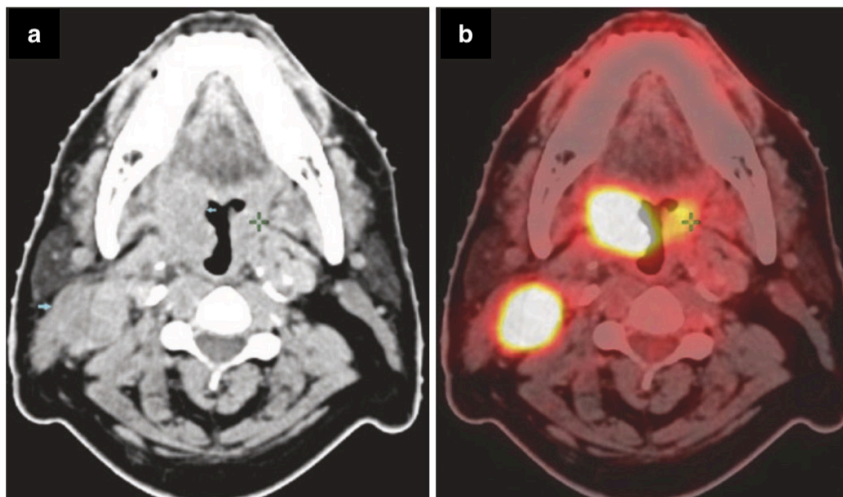


Figura 6. Paciente con una tumoración primaria en amígdala palatina derecha y metástasis ganglionar cervical en área II ipsilateral. **a:** corte axial obtenido a través de TC. **b:** corte axial obtenido a través de PET/TC (68).

2.5.1.4.8 Artefactos y limitaciones de la PET/TC 18-FDG

Ninguna modalidad de imagen es 100% precisa, y si bien ha demostrado ser muy prometedora, existen limitaciones significativas en la PET. Una limitación en FDG-PET es la superposición que existe entre la enfermedad inflamatoria benigna y la malignidad. Los procesos inflamatorios, particularmente las infecciones y las afecciones granulomatosas, como la sarcoidosis, pueden tener una mayor captación de FDG que es tan intensa como la observada en la neoplasia maligna. Los cambios en la radioterapia también pueden tener una mayor absorción de FDG que puede imitar la enfermedad residual. Esta acumulación de infección/inflamación de FDG explica muchos de los falsos positivos en FDG-PET. A pesar de utilizar un SUVmax de 2.5 como punto de corte entre un proceso benigno y maligno, algunos artefactos como condiciones hipermetabólicas postquirúrgicas,

inflamatorias y otras no metabólicas, pueden generar errores a la hora del diagnóstico (85–89).

Los resultados falsos negativos también ocurren en FDG-PET y generalmente se deben a tumores pequeños, tumores malignos de bajo grado que no son tan metabólicamente activos (por ejemplo, carcinoma bronquioloalveolar, tumor carcinoide bronquial, etc.), tumores malignos que pueden tener niveles elevados de glucosa-6-fosfatasa que permite que FDG escape de las células (por ejemplo, carcinoma hepatocelular) o tumores que tienen grandes cantidades de mucina (90–95).

Una limitación importante de la tecnología de imagen PET es el tamaño de la lesión. La lesión microscópica y macroscópica pequeña (es decir, de menos de 7 u 8 mm) puede pasarse por alto debido a las limitaciones de resolución espacial en los sistemas PET. La tecnología futura con instrumentación mejorada y procesamiento de imágenes debería permitirnos caracterizar las mencionadas lesiones más pequeñas (96).

2.5.2 Diagnóstico histológico

Las características morfológicas de la lesión, examinadas mediante microscopía óptica, son la base del diagnóstico. A veces, se requieren otras técnicas, como estudios de inmunohistoquímica y estudios moleculares, para confirmar un diagnóstico, como en el caso de tumores mal diferenciados, que no poseen características diagnósticas típicas.

2.5.2.1 Carcinoma escamoso

El revestimiento de las VADS está compuesto por epitelio escamoso; por ello la gran mayoría de tumores malignos de cabeza y cuello son de esta estirpe.

La metaplasia escamosa y los cambios preneoplásicos se producen fácilmente como resultado de una lesión en el epitelio de tipo respiratorio presente en la cavidad nasal, los senos paranasales y el tracto aerodigestivo superior, como resultado del humo de tabaco y del consumo de alcohol (49).

Los virus son importantes en la patogénesis de los tumores nasofaríngeos y orofaríngeos: el virus de Epstein Barr (VEB) se manifiesta como CECC no queratinizante (carcinoma nasofaríngeo), y su agente causal puede identificarse por hibridación “in situ” para ARN codificado con EBV (97). Más recientemente, los subtipos de alto riesgo de VPH (16, 18, 31 y 33) se han implicado en el desarrollo de CECC de amígdalas palatinas y de base lingual. Estos tumores no se pueden distinguir por su apariencia, y es necesario realizar una hibridación “in situ” para demostrar la presencia de VPH 16 y 18, o usar inmunohistoquímica para detectar la regulación positiva de p16 (una proteína del ciclo celular). Este último se usa más frecuentemente ya que es más barato y más fácil de realizar. Sin embargo, es un marcador sustituto y no específico de la etiología viral (21).

Las características de diagnóstico de CECC son la queratinización y/o la presencia de puentes intercelulares (Figura 7). El CECC se clasifica en subtipos: queratinizados y no queratinizados. Los queratinizados se dividen en bien, moderadamente y pobremente diferenciados, en relación a la cantidad de queratina presente (según la clasificación de Broders) (98,99).

El CECC puede manifestarse en una amplia gama de patrones morfológicos que incluyen: papilar, verrucoso, basocelular, basaloide, adenoescamoso, y acantolítico (Figura 8). La presencia de células fusiformes y el basaloide (no relacionado con el VPH) tienen un peor pronóstico, mientras que el subtipo verrucoso tiene un mejor pronóstico (100,101).

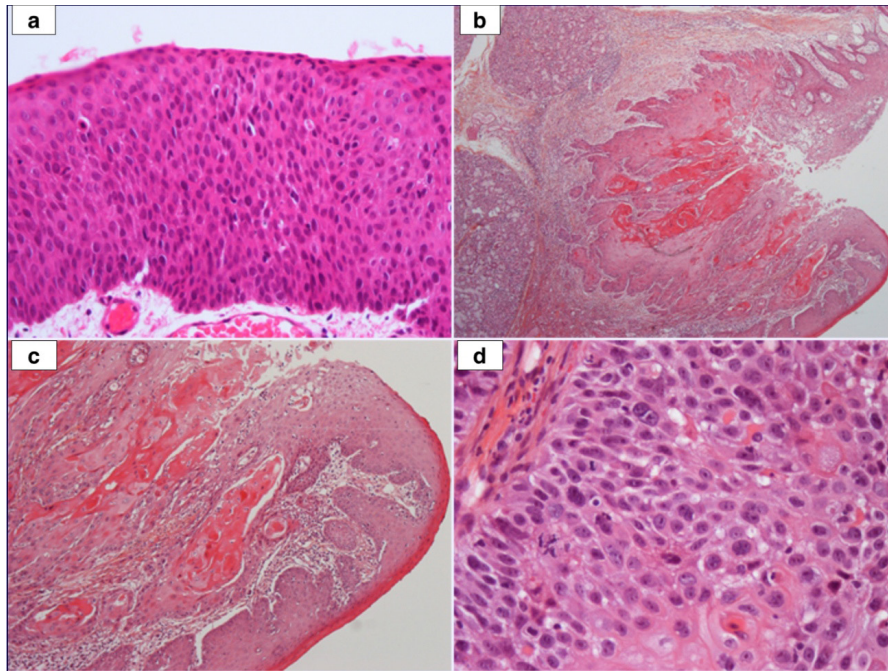


Figura 7. a: Carcinoma "in situ". Anormalidades arquitectónicas de grosor completo y atipia citológica. Tinción con hematoxilina y eosina (aumento x200). **b, c:** CECC invasivo. Crecimiento invasivo con rotura de la membrana basal y extensión al tejido subyacente. Tinción con hematoxilina y eosina (aumento b: x20, c: x100). **d:** CECC invasivo. Mitosis (a las 9 en punto) y atipia nuclear. Tinción con hematoxilina y eosina (aumento x400) (102).

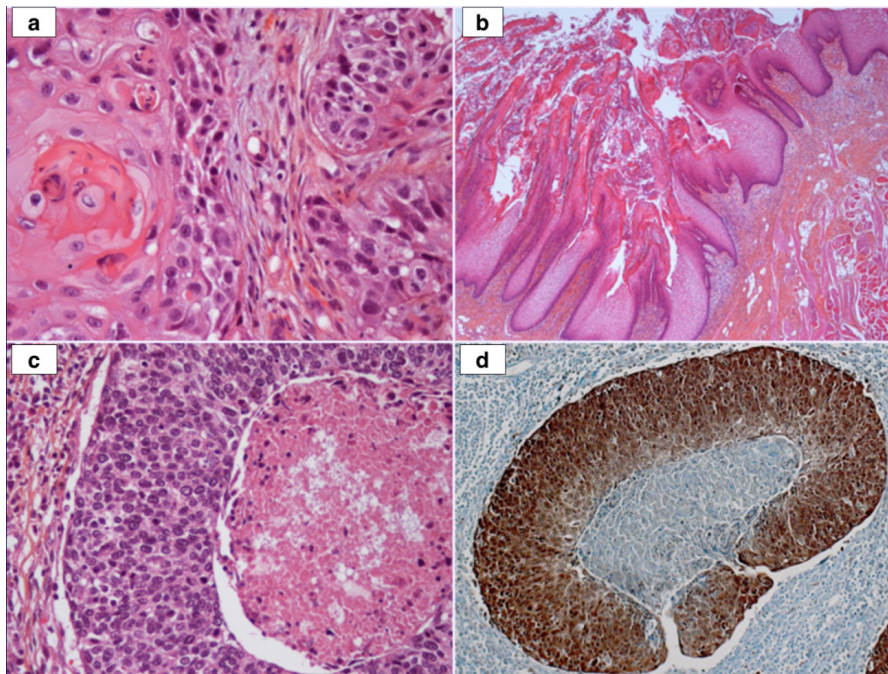


Figura 8. a: CECC invasivo. Queratinización focal (lado izquierdo). Tinción con hematoxilina y eosina (aumento x400). **b:** carcinoma verrucoso. Proyecciones engrosadas de epitelio escamoso bien diferenciado y abundante queratosis superficial. Tinción con hematoxilina y eosina (aumento x20). **c:** CECC basaloide. Patrón sólido de crecimiento y necrosis central. Tinción con hematoxilina y eosina (aumento x100). **d:** inmunotinción de p16 en CECC basaloide (aumento x200) (102).

2.5.2.2 Adenocarcinoma

El epitelio de tipo respiratorio (cilíndrico columnar pseudoestratificado) que recubre la cavidad nasal y los senos paranasales, puede dar lugar a adenocarcinomas. Estos se clasifican en términos generales como de tipo intestinal, y muestran aspectos morfológicos e inmunohistoquímicos propios de la mucosa adenomatosa del colon, y de tipo no intestinal. Los de tipo intestinal se relacionan con permanencia en atmósferas propias de trabajos en madera y cuero, afectan a los senos etmoidales y, en menor proporción, a cavidad nasal y seno maxilar (103). Estos tumores se subdividen, dependiendo de la atipia citológica, en alto y bajo grado, valorándose, para ello, la pseudoestratificación, el pleomorfismo celular y el número de mitosis. Los carcinomas de tipo entérico expresan como “inmunofenotipo citoqueratina 20 y MUC”, y son negativos para citoqueratina 7, lo que puede ser de ayuda en el diagnóstico de ciertos casos. El pronóstico se ve influido por el tipo histológico, siendo relativamente bueno para las formas bien diferenciadas, en las que cabe esperar un periodo amplio de supervivencia, aunque con gran tendencia a las recidivas locales. Los tumores pobremente diferenciados presentan un pronóstico similar al del carcinoma escamoso.

Los adenocarcinomas de tipo no intestinal se clasifican en:

- De alto grado, caracterizados por un crecimiento en nidos sólidos con escasas áreas glandulares, necrosis y alta tasa mitótica. Su pronóstico es malo, con tasas de supervivencia a los 3 años del 20%.
- De bajo grado, compuestos por formaciones glandulares adosadas entre sí, tapizadas por epitelio monoestratificado cúbico o columnar, encontrándose mitosis de manera ocasional, y siendo posible observar áreas papilares. En conjunto, este grupo de tumores tiene un pronóstico muy bueno (103).

2.5.2.3 Glándulas salivales

Las glándulas salivales normales están compuestas de células acinares, serosas y mucinosas y, además, conductos con células mioepiteliales circundantes y estroma de soporte. Dados estos diferentes tipos de células, las neoplasias, dentro de las glándulas salivales, consta de un grupo muy diverso de tumores benignos y malignos, algunos de los cuales muestran aspectos morfológicos e inmunohistoquímicos superpuestos. Por ello, el diagnóstico a veces puede ser difícil, y es probable que la genética molecular sea importante para su identificación en los próximos años.

Además de las glándulas salivales mayores, también hay varias glándulas salivales menores en toda la cavidad oral, y glándulas seromucosas en la mucosa de tipo respiratorio. Dicho esto, la mayoría de los tumores surgen en la parótida, siendo los adenomas pleomorfos benignos los tumores más comunes en esta localización (54), mientras que las neoformaciones de las glándulas salivales menores tienen más probabilidades de ser malignas.

Las lesiones malignas más comunes y relevantes en las glándulas salivales son:

2.5.2.3.1 Carcinoma mucoepidermoide

Es la neoplasia primaria maligna de glándulas salivales más frecuente. Se caracteriza por células caliciformes, células intermedias y escamosas, formando patrones variadamente sólidos y quísticos. Puede ser de grado bajo, intermedio o alto dependiendo del porcentaje de tipos de células (104).

2.5.2.3.2 Carcinoma adenoide quístico

Está conformado por células epiteliales y mioepiteliales con morfología basaloide, dispuestas en una arquitectura cribiforme con espacios perforados. Puede mostrar

patrones trabeculares tubulares y sólidos. A menudo tiene una apariencia infiltrativa con una alta propensión a la invasión perineural. Estas características explican la alta tasa de recurrencia (49).

2.5.2.3.3 Carcinoma de células acinares

Es una tumoración epitelial maligna que posee cierta diferenciación serosa acinar, caracterizada por la presencia de gránulos intracitoplasmáticos de cimógeno. Actualmente se clasifica como un adenocarcinoma de bajo grado de malignidad, aunque este tipo de tumor puede originar recidivas a nivel local, infiltración de ganglios regionales, e incluso metástasis a distancia (104).

Otras dos neoplasias, no poco frecuentes, que se comportan como carcinomas de alto grado de diferenciación son: el carcinoma del conducto salival y el carcinoma ex adenoma pleomorfo. Además, algunos carcinomas de bajo grado pueden mostrar áreas de dediferenciación y, por lo tanto, pueden llegar a ser de alto grado (104).

2.5.2.4 Tejidos blandos

Los tumores benignos y malignos pueden surgir del tejido adiposo, los músculos, los vasos, el tejido fibroso y los nervios. Hay un grupo específico de tumores que aparecen principalmente en la cavidad nasal y los senos paranasales, muchos de los cuales se originan en los tejidos blandos. Estos se describen como pequeños tumores redondeados e integrados por células azules, llamados así porque tienen núcleos hiperromáticos pequeños con un pequeño citoplasma circundante. Hay ciertas características morfológicas que pueden distinguir las diferentes entidades, pero las técnicas inmunohistoquímicas son de suma importancia para confirmar un diagnóstico. Los tumores incluidos en esta categoría son: tumores de origen neuroectodérmico (como el neuroblastoma olfativo y el tumor neuroectodérmico primitivo), el melanoma maligno de la mucosa y los tumores neuroendocrinos, como el carcinoma de células pequeñas, el carcinoma indiferenciado nasosinusal, el linfoma y el rhabdomyosarcoma (105).

2.6 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

El sistema actual de estadificación TNM (tumor-node-metastasis) fue descrito por Pierre Denoix en los años 40; posteriormente la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC) adaptaron el método y se publicó en 1968 para 23 localizaciones distintas.

Los cánceres de cabeza y cuello se clasifican en base a la localización del tumor primario, los ganglios regionales afectados y la presencia o no de metástasis a distancia. Los emplazamientos principales según el sistema de estadificación AJCC atendiendo a la frecuencia de presentación son: laringe, cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, glándulas salivales mayores, fosas nasales y senos paranasales y melanoma mucoso de este territorio (12,106,107).

Las siglas TNM hacen referencia a 3 aspectos básicos en el diagnóstico de los tumores:

1. La T hace referencia al tamaño del tumor, a la extensión a los tejidos adyacentes y al grosor del mismo.
2. La N hace referencia a su extensión a los ganglios linfáticos.

3. La M hace referencia a las metástasis del mismo en otros territorios si el tumor se ha extendido a órganos distantes del tejido primario.

Un estadio TNM elevado indicará un estadio avanzado del cáncer.

El TNM se actualiza de forma periódica. Así, la última actualización de esta clasificación entró en vigor en 2017 (8ª edición de la AJCC) y ha incorporado dos variaciones importantes con respecto a ediciones anteriores (108):

Por una parte, se ha incluido la presencia del VPH como factor etiológico de los tumores: De esta manera se separan los tumores de orofaringe, causados por este virus, de aquellos que no están ligados al mismo, ya que su origen puede condicionar, tanto el pronóstico, como el tratamiento. Por tanto, el TNM será diferente si el paciente tiene cáncer oral, orofaríngeo o cáncer orofaríngeo vinculado al VPH.

Por otro lado, otra variación importante ha sido la modificación de la clasificación de los ganglios linfáticos. Así, se ha incluido una variable importante como es la extensión extracapsular: uno de los factores pronósticos más importantes en este tipo de tumores, que no se había tenido en cuenta en otras clasificaciones TNM anteriores.

A pesar de que actualmente se utiliza la 8ª edición (106,109), este estudio ha sido realizado en base a los criterios de la 7ª edición, debido a que los datos de los pacientes son anteriores a que entrara en vigor la nueva actualización (110). Los criterios de estadificación para los tumores comunes y los ganglios linfáticos regionales se representan en las siguientes tablas:

2.6.1 Labio y cavidad oral

Incluye las siguientes localizaciones:

Bermellón labial, mucosa yugal, reborde alveolar, trígono retromolar, suelo de la boca, paladar duro y lengua oral (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación TNM para tumores de labio y cavidad oral.

Tumor primario (T)	
Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario.
T0	No hay evidencia del tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor.
T2	Tumor mayor de 2 cm y menor de 4 cm en su dimensión mayor.
T3	Tumor de más de 4 cm en su dimensión mayor.
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada*. <ul style="list-style-type: none"> • Labio: tumor que invade el hueso cortical, nervio dentario inferior, suelo de boca o piel de la cara (mentón o nariz). • Cavidad oral: Tumor que invade estructuras adyacentes como el hueso cortical (mandíbula o maxilar superior), musculatura profunda de la lengua (músculo geniogloso, palatogloso, estilogloso), seno maxilar o piel de la cara.
T4b	Enfermedad local muy avanzada. Tumor que invade el espacio masticador, apófisis pterigoides o base de cráneo y/o rodea la arteria carótida interna.

*La erosión superficial del hueso o del alveolo dentario por un tumor primario de encía no es suficiente para clasificar un tumor como T4.

Ganglios regionales (N)	
Nx	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.
N0	No metástasis ganglionares regionales.
N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral de 3 cm o menos de diámetro mayor.
N2a	Metástasis en un único ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor.
N2b	Metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna mayor de 6 cm.
N2c	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm.
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro.

Metástasis a distancia (M)	
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

ESTADIOS TNM			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

2.6.2 Faringe

La faringe se divide en tres regiones: nasofaringe, orofaringe e hipofaringe.

2.6.2.1 Nasofaringe (Tabla 2)

Tabla 2. Clasificación TNM para tumores de nasofaringe

Tumor primario (T)			
Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario.		
T0	No hay evidencia del tumor primario.		
Tis	Carcinoma in situ.		
T1	Tumor confinado a la nasofaringe o tumor que se extiende a la orofaringe o a la cavidad nasal sin extensión parafaríngea.		
T2	Tumor con extensión parafaríngea.		
T3	Tumor que afecta a estructuras óseas de la base del cráneo o senos paranasales.		
T4	Tumor con extensión intracraneal y/o afectación de pares craneales, hipofaringe, órbita o con extensión a fosa infratemporal/espacio masticador.		
Ganglios regionales (N)			
Nx	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.		
N0	No metástasis ganglionares regionales.		
N1	Metástasis en ganglio(s) cervical(es) ipsilateral(es) de 6 cm o menos de diámetro mayor por encima de la fosa supraclavicular y/o ganglio(s) retrofaríngeo(s) de 6cm o menos de dimensión máxima (unilateral o bilateral).		
N2	Metástasis ganglionar cervical bilateral* de 6 cm o menos de diámetro máximo por encima de la fosa supraclavicular.		
N3a	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro.		
N3b	Extensión a la fosa supraclavicular		
* Los ganglios en la línea media se consideran ipsilaterales.			
Metástasis a distancia (M)			
M0	No hay metástasis a distancia.		
M1	Metástasis a distancia.		
ESTADIOS TNM			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T1	N1	M0
	T2	N0-N1	M0
Estadio III	T1-T2	N2	M0
	T3	N0-N1-N2	M0
Estadio IVA	T4	N0-N1-N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

2.6.2.2 Orofaringe (Tabla 3)

Tabla 3. Clasificación TNM para tumores de orofaringe

Tumor primario (T)			
Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario.		
T0	No hay evidencia del tumor primario.		
Tis	Carcinoma in situ.		
T1	Tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor.		
T2	Tumor mayor de 2 cm y menor de 4 cm en su dimensión mayor.		
T3	Tumor de más de 4 cm en su dimensión mayor o con extensión a cara lingual de la epiglotis.		
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade la laringe, músculos linguales extrínsecos, pterigoideo medial, paladar duro o mandíbula*.		
T4b	Enfermedad local muy avanzada. Tumor que invade el músculo pterigoideo lateral, apófisis pterigoides, nasofaringe lateral, o base de cráneo o rodea la arteria carótida.		
*La extensión mucosa a la cara lingual de la epiglotis por tumores de base de lengua o vallécula no se considera invasión laríngea.			
Ganglios regionales (N)			
Nx	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.		
N0	No metástasis ganglionares regionales.		
N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral de 3 cm o menos de diámetro mayor.		
N2a	Metástasis en un único ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor.		
N2b	Metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna mayor de 6 cm.		
N2c	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm.		
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro.		
*Metástasis mediastínicas altas (nivel VII) se consideran regionales.			
Metástasis a distancia (M)			
M0	No hay metástasis a distancia.		
M1	Metástasis a distancia.		
ESTADIOS TNM			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

2.6.2.3 Hipofaringe (Tabla 4)

Tabla 4. Clasificación TNM para tumores de hipofaringe

Tumor primario (T)	
Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario.
T0	No hay evidencia del tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor limitado a una sublocalización en la hipofaringe y/o 2cm o menos de diámetro mayor.
T2	Tumor que invade más de una sublocalización o una localización adyacente o mide más de 2 cm pero no más de 4 cm de diámetro mayor sin fijación de la hemilaringe.
T3	Tumor de más de 4 cm en su diámetro mayor o con fijación de la hemilaringe o con extensión al esófago.
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade cartílago tiroides/cricoides, hueso hioides, glándula tiroides, o compartimento central de tejidos blandos*
T4b	Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade fascia prevertebral, rodea la arteria carótida o afecta estructuras mediastínicas.

*El compartimento central de tejidos blandos incluye músculos prelaríngeos y grasa subcutánea.

Ganglios regionales (N)	
Nx	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.
N0	No metástasis ganglionares regionales.
N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral de 3 cm o menos de diámetro mayor.
N2a	Metástasis en un único ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor.
N2b	Metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna mayor de 6 cm.
N2c	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm.
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro.

*Metástasis mediastínicas altas (nivel VII) se consideran regionales.

Metástasis a distancia (M)	
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

ESTADIOS TNM			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

2.6.3 Laringe

Se distinguen 3 regiones: supraglotis, glotis y subglotis.

2.6.3.1 Supraglotis (Tabla 5)

Tabla 5. Clasificación TNM para tumores de supraglotis.

Tumor primario (T)			
Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario.		
T0	No hay evidencia del tumor primario.		
Tis	Carcinoma in situ.		
T1	Tumor limitado a una sublocalización supraglótica, con movilidad normal de la cuerda vocal.		
T2	Tumor que invade la mucosa de más de una sublocalización de la supraglotis o glotis o regiones vecinas (base de lengua, vallécula, pared medial del seno piriforme) sin fijación de la laringe.		
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de cuerda vocal y/o invadiendo uno de los siguientes: área postcricóidea, espacio preepiglótico, y/o cara interna del cartílago tiroideos.		
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade a través del cartílago tiroideos y/o más allá de la laringe (tráquea, tejidos blandos cervicales, incluyendo músculos extrínsecos de la lengua, músculos infrahioideos, tiroideos o esófago).		
T4b	Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade espacio prevertebral, rodea la arteria carótida o invade estructuras mediastínicas.		
Ganglios regionales (N)			
Nx	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.		
N0	No metástasis ganglionares regionales.		
N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral de 3 cm o menos de diámetro mayor.		
N2a	Metástasis en un único ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor.		
N2b	Metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna mayor de 6 cm.		
N2c	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm.		
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro.		
*Mediastínicas altas (nivel VII) se consideran regionales			
Metástasis a distancia (M)			
M0	No hay metástasis a distancia.		
M1	Metástasis a distancia.		
ESTADIOS TNM			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

2.6.3.2 Glotis (Tabla 6)

Tabla 6. Clasificación TNM para tumores de glotis.

Tumor primario (T)			
Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario.		
T0	No hay evidencia del tumor primario.		
Tis	Carcinoma in situ.		
T1	Tumor limitado a la/s cuerdas/s vocal/es (puede afectar a la comisura anterior o posterior) con movilidad normal de las mismas.		
T1a	Tumor limitado a una cuerda vocal.		
T1b	Tumor que afecta a las dos cuerdas vocales.		
T2	Tumor que se extiende a la supraglotis o subglotis y/o con limitación de la movilidad de las cuerdas.		
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de cuerda vocal y/o invasión del espacio paraglótico y/o cara interna del cartílago tiroides.		
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade a través de la cara externa del cartílago tiroides y/o tejidos yuxtalaríngeos (tráquea, tejidos blandos cervicales, incluyendo músculos extrínsecos de la lengua, músculos infrahioides, tiroides o esófago).		
T4b	Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade espacio prevertebral, rodea la arteria carótida o invade estructuras mediastínicas.		
Ganglios regionales (N)			
Nx	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.		
N0	No metástasis ganglionares regionales.		
N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral de 3 cm o menos de diámetro mayor.		
N2a	Metástasis en un único ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor.		
N2b	Metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna mayor de 6 cm.		
N2c	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm.		
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro.		
*Mediastínicas altas (nivel VII) se consideran regionales			
Metástasis a distancia (M)			
M0	No hay metástasis a distancia.		
M1	Metástasis a distancia.		
ESTADIOS TNM			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

2.6.3.3 Subglotis (Tabla 7)

Tabla 7. Clasificación TNM para tumores de subglotis.

Tumor primario (T)			
Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario.		
T0	No hay evidencia del tumor primario.		
Tis	Carcinoma in situ.		
T1	Tumor limitado a la región subglótica.		
T2	Tumor que se extiende a la/s cuerda/s vocal/es con movilidad normal o disminuida.		
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de cuerda vocal.		
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade cartílago tiroides/cricoides y/o tejidos yuxtalaríngeos (tráquea, tejidos blandos cervicales, incluyendo músculos extrínsecos de la lengua, músculos infrahioides, tiroides o esófago).		
T4b	Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade espacio prevertebral, rodea la arteria carótida o invade estructuras mediastínicas.		
Ganglios regionales (N)			
Nx	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.		
N0	No metástasis ganglionares regionales.		
N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral de 3 cm o menos de diámetro mayor.		
N2a	Metástasis en un único ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor.		
N2b	Metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna mayor de 6 cm.		
N2c	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm.		
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro.		
*Mediastínicas altas (nivel VII) se consideran regionales			
Metástasis a distancia (M)			
M0	No hay metástasis a distancia.		
M1	Metástasis a distancia.		
ESTADIOS TNM			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

2.6.4 Fosas nasales y senos paranasales

Incluye las siguientes localizaciones: fosas nasales, senos maxilares y senos etmoidales.

2.6.4.1 Fosas nasales y senos etmoidales (Tabla 8)

Tabla 8. Clasificación TNM para tumores de fosas nasales y senos etmoidales.

Tumor primario (T)			
Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario.		
T0	No hay evidencia del tumor primario.		
Tis	Carcinoma in situ.		
T1	Tumor limitado a una sublocalización, con o sin invasión ósea.		
T2	Tumor que invade dos sublocalizaciones en una región o se extiende para afectar a una región adyacente en el complejo nasoetmoidal, con o sin invasión ósea.		
T3	Tumor que se extiende e invade la pared medial o suelo orbitario, seno maxilar, paladar o lámina cribosa.		
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade cualquiera de las siguientes estructuras: contenido orbitario anterior, piel de nariz o mejilla, extensión mínima a la fosa craneal anterior, apófisis pterigoides, senos frontales o esfenoidales.		
T4b	Enfermedad local muy avanzada. Tumor que invade cualquiera de las siguientes estructuras: ápex orbitario, duramadre, cerebro, fosa craneal media, nervios craneales (distintos de V2), nasofaringe o clivus.		
Ganglios regionales (N)			
Nx	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.		
N0	No metástasis ganglionares regionales.		
N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral de 3 cm o menos de diámetro mayor.		
N2a	Metástasis en un único ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor.		
N2b	Metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna mayor de 6 cm.		
N2c	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm.		
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro.		
*Mediastínicas altas (nivel VII) se consideran regionales			
Metástasis a distancia (M)			
M0	No hay metástasis a distancia.		
M1	Metástasis a distancia.		
ESTADIOS TNM			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

2.6.4.2 Senos maxilares (Tabla 9)

Tabla 9. Clasificación TNM para tumores de senos maxilares.

Tumor primario (T)			
Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario.		
T0	No hay evidencia del tumor primario.		
Tis	Carcinoma in situ.		
T1	El tumor se limita a la mucosa del seno maxilar sin erosión o destrucción ósea.		
T2	El tumor produce erosión ósea en el paladar duro y/o meato medio nasal.		
T3	El tumor invade cualquiera de las siguientes estructuras: pared posterior del seno maxilar, tejido celular subcutáneo, suelo o pared medial orbitaria, fosa pterigomaxilar, senos etmoidales.		
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade contenido orbitario anterior, piel de la mejilla, apófisis pterigoides, fosa infratemporal, lámina cribosa, senos frontales o esfenoidales.		
T4b	Enfermedad local muy avanzada. Tumor que invade cualquiera de las siguientes estructuras: ápex orbitario, duramadre, cerebro, fosa craneal media, nervios craneales (distintos de V2), nasofaringe o clivus.		
Ganglios regionales (N)			
Nx	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.		
N0	No metástasis ganglionares regionales.		
N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral de 3 cm o menos de diámetro mayor.		
N2a	Metástasis en un único ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor.		
N2b	Metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna mayor de 6 cm.		
N2c	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm.		
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro.		
*Mediastínicas altas (nivel VII) se consideran regionales			
Metástasis a distancia (M)			
M0	No hay metástasis a distancia.		
M1	Metástasis a distancia.		
ESTADIOS TNM			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

2.6.5 Glándulas salivales mayores

Incluye las glándulas parótidas, submaxilares y sublinguales (Tabla 10).

Tabla 10. Clasificación TNM para tumores de glándulas salivales mayores.

Tumor primario (T)	
Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario.
T0	No hay evidencia del tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor de 2 cm o menos de diámetro mayor sin extensión extraparenquimatosa*.
T2	Tumor de más de 2cm pero no más de 4 cm de diámetro mayor sin extensión extraparenquimatosa*.
T3	Tumor mayor de 4 cm y/o con extensión extraparenquimatosa*.
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade piel, mandíbula, canal auditivo y/o nervio facial.
T4b	Enfermedad local muy avanzada. Tumor que invade la base del cráneo, apófisis pterigoides y/o rodea la arteria carótida.

*Extensión extraparenquimatosa implica evidencia clínica o macroscópica de invasión de tejidos blandos. La evidencia microscópica no constituye extensión extraparenquimatosa para propósitos de clasificación.

Ganglios regionales (N)	
Nx	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.
N0	No metástasis ganglionares regionales.
N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral de 3 cm o menos de diámetro mayor.
N2a	Metástasis en un único ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor.
N2b	Metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna mayor de 6 cm.
N2c	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm.
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro.

Metástasis a distancia (M)	
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

ESTADIOS TNM			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

2.7 TRATAMIENTO

En la actualidad, el tratamiento de los pacientes con CECC es un gran desafío, teniendo como objetivo general lograr tasas de supervivencia cada vez más altas. Las consecuencias del fracaso del tratamiento, que a menudo se producen en las etapas finales de la enfermedad, como la desfiguración facial, la pérdida del habla y el deterioro de las funciones deglutorias y respiratorias, pueden causar graves problemas médicos, psíquicos y sociales (111).

Los elementos fundamentales del tratamiento de CECC son: la cirugía, la radioterapia (RT), la quimioterapia (QT) y la inmunoterapia (112). Las modalidades de tratamiento varían según la etapa de la enfermedad, el momento del diagnóstico y la histología del tumor.

En general, los cánceres en estadio I y II se tratan o con cirugía o con radioterapia como tratamientos únicos, mientras que los cánceres no metastásicos en estadio III y IV, tienen mejores resultados con un tratamiento combinado, ya sea quimioterapia asociada a la radioterapia; o cirugía seguida de radioterapia postoperatoria, a menudo con quimioterapia concomitante.

Como se ha citado, la cirugía o la radioterapia suelen ser los tratamientos primarios en los estadios iniciales de la enfermedad:

La cirugía es la forma más rápida de reseca la lesión y ofrecer una cura inmediata al paciente, si es posible la escisión completa de la lesión, valorando mediante estudio microscópico los bordes de la pieza extirpada; pero la exéresis de parte o la totalidad de un órgano funcional requiere una reconstrucción y rehabilitación cuidadosas que obtenga resultados funcionales.

Respecto de la radioterapia, su ventaja en relación a la cirugía es la preservación del órgano diana y el consiguiente mantenimiento de la función normal. Esta decisión debe de ponderarse valorando los efectos secundarios agudos que afectarán la calidad de vida a corto plazo, y las posibles secuelas tardías del tratamiento, incluida una laringe no funcional y la osteorradionecrosis, que pueden requerir cirugía posterior. Sin embargo, la irradiación como único tratamiento supone el riesgo de no eliminar completamente el tumor. Por otra parte, la radioterapia adyuvante al sitio primario, se puede recomendar cuando los márgenes de escisión cercanos están invadidos por el tumor y no es posible una cirugía adicional.

El papel del equipo multidisciplinar en la decisión terapéutica del CCC no se puede cuestionar. Estos tumores y su tratamiento, a menudo, tienen una gran cantidad de efectos secundarios en la deglución y la fonación. Los nutricionistas, los foniatras, los rehabilitadores y los especialistas en enfermería clínica son la clave para garantizar que las personas maximicen la función de los órganos comprometidos antes, durante y después del tratamiento.

Por otra parte, la enfermedad incurable plantea desafíos importantes a múltiples niveles con un gran impacto en la calidad de vida. La recurrencia local es más común que las metástasis a distancia, por lo que la muerte por CCC, a menudo, se produce por el avance de la enfermedad local.

2.7.1 Cirugía

Para los cánceres de extensión limitada, la extirpación simple, en ocasiones sin reconstrucción, a menudo es suficiente: puede llevarse a cabo mediante tijera fría, láser transoral o cirugía robótica, según la localización y la experiencia del cirujano.

Una ventaja potencial de la cirugía primaria sobre la radioterapia primaria es que existe un examen histológico definitivo, que puede ayudar en el pronóstico y guiar los tratamientos adyuvantes en aquellos casos con mayor riesgo de recurrencia local (113).

Para los cánceres más extensos, la necesidad de llevar a cabo una escisión tumoral completa está limitada y condicionada por el desafío de la restauración funcional de la zona, particularmente cuando una gran escisión requiere una amplia reconstrucción (114). El tipo de reconstrucción, a menudo, dependerá de muy diversas circunstancias, tales como las comorbilidades y las alteraciones funcionales.

El vaciamiento ganglionar cervical (VGC) es el complemento principal para el tratamiento del cuello, por lo que se diseccionarán las áreas ganglionares cervicales con ganglios involucrados detectados por técnicas de imagen en la estadificación inicial. Además, el VGC se recomienda para las áreas ganglionares con riesgo de metástasis ocultas, incluso si no hay evidencia de imágenes de metástasis ganglionares. Se recomienda radioterapia adyuvante para el cuello (con o sin quimioterapia concomitante), cuando las características patológicas adversas predicen tasas de recurrencia más altas, como extensión ganglionar extracapsular o más de un ganglio involucrado (115,116).

2.7.2 Radioterapia

La radiación de fotones ionizantes de alta energía puede curar la mayoría de los cánceres, en el caso de que no se hayan diseminado, con el objetivo de administrar una dosis lo suficientemente alta al tumor sin destruir los tejidos sanos adyacentes. Los avances actuales en física e informática permiten el tratamiento planificado: las regiones diana que deben tratarse y evitarse respectivamente se delimitan en una imagen de TC y, en ella, los algoritmos encuentran la mejor disposición de los haces de radiación para lograr que altas dosis lleguen al tumor con una exposición mínima de los tejidos circundantes.

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) permite aumentar las dosis mientras se administra el tratamiento, convirtiendo un haz en muchos más pequeños, cada uno capaz de administrar una dosis diferente. También se pueden administrar diferentes dosis a los volúmenes objetivo, por lo que se puede necesitar una dosis más baja para tratar los ganglios en riesgo de diseminación microscópica en relación con la región del tumor primario.

Es muy importante realizar una correcta planificación del tratamiento, puesto que la delimitación de las zonas a irradiar debe ser muy precisa. Para la terapia sobre la zona, se crea una máscara de inmovilización a partir de termoplásticos deformables, para garantizar que el paciente y el tumor permanezcan en la misma posición durante todo el tratamiento. Para ello, se adquiere, mediante TC, una imagen del paciente en la posición de tratamiento, usándose para construir los volúmenes a tratar y delimitar los tejidos sanos peritumorales. El tratamiento consiste en un total de 30 a 35 sesiones, en dependencia de si la dosis es normofraccionada o hipofraccionada, administrándose una sesión al día durante cinco días por semana. Esto maximiza la recuperación de los tejidos normales, que tienen una mayor capacidad que las células cancerosas para reparar parte del daño, antes de la siguiente fracción.

La radiación tiene efectos secundarios significativos: Los que aparecen con carácter agudo son, hasta cierto punto, predecibles y dependen de la localización tratada. Así, por ejemplo, en la irradiación orofaríngea aparecerá una reacción inflamatoria causando mucositis. Ésta comienza 2 semanas después del inicio del tratamiento y se intensifica hasta que comienza a disminuir, aproximadamente 2 semanas después del final de la terapia. Esto, a menudo, es lo suficientemente sintomático como para requerir tratamientos que incluyan opioides, y limitar la ingesta oral lo suficiente, como para requerir alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía. La irradiación de la laringe producirá alteraciones en el tono de voz, mientras que la radioterapia sobre las glándulas salivales y sobre la mucosa oral pueden provocar xerostomía y disgeusia, entre otros síntomas (117,118).

2.7.3 Quimioterapia

La quimioterapia concomitante consiste en la administración de cisplatino trisemanal, junto con radioterapia en estadios III y IV, lo cual potencia el efecto de la radiación, incrementando las tasas de curación en aproximadamente 6,5%, pero también incrementando los efectos secundarios precoces y tardíos (119,120). A veces, se usan otros esquemas como el cisplatino semanal o el carboplatino semanal, pero se ha demostrado que resultan menos eficaces que recibir el tratamiento cada 21 días (121,122). Hay estudios muy favorables en cuanto a supervivencia con el uso de cetuximab (123), pero con la limitación de no haberse comparado con el estándar (3,124–126). Se han publicado estudios para determinar si el cetuximab puede sustituir al cisplatino, y si el uso de combinaciones de medicamentos podría aumentar las tasas de curación en la enfermedad más avanzada, pero la conclusión es que la administración de cisplatino trisemanal se mantiene como estándar (127) y en caso de no poder utilizarse por las características del paciente, cetuximab puede considerarse una alternativa útil (128–130).

La quimioterapia neoadyuvante o de inducción es el uso de quimioterapia como tratamiento inicial, generalmente antes de la radiación definitiva. La respuesta es común, pero hay una falta de evidencia sobre que la reducción del volumen tumoral se traduzca en un aumento de la tasa de curación (131). Por lo tanto, actualmente, este enfoque se ha utilizado particularmente en situaciones en las que, en el momento del diagnóstico, existe un alta carga tumoral, tanto del tumor primario, como de la afectación adenopática, y en técnicas de "preservación de órgano" en las que una respuesta a la quimioterapia neoadyuvante permite un enfoque no quirúrgico de los cánceres de laringe e hipofaringe, para conservar potencialmente el habla y la deglución (132). Se ha observado que consigue una disminución de la tasa de recaída metastásica a distancia, pero que no tiene impacto en la supervivencia global ni la en recaída locorregional, en los metaanálisis publicados (119,133–136).

2.7.4 Edad y comorbilidad

Algunas de las decisiones más controvertidas en el tratamiento del cáncer son aquellas tomadas con pacientes que tienen menos reserva fisiológica para resistir los tratamientos, ya sea por sus comorbilidades o por su edad avanzada. Esto es particularmente cierto en el CCC, donde muchos tumores no han desarrollado metástasis y, por lo tanto, la cura es técnicamente posible, pero donde los efectos secundarios del tratamiento son sustanciales. Tanto el paciente, como su familia, deben conocer las alternativas terapéuticas y los objetivos, realizándose evaluaciones realistas de la función del órgano durante y después del tratamiento.

2.7.5 Recurrencia locorregional

La enfermedad recurrente después del tratamiento inicial plantea un desafío importante ya que a menudo se encuentra en una etapa más avanzada, y porque cualquier tratamiento secundario es más controvertido que el tratamiento primario, ya que las tasas de complicaciones de la cirugía son más altas en un área irradiada, y la función ya puede haber sido comprometido por la terapia inicial. Existe evidencia de que las localizaciones de CCC pueden irradiarse de nuevo a una dosis curativa de manera segura, siempre que haya un intervalo de al menos 3 años, y no haya efectos tardíos de radiación (137,138).

2.7.6 Tratamiento paliativo

Los efectos estéticos, sociales, psicológicos y funcionales del CCC incurable requieren un manejo multidisciplinario. La cirugía paliativa puede ser útil en casos seleccionados, como en la reducción de volumen de tumores que obstruyen las vías respiratorias, mientras que la radioterapia paliativa es particularmente útil para mejorar el dolor.

La quimioterapia paliativa se puede usar para mejorar la calidad de vida y, tal vez, extender la supervivencia. El cisplatino, el 5-fluorouracilo, los taxanos y el cetuximab tienen evidencia para respaldar su uso, pero solo quizás el 30% de los pacientes responden al tratamiento, por lo que los beneficios potenciales deben equilibrarse cuidadosamente con los efectos adversos sobre la calidad de vida. Se están investigando nuevos fármacos dirigidos a alteraciones genéticas en la señalización celular o la modificación de la respuesta del sistema inmune al cáncer (76).

2.8 PRONÓSTICO

Hay numerosos factores que afectan el pronóstico del CECC. La localización del tumor primario y el estadio TNM son los factores pronósticos más importantes (139). Además, se sabe que la infección por VPH tiene una importancia pronóstica significativa, y que los pacientes con CECC positivos para VPH mostraron, también, un mejor pronóstico (36). Además, otros factores patológicos y clínicos influyen en el pronóstico en menor grado.

El sistema de estadificación del Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC) para cada localización del tumor primario es el parámetro utilizado para predecir el pronóstico y guiar el tratamiento (140). Este sistema incorpora información sobre el tamaño del tumor, las metástasis en los ganglios linfáticos cervicales y las metástasis a distancia. Recientemente ha sido actualizada a su octava edición para la estadificación del CCC (108). En general, la supervivencia a cinco años, en los países desarrollados, es aproximadamente de un 65% (141), con una variación que oscila, desde el 31,9% para el cáncer de hipofaringe, hasta un 89,5% para el cáncer de labio (27). La supervivencia a cinco años ha aumentado significativamente en todas las localizaciones en los últimos 20 años, variando desde un 54,7%, en el periodo de 1992 a 1996, hasta un 65,9% en el periodo de 2002 a 2006. El mayor aumento de supervivencia a cinco años lo alcanza el cáncer de amígdala, donde aumentó del 39,7%, hasta el 69,8% (141).

Este aumento se ha atribuido a los avances en el tratamiento, y para localizaciones relacionadas con el VPH, a la notable mejora en la supervivencia característica de los tumores VPH positivos (142). Además del estadio tumoral, la infección por VPH es el factor pronóstico independiente más importante para el cáncer de orofaringe. Las personas con cáncer de orofaringe con VPH positivo tienen una mejor respuesta al tratamiento, y en general la supervivencia, y la supervivencia específica de la enfermedad, mejoran en más del 50% (24,26,143). Sin embargo, el pronóstico favorable propio del estado tumoral positivo al VPH está supeditado al consumo de tabaco, por lo que los pacientes fumadores con cáncer de orofaringe, que tienen VPH positivo, tienen un pronóstico intermedio (143,144). Aunque un pequeño subconjunto de CECC no orofaríngeos son positivos para el VPH, la importancia clínica del estado del tumor del VPH en estos sitios permanece desconocida (145).

Varias características patológicas se consideran indicadores pronósticos para el CECC: la diseminación extracapsular de las metástasis de los ganglios linfáticos cervicales se asocia con una reducción del 50% en la supervivencia, respecto a los pacientes con metástasis ganglionares regionales sin rotura capsular, y es un componente importante en la planificación del tratamiento complementario después de la cirugía primaria (146,147). Tanto la enfermedad microscópica en los márgenes quirúrgicos, como la invasión perineural están asociadas con peor pronóstico (148,149).

2.8.1 Determinantes patológicos y clínicos de la supervivencia

Se han estudiado diversos marcadores moleculares como predictores de la enfermedad, pero ninguno se realiza rutinariamente en la práctica habitual. Poeta et al. realizaron un estudio en el que se observó que los paciente con una mutación del gen p53 tuvieron una menor supervivencia global a 5 años, menor que aquellos pacientes que no presentaban mutación en dicho gen (150). En un metaanálisis de 12 estudios, los tumores con expresión del factor de crecimiento endotelial vascular tenían el doble de riesgo de mortalidad (151). Otros estudios demostraron que la hipoxia tumoral, en particular el aumento de la expresión de la subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia, se asoció con un pronóstico adverso y a una mayor agresividad local del tumor (152,153). Además, los pacientes con alta expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tuvieron un mal pronóstico y también se ha relacionado con la resistencia a la radioterapia y a los medicamentos (154,155).

Numerosos parámetros clínicos modifican el pronóstico de los pacientes con CECC. La edad avanzada y la comorbilidad se asocian con una disminución de la supervivencia (156). El consumo de tabaco antes, durante y después del tratamiento del CECC se ha asociado con una disminución de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, peor respuesta al tratamiento y mayor riesgo de un segundo tumor primario (157-160). Finalmente, la raza y un bajo nivel socioeconómico se asocian con el pronóstico de la enfermedad. En los EEUU, los pacientes de raza negra con CECC tienen el doble de mortalidad que los pacientes de raza blanca. Aunque esto se explica, en parte, por la mayor incidencia de CECC-VPH entre la raza blanca, estudios iniciales sugieren que, incluso cuando se limitan al cáncer de orofaringe con VPH positivo, puede haber una mejor supervivencia entre la raza blanca, en comparación con la raza negra. La pobreza también se ha asociado con un mayor riesgo de muerte que no se explica por completo por la demografía o por la existencia de comorbilidades, sino quizás, por la menor asistencia sanitaria (161,162).

2.8.2 Recurrencia de la enfermedad y segundas neoplasias primarias

Los pacientes con CECC tienen una alta probabilidad de recurrencia, de tumores sincrónicos y de segundos tumores primarios que involucren la cabeza, el cuello, los pulmones y el esófago (163), ya que puede estar relacionado con los mecanismos moleculares de carcinogénesis inducidos por el alcohol y el tabaco.

El consumo de tabaco produce lo que se conoce como "cancerización de campo", provocando alteraciones genéticas generalizadas en toda la mucosa aerodigestiva superior, a pesar de la ausencia de neoplasia maligna. Incluso después de la extirpación de un cáncer primario, el tejido circundante puede albergar células malignas o premalignas, con alteraciones moleculares inducidas por el tabaco similares, lo que conlleva un mayor riesgo de cánceres primarios recurrentes o secundarios. Los pacientes fumadores tienen un aumento de cuatro veces mayor en el riesgo de un segundo cáncer aerodigestivo, en comparación con los no fumadores y ex fumadores (164).

Aproximadamente, el 50% de los pacientes con CECC localmente avanzado desarrollará una recurrencia, a menudo dentro de los 2 años posteriores al tratamiento. Los tumores sincrónicos de la cabeza y el cuello aparecen en el 2 al 10% de los pacientes con CECC. La supervivencia de los pacientes con CECC y segundos cánceres primarios ha demostrado ser más pobre que la supervivencia de aquellos pacientes sin segundos cánceres primarios (165,166). Los segundos cánceres primarios, dentro de la región de la cabeza y el cuello, se asociaron con un mejor pronóstico que los que se encuentran fuera de esta región anatómica (167).

3

OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

OG El objetivo principal de este estudio es evaluar la relación que existe entre la TC y la PET/TC en la estadificación del CCC, para poder esclarecer cuál de las dos técnicas diagnósticas aporta una información más precisa para ese fin.

Además, estudió si el hecho de haber recibido un tratamiento previo a la estadificación podía interferir en la concordancia observada. Para ello se analizó por un lado los pacientes que no habían sido tratados anteriormente y por otro lado los pacientes que habían sido tratados con carácter previo.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Como objetivos secundarios específicos se plantean los siguientes:

- 1** Establecer el perfil de los pacientes de nuestro estudio, para lo que se recogieron diferentes variables como edad, sexo, hábitos tóxicos o antecedentes familiares, localización del tumor primario, estadio tumoral en el momento del diagnóstico o estirpe histológica del tumor.
- 2** Describir el tratamiento primario seguido por nuestros pacientes, para conocer el porcentaje de los mismos en los que se había optado por tratamiento quirúrgico o por un protocolo de preservación de órgano.
- 3** Evaluar el tipo de respuesta tras el tratamiento primario.
- 4** Estudiar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de los pacientes de la muestra.
- 5** Estudiar el impacto que tuvieron, en el tratamiento de cada paciente, las discrepancias entre la estadificación utilizando la PET/TC y la TC.

4

METODOLOGÍA

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se trata de un estudio observacional, con datos históricos, realizado en un único Centro de carácter terciario, puesto que, cuando se inició la recogida de datos, los pacientes ya habían sido valorados por el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” (HCULB) de Zaragoza, diagnosticados de cáncer de laringe, y presentados en el Comité de Tumores Multidisciplinar del Hospital.

En esta tesis doctoral se incluyeron un total de 102 pacientes diagnosticados de cáncer de laringe, desde noviembre del año 1990, hasta julio del año 2017, ambos inclusive, realizándose su seguimiento hasta marzo del año 2020. Algunos de los pacientes analizados fueron evaluados en varias ocasiones, incluyéndose en el estudio como caso a considerar, cada una de las veces en las que se realizó TC y PET/TC, en los plazos anteriormente señalados. Ello hace que hayamos analizado un total de 169 casos.

La totalidad de los pacientes pertenecen al sector sanitario Zaragoza III, del que el centro hospitalario de referencia es el HCULB. Este sector está constituido por 22 zonas básicas de salud, y atiende a una población aproximada de 293.892 habitantes, según los datos del instituto Aragonés de Estadística del año 2007 (168).

Para que los pacientes pudieran ser considerados en este estudio, debían cumplir una serie de criterios de inclusión, los cuales fueron:

1. Haber sido diagnosticado en nuestro Centro en el período anteriormente mencionado, mediante una biopsia de CECC, de cualquier localización (de senos paranasales, nasofaringe, cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe o glándulas salivales).
2. Tener una TC y una PET/TC realizados con un máximo de 30 días de diferencia, entre los mismos.

Se excluyeron todos aquellos pacientes que no cumplieron estos requisitos.

Se analizó la concordancia en la estadificación mediante la TC y la PET/TC de tumores malignos de cabeza y cuello en la estadificación TNM. Los estadios se asignaron de acuerdo con la 7ª edición de la clasificación del American Joint Committee on Cancer Staging Manual (AJCC) (50).

Para ello se analizaron por separado las variables T, N y M, describiendo el número total de cambios que se encontraron en el estudio. Se evaluó el número de casos en los que la PET/TC identifica el tumor primario, mientras que la TC no fue capaz, y viceversa. (T). Se estudiaron el número de casos en los que la PET/TC diagnosticó adenopatías metastásicas, que la TC no localizaba, y viceversa (N). Se evaluaron el número de casos en los que la PET/TC diagnosticó una metástasis a distancia, que mediante la TC no fue posible identificar y viceversa (M).

4.2 OBTENCIÓN DE DATOS

Los datos clínico-patológicos fueron obtenidos de la historia clínica hospitalaria y la historia clínica electrónica, lo que permitió examinar su historial, tanto de nuestro Servicio, como de otras unidades diferentes, así como valorar los informes de pruebas radiológicas o de estudios anatomopatológicos. Para la recogida de datos se contó con la aprobación previa, por parte del Comité de Ética de la Investigación de la

Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) siguiendo su protocolo de investigación (Anexo 1), y por la dirección del HCULB.

Como fuente de búsqueda se utilizó el registro de cáncer de laringe de la Sección de Laringología del Servicio de Otorrinolaringología del HCULB, y como gestor de base de datos, Microsoft Excel 2019 para Mac OSX.

En el estudio se consideraron las siguientes variables:

Datos demográficos:

- Sexo: hombre o mujer.
- Edad: Utilizamos la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico del tumor, y se realizó la siguiente agrupación por intervalos: ≤ 50 años, de 50 a 65 años y ≥ 65 años.

Antecedentes clínicos:

- Antecedentes familiares oncológicos: se clasificaron los pacientes en función de si tenían, o no, antecedentes de familiares de primer grado, diagnosticados de cáncer de cualquier tipo.
- Consumo de tabaco: los pacientes se clasificaron en función de sus hábitos de consumo de tabaco en el momento del diagnóstico. Se categorizaron como “fumadores”, si fumaban de manera activa, “exfumadores”, si no fumaban, pero habían fumado en algún momento anterior al diagnóstico, y “no fumadores”, aquellos que nunca habían consumido tabaco.
- Consumo de alcohol: los pacientes se agruparon de acuerdo a sus hábitos de consumo de alcohol en el momento del diagnóstico. El criterio de clasificación se basó en los datos de la historia del paciente, que se definió como: “bebedor”, si consumían alcohol de manera habitual (más de 30 gramos de alcohol al día, en el caso de los hombres, y más de 20 gramos de alcohol al día, en las mujeres), “exbebedor”, si habían consumido alcohol de manera repetida, pero no lo hacían en el momento del diagnóstico, y “no bebedor” si nunca había consumido alcohol de manera regular.

Datos relativos a la lesión tumoral:

- Fecha de diagnóstico: se recogió la fecha exacta de diagnóstico de cada paciente de desde 1990 a 2017.
- Localización tumoral: los tumores se dividieron en las localizaciones oncológicas establecidas según la AJCC: labio y cavidad oral, fosas nasales y senos paranasales, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe. A su vez, la laringe se dividió en las siguientes categorías: supraglotis, glotis coma y subglotis. Esta clasificación se llevó a cabo conforme a los resultados de la exploración clínica (consistente en inspección, palpación y rinofibrolaringoscopia) que fue practicada a todos los pacientes.
- Diagnóstico anatomopatológico: todos los casos fueron confirmados mediante estudio anatomopatológico de las lesiones sospechosas de malignidad. Los resultados se clasificaron, según la estirpe histológica del tumor, en: carcinoma de células escamosas, carcinoma de células escamosas basaloide, carcinoma indiferenciado (OMS tipo 3), carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoide quístico y carcinoma neuroendocrino.

En cuanto al grado de diferenciación, se siguió la nomenclatura propuesta por la Organización Mundial de la Salud (169,170) en la que se clasifica a las lesiones en: tumores bien diferenciados (G1), tumores moderadamente diferenciados (G2), tumores pobremente diferenciados (G3), y tumores indiferenciados (G4)

(50). En el caso de los tumores de nasofaringe se dividieron en los siguientes grupos: carcinoma epidermoide queratinizante o diferenciado (tipo 1), carcinoma epidermoide no queratinizante (tipo 2), y carcinoma indiferenciado (tipo 3) (170,171).

- Pruebas de imagen: a todos los pacientes incluidos en nuestro estudio se les realizó una TC y una PET/TC, en un plazo mínimo de 30 días, entre ambas. El protocolo de las pruebas de imagen (TC y PET/TC) fue el siguiente:

Las TC se realizaron después de una inyección de contraste de yodo. Las exploraciones cervicales se centraron en la región de la cabeza y el cuello, desde la base del cráneo hasta la los vértices pulmonares, con un grosor de corte de 1 mm. En el caso del tórax, el estudio se realizó, desde los vértices pulmonares, hasta unos centímetros por debajo del seno costofrénico lateral, con un grosor de corte de 3 mm. Las exploraciones del macizo facial se realizaron, desde el techo del seno frontal, hasta la apófisis alveolar del hueso maxilar, con unos cortes de 1 mm de grosor. En el caso de las TC de cuerpo completo, se realizaron, desde el vértex, hasta el borde inferior de la sínfisis púbica, con un corte de 6 mm a nivel craneal, 1 mm a nivel cervical y 10 mm a nivel torácico, abdominal y pélvico.

Las PET/TC se realizaron en pacientes, con al menos 6 horas de ayuno, que recibieron, 60 minutos antes de la prueba, una inyección intravenosa de fluorodesoxiglucosa, usando una dosis de 3-4 MBq/kg. Las imágenes fueron adquiridas desde la cabeza hasta la mitad de los muslos en el plano axial. Luego, fueron reconstruidos en planos coronal y sagital. En la realización de dicha prueba, se midió el SUVmax, tanto de la lesión tumoral, como de los ganglios linfáticos.

- TNM: Una vez que se obtuvo el resultado histológico de la pieza de biopsia, cada caso fue presentado en el Comité de Tumores Multidisciplinar del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza. Dicho comité está formado por Otorrinolaringólogos, Oncólogos Médicos, Oncólogos Radioterápicos, Anatomopatólogos y Radiólogos. Con la exploración (realizada por el Otorrinolaringólogo) y las pruebas diagnósticas (evaluados por Radiólogos y especialistas en Medicina Nuclear, según hubiera sido TC o PET/TC respectivamente) se estableció un estadio TNM del tumor según la clasificación de la AJCC (7a edición) (50).

Datos relativos al tratamiento primario:

Se incluyeron los siguientes parámetros:

- Fecha de inicio de tratamiento primario: se recogió la fecha de comienzo del tratamiento.
- Fecha del final del tratamiento primario: se recogió la fecha del final del tratamiento.
- Duración del tratamiento primario: se estudió el tiempo durante el que los pacientes recibieron tratamiento, con la diferencia de los dos datos anteriores
- Tipo de tratamiento primario recibido: se utilizaron los siguientes tipos de tratamientos: cirugía (parcial o total), quimiorradioterapia concomitante (QRC), quimioterapia (QT), y radioterapia (RT). A su vez, se categorizaron en dos grupos, en función de si se optó por el tratamiento quirúrgico, o por el tratamiento de preservación de órgano.

Los pacientes que optaron por tratamiento organopreservador y eran susceptibles de recibir quimioterapia de inducción (QT_i), fueron sometidos al siguiente protocolo terapéutico: se administraron tres ciclos con el esquema TPF (docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracilo) cada 3 semanas. En los

pacientes con antecedentes de cardiopatía, insuficiencia renal o neuropatía, el tratamiento con cisplatino requirió un ajuste de la dosis, o se substituyó por carboplatino. Tras completar el último ciclo, todos los pacientes fueron sometidos a control de imagen mediante TC, y se evaluó el grado de respuesta conseguido, comparando los resultados obtenidos con los de la TC realizado en el momento del diagnóstico inicial.

En caso de conseguir una respuesta local suficiente a la quimioterapia de inducción, o ante la existencia de factores desfavorables para la cirugía, se consideró, al paciente, candidato a un tratamiento con QRC.

El tratamiento con QRC se basó en la administración de quimioterapia asociada a radioterapia: bien sean tres ciclos de cisplatino, administrados cada 21 días, o tratamiento con cetuximab, administrado cada 7 días, durante 8 semanas, en aquellos pacientes que no estaban en condiciones de recibir cisplatino.

El tratamiento con RT consistió en la administración de 66-70 Gray (Gy) sobre la localización primaria del tumor, en régimen de fraccionamiento convencional (66-70 Gy en el tumor primario y en los niveles ganglionares con adenopatías metastásicas; y 54 Gy en el resto de niveles, con un fraccionamiento de 180-200 cGy, por sesión, realizándose cinco sesiones por semana) o en régimen de hipofraccionamiento (dosis alta por fracción en el tumor primario, incluyendo los niveles ganglionares con adenopatías metastásicas, a 220 cGy por sesión, con una dosis total de 66 Gy, en 30 sesiones).

- Tratamiento de los ganglios linfáticos regionales: se recogió en la base de los pacientes a los que se les había practicado algún tipo de vaciamiento ganglionar, detallando si era unilateral o bilateral, y la fecha de la cirugía.
- Intencionalidad del tratamiento primario: se hizo constar si la intención del tratamiento era curativa, o paliativa en tumores muy avanzados.
- Impacto en el tratamiento: se evaluó el impacto que había tenido en el tratamiento, las discrepancias de la TC, respecto la PET/TC, en la estadificación de los casos. Para ello se utilizó la siguiente codificación:
 - NULO: no hubo variación entre ambas estadificaciones.
 - BAJO: existió variación en la estadificación, pero no había tenido repercusión en el tratamiento.
 - MODERADO: la discrepancia de estadificación supuso un cambio en el tratamiento, pero dentro de la misma modalidad de terapia, como puede ser: variación del tipo de cirugía, variación de la zona a irradiar, o variación del número de ciclos de quimioterapia.
 - ALTO: la variación en la estadificación supuso un cambio en la modalidad de tratamiento (tratamiento quirúrgico vs. tratamiento organopreservador).
 - EXTREMO: la discrepancia de estadificación generó un cambio en la intencionalidad del tratamiento (curativa vs. paliativa).

A su vez, se evaluó, cada caso en el que hubo discrepancias, y si el error fue atribuido a la TC, o a la PET/TC, así como el grado de impacto que la discrepancia supuso.

Datos de la evolución:

- Respuesta al tratamiento primario: se evaluó el estado del paciente, tras haber recibido completamente el tratamiento primario. Se catalogó de “respuesta completa” a aquellos pacientes que, tras ese tratamiento, se encontraban libres de enfermedad. Todos aquellos pacientes que presentaron evidencia de la

enfermedad al finalizar el tratamiento primario, o la desarrollaron en los 3 meses posteriores, se catalogaron como “respuesta parcial”.

- Progresión de la enfermedad: se evaluó si hubo avance de la enfermedad o no, realizando el seguimiento hasta marzo de 2020. En el caso de haberse producido, se categorizaron como “persistencia” aquellos casos con respuesta parcial; y “recidiva” aquellos que obtuvieron respuesta completa y desarrollaron nuevamente la enfermedad (como ya hemos explicado, a partir del 4o mes de haber finalizado el tratamiento primario).
- Estado actual: Se clasificaron como “vivo sin enfermedad”, “vivo con enfermedad”, “fallecidos por enfermedad”, o “fallecidos por causas ajenas a la enfermedad”.

4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Respecto al análisis descriptivo, las variables cualitativas se presentaron con su distribución de frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se resumieron en su media, mediana, desviación estándar, los percentiles 25 (P25=primer cuartil) y 75 (P75=tercer cuartil), y rango (mínimo y máximo).

En cuanto al análisis inferencial, se evaluó la asociación de dos variables cualitativas con la prueba Chi cuadrado de Pearson (χ^2) y, en el caso de que más de un 20% de los valores esperados fueran menores de 5, se utilizó como prueba alternativa la prueba exacta de Fisher (F), para tablas de 2x2, o la prueba de Razón de Verosimilitudes (RV) para el resto de casos.

En el caso de las variables cuantitativas, se comprobó la normalidad de las mismas, estudiando su distribución mediante el test estadístico de “Kolmogorov-Smirnov” (K-S) ($n \geq 30$) o Shapiro-Wilk (S-W) ($n < 30$), según el tamaño de muestra. Las distribuciones fueron “normales” y “no normales”, por lo que se utilizaron pruebas paramétricas (t de Student) y no paramétricas (U de Mann Whitney (M-W) y Kruskal Wallis(K-W)).

Para evaluar la asociación entre una variable cuantitativa y una variable cualitativa dicotómica (dos categorías) se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, o la t de Student (dependiendo de la distribución de la variable), mientras que se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis en el caso de que fuera una variable cualitativa con más de dos categorías.

Adicionalmente se realizó un análisis de supervivencia según el método de Kaplan-Meier. Para este análisis se tuvieron en cuenta dos categorías: la supervivencia global (SG), definida como el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la muerte por cualquier causa; y la supervivencia libre de enfermedad (SLE), calculada determinando el tiempo desde la fecha del diagnóstico inicial, hasta la confirmación de la recidiva tumoral o la fecha más reciente en la revisión clínica. Para evaluar diferencias entre curvas de supervivencia se calculó la significación del estadístico Log Rank.

Estas categorías se compararon respecto a las siguientes variables: sexo, consumo de tabaco, ingesta de alcohol, grado de diferenciación tumoral (diferenciado o indiferenciado), estadio tumoral (I, II, III, IVA, IVB y IVC) y modalidad de tratamiento recibida (cirugía u organopreservación).

Se analizó la concordancia que existió entre las pruebas de diagnóstico basadas en la imagen (TC y PET/TC) durante la estadificación tumoral, tanto en pacientes no tratados previamente, como en aquellos que habían recibido tratamiento antes de incluirlos en el estudio. Se comparó el estadio establecido a cada uno de los casos,

basándonos en la exploración clínica, en la TC y en la PET/TC, respecto al estadio determinado por el Comité de Tumores, observando así la concordancia obtenida mediante el test estadístico d de Somers (D). Además, se realizó un análisis de la correlación entre estos métodos diagnósticos de T (tumor primario), N (adenopatías patológicas) y M (metástasis a distancia) de manera individualizada, agrupando los tumores de todas las localizaciones.

Se estudió el impacto que tuvieron, en el tratamiento de los pacientes, estas variaciones, tanto en el diagnóstico inicial, como en la detección de recidivas tumorales, o respuestas parciales al tratamiento. Las modificaciones en el tratamiento en función de la prueba de diagnóstico basada en la imagen utilizada, se valoraron respecto a las siguientes variables: sexo, presencia de antecedentes oncológicos en la familia, consumo de tabaco, ingesta de alcohol, localización del tumor primario y tipo de TC realizada, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la asociación de ninguna de estas variables.

Los datos se analizaron utilizando IBM SPSS 19.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.). Alfa se estableció en 0,05; lo que equivale a un 95% de nivel de confianza y, por ello, tanto los valores de $p < 0,050$ fueron considerados como estadísticamente significativos.

5

RESULTADOS

5.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE PACIENTES ANALIZADOS

Se recogió información de un total de 102 pacientes, diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello en el Servicio de Otorrinolaringología de Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza, desde noviembre de 1990 hasta julio de 2017, a los que se les realizaron 2 pruebas de imagen (TC y PET/TC) en un período inferior a 30 días. Se analizaron los datos de su seguimiento en consultas externas hasta marzo de 2020.

5.1.1 Sexo

Se estudió la distribución de la muestra según el sexo, observándose que el 88,2% (n=90) fueron hombres y el 11,8% (n=12) fueron mujeres, obteniéndose una relación hombre:mujer de 7,5:1.

5.1.2 Antecedentes familiares

Al estudiar los antecedentes familiares de la muestra, se encontró que en el 72,5% (n=74) de los pacientes no había antecedentes familiares de cáncer, mientras que el 27,5% (n=28) sí referían antecedentes oncológicos de cualquier tipo en su familia. Al analizar estos datos de manera estratificada por sexo, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas (p=0,303) mediante el test exacto de Fisher.

5.1.3 Hábitos tóxicos: tabaco y alcohol

Se valoró a los pacientes en función de si fumaban en el momento del estudio (fumadores), habían fumado, pero no lo hacían al menos un año antes de comenzar nuestro estudio (exfumadores) o si nunca habían consumido tabaco (no fumadores). Más de la mitad de la muestra (53,9%) eran fumadores en el momento del estudio, un tercio de la muestra (34,3%) eran exfumadores y únicamente el 11,8% de los pacientes analizados no había consumido nunca tabaco (Tabla 11). Al estratificar el análisis por sexos se aprecia que el 89,1% de los pacientes fumadores y el 94,3% de los exfumadores eran de sexo masculino.

Al realizar el análisis de estos resultados por sexo, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres (p=0,068).

Tabla 11. Consumo de tabaco.

	Hombre	Mujer	Total
Fumador	54,4%	50,0%	53,9%
Exfumador	36,7%	16,7%	34,3%
No fumador	8,9%	33,3%	11,8%
Total	90	12	102

Significación estadística Razón de Verosimilitudes p=0,068

Al analizarse el consumo de alcohol, se clasificaron los pacientes en función de si bebían de manera habitual (bebedores), si habían bebido, pero hacía más de un año que no consumían alcohol (ex bebedores) y si nunca habían consumido alcohol de manera habitual (no bebedores). En este caso, el porcentaje de bebedores (48,0%) y

no bebedores (46,1%) fue similar de manera global, mientras que sólo el 5,9% fueron exbebedores, siendo todos ellos hombres (Tabla 12). Al realizar el análisis estratificado por sexos vemos que más de la mitad de los hombres eran consumidores habituales de alcohol, mientras que más del 90,0% de las mujeres no eran bebedoras.

Al analizar los datos del consumo de alcohol según el sexo, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$) mediante el test estadístico de Chi cuadrado.

Tabla 12. Consumo de alcohol.

	Hombre	Mujer	Total
Bebedor	53,3%	8,3%	48,0%
Exbebedor	6,7%	0,0%	5,9%
No bebedor	40,0%	91,7%	46,1%
Total	90	12	102

Significación estadística Chi cuadrado $p=0,003$

5.1.4 Edad

Mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov se estudió la distribución de la variable edad y se comprobó que presentaba una distribución normal, al estratificar esta variable por el sexo. Por lo tanto, el indicador de tendencia central a incluir es la media, y para analizar su dispersión se utilizó la desviación estándar de los datos.

La edad media en el momento del diagnóstico de CCC en nuestros pacientes fue de 61,35 años, con un rango que fue, desde los 30,85, a los 84,36 años (Tabla 13). Así pues, observamos que el 51,0% de la muestra se encontraba entre los 50 y 65 años, el 34,3% tenía una edad mayor de 65 años y el 14,7% era menor de 50 años (Tabla 14).

Al realizar el análisis por sexos, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la media de edad al diagnóstico ($p=0,922$), ni en las frecuencias de grupos de edad al categorizar esa variable ($p=0,980$).

Tabla 13. Edad (años) al diagnóstico estratificado por sexo.

Sexo	Mediana							
	n	Media	DS	P25	(P50)	P75	Mín.	Máx.
Hombre	90	61,39	10,55	54,01	62,05	69,48	30,85	84,36
Mujer	12	61,06	12,30	52,97	59,53	73,73	40,44	78,98
Total	102	61,35	10,70	53,84	60,82	69,73	30,85	84,36

Significación estadística t de Student $p=0,922$

Tabla 14. Diagnóstico por franjas de edad y sexo.

Edad	Hombres	Mujeres	Total
≤50	14,4%	16,7%	14,7%
50-65	51,1%	50,0%	51,0%
≥65	34,4%	33,3%	34,3%
Total	90	12	102

Significación estadística Razón de Verosimilitudes $p=0,980$.

5.1.5 Localización tumoral

Debido a que el término CCC comprende una extensa área anatómica, clasificamos la muestra en base al lugar de origen del tumor primario. Las localizaciones en las que la dividimos fueron: labio y cavidad oral, fosas nasales y senos paranasales, cavum, orofaringe, hipofaringe y laringe. A su vez, en la laringe, diferenciamos los tumores según se originaran en supraglotis, glotis o subglotis. En nuestra población, la localización más frecuente fue la supraglotis (42,2%), seguida de la orofaringe (19,6%) y el cavum (12,7%). Tanto en glotis, como en hipofaringe, la frecuencia fue del 9,8%. Los tumores localizados en cavidad oral y fosas y senos paranasales fueron los menos frecuentes, con un 2,9% cada uno. Cabe destacar que, en nuestra muestra, ninguno de los tumores se localizó en la subglotis (Tabla 15). Al realizar el análisis por sexos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,274$).

Tabla 15. Distribución por localizaciones.

	%Hombres	%Mujeres	%Total
Labio y cavidad oral	2,2%	8,3%	2,9%
FFNN y senos paranasales	2,2%	8,3%	2,9%
Cavum	13,3%	8,3%	12,7%
Orofaringe	18,9%	25,0%	19,6%
Hipofaringe	11,1%	0,0%	9,8%
Laringe-supraglotis	41,1%	50,0%	42,2%
Laringe-glotis	11,1%	0,0%	9,8%
Total	90	12	102

Significación estadística Razón de Verosimilitudes $p=0,274$

5.1.6 Estirpe histológica y grado de diferenciación

Realizamos el análisis de los casos, atendiendo a la estirpe histológica, y al grado de diferenciación tumoral. En nuestra muestra obtuvimos 9 tipos distintos de carcinomas, los cuales ordenamos según la siguiente clasificación, en función del grado de diferenciación, para facilitar su análisis estadístico:

Carcinomas bien diferenciados:

- Ca. Escamoso
- Ca. Escamoso no queratinizante
- Ca. Escamoso diferenciado

Carcinomas indiferenciados:

- Ca. Escamoso poco diferenciado
- Ca. Escamoso indiferenciado
- Ca. Indiferenciado (OMS tipo 3)

Carcinomas raros:

- Ca. Mucoepidermoide
- Ca. Adenoide quístico
- Ca. Neuroendocrino
- Ca. Escamoso basaloide

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma escamoso, con más del 95,0% de los casos analizados. El carcinoma indiferenciado (OMS tipo 3) de cavum se encontró en 7 casos (Tabla 16).

Tabla 16. Estirpe histológica.

	Hombre	Mujer	Total
Ca. Bien diferenciados	85,6%	91,7%	86,3%
Ca. indiferenciados	10,0%	0,0%	8,8%
Ca. raros	4,4%	8,3%	4,9%
Total	90	12	102

Significación estadística Razón de Verosimilitudes $p=0,276$

Asu vez estudiamos el grado de diferenciación celular en el momento del diagnóstico, dividiendo los tumores en diferenciados (G1 y G2, si bien en cavum los denominamos tipo 1 y tipo 2), y en indiferenciados (G3 y G4, si bien en cavum los denominamos tipo 3), siguiendo la nomenclatura propuesta por la Organización Mundial de la Salud, tal y como se especifica en el apartado de metodología. En 18 pacientes, no estaba recogido el grado de diferenciación. Observamos que la gran mayoría de los tumores fueron bien diferenciados, siendo el más frecuente G2 (Tabla 17).

Tabla 17. Grado de diferenciación.

	Hombre	Mujer	Total
Diferenciados	71,6%	90,0%	73,8%
Indiferenciados	28,4%	10,0%	26,2%
Total	62	22	84

Significación estadística Test exacto de Fisher $p=0,280$

5.2 DIAGNÓSTICO

5.2.1 Estadificación TNM en el momento del diagnóstico

En este apartado se estudió la estadificación tumoral inicial clínico-radiológica separando las distintas variables (T=tamaño tumoral, N=metástasis ganglionar, M=metástasis a distancia). Se han agrupado los tumores T1a y T1b como T1, y los tumores T4a y T4b como T4 para obtener resultados concluyentes.

Al analizar el tamaño tumoral, vemos que el más frecuente fue un T3, que se observó en más la de mitad de los pacientes (51,0%), mientras que los siguientes más frecuentes fueron T4 (21,6%) y T2 (19,6%) independientemente de la localización (Tabla 18). Al realizar el análisis por sexos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,477$).

Tabla 18. Tamaño tumoral al diagnóstico.

	Hombres	Mujeres	%Total
T1	8,9%	0,0%	7,8%
T2	18,9%	25,0%	19,6%
T3	50,0%	58,3%	51,0%
T4	22,2%	16,7%	21,6%
Total	90	12	102

Significación estadística Razón de Verosimilitudes $p=0,477$

Al estudiar la extensión ganglionar de la enfermedad en el momento del diagnóstico, hallamos que la situación más frecuente fue que los pacientes no tuviesen afectación ganglionar $N0=37,3\%$, casi con una frecuencia similar a un grado de afectación ganglionar $N2c=34,3\%$. El siguiente valor de N en frecuencia fue $N2b=16,7\%$ (Tabla 19). Al realizar el análisis por sexos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,352$).

Tabla 19. Afectación ganglionar al diagnóstico.

	Hombres	Mujeres	%Total
N0	38,9%	25,0%	37,3%
N1	11,1%	0,0%	9,8%
N2a	1,1%	0,0%	1,0%
N2b	16,7%	16,7%	16,7%
N2c	31,1%	58,3%	34,3%
N3	1,1%	0,0%	1,0%
Total	90	12	102

Significación estadística Razón de Verosimilitudes $p=0,352$

Cuando analizamos la presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, observamos que la mayoría de los pacientes no presentaron metástasis a distancia $M0=93,1\%$ (Tabla 20). Todos los casos con metástasis fueron de sexo masculino, sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas al realizar el análisis por sexos ($p>0,999$).

Tabla 20. Metástasis a distancia al diagnóstico.

	Hombres	Mujeres	%Total
M0	92,2%	100,0%	93,1%
M1	7,8%	0,0%	6,9%
Total	90	12	102

Significación estadística test estadístico de Fisher $p>0,999$

Nuestro estudio incluyó 102 pacientes, de los cuales 44 todavía no habían recibido ninguna terapia cuando se incluyeron en el estudio, mientras que los 58 restantes si habían recibido alguna forma de tratamiento. Algunos de esos 58 pacientes fueron presentados en el Comité de Tumores en más de una ocasión, puesto que fue necesario,

bien fuera por recidivas tumorales que requirieron tratamiento adicional y posterior reevaluación, o por controles dentro de la normalidad que generaron dudas o porque el tumor había progresado y se realizaron ambas pruebas de imagen para vigilar la evolución de la enfermedad. Es por ello, que, a pesar de contar con 102 pacientes, se contabilizaron 169 casos (44 no tratados y 125 tratados). A continuación, se exponen las características de todos los casos (Tabla 21,22,23):

Tabla 21. Tamaño tumoral.

	Hombres	Mujeres	%Total
T1	8,0%	0,0%	7,1%
T2	17,3%	21,1%	17,8%
T3	51,3%	63,2%	52,7%
T4	23,3%	15,8%	22,5%
Total	150	19	169

Significación estadística Razón de Verosimilitudes $p=0,274$

Tabla 22. Afectación ganglionar.

	Hombres	Mujeres	%Total
N0	34,0%	31,6%	33,7%
N1	12,0%	0,0%	10,7%
N2a	2,0%	0,0%	1,8%
N2b	20,0%	15,8%	19,5%
N2c	31,3%	52,6%	33,7%
N3	0,7%	0,0%	0,6%
Total	150	19	169

Significación estadística Razón de Verosimilitudes $p=0,191$

Tabla 23. Metástasis a distancia.

	Hombres	Mujeres	%Total
M0	92,7%	100,0%	93,5%
M1	7,3%	0,0%	6,5%
Total	150	19	169

Significación estadística test estadístico de Fisher $p=0,615$

5.2.2 Estadio tumoral en el momento del diagnóstico

Hemos analizado el estadio inicial de los pacientes de nuestra muestra (Tabla 24) en función del sistema de clasificación TNM de la AJCC (7ª edición). Más de la mitad de los pacientes estudiados (51,0%) fueron diagnosticados en estadio IVA. Los siguientes estadios más frecuentes fueron el III (26,5%) y el II (11,8%). El resto de estadios fueron menos. Esta frecuencia de estadios se mantuvo con escasas variaciones al realizar el análisis por sexo, aunque en el brazo de sexo femenino no observamos ninguna

paciente diagnosticada en estadios iniciales (0,0% en estadios I y II) ni en estadio IVC (0,0%). A pesar de ello, no existieron diferencias estadísticamente significativas al realizar la prueba Razón de Verosimilitudes ($p=0,178$).

Tabla 24. Estadio por sexo de todos los pacientes.

	%Hombres	%Mujeres	%Total
I	2,2%	0,0%	2,0%
II	13,3%	0,0%	11,8%
III	26,7%	25,0%	26,5%
IVA	48,9%	66,7%	51,0%
IVB	1,1%	8,3%	2,0%
IVC	7,8%	0,0%	6,9%
Total	90	12	102

Significación estadística Razón de Verosimilitudes $p=0,178$

Al estudiar el estadio inicial en función de la localización del tumor primario observamos: que los tumores detectados en estadio I se localizaron sólo en glotis (100,0%). Aquellos tumores diagnosticados en estadio II se encontraron principalmente en cavum (41,7%), seguidos de glotis (25,0%). Los tumores diagnosticados en estadio III, se localizaron tanto en supraglotis (33,3%) como en cavum (25,9%). Más de la mitad de los casos diagnosticados en estadio IVA se localizan en supraglotis (53,8%), seguidos de los localizados en orofaringe (28,8%). Respecto a aquellos tumores diagnosticados en estadio IVB, se encontraron únicamente en cavum (50,0%) y en orofaringe (50,0%), mientras que los diagnosticados en estadio IVC se asentaron mayoritariamente en la supraglotis (57,1%). Estas diferencias tuvieron significación estadística ($p<0,001$) y, por tanto, podemos asumir una asociación entre la localización tumoral y el estadio evolutivo de la lesión (Tabla 25).

Tabla 25. Localización tumoral según el estadio.

	I	II	III	IVA	IVB	IVC	Total
Labio y cavidad oral	0,0%	8,3%	0,0%	3,8%	0,0%	0,0%	2,9%
FFNN y senos paranasales	0,0%	8,3%	3,7%	0,0%	0,0%	0,0%	2,9%
Cavum	0,0%	41,7%	25,9%	0,0%	50,0%	14,3%	12,7%
Orofaringe	0,0%	0,0%	11,1%	28,8%	50,0%	28,6%	19,6%
Hipofaringe	0,0%	0,0%	11,1%	11,5%	0,0%	0,0%	9,8%
Laringe-supraglotis	0,0%	16,7%	33,3%	53,8%	0,0%	57,1%	42,2%
Laringe-glotis	100,0%	25,0%	14,8%	1,9%	0,0%	0,0%	9,8%
Total	2	12	27	52	2	7	102

Significación estadística Razón de Verosimilitudes $p<0,001$

Del mismo modo, hemos estudiado el estado inicial en cada uno de los casos de la muestra ($n=169$). Observamos que la muestra es bastante similar a la de los pacientes, siendo el estadio más frecuente el IVA (51,4%) (Tabla 26). Del mismo modo, se estudió si el sexo y el estadio tumoral en el momento del diagnóstico estaban relacionados,

obteniendo que no existió asociación estadísticamente significativa entre ambas variables ($p=0,016$).

Tabla 26. Estadio por sexos de todos los casos.

	%Hombres	%Mujeres	%Total
I	2,7%	0,0%	2,4%
II	13,3%	0,0%	11,8%
III	25,3%	31,6%	26,0%
IVA	50,7%	57,9%	51,5%
IVB	0,7%	10,5%	1,8%
IVC	7,3%	0,0%	6,5%
Total	150	19	169

Significación estadística Razón de Verosimilitudes $p=0,016$

5.2.3 Tipo de TC realizada

Hemos valorado el tipo de exploración realizada a nuestros pacientes. La mayoría de los estudios de TC fueron realizados únicamente a nivel cervical, representando el 71,6%. La TC para estudio de la región cervical y torácica en conjunto, se realizó en el 12,4% de las ocasiones, en un 9,5% se realizó una TC cervicofacial, y en un 6,5% se practicó una TC body. Cabe mencionar que todas estas exploraciones se realizaron mediante la administración del contraste excepto en 4 ocasiones, en las que las condiciones del paciente no lo permitieron (Tabla 27).

Tabla 27. Tipo de TC realizada.

	%Total
Cervical	71,6%
Cervicotorácico	12,4%
Cervicofacial	9,5%
Body	6,5%
Total	169

5.3 CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA ENTRE LOS DISTINTOS ESTUDIOS DE IMAGEN

Tras presentar el caso de cada paciente diagnosticado de CCC en el Comité de Tumores de nuestro hospital, con la exploración (realizada por el otorrinolaringólogo) y las pruebas diagnósticas (evaluados por radiólogos y especialistas en medicina nuclear, según sea TC o PET/TC respectivamente) se estableció un estadio TNM del tumor según la clasificación de la AJCC (50).

Se comparó el estadio de cada uno de los casos basándonos en la exploración clínica, la TC junto con la exploración clínica y en la PET/TC junto con la exploración clínica, con el estadio determinado por el Comité de Tumores, observando así la concordancia obtenida mediante el test estadístico d de Somers (D).

Además, se realizó un análisis de la correlación entre estos métodos diagnósticos de T (tumor primario), N (adenopatías patológicas) y M (metástasis a distancia) de manera individualizada, agrupando los tumores de todas las localizaciones.

Estos análisis se realizaron, en primer lugar, a pacientes no tratados previamente y posteriormente a pacientes que habían recibido tratamiento.

5.3.1 Pacientes no tratados

El número total de casos analizados sin haber recibido tratamiento previo a la realización de TC y PET/TC fue de 44. A continuación se detalla el conjunto de pacientes estudiados en este apartado (Tablas 28,29,30,31).

Tabla 28. Estadio en pacientes no tratados.

Estadio	%Total
I	2,2%
II	15,9%
III	27,3%
IVA	43,2%
IVB	0,0%
IVC	11,4%
Total	44

Tabla 29. Tamaño tumoral en pacientes no tratados.

	%Total
T1	9,1%
T2	29,5%
T3	50,0%
T4	11,4%
Total	44

Tabla 30. Afectación ganglionar en pacientes no tratados.

	%Total
N0	25,0%
N1	15,9%
N2a	2,3%
N2b	15,9%
N2c	40,9%
N3	0,0%
Total	44

Tabla 31. Metástasis a distancia en pacientes no tratados.

	%Total
M0	88,6%
M1	11,4%
Total	44

5.3.1.1 Estadificación mediante exploración clínica vs. estadificación del Comité de Tumores

Durante el análisis comparativo de la estadificación obtenida mediante la exploración clínica sin utilizar el método de imagen, respecto a la establecida por el Comité de Tumores, se determinó una asociación estadística significativa $p < 0,001$ y un coeficiente de correlación $D = 0,591$. Se obtuvo una infraestimación de la estadificación en 16 casos respecto al estadio asignado por el Comité de Tumores, siendo únicamente 1 paciente en el que se produjo una sobreestadificación (Tabla 32).

Al realizar el análisis TNM por separado, se pudo observar que la exploración clínica como único medio diagnóstico tiende a infraestadificar el tumor primario, no solo en estadios avanzados, con una correlación de $D = 0,723$ (Tabla 33), sino también en estadios iniciales. Respecto al análisis de las adenopatías cervicales, se observó el mismo patrón: en ningún caso la exploración clínica sobrevaloró las adenopatías patológicas, mientras que en 18 de los 44 casos infraestimó la N, sobre todo a partir de N2b ($D = 0,584$) (Tabla 34). En el caso de las metástasis a distancia, fue imposible detectarlas sin pruebas de imagen.

Tabla 32. Estadio mediante exploración clínica vs. estadio determinado por el Comité de Tumores.

ESTADIO MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA	ESTADIO COMITÉ DE TUMORES						
	I	II	III	IVA	IVB	IVC	TOTAL
I	1	1	0	0	0	0	2
II	0	5	2	2	0	0	9
III	0	1	10	6	0	3	20
IVA	0	0	0	11	0	2	13
IVB	0	0	0	0	0	0	0
IVC	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	1	7	12	19	0	5	44

d de Somers 0,591
 $p < 0,001$

Tabla 33. T mediante exploración clínica vs. T determinado por el Comité de Tumores.

T MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA	T COMITÉ DE TUMORES				
	T1	T2	T3	T4	TOTAL
T1	4	1	0	0	5
T2	0	11	3	1	15
T3	0	1	19	4	24
T4	0	0	0	0	0
TOTAL	4	13	22	5	44

d de Somers 0,723
 $p < 0,001$

Tabla 34. N mediante exploración clínica vs. N determinado por el Comité de Tumores.

	N COMITÉ DE TUMORES						
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	TOTAL
N0	11	1	1	2	3	0	18
N1	0	6	0	0	4	0	10
N2a	0	0	0	2	2	0	4
N2b	0	0	0	3	3	0	6
N2c	0	0	0	0	6	0	6
N3	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	11	7	1	7	18	0	44

d de Somers 0,584
p<0,001

5.3.1.2 Estadificación mediante exploración clínica y TC vs. estadificación del Comité de Tumores

Al examinar la correlación entre el estadio obtenido mediante la exploración clínica y la TC, respecto al determinado por el Comité de Tumores, se obtuvo una asociación estadísticamente significativa $p < 0,001$ y un coeficiente de correlación $D = 0,651$. En 2 de los 44 casos, la TC no consiguió visualizar claramente ni el tumor ni las adenopatías, calificando a los individuos como “sanos” cuando no lo eran, lo que supuso un 4,6% de los casos de nuestra serie. En nuestra muestra, al excluir la PET/TC de las pruebas diagnósticas se infraestimó el estadio en el 25,0% de las ocasiones y se sobreestimó el 4,6%. (Tabla 35).

Se realizó el análisis desglosado TNM utilizando la TC como único método diagnóstico de imagen, obteniendo una correlación de $D = 0,762$, a la hora de detectar el tumor primario. Cabe destacar que en 37 de 44 casos hubo concordancia entre los hallazgos obtenidos mediante TC y el valor de T establecido por el Comité de Tumores, no visualizándose el tumor primario en 5 ocasiones (Tabla 36). En cuanto al análisis de la N, pudimos observar que la TC tendió a infraestadificar dichas lesiones ($D = 0,772$) sobre todo en estadios avanzados (a partir de N2b, acaeciendo el mayor número de diagnósticos erróneos en los casos N2c) (Tabla 37). A la hora de estudiar las metástasis a distancia, observamos una concordancia de $D = 0,244$, aunque cabe mencionar que la TC no es una técnica de imagen en la que se haga un estudio corporal completo de rutina (Tabla 38).

Tabla 35. Estadio mediante exploración clínica y TC vs. estadio determinado por el Comité de Tumores.

	ESTADIO COMITÉ DE TUMORES						
	I	II	III	IVA	IVB	IVC	TOTAL
0	0	1	1	0	0	0	2
I	1	0	0	0	0	0	1
II	0	5	2	1	0	0	8
III	0	0	8	2	0	1	11
IVA	0	1	0	16	0	2	19
IVB	0	0	0	0	0	1	1
IVC	0	0	1	0	0	1	2
TOTAL	1	7	12	19	0	5	44
d de Somers 0,651 p<0,001							

Tabla 36. T mediante exploración clínica y TC vs. T determinado por el Comité de Tumores.

	T COMITÉ DE TUMORES				
	T1	T2	T3	T4	TOTAL
NO DETECTA	2	1	2	0	5
T1	2	0	0	0	2
T2	0	11	1	0	12
T3	0	0	19	0	19
T4	0	1	0	5	6
TOTAL	4	13	22	5	44
d de Somers 0,762 p<0,001					

Tabla 37. N mediante exploración clínica y TC vs. N determinado por el Comité de Tumores.

	T COMITÉ DE TUMORES				
	T1	T2	T3	T4	TOTAL
NO DETECTA	2	1	2	0	5
T1	2	0	0	0	2
T2	0	11	1	0	12
T3	0	0	19	0	19
T4	0	1	0	5	6
TOTAL	4	13	22	5	44
d de Somers 0,772 p<0,001					

Tabla 38. M mediante exploración clínica y TC vs. M determinado por el Comité de Tumores.

	M COMITÉ DE TUMORES		
	M0	M1	TOTAL
M0	38	4	42
M1	1	1	2
TOTAL	39	5	44
d de Somers 0,244 p=0,363			

5.3.1.3 Estadificación mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadificación del Comité de Tumores

Al estudiar la correlación obtenida entre la estadificación basada en la exploración clínica y la PET/TC, respecto de la estadificación realizada por el Comité de Tumores, obtuvimos una asociación estadísticamente significativa $p < 0,001$ y un coeficiente de correlación de $D = 0,910$. Al excluir la TC de las pruebas diagnósticas y apoyarnos en la PET/TC como única prueba de imagen, se obtuvo una sobreestimación de la estadificación en 3 casos de la serie, representando el 6,8%, mientras que en ningún caso se infraestimó la mencionada estadificación respecto de la que realizó el Comité de Tumores (Tabla 39).

Al realizar en este caso el análisis desglosado TNM, observamos que existió buena correlación a la hora de establecer el diagnóstico de la T ($D = 0,899$). La exploración clínica y la PET/TC en ningún caso infraestimó el tumor primario, sino que en 2 casos se produjo una sobreestadificación (Tabla 40). Respecto al análisis de la N, existió una correlación de $D = 0,931$, hallándose discrepancias únicamente en 3 casos (6,8%), siendo 2 por infradiagnóstico y 1 por sobreestadificación de las adenopatías cervicales patológicas (Tabla 41). Al valorar las metástasis a distancia solo hubo diferencias en un caso, en el que la PET/TC diagnosticó un falso positivo ($D = 0,898$) (Tabla 42).

Tabla 39. Estadio mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadio determinado por el Comité de Tumores.

ESTADIO MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y PET/TC	ESTADIO COMITÉ DE TUMORES						
	I	II	III	IVA	IVB	IVC	TOTAL
0	0	0	0	0	0	0	0
I	1	0	0	0	0	0	1
II	0	6	0	0	0	0	6
III	0	0	11	0	0	0	11
IVA	0	1	1	18	0	0	20
IVB	0	0	0	0	0	0	0
IVC	0	0	0	1	0	5	6
TOTAL	1	7	12	19	0	5	44
d de Somers 0,910 $p < 0,001$							

Tabla 40. T mediante exploración clínica y PET/TC vs. T determinado por el Comité de Tumores.

T MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y PET/TC	T COMITÉ DE TUMORES				
	T1	T2	T3	T4	TOTAL
NO DETECTA	0	0	0	0	0
T1	4	0	0	0	4
T2	0	12	0	0	12
T3	0	0	21	0	21
T4	0	1	1	5	7
TOTAL	4	13	22	5	44
d de Somers 0,899 $p < 0,001$					

Tabla 41. N mediante exploración clínica y PET/TC vs. N determinado por el Comité de Tumores.

	N COMITÉ DE TUMORES						
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	TOTAL
N0	10	0	1	0	0	0	11
N1	0	7	0	0	0	0	7
N2a	0	0	0	1	0	0	1
N2b	1	0	0	6	0	0	7
N2c	0	0	0	0	18	0	18
N3	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	11	7	1	7	18	0	44

d de Somers 0,931
p<0,001

Tabla 42. M mediante exploración clínica y PET/TC vs. M determinado por el Comité de Tumores.

	M COMITÉ DE TUMORES		
	M0	M1	TOTAL
M0	38	0	38
M1	1	5	6
TOTAL	39	5	44

d de Somers 0,898
p<0,001

5.3.1.4 Correlación en la estadificación mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadificación mediante exploración clínica y TC

Se estudió la correlación en la estadificación de los tumores no tratados, utilizando solo un método de imagen junto con la exploración clínica, para valorar la concordancia de ambas pruebas diagnósticas. Respecto a los estadios tumorales, se obtuvo una correlación de $D=0,680$, coincidiendo en un 68,2% de las ocasiones (Tabla 43).

Al analizar la estadificación del tumor primario (T) obtuvimos que ambos métodos de imagen, tanto TC como PET/TC, coincidieron en un 84,1% de las ocasiones, con una correlación de $D=0,830$ (Tabla 44). Respecto a la detección de adenopatías locorregionales concordaron en un 68,2% con una correlación de $D=0,768$ (Tabla 45) y en el caso de la detección de metástasis a distancia, coincidieron en un 86,4%, con una concordancia de $D=0,205$ (Tabla 46), no siendo estadísticamente significativa ($p=0,383$) en este último caso.

Tabla 43. Estadio mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadio mediante exploración clínica y TC.

		ESTADIO MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y TC							
		0	I	II	III	IVA	IVB	IVC	TOTAL
ESTADIO MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y PET/TC	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	I	0	1	0	0	0	0	0	1
	II	1	0	5	0	0	0	0	6
	III	1	0	2	7	0	0	1	11
	IVA	0	0	1	3	16	0	0	20
	IVB	0	0	0	0	0	0	0	0
	IVC	0	0	0	1	3	1	1	6
	TOTAL	2	1	8	11	19	1	2	44
d de Somers 0,680 p<0,001									

Tabla 44. T mediante exploración clínica y PET/TC vs. T mediante exploración clínica y TC.

		T MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y TC					
		NO DETECTA	T1	T2	T3	T4	TOTAL
T MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y PET/TC	NO DETECTA	0	0	0	0	0	0
	T1	2	2	0	0	0	4
	T2	1	0	11	0	0	12
	T3	2	0	1	18	0	21
	T4	0	0	0	1	6	7
	TOTAL	5	2	12	19	6	44
	d de Somers 0,830 p<0,001						

Tabla 45. N mediante exploración clínica y PET/TC vs. N mediante exploración clínica y TC.

		N MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y TC						
		N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	TOTAL
N MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y PET/TC	N0	11	0	0	0	0	0	11
	N1	4	3	0	0	0	0	7
	N2a	0	0	1	0	0	0	1
	N2b	2	0	0	4	1	0	7
	N2c	0	2	0	5	11	0	18
	N3	0	0	0	0	0	0	0
	TOTAL	17	5	1	9	12	10	44
d de Somers 0,768 p<0,001								

Tabla 46. M mediante exploración clínica y PET/TC vs. M mediante exploración clínica y TC.

		M MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y TC		
		M0	M1	TOTAL
M MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y PET/TC	M0	37	1	38
	M1	5	1	6
	TOTAL	42	2	44
		d de Somers 0,205 p=0,383		

5.3.2 Pacientes tratados

No hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre las variaciones en la estadificación derivadas del uso de uno o varios métodos diagnósticos basados en la imagen, y las siguientes variables: sexo ($p=0,599$), antecedentes familiares oncológicos ($p=0,783$) y hábitos tóxicos ($p=0,467$ y $p=0,905$); por lo que se estudió la muestra estratificándola en función de si habían recibido tratamientos previos o no. En la muestra hubo 125 casos que habían recibido alguna forma de tratamiento previo a la realización del estudio. A continuación, se detalla el conjunto de pacientes estudiados en este apartado (Tablas 47,48,49,50).

Tabla 47. Estadio en pacientes tratados.

Estadio	%Total
0	52,0%
I	0,8%
II	3,2%
III	6,4%
IVA	21,6%
IVB	0,0%
IVC	16,0%
Total	125

Tabla 48. Tamaño tumoral en pacientes tratados.

	%Total
T0	77,6%
T1	0,8%
T2	4,8%
T3	12,0%
T4	4,8%
Total	125

Tabla 49. Afectación ganglionar en pacientes tratados.

	%Total
N0	69,6%
N1	5,6%
N2a	5,6%
N2b	8,0%
N2c	11,2%
N3	0,0%
Total	125

Tabla 50. Metástasis a distancia en pacientes tratados.

	%Total
M0	84,0%
M1	16,0%
Total	125

5.3.2.1 Estadificación mediante exploración clínica vs. estadificación del Comité de Tumores

Hemos repetido el mismo procedimiento de análisis que en los apartados anteriores, una vez que los pacientes habían recibido tratamiento. En primer lugar, se estudió la correlación existente entre la exploración clínica, sin usar ningún método de imagen, y la estadificación TNM postratamiento determinado por el Comité de Tumores, utilizando ambas pruebas de imagen (PET/TC y TC). Cabe destacar que en 5 casos no estaba recogida la exploración clínica en la historia del paciente, por lo que se eliminaron de este análisis.

En nuestro estudio se observó una muy baja correlación entre la estadificación del Comité de Tumores y la exploración clínica, coincidiendo en el 59,2% de los casos, produciéndose una infraestimación en el 32,5% de los casos en nuestra muestra y una sobreestimación en el 8,3% de los casos analizados (Tabla 51). Vimos que existió una baja correlación ($D=0,378$) con tendencia a subestimar el estadio tumoral al realizar la estadificación de los tumores sin utilizar técnicas de imagen.

A la hora de evaluar el tumor primario observamos una correlación de $D=0,608$ que consideramos estadísticamente significativa, coincidiendo en el 82,5% de las ocasiones, mientras que se produjo una infraestadificación en el 12,5% y una sobreestadificación en el 13,3% de los casos (Tabla 52).

Cuando realizamos el análisis de los ganglios locorregionales afectados, la correlación disminuyó a $D=0,427$, coincidiendo en el 78,3% de las ocasiones, produciéndose una infraestimación en el 18,3% de la muestra, y una sobreestimación únicamente en 3 casos (Tabla 53). En el caso de las metástasis a distancia, es imposible detectarlas sin pruebas de imagen, por lo que su análisis es poco relevante.

Tabla 51. Estadio mediante exploración clínica vs. estadio determinado por el Comité de Tumores.

ESTADIO MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA	ESTADIO COMITÉ DE TUMORES							
	0	I	II	III	IVA	IVB	IVC	TOTAL
0	55	0	1	3	8	0	11	78
I	2	1	0	0	0	0	1	4
II	3	0	2	2	0	0	0	7
III	3	0	1	3	6	0	2	15
IVA	0	0	0	0	9	0	5	14
IVB	0	0	0	0	1	0	0	1
IVC	0	0	0	0	0	0	1	1
TOTAL	63	1	4	8	24	0	20	120
d de Somers 0,378 p<0,001								

Tabla 52. T mediante exploración clínica vs. T determinado por el Comité de Tumores.

T MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA	T COMITÉ DE TUMORES						TOTAL
	NO HAY TUMOR	T1	T2	T3	T4		
NO HAY TUMOR	88	0	3	4	2	97	
T1	2	1	0	1	1	5	
T2	3	0	2	2	0	7	
T3	1	0	0	7	2	10	
T4	0	0	0	0	1	1	
TOTAL	94	1	5	14	6	120	
d de Somers 0,608 p<0,001							

Tabla 53. N mediante exploración clínica vs. N determinado por el Comité de Tumores.

N MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA	N COMITÉ DE TUMORES						TOTAL
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	
N0	83	4	1	5	5	0	98
N1	2	3	1	1	1	0	8
N2a	0	0	4	1	3	0	8
N2b	0	0	0	3	1	0	4
N2c	0	0	0	0	1	0	1
N3	0	0	1	0	0	0	1
TOTAL	85	7	7	10	11	0	120
d de Somers 0,427 p<0,001							

5.3.2.2 Estadificación mediante exploración clínica y TC vs. estadificación del Comité de Tumores

Al examinar la correlación entre el estadio obtenido mediante la exploración clínica y la TC, respecto al determinado por el Comité de Tumores, obtuvimos una asociación de $D=0,530$. Existió coincidencia en el 62,4% de los casos analizados, con una

sobreestimación en el 20,9% y una infraestimación en el 15,8% de la muestra (Tabla 54).

Respecto a la concordancia a la hora de determinar la extensión y tamaño del tumor primario, apreciamos una correlación de $D=0,430$. Al utilizar la TC como único método de diagnóstico por imagen se obtuvo una coincidencia en el 73,6% de los casos, una sobreestadificación en el 20,0% y una infraestadificación en el 6,4% de los pacientes analizados (Tabla 55).

Cuando estudiamos la afectación ganglionar locorregional, apreciamos una correlación de $D=0,629$, coincidiendo la valoración mediante TC con la realizada por el Comité de Tumores en el 79,2% de las ocasiones, con una infraestimación del 12,8% y una sobreestimación del 8,0% (Tabla 56).

Respecto a la detección de metástasis a distancia, se obtuvo una concordancia de $D=0,657$, con una coincidencia del 92,0%, una infraestadificación del 7,2% y una sobreestadificación del 0,8% (Tabla 57).

Tabla 54. Estadio mediante exploración clínica y TC vs. estadio determinado por el Comité de Tumores.

ESTADIO MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y TC	ESTADIO COMITÉ DE TUMORES							
	0	I	II	III	IVA	IVB	IVC	TOTAL
0	39	0	1	1	4	0	3	48
I	1	1	0	0	0	0	0	2
II	8	0	3	0	2	0	1	14
III	9	0	0	7	4	0	1	21
IVA	7	0	0	0	17	0	4	28
IVB	0	0	0	0	0	0	0	0
IVC	1	0	0	0	0	0	11	12
TOTAL	65	1	4	8	27	0	20	125
d de Somers 0,530 p<0,001								

Tabla 55. T mediante exploración clínica y TC vs. T determinado por el Comité de Tumores.

T MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y TC	T COMITÉ DE TUMORES					
	NO HAY TUMOR	T1	T2	T3	T4	TOTAL
NO HAY TUMOR	72	0	3	2	2	79
T1	2	1	0	0	0	3
T2	9	0	3	0	0	12
T3	10	0	0	13	1	24
T4	4	0	0	0	3	7
TOTAL	97	1	6	15	6	125
d de Somers 0,430 p<0,001						

Tabla 56. N mediante exploración clínica y TC vs. N determinado por el Comité de Tumores.

	N COMITÉ DE TUMORES						
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	TOTAL
N0	79	2	3	3	3	0	90
N1	5	5	1	0	1	0	12
N2a	0	0	2	1	1	0	4
N2b	1	0	1	5	1	0	8
N2c	2	0	0	1	8	0	11
N3	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	87	7	7	10	14	0	125

d de Somers 0,629
p<0,001

Tabla 57. M mediante exploración clínica y TC vs. M determinado por el Comité de Tumores.

	M COMITÉ DE TUMORES		
	M0	M1	TOTAL
M0	104	9	113
M1	1	11	12
TOTAL	105	20	125

d de Somers 0,657
p<0,001

5.3.2.3 Estadificación mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadificación del Comité de Tumores

Hemos estudiado la correlación que existe entre la estadificación obtenida mediante el uso de la PET/TC y la exploración clínica respecto a la establecida por el Comité de Tumores. A la hora del análisis de los estadios tumorales, obtuvimos una concordancia de $D=0,928$ (Tabla 58). Observamos que hubo coincidencia en el 93,6% de los casos analizados, con una infraestimación en el 3,2% y una sobreestimación en el mismo porcentaje (3,2%).

Cuando comparamos el tumor primario, la concordancia fue de $D=0,890$, que consideramos estadísticamente significativa, con una coincidencia en el 96,0% de los casos, una infraestadificación en el 2,4% y una sobreestimación en el 1,6% (Tabla 59). A la hora del estudio de las adenopatías cervicales metastásicas, observamos una correlación de $D=0,971$, con coincidencia en el 98,4% de los casos, valorando, únicamente, una infraestimación en 1 caso y una sobreestimación en otro (Tabla 60).

La correlación observada a la hora de la detección de las metástasis a distancia fue de $D=0,913$, con coincidencia entre la PET/TC y el Comité de Tumores en el 96,8% de los casos, existiendo errores en 3 casos, 2 por sobreestadificación y en 1 por infraestadificación (Tabla 61).

Tabla 58. Estadio mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadio determinado por el Comité de Tumores.

ESTADIO MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y PET/TC	ESTADIO COMITÉ DE TUMORES							
	0	I	II	III	IVA	IVB	IVC	TOTAL
0	63	0	1	0	2	0	0	66
I	1	1	0	0	0	0	0	2
II	0	0	3	0	0	0	0	3
III	1	0	0	7	0	0	0	8
IVA	0	0	0	0	24	0	1	25
IVB	0	0	0	0	0	0	0	0
IVC	0	0	0	1	1	0	19	21
TOTAL	65	1	4	8	27	0	20	125
d de Somers 0,928 p<0,001								

Tabla 59. T mediante exploración clínica y PET/TC vs. T determinado por el Comité de Tumores.

T MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y PET/TC	T COMITÉ DE TUMORES						TOTAL
	NO HAY TUMOR	T1	T2	T3	T4		
NO HAY TUMOR	95	0	2	0	1	98	
T1	1	1	0	0	0	2	
T2	0	0	4	0	0	4	
T3	1	0	0	15	0	16	
T4	0	0	0	0	5	5	
TOTAL	97	1	6	15	6	125	
d de Somers 0,890 p<0,001							

Tabla 60. N mediante exploración clínica y PET/TC vs. N determinado por el Comité de Tumores.

N MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y PET/TC	N COMITÉ DE TUMORES						TOTAL
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	
N0	87	0	0	0	1	0	88
N1	0	7	0	0	0	0	7
N2a	0	0	7	0	0	0	7
N2b	0	0	0	9	0	0	9
N2c	0	0	0	1	13	0	14
N3	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	87	7	7	10	14	0	125
d de Somers 0,971 p<0,001							

Tabla 61. M mediante exploración clínica y PET/TC vs. M determinado por el Comité de Tumores.

M MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y PET/TC	M COMITÉ DE TUMORES		
	M0	M1	TOTAL
M0	103	1	104
M1	2	19	21
TOTAL	105	20	125
d de Somers 0,913 p<0,001			

5.3.2.4 Correlación en la estadificación mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadificación mediante exploración clínica y TC

En nuestro estudio hemos analizado la correlación en la estadificación utilizando ambas pruebas de imagen por separado, es decir comparando los datos obtenidos únicamente mediante PET/TC y mediante TC. A la hora de establecer el estadio tumoral, se obtuvo una correlación de $D=0,470$, con una coincidencia en el 56,0% de los casos analizados (Tabla 62).

Respecto al análisis del tumor primario, la correlación obtenida fue de $D=0,341$, con una coincidencia en el 69,6% (Tabla 63). A la hora de analizar las adenopatías se observó una concordancia de $D=0,607$, coincidiendo ambos métodos diagnósticos en el 79,2% de las ocasiones (Tabla 64). En el caso de las metástasis a distancia, se obtuvo una concordancia de $D=0,563$, con una coincidencia en el 88,8% de los casos analizados (Tabla 65).

Tabla 62. Estadio mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadio mediante exploración clínica y TC.

		ESTADIO MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y TC							TOTAL
		0	I	II	III	IVA	IVB	IVC	
ESTADIO MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y PET/TC	0	37	1	9	9	9	0	1	66
	I	1	1	0	0	0	0	0	2
	II	1	0	2	0	0	0	0	3
	III	2	0	0	6	0	0	0	8
	IVA	4	0	2	4	14	0	1	25
	IVB	0	0	0	0	0	0	0	0
	IVC	3	0	1	2	5	0	10	21
	TOTAL	48	2	14	21	28	0	12	125
d de Somers 0,470 p<0,001									

Tabla 63. T mediante exploración clínica y PET/TC vs. T mediante exploración clínica y TC.

		T MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y TC					TOTAL
		NO HAY TUMOR	T1	T2	T3	T4	
T MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y PET/TC	NO HAY TUMOR	70	2	11	10	5	98
	T1	1	1	0	0	0	2
	T2	3	0	1	0	0	4
	T3	3	0	0	13	0	16
	T4	2	0	0	1	2	5
	TOTAL	79	3	12	24	7	125
d de Somers 0,341 p<0,001							

Tabla 64. N mediante exploración clínica y PET/TC vs. N mediante exploración clínica y TC.

	N MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y TC						
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	TOTAL
N0	79	5	1	1	2	0	88
N1	2	5	0	0	0	0	7
N2a	3	1	2	1	0	0	7
N2b	2	0	1	5	1	0	9
N2c	4	1	0	1	8	0	14
N3	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	90	12	4	8	11	0	125

d de Somers 0,607
p<0,001

Tabla 65. M mediante exploración clínica y PET/TC vs. M mediante exploración clínica y TC.

	M MEDIANTE EXPLORACIÓN CLÍNICA Y TC		
	M0	M1	TOTAL
M0	101	2	103
M1	11	10	21
TOTAL	112	12	124

d de Somers 0,563
p<0,001

5.4. TRATAMIENTO

5.4.1 Modalidad de tratamiento de la enfermedad locorregional

Hemos analizado el tipo de tratamiento al que se sometieron los pacientes de nuestra muestra para hacer frente al tumor primario. Cabe mencionar que uno de los pacientes de nuestra muestra rechazó cualquier tipo de terapia, por lo que se excluyó del estudio para este análisis (n=101).

Al estudiar los resultados, encontramos que la gran mayoría de nuestros pacientes recibieron tratamiento con quimiorradioterapia (75,2%): la mitad de esos pacientes fueron tratados con un esquema de quimioterapia de inducción previa al tratamiento definitivo. El 7,9% de los pacientes recibió solo tratamiento quirúrgico, mientras que el 10,9% fue sometido a tratamiento quirúrgico asociado a otra modalidad de terapia, bien fuera quimiorradioterapia concomitante, o radioterapia (Cx+QRC o RT). El 4,0% de la muestra fue tratado con radioterapia radical, mientras que el 2,0% de nuestros pacientes recibieron quimioterapia de manera aislada. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al estratificar el análisis por sexos (p=0,387) (Tabla 66).

Tabla 66. Tipo de tratamiento recibido.

	%Hombres	%Mujeres	Total
CX	9,0%	0,0%	7,9%
CX+RT	5,6%	8,3%	5,9%
CX+QRC	3,4%	16,7%	5,0%
QT	2,2%	0,0%	2,0%
RT	4,5%	0,0%	4,0%
QRC	37,1%	41,7%	37,6%
QTi+QRC	38,2%	33,3%	37,6%
Total	89	12	101

Significación estadística Razón de Verosimilitudes $p=0,387$

En la Tabla 67 se presenta la distribución de los pacientes según la modalidad de tratamiento recibido para tratar el tumor primario. Como se observa, en la gran mayoría de nuestros pacientes, incluso aquellos que presentaban un tumor resecable, se optó, de acuerdo con el asesoramiento del Comité de Tumores, y contando con la voluntad del paciente, por un tratamiento organopreservador (83,2%), mientras que sólo una pequeña parte fueron tratados mediante cirugía (16,8%). Como ya hemos mencionado anteriormente, se excluyó a un paciente que rechazó ser tratado ($n=101$). Al realizar el análisis por sexos, vemos que no existían diferencias estadísticamente significativas: Test exacto de Fisher $p>0,999$.

Tabla 67. Modalidad de tratamiento recibido.

	%Hombres	%Mujeres	%Total
Organopreservación	83,1%	83,3%	83,2%
Quirúrgico	16,9%	16,7%	16,8%
Total	89	12	101

Significación estadística Test exacto de Fisher $p>0,999$

Al estudiar la intención de nuestro tratamiento, vemos que prácticamente la totalidad de nuestros pacientes fueron tratados con intención curativa (98,0%), mientras que una pequeña parte de ellos fueron tratados con intención paliativa (2,0%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas, al estratificar los resultados por sexo, utilizando el test exacto de Fisher ($p>0,999$) (Tabla 68).

Tabla 68. Intención de tratamiento.

	%Hombres	%Mujeres	%Total
Curativa	97,8%	100,0%	98,0%
Paliativa	2,2%	0,0%	2,0%
Total	89	12	101

Significación estadística Test exacto de Fisher $p>0,999$

5.4.2 Respuesta al tratamiento primario

Al analizar la respuesta al tratamiento primario, observamos que el 82,2% de los pacientes respondieron completamente al tratamiento inicial, mientras que el 17,8% obtuvieron una respuesta parcial (Tabla 69). Al analizar la muestra por sexos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en este aspecto ($p=0,688$).

Tabla 69. Respuesta al tratamiento primario.

	%Hombres	%Mujeres	%Total
Respuesta completa	80,9%	91,7%	82,2%
Respuesta parcial	19,1%	8,3%	17,8%
Total	89	12	101

Significación estadística Test exacto de Fisher $p=0,688$

A su vez se estudió la respuesta al tratamiento primario en función del estadio tumoral en el momento del diagnóstico, encontrándose en, este caso, diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$). Podemos observar que el tratamiento primario fue efectivo en la totalidad de los pacientes en estadios I y II, en el 96,3% de pacientes en estadio III y en el 80,8% de los pacientes en estadio IVA. Por el contrario, en 85,7% de los pacientes en estadio IVC y en el 50% en estadio IVB no se obtuvo respuesta completa, por lo que fue necesario otro tipo de tratamiento adicional (Tabla 70).

Tabla 70. Respuesta al tratamiento primario según estadios.

Estadio	I	II	III	IVA	IVB	IVC	TOTAL
Respuesta completa	100,0%	100,0%	96,3%	80,8%	50,0%	14,3%	82,2%
Respuesta parcial	0,0%	0,0%	3,7%	19,2%	50,0%	85,7%	17,8%
Total	2	11	27	52	2	7	101

Significación estadística Razón de Verosimilitudes $p<0,001$

Cuando analizamos la respuesta al tratamiento primario en función de la localización inicial del tumor, observamos altas tasas de remisión completa en glotis, fosas nasales y senos paranasales, y cavum. Por el contrario, las tasas de remisión parcial más elevadas las encontramos en los tumores de hipofaringe (40,0%), en labio y cavidad oral (33,3%) y en orofaringe (25,0%) aunque no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,141$) (Tabla 71).

Tabla 71. Respuesta al tratamiento primario según localización.

Localización	Labio y cavidad oral	FFNN y senos paranasales	Cavum	Orofaringe	Hipofaringe	Laringe-supraglotis	Laringe-glottis	Total
Respuesta completa	66,7%	100,0%	92,3%	75,0%	60,0%	83,7%	100,0%	82,2%
Respuesta parcial	33,3%	0,0%	7,7%	25,0%	40,0%	16,3%	0,0%	17,8%
Total	3	3	13	20	10	43	9	101

Significación estadística Razón de Verosimilitudes $p=0,141$

Al estudiar la progresión de la enfermedad (Tabla 72) valoramos que el 62,4% de la muestra analizada sufrió una recidiva o una progresión de su enfermedad, mientras que el 37,6% de nuestros pacientes no sufrieron ninguna progresión o persistencia tumoral. El 67,4% de los hombres presentaron una recidiva de su proceso, mientras que únicamente la sufrieron el 25,0% de las mujeres. Al realizar el análisis estratificado por sexos se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,004$).

Tabla 72. Progresión de la enfermedad.

	%Hombres	%Mujeres	%Total
Progresión	67,4%	25,0%	62,4%
No progresión	32,6%	75,0%	37,6%
Total	89	12	101

Significación estadística Chi cuadrado $p=0,004$

A su vez hemos analizamos la progresión estratificada en función del estadio tumoral (Tabla 73) y la localización de la neoplasia (Tabla 74). En el análisis de nuestra muestra, todos los pacientes en estadios I y IVC recidivaron. En los estadios II, III y IVB, un 45,4%, un 44,4% y un 50,0% respectivamente no sufrieron progresión de su enfermedad. En los pacientes que se encontraban en estadio IVA encontramos un 61,5% de recidivas. Al realizar el análisis estratificado por estadios no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,093$) (Tabla 73).

Tabla 73. Progresión de la enfermedad según estadios.

Estadio	I	II	III	IVA	IVB	IVC	TOTAL
Progresión	100,0%	54,5%	55,6%	61,5%	50,0%	100,0%	62,4%
No progresión	0,0%	45,5%	44,4%	38,5%	50,0%	0,0%	37,6%
Total	2	11	27	52	2	7	101

Significación estadística Razón de Verosimilitudes $p=0,093$

Al estudiar la progresión de la enfermedad según la localización del tumor primario, observamos que, en nuestra muestra, aquellas neoformaciones originados en la glotis tenían la tasa más alta de recidiva (88,9%), seguidos de aquellas originadas en hipofaringe (70,0%), labio y cavidad oral (66,7%), orofaringe (65,0%) y supraglotis (62,8%). Por el contrario, aquellas localizaciones en las que menos recidivaron los tumores fueron las fosas nasales y los senos paranasales (33,3%) y el cavum (38,5%). Al realizar el análisis estratificado por localización, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,266$) (Tabla 74).

Tabla 74. Respuesta al tratamiento primario según localización.

Localización	Labio y cavidad oral	FFNN y senos paranasales	Cavum	Orofaringe	Hipofaringe	Laringe-supraglotis	Laringe-glotis	Total
Progresión	66,7%	33,3%	38,5%	65,0%	70,0%	62,8%	88,9%	62,4%
No progresión	33,3%	66,7%	61,5%	35,0%	30,0%	37,2%	11,1%	37,6%
Total	3	3	13	20	10	43	9	101

Significación estadística Razón de Verosimilitudes $p=0,266$

También se estudió si se produjo una progresión de la enfermedad o no, en función de la modalidad de tratamiento que recibieron los pacientes (Tabla 75). Del análisis del mencionado estudio se extrajo que el 76,5% de los pacientes tratados con cirugía y el 59,5% de los tratados mediante protocolo de organopreservación sufrieron progresión de su enfermedad. Sin embargo, al realizar el análisis por modalidad de tratamiento, se observó que no existieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,188$).

Tabla 75. Progresión de la enfermedad según el tratamiento recibido.

	Cirugía	Organopreservación	%Total
Progresión	76,5%	59,5%	62,4%
No progresión	23,5%	40,5%	37,6%
Total	17	84	101

Significación estadística Chi cuadrado $p=0,188$

Si analizamos la progresión de la enfermedad estratificada según sexo y tipo de tratamiento (quirúrgico vs. organopreservación), se observó que, en el caso de los hombres, no existieron diferencias estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher $p=0,765$), mientras que, en el caso de las mujeres, sí que se apreciaron (Test exacto de Fisher $p=0,045$); ya que, de las 10 pacientes en las que se optó por tratamiento organopreservador, solo se produjo recidiva del proceso tumoral en 1 caso. No obstante, hay que tener en cuenta que este resultado pudo deberse al tamaño muestral, pequeño para este sexo.

Se analizó el tipo de progresión que sufrieron los pacientes de nuestro estudio, siendo lo más frecuente la recidiva local (12,9%) seguida de la recidiva a distancia (11,9%) y de la recidiva ganglionar (9,9%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar el análisis estratificado por sexos ($p=0,399$) (Tabla 76).

Tabla 76. Tipo de recidiva.

	%Hombres	%Mujeres	%Total
No recidiva	32,6%	75,0%	37,6%
Persistencia local	2,2%	0,0%	2,0%
Persistencia ganglionar	5,6%	0,0%	5,0%
Persistencia a distancia	4,5%	0,0%	4,0%
Persistencia local + ganglionar	4,5%	8,3%	5,0%
Persistencia local + a distancia	1,1%	0,0%	1,0%
Persistencia ganglionar + a distancia	1,1%	0,0%	1,0%
Recidiva local	14,6%	0,0%	12,9%
Recidiva ganglionar	10,1%	8,3%	9,9%
Recidiva a distancia	12,4%	8,3%	11,9%
Recidiva local + ganglionar	5,6%	0,0%	5,0%
Recidiva local + a distancia	3,4%	0,0%	3,0%
Recidiva local + ganglionar + a distancia	1,1%	0,0%	1,0%
Total	89	12	101

Significación estadística Razón de Verosimilitudes $p=0,399$

5.5. SUPERVIVENCIA

5.5.1 Estado actual de la muestra

En el momento de finalizar el estudio, 53 pacientes permanecían vivos (52,0%), de los cuales 43 permanecían vivos, sin enfermedad (42,2%) y 10 se encontraban vivos, pero con enfermedad (9,8%). Por otro lado, 49 pacientes habían fallecido (48,0%), estando la causa de la muerte relacionada con el cáncer de cabeza y cuello en 44 pacientes (43,1%), mientras que 5 de ellos fallecieron por otras causas (4,9%).

Realizamos el análisis estratificado, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos ($p=0,013$), pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con cirugía y aquellos otros tratados mediante protocolo de preservación de órgano ($p=0,989$). Sin embargo, al realizar el análisis por estadios tumorales, se observó que en el momento del estudio existía un 72,7% de pacientes diagnosticados en estadio II, vivos sin enfermedad, un 50,0% de los detectados en estadio I, un 42,3% de los diagnosticados en estadio IVA y un 40,7% de los diagnosticados en estadio III; al analizar estos datos se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$).

5.5.2 Tiempo hasta la recidiva

Estudiamos el tiempo que transcurrió entre el final del tratamiento primario y la recaída de la enfermedad. Para ello analizamos únicamente aquellos pacientes en los cuales la enfermedad recidivó ($n=45$), excluyendo aquellos pacientes con respuesta parcial. Observamos, en nuestro estudio, que el tiempo medio entre que finalizó el tratamiento primario y se detectó una recidiva tumoral fue de 15,33 meses (Tabla 77).

Tabla 77. Tiempo (meses) hasta recidiva.

	n	Media	DS	P25	Mediana			Mín.	Máx.
					(P50)	P75			
Total	45	26,23	26,59	7,73	15,33	32,66	3,1	101,90	

5.5.3 Supervivencia libre de enfermedad

Hemos analizado el tiempo que transcurrió desde que los pacientes finalizaron el tratamiento primario, hasta que recidivaron, fallecieron o hasta la fecha en la que finalizó el estudio, en caso de no tener patologías asociadas. Por ello se excluyeron 19 pacientes, 18 de los cuales no presentaron respuesta completa al tratamiento primario y 1 paciente que rechazó ser tratado. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) media fue de 43,05 meses, con una mediana de 34,46 meses (Figura 9).

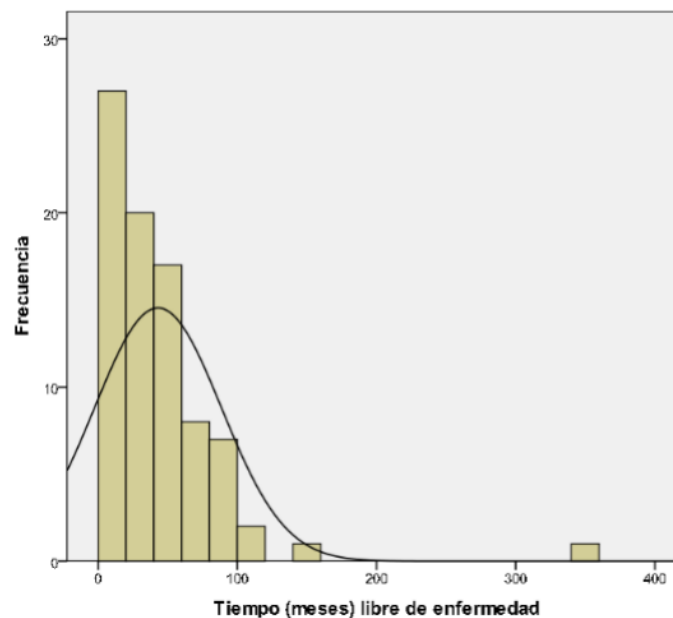


Figura 9. Supervivencia libre de enfermedad.

Al estratificar la supervivencia libre de enfermedad por sexo, observamos que fue mayor en el sexo femenino (mediana=48,86 meses) con respecto al sexo masculino (mediana=31,55 meses), sin embargo, estas diferencias resultaron no ser estadísticamente significativas al utilizar el test no paramétrico U de Mann-Whitney ($p=0,193$) (Tabla 78).

Tabla 78. Tiempo (meses) libre de enfermedad en función del sexo.

	n	Media	DS	P25	Mediana			Mín.	Máx.
					(P50)	P75			
Hombres	72	41,97	47,52	11,61	31,55	54,74	3,1	351,83	
Mujeres	11	50,11	29,95	28,53	48,86	73,63	8,63	104,5	
Total	83	43,05	45,53	12,46	34,46	56,50	3,1	351,83	

Significación estadística U de Mann-Whitney $p=0,193$

En la curva de supervivencia (Figura 10) observamos que, en los primeros meses, la SLE es similar en ambos grupos, sin embargo, a medida que progresó el estudio, observamos una mayor supervivencia en el grupo femenino, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Log Rank $p=0,037$).

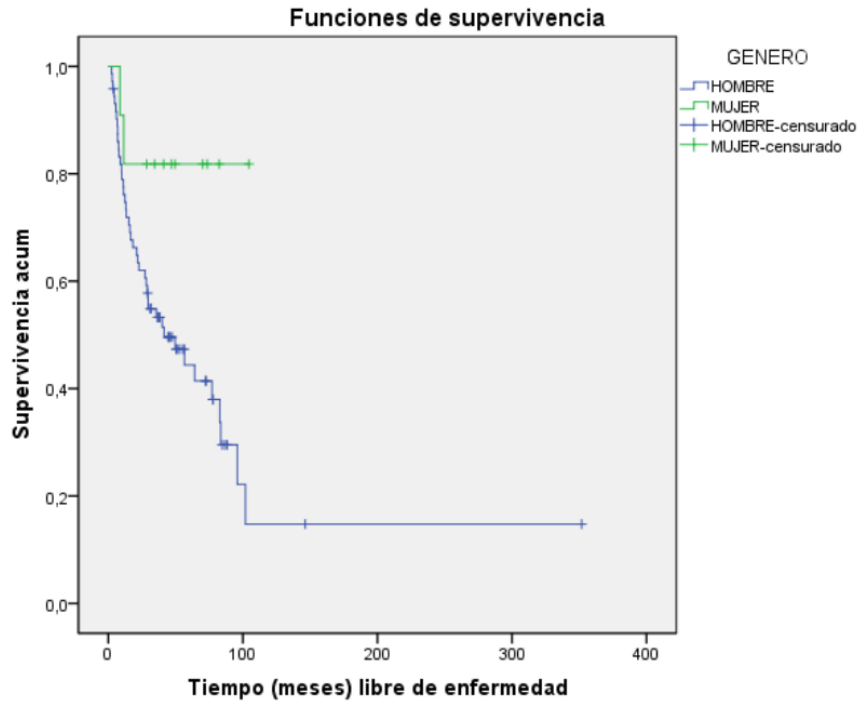


Figura 10. Curva de supervivencia. Tiempo (meses) libre de enfermedad según género.

También hemos estratificamos la SLE en función del consumo de tóxicos. En el caso del hábito tabáquico, diferenciando si eran fumadores activos, lo habían sido, pero en el momento del estudio no lo eran, o si nunca habían consumido esta sustancia. En este caso, aquellos que nunca habían fumado obtuvieron una SLE media de 62,26 meses, los fumadores, de 37,13 meses y los exfumadores, de 29,60 meses (Tabla 79). Estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas ($p=0,241$). Las curvas de supervivencia (Figura 11) fueron similares para los tres supuestos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas (Log Rank $p=0,721$).

Tabla 79. Tiempo (meses) libre de enfermedad en función del consumo de tabaco.

	n	Media	DS	Mediana			Mín.	Máx.
				P25	(P50)	P75		
No fumador	10	59,14	45,43	10,45	62,26	85,79	4,26	146,33
Fumador	47	45,55	53,31	15,33	37,13	55,36	2,46	351,83
Exfumador	26	32,34	24,31	10,90	29,60	50,41	3,73	84,63

Significación estadística Kruskal Wallis $p=0,241$

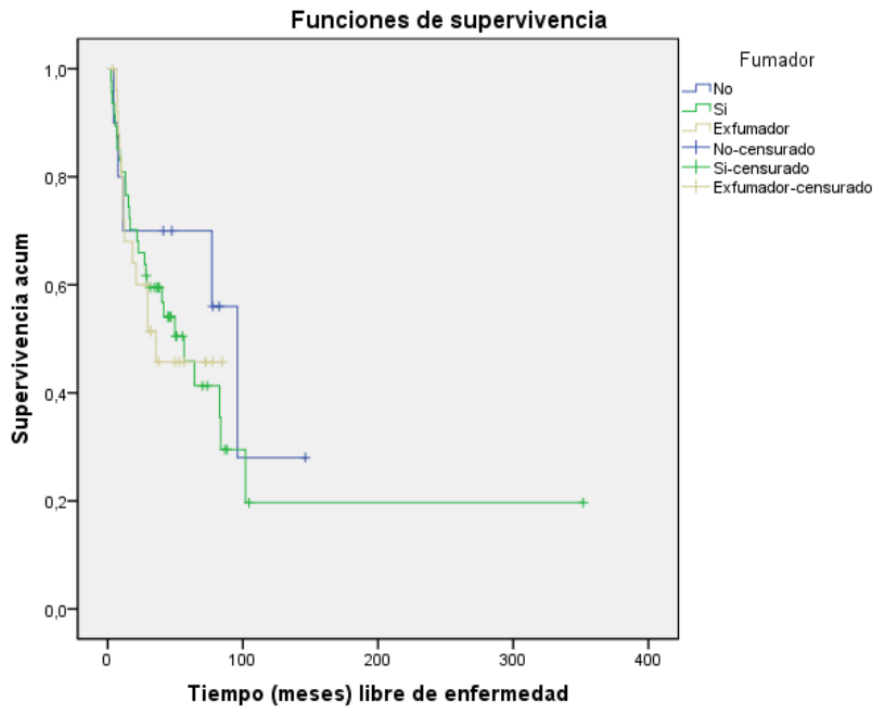


Figura 11. Curva de supervivencia. Tiempo (meses) libre de enfermedad según el hábito tabáquico.

Respecto al consumo de alcohol, también diferenciamos entre las categorías de si era bebedor, si lo había sido con anterioridad, o si nunca había consumido alcohol. La SLE media de los pacientes no bebedores fue de 41,13 meses, en los bebedores de 28,61 meses, y en los exbebedores de 25,41 meses (Tabla 80), mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,032$). Observamos, en la gráfica (Figura 12) que, en los primeros años, se produjo una mayor SLE en el grupo de no bebedores, llegando a asemejarse con el paso de los años con el resto de grupos. Estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas (Log Rank $p=0,216$).

Tabla 80. Tiempo (meses) libre de enfermedad en función del consumo de alcohol.

	n	Media	DS	P25	Mediana			Mín.	Máx.
					(P50)	P75			
No bebedor	41	55,25	57,25	24,98	41,13	75,34	4,26	351,83	
Bebedor	38	31,01	25,52	8,74	28,61	45,33	2,46	88,33	
Exbebedor	4	32,33	29,88	7,92	25,41	63,65	6,20	72,30	

Significación estadística Kruskal Wallis $p=0,032$

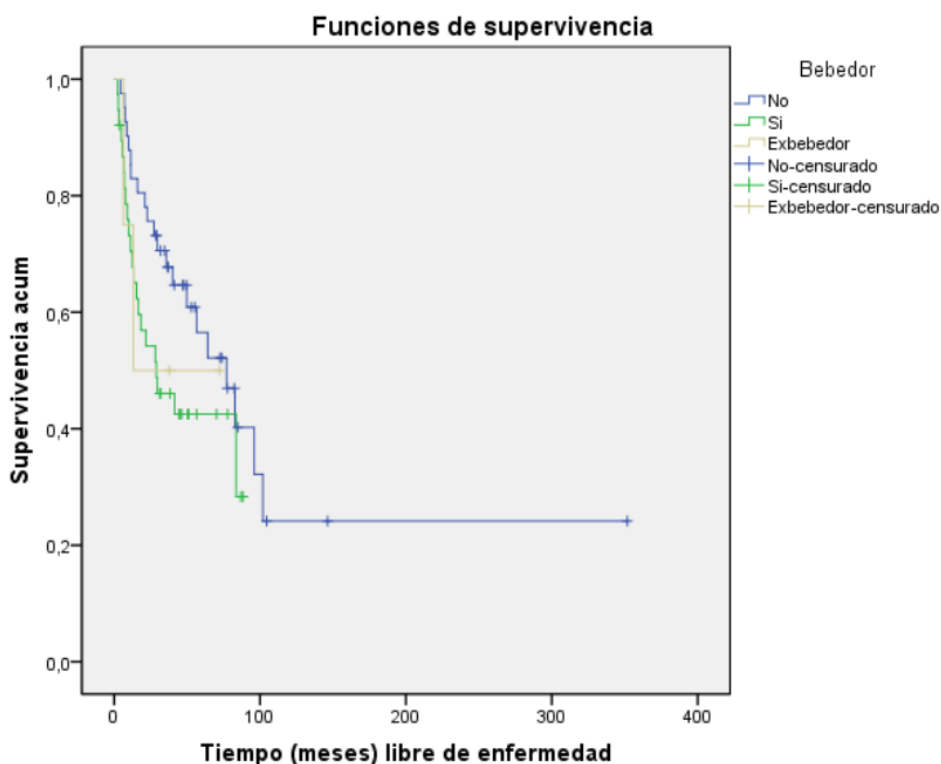


Figura 12. Curva de supervivencia. Tiempo (meses) libre de enfermedad según el consumo del alcohol.

Se analizó si el grado de diferenciación tumoral había influido en la SLE de la muestra, siendo la SLE media para aquellos tumores indiferenciados o poco diferenciados (G3, G4 y tipo 3 en cavum) de 45,64 meses, y para los diferenciados (G1, G2, y tipo 1 y 2 en cavum) de 35,51 meses (Tabla 81), no siendo estas diferencias estadísticamente significativas (U Mann-Whitney $p=0,195$). En la curva de supervivencia (Figura 13) hemos observado que los tumores indiferenciados o poco diferenciados tenían una mayor SLE en los primeros 5 años desde el final del tratamiento, respecto a los tumores diferenciados, pero posteriormente las tasas de supervivencia se igualaron. No obstante, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas (Log Rank $p=0,403$).

Tabla 81. Tiempo (meses) libre de enfermedad en función del grado de diferenciación tumoral.

	n	Media	DS	Mediana			Mín.	Máx.
				P25	(P50)	P75		
Indiferenciado	18	49,54	32,39	27,17	45,64	66,30	11,20	146,33
Diferenciado	48	39,84	29,43	11,34	35,51	55,15	3,23	104,50

Significación estadística U de Mann-Whitney $p=0,195$

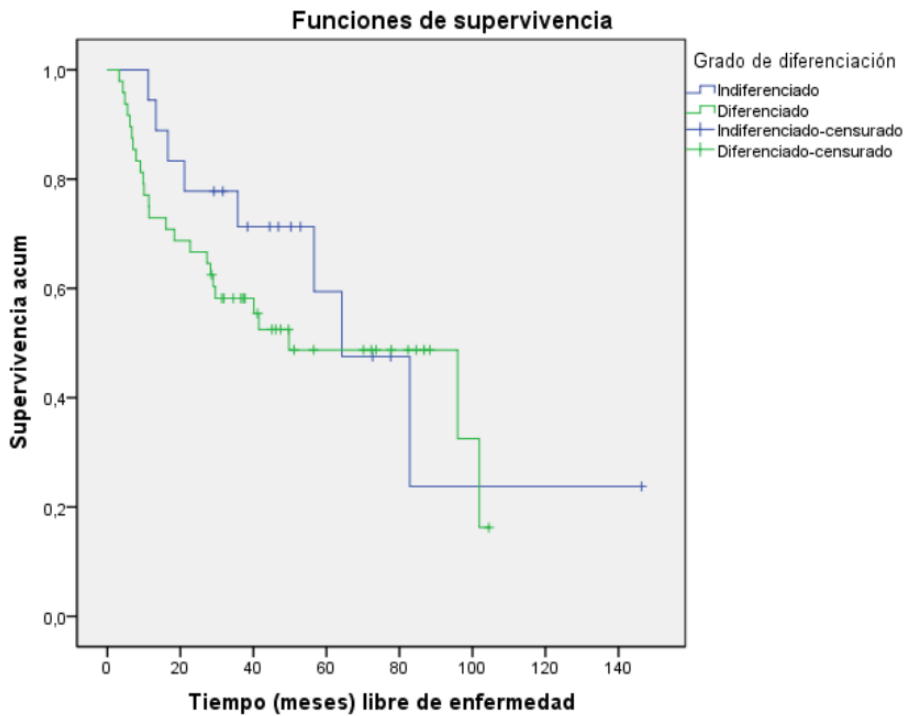


Figura 13. Curva de supervivencia. Tiempo (meses) libre de enfermedad según el grado de diferenciación histológica.

También analizamos la SLE en función del tratamiento que el paciente había recibido, ya fuera quirúrgico o hubiera sido sometido a un protocolo de preservación de órgano. El análisis mostró una SLE media superior en aquellos pacientes tratados mediante cirugía (47,28 meses) respecto a los tratados mediante protocolo de organopreservación (41,95 meses) sin ser estas diferencias estadísticamente significativas (U de Mann-Whitney $p=0,315$) (Tabla 82).

Tabla 82. Tiempo (meses) libre de enfermedad en función de la modalidad de tratamiento recibida.

	n	Media	DS	P25	Mediana			Mín.	Máx.
					(P50)	P75			
Cirugía	17	47,28	81,22	11,30	27,26	44,04	4,26	351,83	
Organopreservación	66	41,95	31,39	12,94	37,43	65,68	2,46	146,33	

Significación estadística U de Mann-Whitney $p=0,315$

En la curva de supervivencia obtuvimos una SLE similar en ambas categorías en los primeros años tras la finalización del tratamiento; y posteriormente una mejor tasa en aquellos pacientes tratados con protocolo de preservación de órgano, para que, en torno al octavo año, las tasas se igualaran (Figura 14) Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Log Rank $p=0,085$).

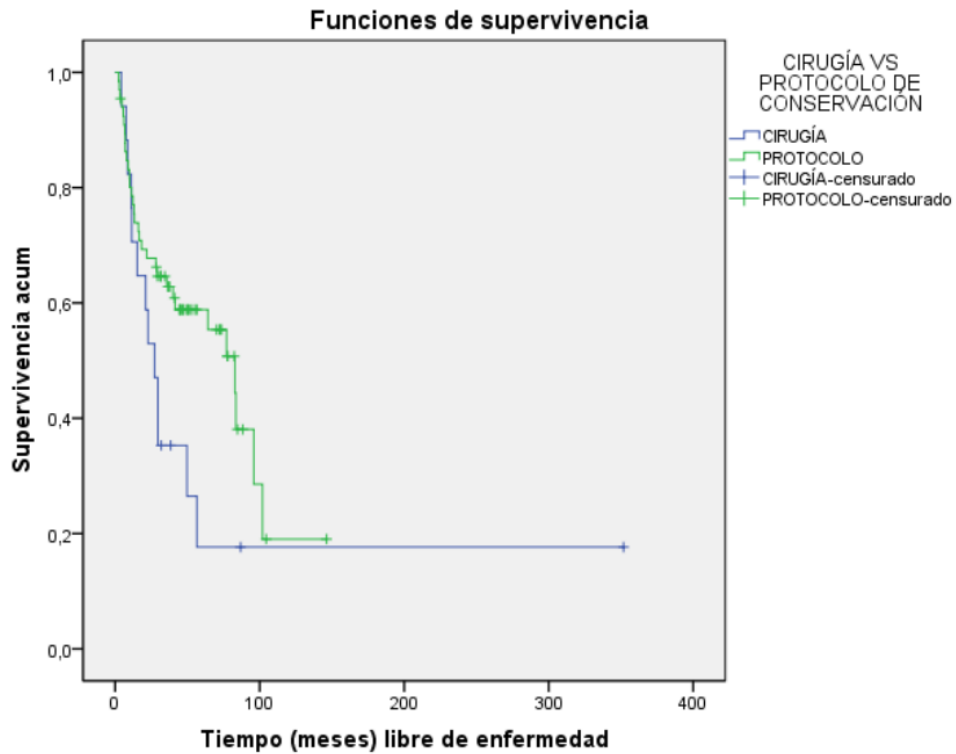


Figura 14. Curva de supervivencia. Tiempo (meses) libre de enfermedad según la modalidad de tratamiento recibida.

5.5.4 Supervivencia global

Estudiamos la supervivencia global (SG) de nuestra muestra, desde que los pacientes fueron diagnosticados, hasta que fallecieron o finalizó el seguimiento. El valor promedio de la supervivencia global fue de 41,80 meses (Tabla 83).

Tabla 83. Supervivencia global (meses).

	n	Media	DS	P25	Mediana			Mín.	Máx.
					(P50)	P75			
Total	102	52,16	33,23	30,17	41,80	71,21	3,10	151,37	

Analizamos la SG de la muestra estratificada en función del sexo, obteniendo una mediana de 40,83 meses para el sexo masculino, respecto a los 50,43 meses del sexo femenino, sin llegar a obtener significación estadística (U Mann-Whitney $p=0,353$) (Tabla 84).

Tabla 84. Supervivencia global (meses) en función del sexo.

	n	Media	DS	P25	Mediana			Mín.	Máx.
					(P50)	P75			
Hombres	90	51,65	34,00	28,67	40,83	70,59	3,10	151,37	
Mujeres	12	55,93	27,66	35,67	50,43	78,80	8,30	108,83	

Significación estadística U de Mann-Whitney $p=0,353$

En la curva de supervivencia observamos que, en los primeros, la supervivencia fue similar, pero conforme avanzó el estudio, la SG femenina fue superior al sexo masculino (Figura 15). Sin embargo, estas diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas (Log Rank $p=0,086$).

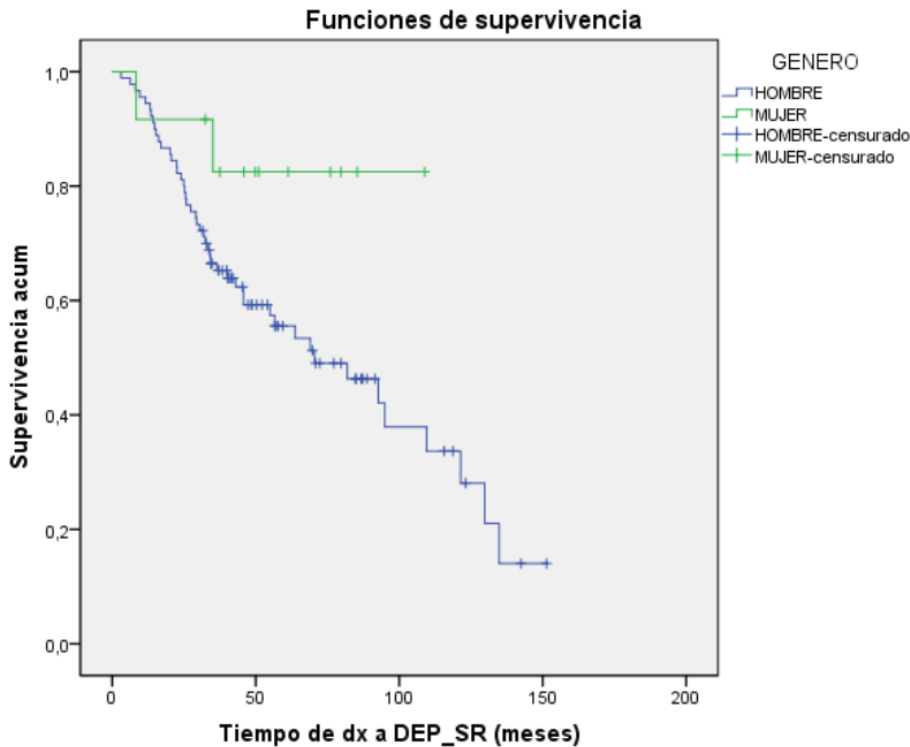


Figura 15. Curva de supervivencia. Supervivencia global (meses) en función del sexo.

Analizamos la SG en función de la adicción a hábitos tóxicos, estratificando por grupos en función de si consumían tabaco, lo habían consumido con anterioridad, pero hacía un año que no lo hacían o si nunca habían fumado. Los pacientes que nunca habían fumado obtuvieron una SG media de 49,00 meses, los fumadores de 45,46 meses, y los exfumadores de 37,00 meses (Tabla 85), no encontrando significación estadística en estas diferencias (Kruskal Wallis $p=0,251$).

Tabla 85. Supervivencia global (meses) en función del consumo de tabaco.

	n	Media	DS	P25	Mediana (P50)	P75	Mín.	Máx.
No fumador	12	67,35	50,13	31,41	49,00	118,65	8,30	151,37
Fumador	55	53,84	31,73	32,83	45,46	70,86	6,30	134,83
Exfumador	35	44,31	26,80	24,93	37,00	61,30	3,10	115,67

Significación estadística Kruskal Wallis $p=0,251$

En la curva de supervivencia (Figura 16) observamos que, en los primeros meses tras el diagnóstico, las tres curvas resultaron similares, pero, conforme avanzó el

estudio, los pacientes no fumadores obtuvieron una mayor SG, sin llegar a ser las diferencias estadísticamente significativas (Log Rank $p=0,147$).

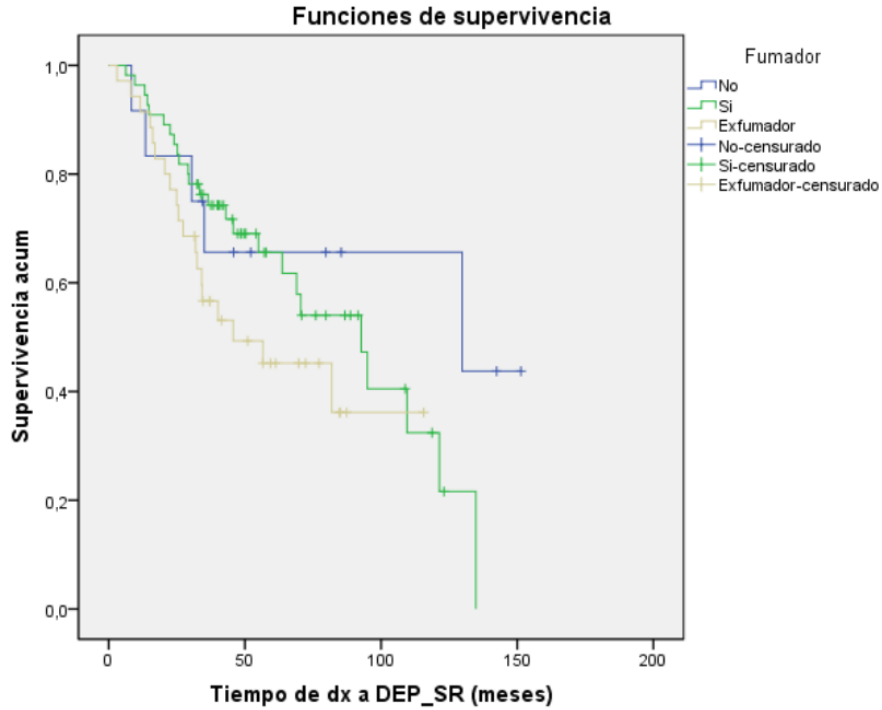


Figura 16. Curva de supervivencia. Supervivencia global (meses) en función del hábito tabáquico.

En el caso del consumo de alcohol obtuvimos una SG media de 51,03 meses para los no bebedores, de 38,4 meses para los bebedores y de 37,11 meses para los exbebedores, no siendo estadísticamente significativas estas diferencias (Kruskal Wallis $p=0,094$) (Tabla 86).

Tabla 86. Supervivencia global (meses) en función del consumo de alcohol.

	n	Media	DS	Mediana			Mín.	Máx.
				P25	(P50)	P75		
No bebedor	47	60,04	37,08	34,36	51,03	81,90	3,10	151,37
Bebedor	49	45,65	29,06	24,46	38,40	58,26	6,30	121,37
Exbebedor	6	43,58	21,35	29,98	37,11	55,30	25,53	84,83

Significación estadística Kruskal Wallis $p=0,094$

En la curva de supervivencia (Figura 17) observamos que el grupo de pacientes que no había consumido alcohol tenía un SG superior al resto de grupos, acentuándose estas diferencias a partir de los 2 años de seguimiento. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Log Rank $p=0,072$)

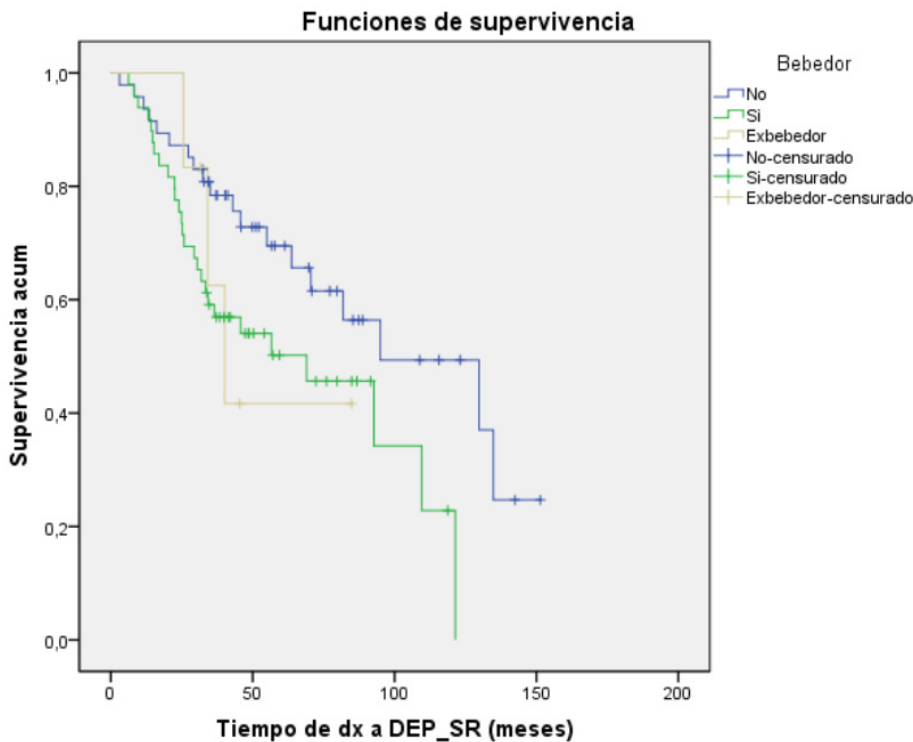


Figura 17. Curva de supervivencia. Supervivencia global (meses) en función del consumo de alcohol.

No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en relación al grado de diferenciación tumoral (U Mann-Whitney $p=0,107$). Aquellos tumores indiferenciados o poco diferenciados (G3, G4 y tipo 3 en cavum) tuvieron una SG media de 53,21 meses, mientras que en el caso de los diferenciados (G1, G2, y tipo 1 y 2 en cavum) la SG fue de 40,75 meses (Tabla 87), no obteniendo significación estadística ($p=0,107$).

Tabla 87. Supervivencia global (meses) en función del grado de diferenciación tumoral.

	n	Media	DS	P25	Mediana			Mín.	Máx.
					(P50)	P75			
Indiferenciado	22	63,56	36,72	36,40	53,21	83,61	15,17	151,37	
Diferenciado	62	49,53	30,49	29,33	40,75	71,21	3,10	142,43	

Significación estadística U de Mann-Whitney $p=0,107$

En la curva de supervivencia (Figura 18) observamos que en los primeros meses la SG fue similar, pero conforme avanzó el estudio, se observó una mayor SG para los indiferenciados, no siendo estadísticamente significativa (Log Rank $p=0,106$).

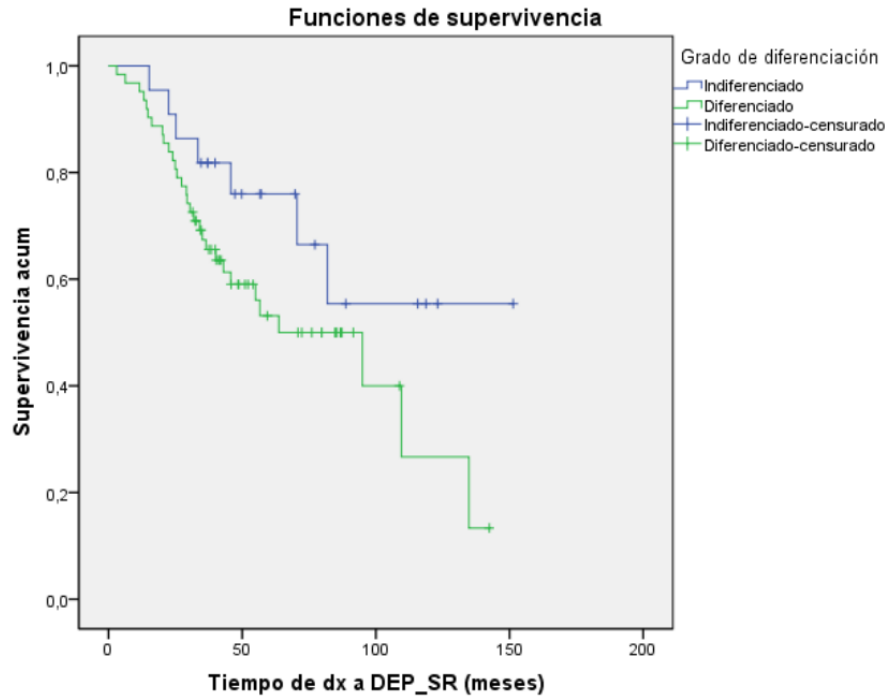


Figura 18. Curva de supervivencia. Supervivencia global (meses) en función del grado de diferenciación tumoral.

Al estudiar la SG en función del estadio tumoral, obtuvimos una media de 58,65 meses para aquellos tumores en estadio I, de 61,51 meses para aquellos en estadio II, de 41,40 meses, para aquellos en estadio III, de 42,58 meses para aquellos en estadio IVA, de 30,71 meses para aquellos en estadio IVB y de 22,53 meses para aquellos en estadio IVC (Tabla 88); no siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Kruskal Wallis $p=0,156$).

Tabla 88. Supervivencia global (meses) en función del estadio tumoral.

Estadio	n	Media	DS	Mediana			Mín.	Máx.
				P25	(P50)	P75		
I	2	58,65	37,07	32,43	58,65		32,43	84,87
II	12	66,64	37,42	35,02	61,51	88,25	22,47	142,43
III	27	57,62	36,80	33,43	41,40	81,90	9,60	151,37
IVA	52	49,75	30,37	26,72	42,58	68,80	8,13	129,77
IVB	2	30,71	27,03	11,60	30,71		11,60	49,83
IVC	7	28,39	23,03	6,30	22,53	45,70	3,10	69,03

Significación estadística Kruskal Wallis $p=0,156$

En la curva de supervivencia (Figura 19) observamos que los pacientes en estadio II tuvieron una mayor SG, seguidos de los pacientes en estadio III. Los pacientes en estadio IVB y IVC fueron los que peor SG global alcanzaron, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Log Rank $p=0,004$).

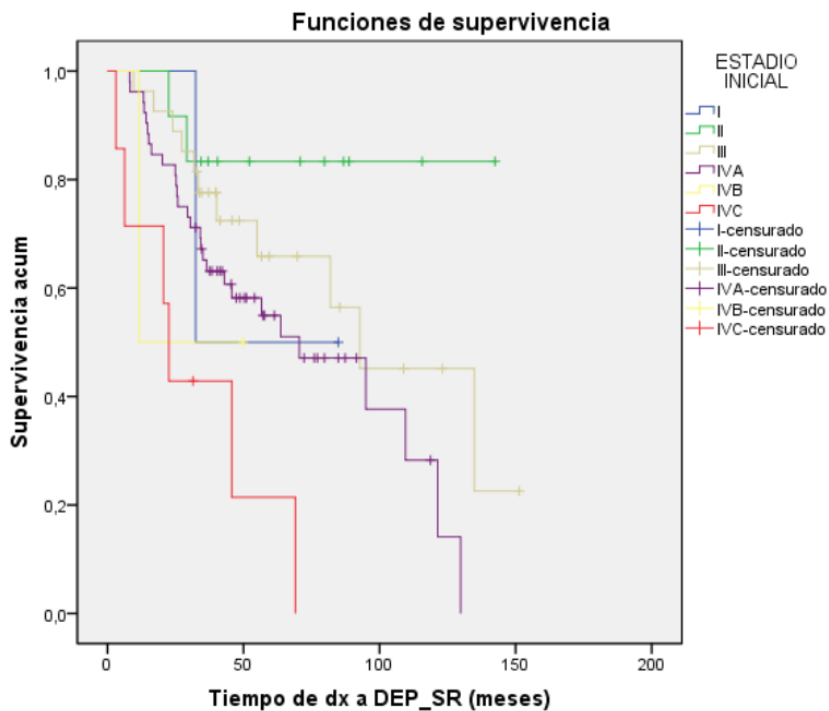


Figura 19. Curva de supervivencia. Supervivencia global (meses) en función del estadio tumoral.

Se analizó la SG en función del tratamiento recibido, obteniendo resultados similares en ambos grupos. La SG media de los pacientes tratados mediante cirugía fue de 40,43 meses, mientras que la de los tratados mediante protocolo de preservación de órgano fue de 42,58 meses, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas (U Mann-Whitney $p=0,592$) (Tabla 89).

Tabla 89. Supervivencia global (meses) en función de la modalidad de tratamiento recibida.

Estadio	n	Media	DS	P25	Mediana			Mín.	Máx.
					(P50)	P75			
Cirugía	17	54,84	28,86	33,08	40,43	77,86	13,47	115,67	
Organopreservación	84	51,89	34,28	27,82	42,58	71,63	3,10	151,37	

Significación estadística U de Mann-Whitney $p=0,592$.

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en la curva de supervivencia, en la que la SG fue similar en ambos grupos, siendo ligeramente mayor en el grupo tratado con cirugía, respecto a los tratados mediante protocolo de organopreservación (Log Rank $p=0,949$) (Figura 20).

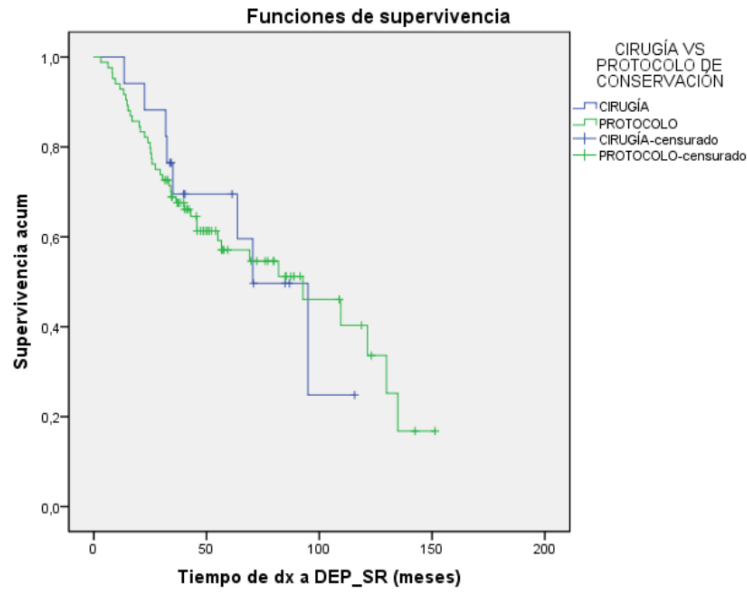


Figura 20. Curva de supervivencia.
Supervivencia global (meses) en función de la modalidad de tratamiento recibido.

5.6. IMPACTO EN EL TRATAMIENTO

Se analizó el impacto en el tratamiento que tuvo el uso de las dos pruebas de imagen: tanto la TC como la PET/TC, es decir, hemos valorado cómo el hecho de utilizar ambas técnicas de exploración supuso un cambio en la modalidad terapéutica utilizada; de la misma forma se evaluaron las consecuencias que ello supuso en el tratamiento de los pacientes. Para ello se utilizó la siguiente codificación:

- NULO: no hubo variación entre ambas estadificaciones.
- BAJO: existió variación en la estadificación, pero no tuvo repercusión en el tratamiento.
- MODERADO: la discrepancia de estadificación supuso un cambio en el tratamiento, pero dentro de la misma modalidad, como puede ser: variación del tipo de cirugía, variación de la zona a irradiar o variación del número de ciclos de quimioterapia.
- ALTO: la variación en la estadificación supuso un cambio en la modalidad de tratamiento.
- EXTREMO: la discrepancia de estadificación generó un cambio en la intencionalidad del tratamiento (curativa vs. paliativa).

Tras ello, establecimos que el hecho de utilizar la TC y la PET/TC supuso un cambio en el tratamiento en 67 pacientes, lo que supuso un 39,7% de la muestra (Tabla 90). Se estudió si esos cambios estuvieron relacionados con el sexo ($p=0,465$), con la presencia de antecedentes oncológicos en la familia ($p=0,522$), con el consumo de tabaco ($p=0,442$) o alcohol ($p=0,686$), con la localización del tumor primario ($p=0,335$) o con el tipo de TC realizada ($p=0,832$) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la asociación de ninguna de estas variables.

Tabla 90. Cambio en el tratamiento mediante el uso de dos técnicas diagnósticas.

Cambio	Sí	No	Total
	67	102	169
	39,7%	60,3%	100,0%

Por otro lado, hemos analizado el impacto que supusieron dichos cambios en el manejo terapéutico de los casos de nuestra muestra (Tabla 91): en el 47,9% de los casos no hubo cambio alguno en el estadio tumoral al comparar ambas técnicas de imagen, por lo que el impacto fue nulo.

En el 12,4% de las ocasiones el impacto fue bajo, observándose un cambio en la estadificación, pero sin repercusión terapéutica, produciéndose, la mayoría de las veces, por detección de adenopatías por parte de la PET/TC, que la TC no fue capaz de revelar. En pocos casos, se detectaron fallos de la PET/TC en los que hubo una sobreestimación del tamaño del tumor primario (1,2%) y una sobreestimación de las adenopatías locorregionales (0,6%).

En el 9,5% de los casos analizados observamos un impacto moderado, es decir que el hecho de utilizar 2 técnicas de imagen modificó el tratamiento, pero siempre dentro de la misma modalidad. La mayoría de estos casos (2,7%) fue debida a que la PET/TC detectó una lesión en la localización del tumor primario que la TC no fue capaz de distinguir. El 2,4% de las ocasiones se debió a que la PET/TC detectó adenopatías locorregionales, indetectables para la TC, y en el mismo porcentaje de ocasiones la PET/TC detectó metástasis a distancia. En el 1,2% de los casos la PET/TC cometió algún error, señalando la existencia de adenopatías patológicas que finalmente no lo fueron. En el 0,6% de las ocasiones existió un error, tanto de TC, como de PET/TC, no visualizándose metástasis ganglionares locorregionales, que posteriormente se manifestaron.

En el 27,2% de los casos, la realización de ambas técnicas de diagnóstico supuso un impacto alto en el tratamiento, es decir, que implicó un cambio en la modalidad terapéutica que el paciente recibió: en la mayoría de las ocasiones fueron detecciones de falsos positivos en la TC, tanto a nivel del tumor primario (10,7%), como a nivel de la detección de las adenopatías (2,7%); a su vez la TC detectó, en el 0,6%, metástasis a distancia que resultaron ser falsos positivos. La TC detectó lesiones en la zona del tumor primario que la PET/TC no fue capaz de visualizar en el 1,8% de las ocasiones, y adenopatías positivas que se escapaban del diagnóstico de la PET/TC en el 0,6%. Por otra parte, la PET/TC fue la única técnica de imagen que consiguió detectar el tumor primario o recidivas a nivel local en el 2,4%, adenopatías metastásicas locorregionales en el 1,8% y metástasis a distancia en el 3,6%. De la misma forma, la PET/TC estableció resultados falsos positivos a la hora de detectar recidivas locales en el 1,2% de los casos, y en el 0,6% a la hora de detectar metástasis a distancia. En el 1,2% de los casos existió error en ambas técnicas, detectando una recidiva ganglionar cuando realmente no la había.

En el 3,0% de las ocasiones observamos un impacto extremo en el tratamiento, ya que el uso de la TC y la PET/TC hizo cambiar la intención terapéutica de los pacientes: en el 2,4% de las ocasiones la PET/TC detectó metástasis a distancia que la TC no fue capaz de detectar, mientras que en el 0,6% ocurrió lo contrario.

Tabla 91. Impacto en el tratamiento mediante el uso de dos técnicas diagnósticas.

Impacto	Nulo	Bajo	Moderado	Alto	Extremo	Total
	81	21	16	46	5	169
	47,9%	12,4%	9,5%	27,2%	3,0%	100,0%

6

DISCUSIÓN

6.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE PACIENTES ANALIZADOS

Como ya se ha citado anteriormente, se recogió información de 102 pacientes, desde noviembre de 1990 hasta julio de 2017, a los que se les realizaron 2 pruebas de imagen (TC y PET/TC) en un período inferior a 30 días. Se realizó un seguimiento de dichos pacientes hasta marzo de 2020 y posteriormente se analizaron los datos.

6.1.1 Sexo

Nuestro estudio, sobre el cáncer de cabeza y cuello, concuerda con la gran mayoría de estudios publicados al respecto (8,27), demostrando que el CCC tiene más incidencia en el sexo masculino (88,2%). El riesgo de que un CCC se desarrolle en el sexo masculino, respecto del femenino es de 2 a 5 veces mayor (12), alcanzando en nuestra muestra una relación de 7,5:1. Esta diferencia está probablemente relacionada con tasas más altas en el abuso de sustancias nocivas en hombres (172), tal y como se analizó. No obstante, los hábitos han cambiado con el paso del tiempo, y ha disminuido el consumo de tabaco y alcohol por parte del hombre, mientras que ha aumentado por parte de las mujeres, por lo cual, es de esperar que las diferencias vayan siendo menores entre ambos sexos, a lo largo del tiempo (13).

Cuando se compara la incidencia en el cáncer de laringe entre sexos, las diferencias son elevadas; sin embargo, al comparar la incidencia del cáncer de cabeza y cuello, de manera global, entre hombres y mujeres, las diferencias son menores.

6.1.2 Antecedentes familiares

Parece evidente que el hecho de que sólo un 20-30% de los pacientes expuestos a situaciones de riesgo desarrollen la enfermedad, supone que deben intervenir otros factores en la patogénesis del CCC. Todavía no está bien definido el papel de los factores hereditarios en este tipo de cáncer. En estudios familiares de pacientes con CECC se ha demostrado que los familiares de primer grado tienen un mayor riesgo de sufrir cáncer de las VADS, pero el mecanismo genético no es bien conocido, por lo que actualmente existen múltiples estudios en esta línea de investigación (33,34).

6.1.3 Hábitos tóxicos: tabaco y alcohol

Es conocido que el tabaco y el alcohol son los dos principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello, siendo la probabilidad de padecerlo proporcional a la cantidad de tabaco consumido (15), y aumentando considerablemente al consumirlo de manera conjunta con el alcohol. Según la literatura, aproximadamente el 90% de los pacientes con CCC tienen historial de consumo de tabaco, lo que concuerda con nuestro estudio, en el cual el 88,2% de los pacientes refirió antecedentes de consumo de esta sustancia (Tabla 11). A pesar de no encontrar diferencias significativas, observamos que el 66,7% de las mujeres de nuestra muestra habían consumido tabaco alguna vez, lo que concuerda con los patrones de consumo de tabaco, según los cuales ha aumentado el número de mujeres fumadoras y por lo tanto, la incidencia de CCC en el sexo femenino; y ha disminuido el consumo de tabaco en hombres en las últimas décadas, lo que ha propiciado una reducción de la incidencia en el sexo masculino (173). Debido a que el 80% de los fumadores se inician en el hábito antes de los 18 años, es muy importante la concienciación y los programas de prevención en edad escolar (174).

Como se ha comentado anteriormente, el alcohol aumenta el riesgo de padecer CCC (16), sobre todo a nivel de hipofaringe respecto a otras localizaciones (19). Al

alcohol se le atribuye el 1-4% de los casos de CCC, teniendo un efecto multiplicativo en combinación con el tabaco (175). En nuestro estudio, el 53,9% de los pacientes habían consumido de manera habitual alcohol, mientras que el 46,1% de los pacientes nunca ha consumido alcohol de manera habitual (Tabla 12). Al realizar el análisis por sexos podemos observar diferencias significativas ($p=0,003$), puesto que el 60,0% de los hombres había consumido alguna vez alcohol de manera habitual, respecto al 8,3% de las mujeres. Algunos autores proponen que estas diferencias de consumo se deben a factores sociales (176).

6.1.4 Edad

En nuestro estudio la edad media de desarrollo de CCC fue de 61,35 años, con una edad mínima de 30,85 años y una edad máxima de 84,36 (Tabla 13). Dentro de esta muestra, el 88,2% de los pacientes pertenecían al sexo masculino, y el 11,8% al sexo femenino. Todos estos datos corresponden con los datos epidemiológicos de edad en el momento del diagnóstico, tanto en la media, como en los valores máximos y mínimos, así como en la distribución por sexos, con respecto a los datos recogidos por uno de los estudios con mayor número de pacientes diagnosticados de CCC en nuestro país (177).

Se ha observado que, en nuestro estudio, el 85,3% de los pacientes tenía más de 50 años en el momento del diagnóstico, siendo únicamente un 14,7% los pacientes menores de 50 años (Tabla 14). Todo ello se corresponde con otros estudios recogidos en la literatura, en los cuales se indica que el CCC es raro en pacientes menores de 40 años (173,178-180). Una posible causa del origen de CCC en personas más jóvenes puede ser el VPH, ya que se ha visto que la incidencia de CCC con VPH positivo está aumentando en personas de 36 a 44 años, mayoritariamente en el sexo masculino (26). Desafortunadamente, en nuestro estudio, no disponemos de los datos de la incidencia del VPH en nuestra serie, por lo que entendemos que este aspecto es una limitación del mismo.

6.1.5 Localización tumoral

En estudios en los que se recoge la incidencia de CCC en todo el mundo, se ha observado, en igual medida, que la localización más frecuente era la cavidad oral, seguida de la laringe (12), de la misma manera que hay publicaciones que señalan a la laringe como localización más frecuente, seguida de la cavidad oral (181). En nuestro estudio, la localización más frecuente fue la laringe en su conjunto, con un 52,0%, seguido de la orofaringe, con un 19,6%, y la hipofaringe con un 9,8%. Estos porcentajes se asemejan mucho a los obtenidos en otros estudios en los que se estudia la incidencia por localizaciones en nuestro país (177). Es posible que las diferencias de incidencia en otras localizaciones se deban al escaso número de casos registrados en ellas. No obstante, es importante aclarar que, en nuestra área sanitaria, no se atienden casos del ámbito de la Cirugía Maxilofacial, lo que puede tener influencia en una menor incidencia de tumores en la cavidad oral.

En estudios de otras áreas geográficas, la incidencia varía mucho en las localizaciones del CCC: por ejemplo, en Tailandia el cáncer más frecuente es el de la cavidad oral, seguido por el de cavum y de la laringe. Esto podría tener relación con los hábitos locales, como, por ejemplo, la masticación de tabaco, pudiendo ser el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de la cavidad oral. Además, el cáncer de cavum es mucho más frecuente en Asia que en el resto del mundo, debido a factores genéticos, hidrocarburos policíclicos generados durante el cocinado de algunos alimentos, la alimentación frecuente con carnes procesadas, y al elevado consumo de pescado en salazón, que ha demostrado aumentar el riesgo de padecer ese tipo de tumores (182). En un estudio realizado en Estados Unidos demostró que la

localización más frecuente, dentro del CCC, fue la laringe, seguida de la cavidad oral, aunque estas cifras se prevé que varíen en el futuro, debido al abandono del hábito tabáquico (12). En otro estudio realizado en Canadá, se observó que las tendencias habían cambiado en las últimas décadas: la orofaringe era la tercera localización más común, mientras que en el año 2000 ocupaba la primera posición (183).

Al realizar el análisis por sexos, no observamos diferencias estadísticamente significativas, a pesar de que diversos estudios relacionen un mayor consumo de tabaco y alcohol en el sexo masculino, con una mayor incidencia en este sexo en la actualidad; esto puede deberse al pequeño tamaño muestral de las mujeres recogidas en nuestro estudio. Observamos que en la localización supraglótica se encuentra una mayor proporción de casos en el sexo femenino, respecto al masculino. Existen estudios en la literatura que abogan por un aumento en la incidencia de tumores supraglóticos en el sexo femenino (184).

6.1.6 Estirpe histológica y grado de diferenciación

En nuestro estudio, la mayor parte de los carcinomas valorados fueron de tipo escamoso (más del 95,0% de los casos analizados (Tabla 16)), lo que concuerda con los descritos en la literatura relacionada (49,52,185,186). Al estudiar su grado de diferenciación, se observa que el más frecuentes es el G2 (Tabla 17), lo que también está en consonancia con otros estudios realizados en este campo, que afirman que los carcinomas más frecuentes son los bien (G1) y moderadamente diferenciados (G2) (177,187,188).

El carcinoma tipo basaloide es muy poco frecuente y con un mal pronóstico debido a su escasa respuesta al tratamiento, con pocos casos recogidos en las publicaciones actuales (189,190), al igual que ocurre en nuestro estudio, en donde únicamente uno de los pacientes presentó este tipo de tumor (1,0%).

6.2 DIAGNÓSTICO

6.2.1 Estadificación TNM en el momento del diagnóstico

Al evaluarse el tamaño tumoral, tanto en la muestra de pacientes, como en la de casos considerados, observamos que la T más frecuente fue T3 (Tabla 18), algo que coincide con otros estudios realizados (177,191,192). Al valorar el grado de afectación ganglionar, en nuestro estudio, lo más frecuente fue que no existiese afectación ganglionar en el momento del diagnóstico (N0=37,3%) (Tabla19), lo que también concuerda con otras series de casos publicadas (177,191-193), a pesar de que la proporción de pacientes con metástasis ganglionar en el momento del diagnóstico fue lo más frecuente (N+=62,7%), siendo la afectación ganglionar más frecuente N2c (34,3%). Al analizar las metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, lo más frecuente fue que los pacientes no presentasen extensión tumoral a distancia, siendo M+=6,9% (Tabla 20).

6.2.2 Estadio tumoral en el momento del diagnóstico

Existen pocos artículos que engloben todos los tumores de cabeza y cuello y dividan a la muestra por estadios en el momento del diagnóstico. Un estudio realizado en Rumanía, en el que se incluyó un total de 1072 pacientes diagnosticados de tumores de cavidad oral y región maxilofacial, desde 1993 a 2002, señala que casi la mitad los pacientes (46,8%) fueron diagnosticados en estadio IV (194). Sin embargo, estos porcentajes pueden haber variado en la actualidad, debido a que las técnicas de diagnóstico por imagen han avanzado. Otro estudio de *The Surveillance, Epidemiology, and End*

Results Program (SEER), con casi 3000 pacientes diagnosticados de CCC, realizado con datos recogidos entre 1997 y 2009, muestra que casi 1 de cada 2 pacientes fue diagnosticado en estadio IV (48,95%); los siguientes estadios más frecuente fueron el I y el III (20,30% y 18,73%), siendo el menos frecuente el estadio II (195).

En nuestro estudio, el estadio más frecuente en el que se encontraban los pacientes fue el IVA (51,0%), seguido del III (26,5%) (Tabla 24); observamos una tendencia similar al realizar un análisis de los estadios en los que se encontraban todos los casos de la muestra, lo que concuerda con que el estadio más frecuentemente diagnosticado, en nuestro medio, en el CCC, fue el IV (177), sin embargo la variación en los diversos porcentajes y frecuencias en estadios precoces pudo deberse a que, nuestro estudio, solo comprendió a pacientes a los que se les solicitó TC y PET en el momento del diagnóstico, en un plazo inferior a 30 días. Es por ello que en la gran mayoría de estadios I y II, en nuestro Centro, habitualmente solo solamente se utiliza el TC como método de imagen en el momento del diagnóstico, lo que modifica los porcentajes de clasificación en estadios, respecto de este estudio.

Al estudiar la relación entre el estadio tumoral en el momento del diagnóstico (Tabla 25) y la localización de la lesión, observamos que, en los estadios I y II, predominan aquellos tumores localizados en glotis y cavum, y los diagnosticados en estadio III se localizan mayoritariamente en supraglotis y cavum. La localización predominante en estadios IVA y IVC es la supraglotis, lo que corresponde con otros estudios en los que se asocian estadios más tempranos a la región glótica, y estadios más avanzados a la región supraglótica (49,53,196).

6.2.3 Tipo de TC realizada

Los exámenes convencionales para la estadificación inicial del CCC incluyen: examen clínico, y TC y/o RM. La TC cervical sigue siendo el “gold estándar” del diagnóstico por imagen de los tumores de cabeza y cuello, puesto que permite obtener imágenes con una buena resolución, la evaluación es mucho más rápida que en el caso de la RM y, además, reduce o elimina sustancialmente los artefactos de movimiento atribuibles a la respiración, la deglución o la tos (49,197).

No obstante, en general, la precisión de la estadificación mediante la resonancia magnética en el cáncer de laringe es ligeramente mayor, en gran parte debido a una evaluación más precisa de la afectación del cartílago y de la extensión paraglótica y preepiglótica del tumor.

La tomografía computarizada se usa con más frecuencia, en comparación con la resonancia magnética, para la estadificación inicial del cáncer de laringe, debido a aspectos tales como el coste económico, la velocidad de su evaluación y la disponibilidad de la técnica en los distintos medios hospitalarios (198).

Mediante la TC cervical evaluamos la extensión del tumor primario, y si los ganglios linfáticos regionales están afectados. El pulmón es la localización más frecuente de las metástasis a distancia, por lo que se suele incluir, en la exploración, una TC del tórax (199). Se solicitó una TC cervicofacial en aquellos pacientes que, por la localización del tumor primario, o por la sospecha de invasión de tejidos circundantes, necesitamos explorar el macizo facial.

En pacientes con sospecha de metástasis a distancia, o en estadios muy avanzados de la enfermedad, se solicitó una TC body, con el fin de realizar un rastreo corporal completo (Tabla 27).

6.3 CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA ENTRE LOS DISTINTOS ESTUDIOS DE IMAGEN

La estadificación inicial del CCC en nuestro medio incluye: examen clínico (inspección, palpación y rinofibrolaringoscopia), tomografía computarizada (TC) y/o resonancia magnética (RM) para evaluar la extensión local del tumor primario y la afectación de los ganglios linfáticos regionales.

Varios estudios han demostrado la ventaja de la tomografía computarizada por emisión de positrones con el uso del análogo de glucosa radiomarcado 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG PET/TC), en comparación con las técnicas de imagen convencionales (TC y RM) para detectar invasión de ganglios linfáticos cervicales y las metástasis a distancia (200), puesto que es una técnica de valoración corporal completa (201–203). En la actualidad, se recomienda el uso de la PET/TC en casos de duda de afectación ganglionar regional y en los carcinomas de origen desconocido (204), puesto que este método diagnóstico localiza hasta en 1/3 de las ocasiones el tumor primario, modificando la estrategia terapéutica del tumor (205).

La PET/TC se aplica, cada vez más, en el diagnóstico, clasificación, estadificación y evaluación de la respuesta al tratamiento en una gran variedad de tumores malignos. Se ha sugerido que la PET/TC podría ser más precisa que la TC y/o la RM para identificar metástasis ganglionares cervicales en el CECC, porque se considera una técnica más sensible (206); sin embargo, otros estudios afirman que la PET no detecta metástasis regionales y distantes de pequeño volumen (207).

A pesar de mejorar la detección de adenopatías regionales patológicas, la detección de metástasis a distancia y el descubrimiento de segundos tumores primarios, hay datos limitados sobre el impacto de la PET/TC en la variación de la estadificación, respecto a las técnicas de imagen convencionales, ya que los estudios recogidos en la literatura actual no son concluyentes debido al tamaño limitado de la muestra, y al uso de una gran variedad de métodos para determinar el rendimiento de la PET/TC (208).

6.3.1 Pacientes no tratados

En la actualidad las técnicas de imagen son indispensables para el diagnóstico, ya que aportan información necesaria para la estadificación de un tumor, sobre todo en fases iniciales de la enfermedad, en las que la exploración clínica es insuficiente, debido a la dificultad de detectar adenopatías patológicas únicamente mediante la palpación, o al valorar la infiltración tumoral mediante fibroscopia.

En nuestro trabajo se ha querido comprobar cual de los dos métodos de imagen era más fiable a la hora de establecer un estadio, en el momento del diagnóstico, en pacientes que no habían recibido tratamiento previo, para evitar posibles errores derivados de las secuelas postratamiento.

6.3.1.1 Estadificación mediante exploración clínica vs. estadificación del Comité de Tumores

Los CCC tienen una gran capacidad de metastatizar en los ganglios linfáticos regionales, teniendo este hecho una gran importancia en el pronóstico y la supervivencia del paciente. Por ello, el método más accesible para detectar las adenopatías cervicales es la palpación del cuello, pero en ocasiones se puede ver dificultada por las características anatómicas del paciente. Por ello utilizamos pruebas de diagnóstico por imagen para

realizar una estadificación y una planificación del tratamiento lo más precisas posible (209).

En nuestro análisis, alcanzamos un diagnóstico clínico correcto, mediante la exploración en consulta, en el 80,0% de los casos en estadios I, II y III, respecto a lo establecido por el Comité de Tumores, mientras que, en los casos en estadio IVA, IVB y IVC, se obtuvo una infraestimación en el 54,2% de las ocasiones (Tabla 32). Sin utilizar técnicas de imagen, se infraestadificó el 36,4% de los CCC de nuestra serie, respecto a lo determinado por el Comité de Tumores, mientras que, en estas mismas condiciones se sobreestadificó el 2,3% de las neoplasias. También observamos que se tendía a infraestimar el tamaño tumoral, en nuestra serie, en el 20,5% de los casos, mientras que, en el 2,3%, se sobreestimó el tamaño del tumor primario (Tabla 33). Respecto a las metástasis regionales, observamos que, sin técnicas de imagen, se infraestimó el 40,9% de los casos analizados, mientras que, ninguna se sobreestimó (Tabla 34).

6.3.1.2 Estadificación mediante exploración clínica y TC vs. estadificación del Comité de Tumores

En nuestro estudio observamos una mayor correlación en cuanto a la estadificación inicial del tumor, al añadir la TC como método de diagnóstico por la imagen, aumentando la concordancia a $D=0,651$. No obstante, vimos que, utilizando la TC como método diagnóstico, asociado a la palpación cervical, se infraestadificaron el 25,0% de los casos, casi todos ellos a partir del estadio III (Tabla 35).

A la hora de analizar el diagnóstico del tumor primario, observamos que, al añadir la TC como método diagnóstico, la correlación aumentó a $D=0,762$, tendiendo a infraestimar este parámetro, lo que ocurrió en el 13,7% de los casos, no llegando a encontrar el tumor primario en el 11,3%, un dato relativamente elevado. Únicamente se produjo una sobreestimación de la T, en el 2,3% de los casos (Tabla 36).

En los CCC, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales es un factor pronóstico importante (210,211). Aunque la palpación tiene la ventaja de ser fácil y económica de realizar y repetir, en general es inexacta ya que, tanto su sensibilidad, como su especificidad, están en el rango de 60 a 70%, dependiendo del tumor estudiado; como consecuencia de esta baja sensibilidad, un cuello sin adenopatías palpables tiene riesgo de albergar metástasis ocultas, relacionado este aspecto, en gran medida, por el tamaño y la localización del tumor primario (212).

En una gran cantidad de casos de CCC, el lado contralateral del cuello también tiene un riesgo significativo de albergar metástasis, especialmente cuando el tumor primario se acerca o se extiende sobre la línea media (213). Por todo ello, las imágenes desempeñan un papel esencial, tanto en la reducción del riesgo inicial de metástasis ocultas, como en el aumento de la tasa de recuperación, al reducir las recidivas a nivel cervical (214). La tomografía computarizada es la técnica preferida para detectar el tumor primario, y estadificar el CCC (215–217), debido a la disponibilidad y facilidad de interpretación, así como a la insensibilidad a los artefactos de movimiento.

En nuestro estudio se muestra la importancia de los métodos de imagen en el diagnóstico del CCC, sobre todo para la detección de metástasis a nivel cervical, ya que, al añadir la TC como prueba diagnóstica, la correlación aumentó de $D=0,584$ a $D=0,772$. En nuestro estudio, la TC no detectó adenopatías metastásicas en el 13,7% de los casos, sobre todo en estadios iniciales de la enfermedad, y tendió a infraestimar la afectación ganglionar locorregional, en un 31,8% de los pacientes, mayoritariamente en estadios avanzados, sobreestimando únicamente un caso (2,3%) (Tabla 37).

La presencia de tumores pulmonares sincrónicos, o metástasis torácicas en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, tiene implicaciones pronósticas, y un impacto importante en el tratamiento. Además, los segundos tumores primarios representan,

aproximadamente, la mitad de las muertes en pacientes con cáncer primario de cabeza y cuello erradicado con éxito (218). Dichos segundos primarios, a menudo se encuentran en el tórax, lo que muestra la importancia de la detección en esta región, y el uso de TC para este propósito (219). Sin embargo, en algunas ocasiones, también se pueden originar metástasis a distancia fuera de estas localizaciones, lo que dificulta su detección con la TC, puesto que no es una técnica adecuada para el rastreo corporal completo. En nuestro estudio, la TC infraestimó la presencia de metástasis a distancia en un 9,1%, y la sobreestimó en un 2,3% (Tabla 38).

6.3.1.3 Estadificación mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadificación del Comité de Tumores

Al analizar la correlación entre los estadios determinados por el Comité de Tumores, y los establecidos únicamente utilizando la PET/TC como medio de diagnóstico por imagen, obtuvimos una correlación bastante elevada: $D=0,910$, siendo estadísticamente significativa ($p<0,001$). En ningún caso se produjo infraestimación del estadio, y sólo en el 6,8% de los casos se produjo una sobreestimación, siendo todos estos casos tumores localmente avanzados (Tabla 39).

Las guías clínicas actuales recomiendan realizar la PET/TC, de manera opcional, en la enfermedad en estadio avanzado, debido al bajo rendimiento diagnóstico de PET/TC en pacientes con enfermedad en estadios I o II. Esto es debido al escaso número de pacientes en estadios tempranos de la enfermedad que existían en nuestra muestra; pero según los datos analizados, podemos observar que, al utilizar la PET/TC en el diagnóstico del CCC, obtuvimos una precisión mayor que respecto a la TC, tanto en estadios iniciales, como en estadios avanzados, que resultó estadísticamente significativa. Asimismo, el uso de la PET/TC es indiscutible en los tumores de origen desconocido a la hora de localizar el tumor primario, ya que consigue resultados satisfactorios en el 30,0% de los casos (220,221).

En nuestra serie no están recogidos aquellos pacientes con tumores de origen desconocido, pero hubo 5 casos en los que la TC no consiguió encontrar el tumor primario, mientras que mediante la PET/TC se identificaron todos. En nuestro estudio, mediante el uso de PET/TC como único método de imagen, obtuvimos una buena correlación con la T estimada por el Comité de Tumores ($D=0,899$), cifra sensiblemente superior a cuando solo se utilizó la TC como técnica de diagnóstico por imagen ($D=0,762$). Cabe mencionar que no se infraestadió ningún tumor primario, y únicamente se obtuvo una sobreestimación en el 4,5% de la muestra (Tabla 40).

Al analizar la correlación de los ganglios linfáticos cervicales afectados mediante el uso de la PET/TC, obtuvimos una correlación de $D=0,931$, respecto al Comité de Tumores, produciéndose 2 infraestimaciones y 1 sobreestimación, todas ellas en estadio N2 (Tabla 41).

La exploración suplementaria que aporta la PET/TC, ha mejorado la estadificación, la evaluación del tratamiento, y la detección de recidivas, en pacientes con CCC (222,223). La sensibilidad y especificidad de la PET/TC para la detección de ganglios linfáticos cervicales malignos, se ha informado en un rango de 61-96% y de 80-99%, respectivamente, en comparación con la sensibilidad de la combinación TC/RM (53-82%) y su especificidad (71-97%) (224-226). Sin embargo, el radiotrazador FDG, utilizado en imágenes PET, no es un biomarcador específico de tumor, y varios procesos inflamatorios pueden conducir a una mayor captación de FDG, y a posibles resultados falsos positivos (227).

Estudios anteriores han demostrado el valor de las imágenes PET para la detección de adenopatías locorregionales patológicas, en pacientes con CCC. Dos metaanálisis han demostrado el excelente rendimiento diagnóstico de la PET en la evaluación

previa al tratamiento de pacientes con cáncer de CCC (228), y la precisión de la PET/TC, en comparación con la TC sola, en el diagnóstico de CCC (229).

Debido a que la gran mayoría de las metástasis a distancia, en los pacientes con CCC, se localizan en el pulmón, algunos autores argumentan que una TC de tórax, sería suficiente para identificar a los pacientes afectados de CCC con metástasis a distancia, para quienes los tratamientos de la extensión locorregional sería inútil (230). Sin embargo, si se opta por un tratamiento con intención curativa en los pacientes con metástasis, es necesaria una prueba de imagen corporal completa, como la 18-FDG PET/TC.

Existen diversos estudios que han analizado el uso de la PET/TC en el diagnóstico de los pacientes con metástasis a distancia: así, Senft y colaboradores evaluaron a 92 pacientes diagnosticados de CCC con factores de alto riesgo para metástasis, y descubrieron que el uso de PET/TC, asociada a la TC de tórax, aumentó la sensibilidad del 37% al 63% (231). Ng y colaboradores concluyeron que, para la detección de metástasis a distancia y segundos tumores primarios, en 160 pacientes recién diagnosticados de CCC, con resultados negativos en de la radiografía de tórax, ecografía hepática y gammagrafía ósea, la adición de PET/TC, a la TC de tórax, dio como resultado una mayor sensibilidad, incrementándola del 50% al 81% (232). Otro estudio prospectivo de 307 pacientes con CCC, en el que se intentó determinar la tasa de detección de metástasis a distancia y cáncer sincrónico, comparando métodos de diagnóstico por imagen, obtuvo una tasa de detección significativamente mayor de metástasis a distancia y/o cáncer sincrónico, utilizando la PET/TC en el momento del diagnóstico (233). Debido a su alta resolución espacial, la TC puede servir como una herramienta complementaria a la PET/TC, de cara a reducir la tasa de falsos positivos debido a afecciones inflamatorias (234).

En general, en pacientes con CCC, la exploración con PET/TC no está indicada rutinariamente (235), sin embargo, en pacientes en los que se considera de que existe un alto riesgo de metástasis a distancia, el examen mediante PET/TC, incluyendo una TC de tórax, es actualmente la técnica de cribado más eficaz (234), no suponiendo costes adicionales (236).

Algunos autores han planteado la hipótesis de que otros trazadores pueden mejorar la precisión de la PET (237): Hoshikawa et al. compararon la eficacia diagnóstica de la 18F-fluorotimidina (18F-FLT PET/TC) con la de la 18-FDG, en el estudio de segundos tumores primarios y metástasis a distancia, en 88 pacientes con CCC. La FLT no pudo mejorar la sensibilidad de la PET en comparación con el uso de FDG, siendo 78% y 90%, respectivamente. Se concluyó que la FLT no debería reemplazar a la FDG para la estadificación de metástasis, previa al tratamiento en pacientes con CCC, debido a su menor sensibilidad y mayor actividad de fondo en el hígado y la médula ósea (238).

En nuestro análisis, el uso de la PET/TC logró identificar metástasis a distancia al ser una prueba corporal completa en todos los casos, incluso con sobreestimación en uno de ellos, obteniendo una correlación respecto al Comité de Tumores de $D=0,898$ (Tabla 42). En general, el uso de la PET/TC reduce el número de intervenciones quirúrgicas innecesarias y optimiza las indicaciones quirúrgicas en estos pacientes (239,240).

6.3.1.4 Correlación en la estadificación mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadificación mediante exploración clínica y TC

Las guías clínicas actuales recomiendan realizar la PET/CT de manera opcional en la enfermedad en estadio avanzado, no recomendándose su uso en estadios precoces de la enfermedad, debido a un bajo rendimiento diagnóstico en pacientes con enfermedad en estadios I o II (241). En nuestro estudio, tampoco consideramos su realización

útil para el diagnóstico en estadios tempranos de la enfermedad, posiblemente porque la muestra de pacientes en dichos estadios era poco numerosa, pero según los datos existentes, observamos que, al utilizar la PET/TC en el diagnóstico de CECC, obtuvimos una precisión mayor que con la TC, tanto en estadios iniciales, como en estadios avanzados, y este hallazgo resultó estadísticamente significativo.

En nuestro estudio la correlación entre ambas pruebas de imagen a la hora de establecer el estadio tumoral fue de $D=0,680$, coincidiendo en el 68,2% de los casos estudiados; sin embargo, al analizar ambas pruebas por separado observamos que la correlación entre el estadio tumoral establecido mediante la PET/TC, respecto al determinado por el Comité de Tumores fue superior al alcanzado utilizando la TC únicamente ($D=0,910$ vs. $D=0,651$) (Tabla 43). Lo mismo ocurre a la hora de analizar el tumor primario: la correlación entre ambas pruebas fue de $D=0,830$, coincidiendo en el 84,1% de las ocasiones, pero la correlación en el diagnóstico mediante la PET/TC, respecto al establecido por el Comité de Tumores fue superior al de la TC ($D=0,899$ vs. $D=0,762$) (Tabla 44).

Cuando estudiamos la afectación ganglionar locorregional, la correlación entre ambos métodos fue de 0,768, con una coincidencia del 68,2% de los casos analizados, siendo más precisa la PET/TC respecto a la TC ($D=0,931$ vs. 0,772) (Tabla 45).

Donde menos concordancia observamos fue en la detección de las metástasis a distancia ($D=0,205$), coincidiendo en el 86,4% de los casos; este dato era esperable, ya que la TC no es una prueba de rastreo corporal completo, por lo que la correlación diagnóstica de la PET/TC, respecto a la establecida por el Comité de Tumores fue superior a la obtenida en aquellos casos en los que se utilizó únicamente la TC ($D=0,898$ vs. $D=0,244$) (Tabla 46).

6.3.2 Pacientes tratados

Estudiamos aquellos casos en los que los pacientes sí habían recibido tratamiento antes de su inclusión en el estudio, para valorar si el hecho de haber recibido alguna terapia previa pudo modificar los resultados.

6.3.2.1 Estadificación mediante exploración clínica vs. estadificación del Comité de Tumores

Se ha demostrado la necesidad de un método de diagnóstico por la imagen para evaluar la respuesta postratamiento ya que, sobre todo, una vez finalizada la radioterapia, puede existir una inflamación de la región donde se asentaba el tumor local, que escondiera un resto tumoral o una recidiva precoz subyacente.

De la misma manera, la palpación cervical es menos precisa en un cuello tratado, ya que la intensa fibrosis de los tejidos puede enmascarar adenopatías profundas; igualmente, las adenopatías podrían pasar desapercibidas si su pequeño tamaño no facilitase su palpación. Existen estudios que han cifrado la sensibilidad, especificidad, VPP y VPPN de la exploración clínica postratamiento en un 73%, 45%, 41% y 77% respectivamente (242).

En nuestro estudio se pone de manifiesto la necesidad de realizar pruebas de diagnóstico por la imagen a la hora de determinar la estadificación tumoral, ya que observamos una baja correlación a la hora de establecer un estadio tumoral a cada caso analizado ($D=0,378$) (Tabla 51), al evaluar el tumor primario ($D=0,608$) (Tabla 52), y a la hora de detectar ganglios linfáticos regionales, únicamente mediante palpación cervical ($D=0,427$) (Tabla 53). Al compararlo con los casos no tratados, comprobamos que la correlación es inferior, por lo que nuestro análisis coincidió con los estudios publicados (242).

6.3.2.2 Estadificación mediante exploración clínica y TC vs. estadificación del Comité de Tumores

Hasta el momento, se considera que la TC es la prueba de imagen estándar para el diagnóstico del CCC (49,197). También ha sido la prueba más usada para estudiar la respuesta al tratamiento, tanto a nivel local, como locorregional, sin embargo, como en el cuello postratamiento puede ser difícil de evaluar en la imagen, debido a la distorsión de la anatomía, y a los cambios post radiación (1,2), es fundamental obtener imágenes precisas tras el tratamiento, especialmente en aquellas áreas que son difíciles de evaluar clínicamente, ya que es necesario disponer de imágenes para realizar el seguimiento del paciente.

Las neoplasias malignas de cabeza y cuello recidivan con mayor frecuencia en los primeros 2 a 3 años tras el tratamiento. Los sitios más comunes de reproducción son a nivel de la en la localización del tumor primario, y en los ganglios linfáticos regionales. Cualquier nueva lesión en los tejidos blandos que surja dentro, o alrededor del lecho tratado, debe hacernos sospechar que se trate de una recidiva (1,2).

La TC es una técnica de imagen que puede ayudar a diferenciar la recurrencia de los cambios postratamiento, debido a que el uso de la PET/TC puede detectar falsos positivos en la zona tratada, como consecuencia de la reacción inflamatoria local, secundaria al tratamiento (243). Sin embargo, otros estudios han demostrado la precisión de la PET/TC a la hora del examen de los pacientes con CCC postratamiento (244–246).

En nuestro estudio observamos que en los pacientes que han recibido tratamiento, independientemente de su modalidad, la correlación entre los resultados obtenidos mediante la exploración clínica y la TC, respecto de la valoración realizada por el Comité de Tumores, disminuye si la comparamos con la alcanzada en los pacientes no tratados. Donde se observa este hecho de manera más evidente es en la detección del tumor primario, en la que la correlación desciende de $D=0,762$ a $D=0,430$ (Tabla 55). También disminuye a la hora de detectar adenopatías (Tabla 56) y al determinar el estadio tumoral en cada caso (Tabla 54). Sin embargo, observamos que la correlación aumenta al detectar metástasis a distancia en pacientes tratados, respecto a los no tratados (Tabla 57).

6.3.2.3 Estadificación mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadificación del Comité de Tumores

En nuestro estudio observamos una buena correlación entre el estadio determinado por el Comité de Tumores, y el estadio establecido en cada paciente, utilizando la PET/TC como único método de imagen (Tabla 58). A su vez, obtuvimos una correlación de $D=0,890$ en la detección y estadificación del tumor primario, con una baja sobreestadificación e infraestadificación (Tabla 59).

A nivel local, es importante detectar las recidivas precozmente, siendo los métodos de diagnóstico por la imagen una herramienta indispensable para realizar un seguimiento de la enfermedad. Por ello, los pacientes con una PET/TC postratamiento negativa desarrollan con menor frecuencia una recurrencia de la enfermedad. Por el contrario, la PET/TC positiva disminuye la supervivencia, porque los tumores que recidivan tempranamente tienen una mayor agresividad. A pesar de los malos resultados obtenidos en aquellos casos que han sufrido una recurrencia, la detección precoz de las recidivas descubiertas mediante PET/TC, puede hacer posible el rescate quirúrgico, en pacientes con enfermedad resecable, o iniciar un tratamiento sistémico precoz, para aquellos con enfermedad recurrente no resecable. Las terapias sistémicas, incluida la inmunoterapia, pueden mejorar los resultados y el pronóstico a largo plazo en estos pacientes (3,4).

Numerosos estudios han analizado la utilidad de la PET/TC en la detección de persistencias o recidivas tumorales a nivel local. Helsen y colaboradores cifraron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), para la detección de enfermedad residual local postratamiento, en 91,1%, 87%, 77,3% y 95,3%, respectivamente (247). En la práctica clínica, estos resultados implican que, un paciente con una exploración PT/TC en la que se visualiza una lesión tumoral, tendrá aproximadamente un 80% de posibilidades de sufrir una recidiva local precoz tras el tratamiento. Por el contrario, los hallazgos negativos en la PET/TC reducirán la probabilidad de enfermedad residual, después del tratamiento, a solo un 5%. Al estudiar el tiempo de recidiva, la realización de una PET/TC demostró ser muy eficaz para detectar las recidivas acaecidas dentro de los 9 meses posteriores a la realización de la prueba, con una sensibilidad de 91,1%.

Respecto al análisis de las adenopatías, observamos una correlación de $D=0,971$, lo que nos indica que la PET/TC es una herramienta diagnóstica bastante precisa, ya que, en ausencia de otros métodos de imagen, coincide con la estadificación del Comité de Tumores, en el 98,4% de los casos (Tabla 60).

A la hora del estudio del cuello postratamiento, las guías de la NCCN para el CCC recomiendan realizar una PET/TC durante la evaluación posterior al tratamiento mediante RT o QRC, para evaluar si fuese necesario realizar un vaciamiento ganglionar cervical (5). El debate sobre la necesidad de realizar un vaciamiento cervical profiláctico postratamiento, en pacientes con metástasis extensas de ganglios linfáticos cervicales (enfermedad N2 o N3), en el momento del diagnóstico inicial, se estudió mediante un gran ensayo aleatorizado, en el que se demostró que la vigilancia mediante PET/TC no disminuyó la supervivencia, supuso menos intervenciones quirúrgicas, una menor inversión económica y una mayor eficacia terapéutica, en comparación con los vaciamientos profilácticos (6).

En un metaanálisis de 51 estudios, con 2335 pacientes, la media ponderada de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la PET/TC para el estudio de los ganglios cervicales post radiación fueron 72,7%, 87,6%, 52,1% y 94,5%, respectivamente (248). Otro estudio analizó los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, siendo un 91%, 93%, 81%, 97% respectivamente. Esto significa que la posibilidad de padecer una metástasis ganglionar cervical es del 81%, en caso de descubrir una adenopatía mediante una PET/TC, y del 3% en caso de no hallarla (247). Por lo dicho, en lugar de realizarse un vaciamiento cervical a todos los pacientes con tumores en estadios avanzados, se puede optar por la observación en pacientes con PET/TC negativo y adenopatías menores de 1 cm, debido al alto VPN que ha demostrado esta prueba de imagen (5).

Un estudio realizado por Sher y colaboradores ha analizado el valor de incorporar la PET/TC en la toma de esta decisión, observando que la estrategia más idónea para manejar el cuello, tras tratamiento con QRC, es reservar la disección cervical sólo para pacientes con enfermedad residual demostrada mediante PET/TC (249).

Se desconoce la relación entre la precisión de FDG-PET/CT y el tiempo de recidiva locorregional. Algunos estudios han encontrado una disminución de la sensibilidad con dependencia del tiempo, con una menor sensibilidad para las recurrencias tardías. La explicación de este hecho es que, en el caso de los pacientes que sufren recurrencias tardías, probablemente solo tengan una enfermedad residual microscópica en el momento de la realización de la PET/TC, sin que esta técnica pueda llegar a captarlas. Este hallazgo tiene una gran importancia a la hora de realizar el seguimiento con PET/TC. En base a estos resultados, algunos pacientes pueden requerir valoraciones repetidas, de 12 a 15 meses después de la primera exploración PET/TC (247).

Un estudio realizado por Rodrigues y colaboradores demostró que la PET/TC dedicada a la cabeza y el cuello, ofrecía la mayor sensibilidad (91%) y VPN (96%) a

la hora de detectar metástasis en los ganglios linfáticos pequeños (<15 mm) (250). Resultados similares fueron obtenidos por Yamamoto y colaboradores, con una tasa de detección 7,4% mayor de los ganglios linfáticos pequeños (5-10 mm). Esto dio como resultado una sensibilidad aumentada para detectar metástasis en los ganglios linfáticos (94%), a costa de una especificidad ligeramente inferior (81%) (251).

Respecto a la detección de las metástasis a distancia, obtenemos una correlación de $D=0,913$, utilizando únicamente PET/TC; este hecho, sumado a que es una técnica de rastreo corporal completo, hace que sea más precisa que otros métodos de diagnóstico por la imagen (Tabla 61).

El momento ideal para realizar la primera PET/TC tras la finalización del tratamiento, es algo que genera controversia, ya que puede afectar a su precisión diagnóstica (5). Muchos autores afirman que la precisión de la PET/TC aumenta en la medida en la que transcurre más tiempo tras el final de la terapia, con mejores resultados entre 10 y 12 semanas (223,248) para evitar falsos positivos (252,253), ya que la tasa de errores disminuye con tiempo, desde el final del tratamiento (254). En casos en los que la exploración con PET/TC genere dudas, una repetición de PET/TC puede ayudar a orientar el manejo del paciente. Por el contrario, otros autores recomiendan realizar la primera PET/TC postratamiento a las 8 semanas (255); no obstante un estudio retrospectivo observó grandes diferencias en la sensibilidad de dicha prueba. El grupo al que se le hizo la PET/TC a las 7-10 semanas, tuvo una sensibilidad del 73%, frente al 93% del grupo al que se le realizó la PET/TC a las 11-14 semanas (256). Otro estudio comprobó que las probabilidades de un resultado correcto de la PET/TC en el momento del diagnóstico aumentaron en un 33% por cada semana adicional después del final de la terapia, alcanzando un pico máximo después de 11 semanas de evolución. Estos autores calcularon la sensibilidad y la especificidad para la detección de enfermedad residual mediante la PET/TC, para las exploraciones realizadas antes o después de 11 semanas tras la terapia: la especificidad fue significativamente mayor para las exploraciones realizadas a las 11 semanas o más, después de la terapia, mientras que la sensibilidad no fue significativamente diferente (247).

En las primeras semanas post radioterapia, el tamaño tumoral puede ser insuficiente para ser detectado mediante PET/TC y la captación de FDG puede estar aumentada debido a la inflamación, lo que enmascararía la enfermedad residual o sería interpretada como un falso positivo (257). Desde el punto de vista quirúrgico, la cirugía de rescate tras el tratamiento, se realiza lo más precozmente posible respecto del final de la radioterapia, para evitar complicaciones por cambios fibróticos tardíos (258). Por ello, con estas consideraciones, debe tenerse en cuenta la mayor precisión de la PET/TC, a medida que pasan las semanas post radioterapia.

Otros autores han demostrado que una segunda PET/TC, generalmente después de un intervalo mayor de más de 6 meses, podría ser útil para detectar recurrencias locales tardías; Lowe y colaboradores obtuvieron una sensibilidad del 100% en las exploraciones PET/TC, realizadas a los 2 y 10 meses después del tratamiento, en la detección de todas las recidivas locorregionales y lesiones metastásicas (241). Ho y colaboradores confirmaron que la vigilancia con PET/CT (realizado anualmente durante dos años, en pacientes con una exploración negativa, efectuada 3 meses postratamiento) conllevó una detección más temprana de las recidivas (254).

Se necesitan más estudios para establecer mejor si la realización de PET/TC adicionales supondría mejores resultados, mediante una detección más temprana de recidivas locales rescatables mediante cirugía.

6.3.2.4 Correlación en la estadificación mediante exploración clínica y PET/TC vs. estadificación mediante exploración clínica y TC

Es esencial la utilización de métodos diagnósticos basados en la imagen una vez finalizado el tratamiento, para evaluar la necesidad de realizar una cirugía de rescate,

en el caso de existir lesiones residuales o recurrentes, o con el propósito de detectar nuevos tumores primarios, ya que esto mejora el pronóstico del paciente (5,247,259).

La lesión residual en el cuello después de la QRC está presente en un 30-60% de los pacientes; incluso en pacientes con una respuesta clínica completa, un 16-39% mantienen restos tumorales microscópicos (166,260-262), por ello, el examen clínico y las técnicas de imagen convencional (TC o RM) no siempre son suficientes (263). Antiguamente, se solían realizar vaciamientos cervicales de rutina después de la quimiorradioterapia concomitante en pacientes con tumores en estadios avanzados, a pesar de que este procedimiento estaba asociado con una morbilidad y mortalidad considerable (261).

Es por ello que, el solicitar una PET/TC posterior al tratamiento, ha tenido un impacto significativo en el manejo del paciente con CCC localmente avanzado, especialmente para evaluar la respuesta al tratamiento, y determinar la necesidad de un abordaje quirúrgico del cuello (6), ya que múltiples estudios han demostrado que, si la PET/TC postratamiento demuestra la curación del proceso locorregional, se puede realizar un seguimiento periódico a estos pacientes, en lugar de realizar un vaciamiento cervical profiláctico (261,264). Además, una PET/TC negativa tras el tratamiento, después de la radioterapia definitiva, se asocia con un excelente pronóstico a largo plazo (265). Aunque el papel de la PET/TC después de la RT postoperatoria está menos definido, existen estudios que demuestran que, en los pacientes con CCC, el uso de PET/TC postratamiento tiene un excelente valor pronóstico después de la radioterapia adyuvante (259).

Se ha demostrado que la SG, 3 años después de una PET/TC postratamiento negativa, se acerca al 90%, en comparación con poco más del 11% en pacientes con una PET/TC postratamiento positiva. Esto refleja el excelente VPN de la PET/TC para la detección de las recurrencias locales y regionales (248). La PET/TC postratamiento se lleva a cabo habitualmente en nuestro hospital, para evaluar la respuesta al tratamiento en aquellos pacientes con CCC que se someten a cualquier modalidad de tratamiento, con sospecha de recurrencia.

En nuestro estudio observamos una baja correlación entre ambas pruebas diagnósticas, lo que hace plantearse cuál de las dos es más precisa. A la hora de establecer el estadio tumoral, la correlación es de $D=0,470$, una cifra demasiado baja a la hora de estadificar un tumor, coincidiendo únicamente en el 56,0% de los casos analizados (Tabla 62). Sin embargo, al comparar la correlación de ambas pruebas por separado, observamos que la PET/TC fue más precisa que la TC, ya que la correlación aumentó significativamente al utilizar sólo la primera prueba de imagen ($D=0,928$ vs. $D=0,530$).

En el caso de la detección del tumor primario, observamos una concordancia de $D=0,341$ entre ambos métodos de imagen, con una coincidencia en el 69,6% de las ocasiones; pero al observar el análisis individual de cada prueba, observamos una mejor correlación de la PET/TC, respecto a la TC ($D=0,890$ vs. $D=0,430$) (Tabla 63). Del mismo modo, a la hora del estudio de los linfonodos del cuello, la correlación entre ambas pruebas fue de $D=0,607$, coincidiendo en el 79,2% de los casos estudiados, pero la correlación de los resultados obtenidos mediante PET/TC, respecto a los establecidos por el Comité de Tumores fue superior a los resultados obtenidos mediante la TC ($D=0,971$ vs. $D=0,629$) (Tabla 64). Lo mismo ocurre en el caso de la detección de las metástasis a distancia, donde la concordancia entre ambas pruebas fue baja ($D=0,563$) con una coincidencia del 88,8% de los casos analizados; sin embargo, la PET/TC tiene una mayor concordancia respecto al Comité de Tumores que la TC ($D=0,913$ vs. $D=0,657$) (Tabla 65).

6.4. TRATAMIENTO

6.4.1 Modalidad de tratamiento de la enfermedad locorregional

Los tratamientos usados para tratar el cáncer de cabeza y cuello son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, de manera aislada, o en combinación. Habitualmente, en los estadios I y II se utiliza cirugía o radioterapia de manera aislada (266,267). Por lo general, en los casos avanzados (estadios III y IV) se utiliza el tratamiento a base de quimioterapia, con cirugía o radioterapia asociadas. El tratamiento de la recurrencia local o regional depende de la localización de la recidiva, la carga tumoral, y la terapia previa. Todo ello hace que el tratamiento pueda variar, desde técnicas quirúrgicas de rescate, hasta radiación, o radiación asociada a quimioterapia, o quimioterapia sola, si la enfermedad no es resecable (9).

En nuestro estudio, en la mayoría de los casos se optó por el tratamiento preservador de órgano (83,2%), respecto al tratamiento quirúrgico (16,8%) (Tabla 67). Sólo el 7,9% de los pacientes fueron tratados únicamente mediante cirugía, ya que el resto de los pacientes operados requirieron de tratamientos complementarios (Tabla 66). Esto puede deberse a que, en la muestra analizada, hay una gran cantidad de pacientes con tumores en estadios III y IV. En nuestro estudio, la conducta más frecuente fue el tratamiento preservador de órgano con quimioterapia y radioterapia asociada; a pesar de que la mayoría de nuestros casos se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad, llama la atención que únicamente el 2,0% de los pacientes fueron tratados con la intención de paliar los síntomas o retrasar el progreso de la enfermedad (Tabla 68). Es decir que la gran mayoría de nuestros pacientes fueron tratados con intención curativa de desde el inicio de la terapia.

6.4.2 Respuesta al tratamiento primario

El objetivo del tratamiento en pacientes con CCC es la cura íntegra de la enfermedad, para lo cual es necesaria una respuesta completa al tratamiento; pero la mencionada curación puede no lograrse, únicamente mediante el tratamiento primario, ya que suele persistir una afectación residual. En estos pacientes, al no ser suficiente el tratamiento primario, el objetivo es alcanzar la remisión completa mediante un tratamiento de segunda línea; el éxito de este tratamiento secundario depende, en gran parte, de la detección temprana de la persistencia tumoral, mediante una evaluación sistemática de la respuesta a los distintos tratamientos utilizados.

Se ha analizado la respuesta al tratamiento primario en nuestra muestra, independientemente de la modalidad terapéutica aplicada. En nuestro estudio observamos que el 82,2% de los pacientes obtuvieron una respuesta completa al tratamiento primario, cifra ligeramente superior a las publicadas en otros estudios realizados (268). El porcentaje de persistencia tumoral, incluyendo las recidivas de los 3 primeros meses, fue del 17,8%, mientras que otros estudios cifran la respuesta parcial en torno al 25% (268,269), lo que supone un mayor porcentaje de curación en nuestra muestra (Tabla 69).

Al estratificar la respuesta en función del estadio tumoral, observamos que obtuvieron unos mejores resultados aquellos tumores en estadios I, II y III, mientras que los pacientes en estadios muy avanzados, como IVB y IVC, presentaron unas tasas de respuesta completa inferiores (Tabla 70). Esto concuerda con otros estudios realizados en esta línea, que sitúan las tasas de remisión completa, en estadios III y IV, en torno al 50% (270,271).

Al analizar la respuesta en función de la localización tumoral observamos que las tasas más altas de remisión completa las obtuvimos en los tumores de fosas y senos paranasales (100,0%), glotis (100%), y cavum (92,3%). Por el contrario, las tasas de remisión más bajas las obtuvimos en hipofaringe (60,0%), labio y cavidad oral (66,7%) (Tabla 71). Hay diversos estudios recogidos al respecto, siendo nuestros resultados ligeramente superiores a los obtenidos por otros autores, en los que se observó una respuesta completa, tras el tratamiento primario del cáncer de laringe, del 50%, alcanzando un 51,9% en los tumores de supraglotis y un 55,1% en los de glotis. En el caso de la hipofaringe, los resultados son más parejos, ya que sitúan la tasa de remisión completa entre el 46,3% y el 60,8% (270,271). Cabe reseñar, que el número de tumores de fosas y senos paranasales recogidos en nuestra muestra es muy bajo, lo que supone una limitación del estudio, y nos debe hacer interpretar los resultados con cierta prudencia.

En nuestra muestra, el 37,6% de los pacientes permanecieron libres de enfermedad durante el período de estudio (Tabla 72), cifras inferiores a las publicadas en otros estudios, que sitúan dicha tasa en el 50% a los 3 años (272). Algunas series de casos señalan entre el 26-34% la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años, en tumores de cabeza y cuello avanzados (273). Al estudiar las tasas de recidiva por estadios tumorales, observamos que, en nuestra muestra, los pacientes que se encontraban en estadio I recidivaron en el 100,0% de los casos, mientras que esto acaeció en el 50,0% los pacientes en estadio IVB; lo cual llama la atención, pero se justifica debido al pequeño tamaño muestral en cada estadio (2 pacientes en cada estadio). También observamos que los pacientes en estadio IVA tenían tasas de recidiva más cercanas al total de la muestra (Tabla 73).

Al analizar la progresión de la enfermedad, en relación a la localización del tumor primario, observamos que la localización donde más recidivas se encontraron fue en la glotis (88,9%), seguida de hipofaringe (70,0%), labio y cavidad oral (66,7%), orofaringe (65,0%), y supraglotis (62,8%) (Tabla 74). Estas tasas son algo superiores a estudios realizados en el mismo ámbito (274-276), algo explicable debido a que el 87,1% de los pacientes estudiados pertenecían a estadios III y IV.

Respecto a la modalidad de tratamiento recibido, observamos que el 76,5% de los pacientes tratados mediante cirugía, recidivaron: porcentaje notablemente superior al descrito (25%) en otros estudios similares (188). A pesar de que el 59,5% de los pacientes tratados mediante protocolo de preservación de órgano sufrieron una progresión de la enfermedad, se observó que no existían diferencias estadísticamente significativas (Tabla 75), por lo que la elección de un tipo de tratamiento u otro no debe basarse, únicamente, en las recidivas tumorales, sino también en otros factores, como la supervivencia y la calidad de vida.

El 62,4% de los pacientes de nuestra muestra sufrieron una recidiva tumoral, siendo lo más frecuente, la recidiva local, seguida de la recidiva a distancia, y de la recidiva ganglionar, lo que concuerda con otros estudios realizados (Tabla 76); sin embargo el porcentaje de recidivas fue más elevado que el descrito en otras series de casos que sitúan este porcentaje en torno al 25% (188,272), lo que puede justificarse debido a que gran parte de nuestra muestra se encontraba en estadios avanzados. En nuestro estudio las recidivas a distancia se originaron en el 11,9% de los pacientes, este porcentaje es levemente inferior a los descritos por otros autores, que la cifran en torno al 15% (277).

6.5 SUPERVIVENCIA

6.5.1 Estado actual de la muestra

Cuando el estudio finalizó, el 42,2% de los pacientes permanecían vivos y sin enfermedad, mientras que el 48,0% de los pacientes de la muestra había fallecido. Al estratificar el análisis por sexos, observamos que había fallecido un mayor porcentaje de hombres que de mujeres, obteniendo diferencias estadísticamente significativas a favor del sexo femenino. En cambio, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en función del tratamiento recibido. Por otra parte, se encontró una asociación estadística entre el estadio tumoral y el porcentaje de pacientes vivos al finalizar el estudio.

6.5.2 Tiempo hasta la recidiva

En nuestro estudio analizamos el tiempo que transcurrió desde la finalización del tratamiento primario, hasta la recidiva tumoral, observando que el paciente que más rápidamente la padeció fue a los 3,1 meses, y el que más tardíamente la sufrió fue a los 101,90 meses. Se obtuvo, pues, un promedio de 15,53 meses hasta que apareció la recidiva tumoral (Tabla 77), dato inferior respecto de los 22,2 meses observados en otros estudios realizados, como por ejemplo el de Fayette et al (278) en el que se estudió el tiempo de aparición de la primera recidiva.

6.5.3 Supervivencia libre de enfermedad

En nuestro estudio, al valorar la SLE en función del sexo, obtenemos una SLE media mayor para el sexo femenino que para el masculino, sin llegar a obtener significación estadística (Tabla 78). En la curva de supervivencia (Figura 10) observamos que las mujeres tuvieron una mayor SLE: en los primeros meses las diferencias fueron mínimas, pero a partir del mes 20, la SLE fue menor en hombres, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados concuerdan con los publicados en otros estudios que habían analizado la influencia del sexo en la SLE, en los cuales se encontraron también diferencias a favor del sexo femenino (279,280).

Se observó que los pacientes que no habían consumido tabaco tenían una mediana mayor en la SLE, respecto a los fumadores y a los exfumadores (Tabla 79). En la curva de supervivencia (Figura 11) también valoramos que, en los primeros años tras finalizar el tratamiento, los no fumadores tenían una mayor SLE, pero, posteriormente, las tasas se igualaron progresivamente, respecto a los que consumían o habían consumido tabaco; pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Otros trabajos enfocados en esta línea han demostrado una SLE menor en pacientes que consumían o habían consumido tabaco (281), debiendo tener en cuenta la cantidad y el tiempo que había mantenido su hábito tabáquico cada paciente, a la hora de considerar el tabaco como un factor que pueda disminuir la SLE (282).

Del mismo modo, aquellos pacientes no bebedores presentaron una SLE media mayor (Tabla 80, Gráfica 12) que el resto de grupos, por lo que el consumo de alcohol demostró tener influencia en la SLE de los pacientes de nuestra muestra, ya que estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas; ello coincide con los estudios publicados, en los que se ha demostrado que el consumo de más de 12,5 gramos de etanol al día empeora, tanto la SG, como la SLE en el CCC, sobre todo el originado en la hipofaringe (283).

No encontramos diferencias significativas en la SLE al estratificar los datos en función de la diferenciación del tumor: obtuvimos una mejor SLE media para los tumores indiferenciados o poco diferenciados (Tabla 81, Figura 13); existen artículos publicados con resultados dispares al respecto, ya que algunos demuestran una menor SLE y SG en tumores diferenciados, respecto a no diferenciados (284) y, por el contrario, otros estudios han obtenido mejores tasas de SLE en tumores bien diferenciados (285,286).

En relación al tratamiento empleado, no encontramos diferencias significativas: se obtuvo una SLE media superior para el grupo tratado mediante protocolo de organopreservación, respecto al tratado con cirugía (Tabla 82), a diferencia de los resultados que han obtenido otros estudios, en los que existía una mayor SLE con el tratamiento quirúrgico, en comparación al grupo no quirúrgico (277). En la curva de supervivencia (Figura 14) encontramos que, durante varios años de seguimiento, la SLE fue mayor para el grupo tratado mediante protocolo de preservación de órgano, respecto al quirúrgico, existiendo estudios que respaldan estos hallazgos (287).

6.5.4 Supervivencia global

En nuestro estudio, analizamos el tiempo de supervivencia, encontrando que el paciente que más tempranamente falleció desde el diagnóstico, fue a los 3,10 meses. Por el contrario, el paciente que más tiempo estuvo en seguimiento lo hizo durante 151,37 meses (12,61 años). Cabe destacar que, aunque el estudio está realizado entre los años 2012-2017, durante este periodo se realizó un una TC y un una PET/TC a cada uno de nuestros pacientes en un tiempo inferior a 30 días; no obstante, hay pacientes diagnosticados previamente a esas fechas, con un amplio período de seguimiento. La media y la mediana de supervivencia de nuestros pacientes fue de 52,16 y 41,8 meses, respectivamente (Tabla 83). Recientemente ha sido publicado un metaanálisis con más de 500.000 pacientes analizados(288), en los que la media de la supervivencia global fue de 79,3 meses.

En nuestra muestra obtuvimos una SG media mayor en el sexo femenino, sin llegar a obtener significación estadística (Tabla 84) y, asimismo, en la curva de supervivencia, comprobamos una supervivencia superior del sexo femenino, a partir de los cuatro años del momento del diagnóstico (Figura 15). Esto concuerda con otros trabajos en los que se observa una supervivencia claramente favorable en las mujeres (280); sin embargo, otros autores no observan diferencias, ni en la SLE, ni en la SG, entre ambos sexos (279). Algo que parece estar equiparando la supervivencia de ambos grupos es la gran cantidad de tumores originados por el VPH, que son más comunes entre los hombres, y tienen un mejor pronóstico (289).

En nuestro análisis estratificado en función del consumo de tabaco, a pesar de que obtuvimos una SG mayor para el grupo de pacientes que nunca había fumado, respecto a fumadores y exfumadores, estas diferencias no han resultado ser estadísticamente significativas (Tabla 85, Figura 16). No obstante, existen diversos estudios en los que se informa de una supervivencia menor para aquellas personas que consumían tabaco (281,282).

En el caso del consumo de alcohol encontramos resultados equiparables: los pacientes que nunca habían consumido alcohol obtuvieron una mediana de SG de más de 13 meses, respecto a los bebedores y exbebedores (Tabla 86), lo que se reflejó en la curva de supervivencia (Figura 17). A pesar de que está demostrado que el alcohol empeora la SG en pacientes con CCC, en nuestra muestra no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas (283).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a la SG en función de la diferenciación celular, a pesar de que los pacientes con tumores indiferenciados o poco diferenciados obtuvieron una mayor SG, respecto a los

diferenciados (Tabla 87, Figura 18), al igual que otros autores han demostrado en sus estudios (284); sin embargo otros trabajos arrojan una menor SLE y SG para los tumores poco diferenciados (286).

Encontramos diferencias significativas respecto a la SG en función del estadio tumoral en el momento del diagnóstico, de tal forma que existe una asociación inversa entre la supervivencia global, y el estadio tumoral. Los pacientes en estadio II tenían una mayor SG, que los pacientes en estadio III y estadio IV (Tabla 88, Figura 19). En nuestro estudio solo se incluyeron dos pacientes en estadio I, por lo que es difícil valorar la SG de este estadio. Estos hallazgos concuerdan con el hecho de que los pacientes con tumores diagnosticados en estadios más tempranos tienen una mayor SG (286,290).

La modalidad de tratamiento empleado en nuestro estudio no fue un factor pronóstico estadísticamente significativo en la supervivencia de los pacientes con CCC, como mencionan varios estudios (277,291-293). Sin embargo, a pesar de no haber obtenido resultados significativos (Tabla 89), obtuvimos una mediana ligeramente mayor en la SG para los pacientes tratados con cirugía, respecto a los tratados con terapia de preservación de órgano, al igual que otros autores (187,293). En la curva de supervivencia (Figura 20), encontramos que, conforme avanzan los años del seguimiento, la SG fue mayor para el grupo tratado mediante protocolo de organopreservación, respecto al quirúrgico, hallazgos similares a los obtenidos en otros estudios (287).

6.6 IMPACTO EN EL TRATAMIENTO

Existen diversos estudios sobre el uso de la PET/TC en el manejo del CCC, la mayoría de ellos enfocados a determinar la extensión de la enfermedad (detección de metástasis a distancia), y a la planificación quirúrgica o radioterápica, sin embargo, pocos de ellos están enfocados a la repercusión terapéutica que tiene el uso de esta técnica de imagen. En nuestro estudio observamos que la PET/TC en el manejo del CCC influye en el tratamiento en el 39,7% de los casos de la muestra (Tabla 90), una cifra superior a otros estudios realizados, como el llevado a cabo por Fleming y colaboradores, en el que obtuvieron un cambio en las decisiones terapéuticas en el 30,9% de los casos analizados (294), o el realizado por Cacicedo y colaboradores, en el que modificaron el tratamiento en el 26% de sus pacientes (201). No obstante, estas diferencias aun son más notorias al comparar estos datos con otros estudios, como los realizados por Lonneux y colaboradores (239) en el que la tasa de impacto fue del 13,8%; posiblemente una explicación sea la poca cantidad de pacientes en estadios precoces que existen en nuestra muestra, en comparación a otros estudios. Connel y colaboradores han encontrado un cambio en el tratamiento en el 40% de los casos analizados, a pesar de que cerca del 20% de su muestra estuviese en estadios precoces (295).

Estudiamos el valor de agregar la PET/TC al método de imagen convencional en la estadificación y el impacto en las decisiones terapéuticas. Parece que la PET/TC aumentó las decisiones terapéuticas adecuadas (Tabla 91). Teniendo en cuenta otros estudios publicados en la literatura científica, nuestro trabajo se encuentra entre los que tienen los tamaños de muestra más grandes; no obstante, el número de pacientes sigue siendo relativamente pequeño y los resultados deben interpretarse con cautela.

7

CONCLUSIONES

En base a los resultados de este estudio hemos llegado a las siguientes conclusiones:

- 1** La incidencia del CCC continúa siendo más alta en el paciente varón, de entre 50 y 65 años de edad, consumidor habitual de tabaco y alcohol.
- 2** La localización más frecuente de las neoplasias diagnosticadas en estadios IVA y IVC fue la supraglotis.
- 3** Nuestro estudio demuestra que el uso de la PET/TC, en los pacientes con CCC en estadios avanzados, y que no habían recibido tratamiento previo a la realización de la mencionada exploración, aumenta la precisión en el diagnóstico, en la estadificación del tumor primario, en la valoración de los ganglios linfáticos regionales y en la determinación de las metástasis a distancia, respecto al uso de la TC.
- 4** Se ha demostrado que, el uso de la PET/TC, en los pacientes con CCC en estadios avanzados y que habían recibido tratamiento previo a la realización de la antedicha exploración, aumenta considerablemente la precisión en el diagnóstico y la estadificación respecto al uso de la TC.
- 5** En nuestra muestra, no hemos encontrado diferencias en la aparición de recidivas o de progresión tumoral, en función del tratamiento recibido.
- 6** Respecto a la supervivencia libre de enfermedad, en nuestra muestra, no hemos encontrado diferencias según el sexo, el consumo de tabaco, la diferenciación tumoral o el tratamiento recibido, pero sí hemos obtenido una mayor supervivencia libre de enfermedad en aquellos pacientes que nunca habían consumido alcohol.
- 7** Respecto a la supervivencia global, en nuestra muestra no hemos hallado diferencias según el sexo, el consumo de tabaco o de alcohol, la diferenciación tumoral o el tratamiento recibido, pero sí hemos obtenido una menor supervivencia global en los tumores en estadios avanzados (III y IV).
- 8** Hemos demostrado que el uso de la PET/TC tiene un impacto significativo en el tratamiento de los pacientes con CCC, ampliando y mejorando las decisiones terapéuticas asociadas.
- 9** Los hallazgos anteriormente mencionados aconsejan la incorporación de la PET/TC en la estadificación inicial, y en la reevaluación postratamiento de las neoplasias malignas de cabeza y cuello en estadios avanzados.

8

BIBLIOGRAFÍA

1. Saito N, Nadgir RN, Nakahira M, Takahashi M, Uchino A, Kimura F, et al. Posttreatment CT and MR Imaging in Head and Neck Cancer: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics*. 2012;32(5):1261-82.
2. Lobert P, Srinivasan A, Shah G V., Mukherji SK. Postoperative and Postradiation Changes on Imaging. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012;45(6):1405-22.
3. Ferris RL, Licitra L, Fayette J, Even C, Blumenschein G, Harrington KJ, et al. Nivolumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Efficacy and Safety in CheckMate 141 by Prior Cetuximab Use. *Clin Cancer Res*. 2019;25(17):5221-30.
4. Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):956-65.
5. Baxi SS, Dunn L, Pfister DG. Evaluating the Potential Role of PET/CT in the Posttreatment Surveillance of Head and Neck Cancer. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2015;13(3):252-4.
6. Mehanna H, Wong W-L, McConkey CC, Rahman JK, Robinson M, Hartley AGJ, et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(15):1444-54.
7. Rankin KV, Epstein J, Huber MA, Peterson DE, Plemons JM, Redding SS, et al. Oral health in cancer therapy. *Tex Dent J*. 2009;126(5):389-97, 406-19, 422-37.
8. Girdali L, Leoncini E, Pastorino R, Wünsch-Filho V, de Carvalho M, Lopez R, et al. Alcohol and cigarette consumption predict mortality in patients with head and neck cancer: A pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2843-51.
9. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(3):386-96
10. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
11. Suarez Nieto C. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. In: 2nd ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2009. p. 3395-400.
12. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of Head and Neck Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(3):379-96.
13. Thun M, Peto R, Boreham J, Lopez AD. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tob Control*. 2012;21(2):96 LP - 101.
14. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2018;30(4):381-95.
15. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, 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. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2007;99(10):777-89
16. Schlecht NF, Franco EL, Pintos J, Kowalski LP. Effect of smoking cessation and tobacco type on the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Epidemiology.* 1999;10(4):412-8.
 17. Anantharaman D, Marron M, Lagiou P, Samoli E, Ahrens W, Pohlabein H, et al. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol.* 2011;47(8):725-31.
 18. Kawakita D, Matsuo K. Alcohol and head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(3):425-34.
 19. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, et al. Contribution of Tobacco and Alcohol to the High Rates of Squamous Cell Carcinoma of the Supraglottis and Glottis in Central Europe. *Am J Epidemiol.* 2007;165(7):814-20.
 20. Begum S. Tissue Distribution of Human Papillomavirus 16 DNA Integration in Patients with Tonsillar Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2005;11(16):5694-9.
 21. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol.* 2004;31(6):744-54.
 22. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJF, Chaturvedi A, Steinberg BM, Schwartz S, et al. Human Papillomavirus and Diseases of the Upper Airway: Head and Neck Cancer and Respiratory Papillomatosis. *Vaccine.* 2012;30:F34-54.
 23. Kreimer AR, Johansson M, Waterboer T, Kaaks R, Chang-Claude J, Drogen D, et al. Evaluation of Human Papillomavirus Antibodies and Risk of Subsequent Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(21):2708-15.
 24. Rischin D, Young RJ, Fisher R, Fox SB, Le Q-T, Peters LJ, et al. Prognostic Significance of p16 INK4A and Human Papillomavirus in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated on TROG 02.02 Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4142-8.
 25. Schwartz SR, Yueh B, McDougall JK, Daling JR, Schwartz SM. Human Papillomavirus Infection and Survival in Oral Squamous Cell Cancer: A Population-Based Study. *Otolaryngol Neck Surg.* 2001;125(1):1-9.
 26. D'Souza G, Cullen K, Bowie J, Thorpe R, Fakhry C. Differences in Oral Sexual Behaviors by Gender, Age, and Race Explain Observed Differences in Prevalence of Oral Human Papillomavirus Infection. Liu X, editor. *PLoS One.* 2014;9(1):e86023.
 27. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014.* Natl Cancer Institute Bethesda, MD.
 28. Settle K, Posner MR, Schumaker LM, Tan M, Suntharalingam M, Goloubeva O, et al. Racial Survival Disparity in Head and Neck Cancer Results from Low Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Black Oropharyngeal Cancer Patients. *Cancer Prev Res.* 2009;2(9):776-81.
 29. Herbella FA, Neto SP, Santoro IL, Figueiredo LC. Gastroesophageal reflux disease and non-esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2015;21(3):815.

30. Zhang D, Zhou J, Chen B, Zhou L, Tao L. Gastroesophageal reflux and carcinoma of larynx or pharynx: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol.* 2014;134(10):982-9.
31. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Takes RP, Silver CE, Paccagnella D, Rinaldo A, et al. Relationship between reflux and laryngeal cancer. Eisele DW, editor. *Head Neck.* 2013;35(12):1814-8.
32. Riley CA, Marino MJ, Hsieh M, Wu EL, Wu X, McCoul ED. Detection of laryngeal carcinoma in the U.S. elderly population with gastroesophageal reflux disease. *Head Neck.* 2019;41(5):1434-40.
33. Michmerhuizen NL, Birkeland AC, Bradford CR, Brenner JC. Genetic determinants in head and neck squamous cell carcinoma and their influence on global personalized medicine. *Genes Cancer.* 2016;7(5-6):182-200.
34. de Miguel-Luken MJ, Chaves-Conde M, Carnero A. A genetic view of laryngeal cancer heterogeneity. *Cell Cycle.* 2016;15(9):1202-12.
35. Hopkins J, Cescon DW, Tse D, Bradbury P, Xu W, Ma C, et al. Genetic Polymorphisms and Head and Neck Cancer Outcomes: A Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(3):490-9.
36. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct Risk Factor Profiles for Human Papillomavirus Type 16-Positive and Human Papillomavirus Type 16-Negative Head and Neck Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2008;100(6):407-20.
37. Smith EM, Hoffman HT, Summersgill KS, Kirchner HL, Turek LP, Haugen TH. Human papillomavirus and risk of oral cancer. *Laryngoscope.* 1998;108(7):1098-103.
38. Guha N, Boffetta P, Wunsch Filho V, ElufNeto J, Shangina O, Zaridze D, et al. Oral Health and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and Esophagus: Results of Two Multicentric Case-Control Studies. *Am J Epidemiol.* 2007;166(10):1159-73.
39. Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck.* 2007;29(8):779-92.
40. Mehta V, Yu G-P, Schantz SP. Population-based analysis of oral and oropharyngeal carcinoma: Changing trends of histopathologic differentiation, survival and patient demographics. *Laryngoscope.* 2010;120(11):2203-12.
41. Langevin SM, McClean MD, Michaud DS, Eliot M, Nelson HH, Kelsey KT. Occupational dust exposure and head and neck squamous cell carcinoma risk in a population-based case-control study conducted in the greater Boston area. *Cancer Med.* 2013;2(6):978-86.
42. Bayer O, Cámara R, Zeissig SR, Rensing M, Dietz A, Locati LD, et al. Occupation and cancer of the larynx: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2016;273(1):9-20.
43. Lazcano-Ponce E. Second Expert Report, Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. *Salud Publica Mex.* 2008;51:S678-80.
44. Kawakita D, Lee Y-CA, Turati F, Parpinel M, Decarli A, Serraino D, et al. Dietary fiber intake and head and neck cancer risk: A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology

- consortium. *Int J Cancer*. 2017;141(9):1811-21.
45. Suarez Nieto C. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. In: 2nd ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2009. p. 3125-62.
 46. Suárez Nieto C. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. In: 2nd ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2009. p. 3299-305.
 47. Suarez Nieto C. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. In: 2nd ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2009. p. 3241-52.
 48. Gorsky M, Epstein JB, Oakley C, Le ND, Hay J, Stevenson-Moore P. Carcinoma of the tongue: A case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging, and outcome. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2004;98(5):546-52.
 49. Shah JP. *Head and Neck Surgery and Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2007.
 50. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG GF. *AJCC Cancer Staging Manual Edition 7*. 7th ed. New York: Springer; 2009.
 51. Suarez Nieto C. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. In: 2nd ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2009. p. 3433-42.
 52. Licitra L, Bernier J, Grandi C, Locati L, Merlano M, Gatta G, et al. Cancer of the larynx. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;47(1):65-80.
 53. Suarez Nieto C. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. In: 2nd ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2009. p. 3515-28.
 54. Suarez Nieto C. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. In: 2nd ed. Madrid; 2009. p. 3653-74.
 55. Wellenstein DJ, de Witt JK, Schutte HW, Honings J, van den Hoogen FJA, Marres HAM, et al. Safety of flexible endoscopic biopsy of the pharynx and larynx under topical anesthesia. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(9):3471-6.
 56. Lee SC, Tang IP, Avatar SP, Ahmad N, Selva KS, Tay KK, et al. Head and neck cancer: Possible causes for delay in diagnosis and treatment. *Med J Malaysia*. 2011;66(2):101-4.
 57. Hermans R. *Head and Neck Cancer Imaging*. In: Hermans R, editor. *Head and Neck Cancer Imaging*. 1st ed. Berlin: Springer; 2006. p. 31-43.
 58. Takes R, Righi P, Meeuwis C, Manni J, Knegt P, Marres H, et al. The Value of Ultrasound With Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy Compared to Computed Tomography in the Detection of Regional Metastases in the Clinically Negative Neck. *Int J Radiat Oncol*. 1998;40(5):1027-32.
 59. Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, Dalley RW, Caudry DJ, McNeil BJ. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. *Radiology*. 1998;207(1):123-30.
 60. Banko B, Đukić V, Milovanović J, Kovač JĐ, Artiko V, Maksimović R. Diagnostic significance of magnetic resonance imaging in preoperative evaluation of patients with laryngeal tumors. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2011;268(11):1617-23.
 61. Wirth S, Meindl T, Treitl M, Pfeifer K-J, Reiser M. Comparison of different patient positioning strategies to minimize shoulder

- girdle artifacts in head and neck CT. *Eur Radiol.* 2006;16(8):1757-62.
62. Keberle M, Tschammler A, Hahn D. Single-Bolus Technique for Spiral CT of Laryngopharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Comparison of Different Contrast Material Volumes, Flow Rates, and Start Delays. *Radiology.* 2002;224(1):171-6.
63. Henrot P, Blum A, Toussaint B, Troufleau P, Stines J, Roland J. Dynamic Maneuvers in Local Staging of Head and Neck Malignancies with Current Imaging Techniques: Principles and Clinical Applications. *RadioGraphics.* 2003;23(5):1201-13.
64. Lell MM, Greess H, Hothorn T, Janka R, Bautz WA, Baum U. Multiplanar functional imaging of the larynx and hypopharynx with multislice spiral CT. *Eur Radiol.* 2004;14(12):2198-205.
65. Farghaly S, Abd El Aziz S, Saleh E, Sayed E, Zeid H. Role of dynamic multidetector computed tomography using 'eee' phonation in the diagnosis of various laryngeal lesions. *J Curr Med Res Pract.* 2016;1(2):17.
66. Silverman PM, Zeiberg AS, Troost TR, Sessions RB, Zeman RK. Three-Dimensional Imaging of the Hypopharynx and Larynx by Means of Helical (Spiral) Computed Tomography. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104(6):425-31.
67. Magnano M, Bongioannini G, Cirillo S, Regge D, Martinich L, Canale G, et al. Virtual endoscopy of laryngeal carcinoma: Is it useful? *Otolaryngol Neck Surg.* 2005;132(5):776-82.
68. Nayak U, Satya Prasad R, Shekar S. *Clinical Radiology of Head and Neck Tumors.* 1st ed. Singapore: Springer; 2018.
69. Som PM CH. *Head and Neck Imaging.* 4th ed. Missouri: Mosby; 2003.
70. Sigal R, Vogl T, Casselman J, Moulin G, Veillon F, Hermans R, et al. Lymph node metastases from head and neck squamous cell carcinoma: MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (Sinerem MR) - results of a phase-III multicenter clinical trial. *Eur Radiol.* 2002;12(5):1104-13
71. Wang J, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, et al. Head and Neck Lesions: Characterization with Diffusion-weighted Echo-planar MR Imaging. *Radiology.* 2001;220(3):621-30.
72. Yousry I, Camelio S, Schmid UD, Horsfield MA, Wiesmann M, Brückmann H, Yousry TA. Visualization of cranial nerves I-XII: value of 3D CISS and T2-weighted FSE sequences. *Eur Radiol.* 2000;10(7):1061-7.
73. Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA. A Positron-Emission Transaxial Tomograph for Nuclear Imaging (PETT). *Radiology.* 1975;114(1):89-98.
74. Workman RB CR. *PET/CT. Essentials for practice.* 1st ed. New York: Springer; 2006.
75. Shreve P, Townsend DW. *Clinical PET-CT in Radiology: Integrated Imaging in Oncology.* 1st ed. New York: Springer; 2011.
76. Wong WL, Jamshed B, Gnanasegaran G, Fanti S, Macapinlac H. *PET / CT in Head and Neck Cancer.* 1st ed. Wai Lup Wong, editor. Cham, Switzerland: Springer; 2018.
77. Wernick MN AJ. *EMISSION TOMOGRAPHY.* The

- Fundamentals of PET and SPECT. 1st ed. San Diego: Elsevier; 2004.
78. Diao W, Tian F, Jia Z. The prognostic value of SUV_{max} measuring on primary lesion and ALN by 18F-FDG PET or PET/CT in patients with breast cancer. *Eur J Radiol.* 2018;105:1-7.
 79. Komek H, Can C, Yilmaz U, Altindag S. Prognostic value of 68 Ga PSMA I&T PET/CT SUV parameters on survival outcome in advanced prostatic cancer. *Ann Nucl Med.* 2018;32(8):542-52.
 80. Kurtipek E, Çayc M, Düzgün N, Esme H, Terzi Y, Bakdk S, et al. 18F-FDG PET/CT Mean SUV and Metabolic Tumor Volume for Mean Survival Time in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med.* 2015;40(6):459-63.
 81. Cistaro A, Quartuccio N, Mojtahedi A, Fania P, Filosso PL, Campenni A, et al. Prediction of 2 years-survival in patients with stage I and II non-small cell lung cancer utilizing 18F-FDG PET/CT SUV quantifica. *Radiol Oncol.* 2013;47(3):219-23.
 82. van Heijl M, Omluo JM, van Berge Henegouwen MI, van Lanschot JJ, Sloof GW, Boellaard R. Influence of ROI definition, partial volume correction and SUV normalization on SUV-survival correlation in oesophageal cancer. *Nucl Med Commun.* 2010;31(7):652-8.
 83. Sanghera B, Wong WL, Lodge MA, Hain S, Stott D, Lowe J, et al. Potential novel application of dual time point SUV measurements as a predictor of survival in head and neck cancer. *Nucl Med Commun.* 2005;26(10):861-7.
 84. Fendler WP, Philippe Tiega DB, Ilhan H, Paprottka PM, Heinemann V, Jakobs TF, et al. Validation of Several SUV-Based Parameters Derived from 18F-FDG PET for Prediction of Survival After SIRT of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. *J Nucl Med.* 2013;54(8):1202-8.
 85. Erdogan O, Ismi O, Bozdogan Arpaci R, Vayisoglu Y, Ozcan C. False-Positive Laryngeal FDG Uptake During PET/CT Imaging: Reinke's Edema. *Turk Otolarengoloji Arsivi/Turkish Arch Otolaryngol.* 2018;56(2):114-6.
 86. Yilmaz B, Arslan HS, Gundogan C, Gunes MN, Cermik TF. False-Positive 68Ga-DOTATATE PET/CT in Active Chronic Prostatitis. *Clin Nucl Med.* 2019;44(8):e499-500.
 87. Solav SV, Savale SV, Patil AM. False-positive FDG PET CT Scan in Vertebral Hemangioma. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2019;7(1):95-8.
 88. Adams HJA, Kwee TC. Proportion of false-positive follow-up FDG-PET scans in lymphoma: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;141:73-81.
 89. Hutomo F, Yudistiro R, Mulyanto ID, Budiawan H. False positive finding from malignancy-like lesions on FDG PET/CT: case report of tuberculosis patients. *BMC Med Imaging.* 2020;20(1):26.
 90. Bustos García de Castro A, Ferreirós Domínguez J, Delgado Bolton R, Fernández Pérez C, Cabeza Martínez B, García García-Esquinas M, et al. PET-CT in presurgical lymph node staging in non-small cell lung cancer: the importance of false-negative and false-positive findings. *Radiologia.* 2017;59(2):147-58.
 91. Steenkamp DW, McDonnell ME, Meibom S. Metformin may be associated with false-

- negative cancer detection in the gastrointestinal tract on PET/CT. *Endocr Pract.* 2014;20(10):1079–83.
92. Iwano S, Ito S, Tsuchiya K, Kato K, Naganawa S. What causes false-negative PET findings for solid-type lung cancer? *Lung Cancer.* 2013;79(2):132–6.
93. Kumar R, Rani N, Patel C, Basu S, Alavi A. False-Negative and False-Positive Results in FDG-PET and PET/CT in Breast Cancer. *PET Clin.* 2009;4(3):289–98.
94. Awab A, Hamadani M, Peyton M, Brown B. False-Negative PET Scan With Bronchioloalveolar Carcinoma: An Important Diagnostic Caveat. *Am J Med Sci.* 2007;334(4):311–3.
95. Shim SS, Lee KS, Kim B-T, Choi JY, Chung MJ, Lee EJ. Focal Parenchymal Lung Lesions Showing a Potential of False-Positive and False-Negative Interpretations on Integrated PET/CT. *Am J Roentgenol.* 2006;186(3):639–48.
96. Peng H, Chen L, Tang L-L, Li W-F, Mao Y-P, Guo R, et al. Significant value of 18F-FDG-PET/CT in diagnosing small cervical lymph node metastases in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Chin J Cancer.* 2017;36(1):95.
97. Suarez Nieto C. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.* In: 2nd ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2009. p. 3225–40.
98. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Stene T, Bang G, Dabelsteen E. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med.* 1989;18(8):432–7.
99. Akinyamoju AO, Adeyemi BF, Kolude B, Adisa AO. Histological grading of oral squamous cell carcinoma patients in Ibadan using Bryne's and Broders' grading systems--a comparative study. *Afr J Med Med Sci.* 2013;42(4):333–7.
100. Alonso JE, Kuan EC, Arshi A, St. John MA. A population-based analysis of verrucous carcinoma of the oral cavity. *Laryngoscope.* 2018 Feb;128(2):393–7
101. Echanique KA, Desai S V., Marchiano E, Spinazzi EF, Strojjan P, Baredes S, et al. Laryngeal Verrucous Carcinoma: A Systematic Review. *Otolaryngol Neck Surg.* 2017;156(1):38–45.
102. Rousseau A, Badoual C. Head and Neck: Squamous cell carcinoma: an overview. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2012;(2).
103. Suarez Nieto C. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.* In: 2nd ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2009. p. 3115–24.
104. Suarez Nieto C. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.* In: 2nd ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2009. p. 3627–52.
105. Suarez Nieto C. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.* In: 2nd ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2009. p. 3847–68.
106. Amin M, Greene F, Edge S, Compton C, Gershenwald J, Brookland R, et al. *AJCC Cancer Staging Manual (8th edition).* 8th ed. Chicago: Springer; 2018.
107. Di Credico G, Edefonti V, Polesel J, Pauli F, Torelli N, Serraino D, et al. Joint effects of intensity and duration of cigarette smoking on the risk of head and neck cancer: A

- bivariate spline model approach. *Oral Oncol.* 2019;94:47–57.
108. Zanoni DK, Patel SG, Shah JP. Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(6):52.
 109. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93–9.
 110. AJCC Cancer Staging Handbook: from the AJCC Cancer Staging Manual (7th edition). 7th ed. New York: Springer; 2010.
 111. Haddad R, Wirth L, Posner M. Emerging drugs for head and neck cancer. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2006;11(3):461–7.
 112. Rapidis AD, Wolf GT. Immunotherapy of Head and Neck Cancer: Current and Future Considerations. *J Oncol.* 2009;2009:1–11.
 113. Hinni ML, Ferlito A, Brandwein-Gensler MS, Takes RP, Silver CE, Westra WH, et al. Surgical margins in head and neck cancer: A contemporary review. Eisele D, editor. *Head Neck.* 2013;35(9):1362–70.
 114. Nouraei SAR, Middleton SE, Hudovsky A, Branford OA, Lau C, Clarke PM, et al. Role of reconstructive surgery in the management of head and neck cancer: A national outcomes analysis of 11,841 reconstructions. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2015;68(4):469–78.
 115. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, et al. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1945–52.
 116. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1937–44.
 117. Gomes EPA de A, Aranha AMF, Borges AH, Volpato LER. Head and Neck Cancer Patients’ Quality of Life: Analysis of Three Instruments. *J Dent (Shiraz, Iran).* 2020;21(1):31–41.
 118. Ruo Redda MG, Allis S. Radiotherapy-induced taste impairment. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(7):541–7.
 119. Pignon J-P, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92(1):4–14.
 120. Driessen CML, Groenewoud JMM, de Boer JP, Gelderblom H, van der Graaf WTA, Prins JB, et al. Quality of life of patients with locally advanced head and neck cancer treated with induction chemotherapy followed by cisplatin-containing chemoradiotherapy in the Dutch CONDOR study: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2018;26(4):1233–42.
 121. Morse RT, Ganju RG, TenNapel MJ, Neupane P, Kakarala K, Shnayder Y, et al. Weekly cisplatin chemotherapy dosing versus triweekly chemotherapy with concurrent radiation for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2019;41(8):2492–9.

122. Jacinto JK, Co J, Mejia MB, Regala EE. The evidence on effectiveness of weekly vs triweekly cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2017;90(1079):20170442.
123. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):21-8.
124. Enokida T, Ogawa T, Homma A, Okami K, Minami S, Nakanome A, et al. A multicenter phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and cetuximab followed by chemoradiotherapy in patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Med.* 2020;9(5):1671-82.
125. Addeo R, Caraglia M, Vincenzi B, Luce A, Montella L, Mastella A, et al. Efficacy and Safety of Cetuximab plus Radiotherapy in Cisplatin-Unfit Elderly Patients with Advanced Squamous Cell Head and Neck Carcinoma: A Retrospective Study. *Chemotherapy.* 2019;64(1):48-56.
126. Beckham TH, Barney C, Healy E, Wolfe AR, Branstetter A, Yaney A, et al. Platinum-based regimens versus cetuximab in definitive chemoradiation for human papillomavirus-unrelated head and neck cancer. *Int J Cancer.* 2020;147(1):107-115.
127. Maddalo M, Borghetti P, Tomasini D, Corvò R, Bonomo P, Petrucci A, et al. Cetuximab and Radiation Therapy Versus Cisplatin and Radiation Therapy for Locally Advanced Head And Neck Cancer: Long-Term Survival and Toxicity Outcomes of a Randomized Phase II Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;107(3):469-477.
128. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C, Kerger JN, Tennevet I, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1941-7.
129. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10166):40-50.
130. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10166):51-60.
131. Ferrari D, Ghi MG, Franzese C, Codecà C, Gau M, Fayette J. The Slippery Role of Induction Chemotherapy in Head and Neck Cancer: Myth and Reality. *Front Oncol.* 2020;10.
132. Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med.* 1991;324(24):1685-90.
133. Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Orth K, Gripp S,

- et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol.* 2016;118(2):238-43.
134. Zhang L, Jiang N, Shi Y, Li S, Wang P, Zhao Y. Induction chemotherapy with concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5(1):10798.
135. Kiong KL, de Souza NN, Sultana R, Iyer NG. Meta-analysis of induction chemotherapy as a selection marker for chemoradiation in the head and neck. *Laryngoscope.* 2018;128(7):1594-601.
136. Kim R, Hahn S, Shin J, Ock C-Y, Kim M, Keam B, et al. The Effect of Induction Chemotherapy Using Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil on Survival in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. *Cancer Res Treat.* 2016;48(3):907-16.
137. Buglione M, Maddalo M, Mazzeo E, Bonomo P, Spiazzi L, Bruni A, et al. Reirradiation in Head and Neck Recurrent or Second Primary Tumor: Efficacy, Safety, and Prognostic Factors. *Tumori J.* 2015;101(5):585-92.
138. Al-Wassia R, Vakilian S, Holly C, Sultanem K, Shenouda G. A retrospective study of head and neck re-irradiation for patients with recurrent or second primary head and neck cancer: the McGill University experience. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2015;44(1):31.
139. Kowalski LP, Carvalho AL. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2001;37(1):94-8.
140. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-4.
141. Pulte D, Brenner H. Changes in Survival in Head and Neck Cancers in the Late 20th and Early 21st Century: A Period Analysis. *Oncologist.* 2010;15(9):994-1001.
142. Fischer CA, Kampmann M, Zlobec I, Green E, Tornillo L, Lugli A, et al. p16 expression in oropharyngeal cancer: its impact on staging and prognosis compared with the conventional clinical staging parameters. *Ann Oncol.* 2010;21(10):1961-6.
143. Masterson L, Moualed D, Liu ZW, Howard JEF, Dwivedi RC, Tysome JR, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *Eur J Cancer.* 2014;50(15):2636-48.
144. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24-35.
145. Isayeva T, Li Y, Maswahu D, Brandwein-Gensler M. Human Papillomavirus in Non-Oropharyngeal Head and Neck Cancers: A Systematic Literature Review. *Head Neck Pathol.* 2012;6(S1):104-20.

146. Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD, Barnes EL, Schramm VL, Thearle PB. Cervical lymph node metastases. Incidence and implications of extracapsular carcinoma. *Arch Otolaryngol.* 1985;111(8):534-7.
147. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck.* 2005;27(10):843-50.
148. Soo KC, Carter RL, O'Brien CJ, Barr L, Bliss JM, Shaw HJ. Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope.* 1986;96(10):1145-8.
149. Ravasz LA, Slootweg PJ, Hordijk GJ, Smit F, van der Tweel I. The status of the resection margin as a prognostic factor in the treatment of head and neck carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg.* 1991;19(7):314-8.
150. Poeta ML, Manola J, Goldwasser MA, Forastiere A, Benoit N, Califano JA, et al. TP53 Mutations and Survival in Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2552-61.
151. Kyzas PA. Prognostic Significance of Vascular Endothelial Growth Factor Immunohistochemical Expression in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. *Clin Cancer Res.* 2005;11(4):1434-40.
152. Aebbersold DM, Burri P, Beer KT, Laissue J, Djonov V, Greiner RH, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha: a novel predictive and prognostic parameter in the radiotherapy of oropharyngeal cancer. *Cancer Res.* 2001;61(7):2911-6.
153. Yeo E-J, Chun Y-S, Park J-W. New anticancer strategies targeting HIF-1. *Biochem Pharmacol.* 2004;68(6):1061-9.
154. Dai Q. Enhanced Sensitivity to the HER1/Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Erlotinib Hydrochloride in Chemotherapy-Resistant Tumor Cell Lines. *Clin Cancer Res.* 2005;11(4):1572-8.
155. Silva P, Homer JJ, Slevin NJ, Musgrove BT, Sloan P, Price P, et al. Clinical and biological factors affecting response to radiotherapy in patients with head and neck cancer: a review. *Clin Otolaryngol.* 2007;32(5):337-45.
156. Paleri V, Wight RG, Silver CE, Haigentz M, Takes RP, Bradley PJ, et al. Comorbidity in head and neck cancer: A critical appraisal and recommendations for practice. *Oral Oncol.* 2010;46(10):712-9.
157. Browman GP, Mohide EA, Willan A, Hodson I, Wong G, Grimard L, et al. Association between smoking during radiotherapy and prognosis in head and neck cancer: A follow-up study. *Head Neck.* 2002;24(12):1031-7.
158. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A, et al. Tobacco Smoking and Increased Risk of Death and Progression for Patients With p16-Positive and p16-Negative Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2102-11.
159. Szeszko B, Osowiecka K, Rucińska M, Wasilewska-Teśluk E, Gliński K, Kępka L. Smoking during radiotherapy for head and neck cancer and acute mucosal reaction. *Reports Pract Oncol Radiother.* 2015;20(4):299-304

160. León X, García J, López M, Rodríguez C, Gutierrez A, Quer M. Riesgo de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2020;71(1):9-15.
161. Schrank TP, Han Y, Weiss H, Resto VA. Case-matching analysis of head and neck squamous cell carcinoma in racial and ethnic minorities in the United States-Possible role for human papillomavirus in survival disparities. *Head Neck*. 2011;33(1):45-53.
162. Molina MA, Cheung MC, Perez EA, Byrne MM, Franceschi D, Moffat FL, et al. African American and poor patients have a dramatically worse prognosis for head and neck cancer. *Cancer*. 2008;113(10):2797-806.
163. Jégu J, Binder-Foucard F, Borel C, Velten M. Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2013;49(1):9-14.
164. Ha PK, Califano JA. The molecular biology of mucosal field cancerization of the head and neck. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(5):363-9.
165. Chuang S-C, Scelo G, Tonita JM, Tamaro S, Jonasson JG, Kliever E V., et al. Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer*. 2008;123(10):2390-6.
166. Argiris A, Karamouzis M V, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet*. 2008;371(9625):1695-709.
167. Atienza JAS, Dasanu CA. Incidence of second primary malignancies in patients with treated head and neck cancer: a comprehensive review of literature. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(12):1899-909.
168. Amorín-Calzada M. MAPA SANITARIO DE LA COMUNIDAD DE ARAGÓN 2007. Sector de Zaragoza III.
169. Ferlito A. The World Health Organization's Revised Classification of Tumours of the Larynx, Hypopharynx, and Trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1993;102(9):666-9.
170. Shanmugaratnam K, Sobin LH. The World Health Organization histological classification of tumours of the upper respiratory tract and ear. A commentary on the second edition. *Cancer*. 1993;71(8):2689-97.
171. Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1(1):23.
172. Simard EP, Torre LA, Jemal A, Asia S, Asia S, Rica C. International trends in head and neck cancer incidence rates: Differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncol*. 2014;50(5):387-403.
173. de Souza DLB, Bernal Pérez MM, Curado MP. Predicted incidence of oral cavity, oropharyngeal, laryngeal, and hypopharyngeal cancer in Spain and implications for cancer control. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(6):510-4
174. Hormigo Amaro J, García-Altés A, López MJ, Bartoll X, Nebot M, Ariza C. Análisis de coste-beneficio de un programa de prevención del tabaquismo en escolares. *Gac Sanit*. 2009;23(4):311-4.
175. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*. 1988;48(11):3282-7.

176. Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer*. 2014;14(1):187.
177. Quer M, León X, Orús C, Recher K, Gras JR. Análisis de 2.500 carcinomas escamosos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2001;52(3):201-5.
178. Winn DM, Lee YC, Hashibe M, Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, et al. The INHANCE consortium: Toward a better understanding of the causes and mechanisms of head and neck cancer. *Oral Dis*. 2015;21(6):685-93.
179. de Souza DLB, de Camargo Cancela M, Pérez MMB, Curado M-P. Trends in the incidence of oral cavity and oropharyngeal cancers in Spain. *Head Neck*. 2012;34(5):649-54
180. de Souza DLB, Pérez MMB, Curado MP. Gender differences in the incidence of laryngeal and hypopharyngeal cancers in Spain. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(4):328-33.
181. Chang C-P, Chang S-C, Chuang S-C, Berthiller J, Ferro G, Matsuo K, et al. Age at start of using tobacco on the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium (INHANCE). *Cancer Epidemiol*. 2019;63:101615.
182. Tangjaturonrasme N, Vatanasapt P, Bychkov A. Epidemiology of head and neck cancer in Thailand. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018(1):16-22
183. Mifsud M, Eskander A, Irish J, Gullane P, Gilbert R, Brown D, et al. Evolving trends in head and neck cancer epidemiology: Ontario, Canada 1993-2010. *Head Neck*. 2017;39(9):1770-8.
184. Brandstorp-Boesen J, Falk RS, Boysen M, Brøndbo K. Long-term trends in gender, T-stage, subsite and treatment for laryngeal cancer at a single center. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;271(12):3233-9.
185. Lefebvre JL. Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):747-55.
186. De Vito A, Meccariello G, Vicini C. Narrow band imaging as screening test for early detection of laryngeal cancer: a prospective study. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(2):347-53.
187. Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F, Kapsreiter M, Zenk J, Velegrakis GA, et al. Management of locally advanced laryngeal cancer. *J Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2014;43(1):4.
188. Rodrigo JP, López F, Llorente JL, Álvarez-Marcos C, Suárez C. Resultados de la laringectomía total en carcinoma localmente avanzado de laringe en la era de la organopreservación. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2015;66(3):132-8.
189. Thankappan K. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx—A systematic review. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39(4):397-401.
190. Tutar H, Aydil U, Ekinci Ö, Bakkal FK, Tutar VB, Kizil Y, et al. The basaloid variant of squamous cell carcinoma of the larynx1. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80(3):245-50.
191. Buckley JG, MacLennan K. Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis

- of prevalence and distribution. *Head Neck*. 2000;22(4):380-5.
192. López-Álvarez F, Rodrigo JP, Llorente-Pendás JL, Suárez-Nieto C. Cirugía transoral LASER CO2 en tumores avanzados de faringe y laringe. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2011;62(2):95-102.
193. Groome PA, Schulze K, Boysen M, Hall SF, Mackillop WJ, O'Sullivan B, et al. A comparison of published head and neck stage groupings in laryngeal cancer using data from two countries. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(6):533-44.
194. Lung T, Tascau OC, Almasan HA, Muresan O. Head and neck cancer, epidemiology and histological aspects - Part 1: A decade's results 1993-2002. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2007;35(2):120-5.
195. Schlichting JA, Pagedar NA, Chioreso C, Lynch CF, Charlton ME. Treatment trends in head and neck cancer: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Patterns of Care analysis. *Cancer Causes Control*. 2019;30(7):721-32.
196. Frade González C, Soto-Varela A, Del Río Valeiras M, Vélez Regueiro M, Labella Caballero T. Epidemiología del cáncer de laringe. *Acta Otorrinolaringológica Gall*. 1994;2:9-12.
197. Zbären P, Becker M, Läng H. Staging of laryngeal cancer: Endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. *EurArchOto-Rhino-Laryngology*. 1997;254(S1):S117-22.
198. Blitz AM, Aygun N. Radiologic Evaluation of Larynx Cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(4):697-713.
199. Ryu IS, Roh J-L, Kim JS, Lee JH, Cho K-J, Choi S-H, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT staging on management and prognostic stratification in head and neck squamous cell carcinoma: A prospective observational study. *Eur J Cancer*. 2016;63:88-96.
200. Deurvorst SE, Hoekstra OS, Castelijns JA, Witte BI, Leemans CR, de Bree R. Clinical value of 18 FDG PET/CT in screening for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol*. 2018;43(3):875-81.
201. Cacicedo J, Fernandez I, del Hoyo O, Dolado A, Gómez-Suarez J, Hortelano E, et al. Should PET/CT be implemented in the routine imaging work-up of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma? A prospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(9):1378-89.
202. Teknos TN, Rosenthal EL, Lee D, Taylor R, Marn CS. Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. *Head Neck*. 2001;23(12):1056-60.
203. Wax MK, Myers LL, Gabalski EC, Husain S, Gona JM, Nabi H. Positron Emission Tomography in the Evaluation of Synchronous Lung Lesions in Patients With Untreated Head and Neck Cancer. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2002;128(6):703.
204. Lewis-Jones H, Colley S, Gibson D. Imaging in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S28-31.
205. Johnson JT, Branstetter BF. PET/CT in head and neck oncology: State-of-the-art 2013. *Laryngoscope*. 2014;124(4):913-5.

206. Lee JC, Kim JS, Lee JH, Nam SY, Choi S-H, Lee S, et al. F-18 FDG-PET as a routine surveillance tool for the detection of recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2007;43(7):686-92.
207. Yamazaki Y, Saitoh M, Notani K, Tei K, Totsuka Y, Takinami S, et al. Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer. *Ann Nucl Med.* 2008;22(3):177-84.
208. Jorgensen JB, Smith RB, Coughlin A, Spanos WC, Lohr MM, Sperry SM, et al. Impact of PET/CT on Staging and Treatment of Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Neck Surg.* 2019;160(2):261-6.
209. Altuna Mariezkurrena X, Henríquez Alarcón M, Zulueta Lizaur A, Veá Orte JC, Algaba Guimerá J. Palpación y tc para evaluar las adenopatías cervicales en los tumores de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringológica Española.* 2004;55(4):182-9.
210. Suton P, Salaric I, Granic M, Mueller D, Luksic I. Prognostic significance of extracapsular spread of lymph node metastasis from oral squamous cell carcinoma in the clinically negative neck. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(6):669-75.
211. Jones AS, Roland NJ, Field JK, Phillips DE. The level of cervical lymph node metastases: their prognostic relevance and relationship with head and neck squamous carcinoma primary sites. *Clin Otolaryngol.* 1994;19(1):63-9.
212. Jones KR, Lodge-Rigal RD, Reddick RL, Tudor GE, Shockley WW. Prognostic Factors in the Recurrence of Stage I and II Squamous Cell Cancer of the Oral Cavity. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 1992;118(5):483-5.
213. van den Brekel MW. Lymph node metastases: CT and MRI. *Eur J Radiol.* 2000;33(3):230-8.
214. van den Brekel MWM, Castelijns JA, Reitsma LC, Leemans CR, van der Waal I, Snow GB. Outcome of Observing the NO Neck Using Ultrasonographic-Guided Cytology for Follow-up. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 1999;125(2):153.
215. Kuno H, Onaya H, Fujii S, Ojiri H, Otani K, Satake M. Primary staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: CT, MR imaging and dual-energy CT. *Eur J Radiol.* 2014;83(1):e23-35.
216. Zbären P, Becker M, Läng H. Pretherapeutic staging of laryngeal carcinoma: Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathology. *Cancer.* 1996;77(7):1263-73.
217. Katsounakis J, Vuong T, Remy H, Gélinas M, Tabah R. Impact of magnetic resonance imaging and computed tomography on the staging of laryngeal cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 1995;252(4).
218. Glynn F, Brennan S, O'Leary G. CT staging and surveillance of the thorax in patients with newly diagnosed and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: is it necessary? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2006;263(10):943-5.
219. Paiva D, Curioni OA, Souza RP de, Vianna D, França LJ, Sobreiro LE, et al. Prevalence of alterations in chest computerized tomography in patients with head and neck cancer. *Rev Col Bras Cir.* 2015;42(6):356-9.

220. VanderWalde NA, Salloum RG, Liu T-L, Hornbrook MC, O’Keeffe Rosetti MC, Ritzwoller DP, et al. Positron Emission Tomography and Stage Migration in Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2014;140(7):654.
221. Johansen J, Buus S, Loft A, Keiding S, Overgaard M, Hansen HS, et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head Neck.* 2008;30(4):471-8.
222. Anderson CM, Chang T, Graham MM, Marquardt MD, Button A, Smith BJ, et al. Change of Maximum Standardized Uptake Value Slope in Dynamic Triphasic [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Distinguishes Malignancy From Postradiation Inflammation in Head-and-Neck Squamous Cell Carcinoma: A Prospecti. *Int J Radiat Oncol.* 2015;91(3):472-9
223. Ong SC, Schoder H, Lee NY, Patel SG, Carlson D, Fury M, et al. Clinical Utility of 18F-FDG PET/CT in Assessing the Neck After Concurrent Chemoradiotherapy for Locoregional Advanced Head and Neck Cancer. *J Nucl Med.* 2008;49(4):532-40.
224. Shu-Hang N, Tzu-Chen Y, Chun-Ta L, Joseph Tung-Chieh C, Sheng-Chieh C, Sheung-Fat K, et al. 18F-FDG PET and CT/MRI in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Prospective Study of 124 Patients With Histologic Correlation. *J Nucl Med.* 2005;46(7):1136-43.
225. Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy H, Chan JG, Akhurst T, Berlangieri S, et al. Evaluation of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography With Histopathologic Correlation in the Initial Staging of Head and Neck Cancer. *Ann Surg.* 2002;236(2):208-17.
226. Murakami R, Uozumi H, Hirai T, Nishimura R, Shiraishi S, Ota K, et al. Impact of FDG-PET/CT Imaging on Nodal Staging for Head-And-Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol.* 2007;68(2):377-82.
227. Payabvash S, Meric K, Cayci Z. Differentiation of benign from malignant cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer using PET/CT imaging. *Clin Imaging.* 2016;40(1):101-5
228. Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JPA. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Evaluate Cervical Node Metastases in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2008;100(10):712-20.
229. Rohde M, Dyrvig A-K, Johansen J, Sørensen JA, Gerke O, Nielsen AL, et al. 18F-fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography / computed tomography in diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2014;50(13):2271-9.
230. de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for Distant Metastases in Patients With Head and Neck Cancer. *Laryngoscope.* 2000;110(3):397-401.
231. Senft A, de Bree R, Hoekstra OS, Kuik DJ, Golding RP, Oyen WJG, et al. Screening for distant metastases in head and neck cancer patients by chest CT or whole body FDG-PET: A prospective multicenter

- trial. *Radiother Oncol.* 2008;87(2):221-9.
232. Ng S-H, Chan S-C, Liao C-T, Chang JT-C, Ko S-F, Wang H-M, et al. Distant metastases and synchronous second primary tumors in patients with newly diagnosed oropharyngeal and hypopharyngeal carcinomas: evaluation of 18F-FDG PET and extended-field multi-detector row CT. *Neuroradiology.* 2008;50(11):969-79.
233. Rohde M, Nielsen AL, Johansen J, Sørensen JA, Nguyen N, Diaz A, et al. Head-to-Head Comparison of Chest X-Ray/Head and Neck MRI, Chest CT/Head and Neck MRI, and 18 F-FDG PET/CT for Detection of Distant Metastases and Synchronous Cancer in Oral, Pharyngeal, and Laryngeal Cancer. *J Nucl Med.* 2017;58(12):1919-24.
234. de Bree R, Senft A, Coca-Pelaz A, Kowalski L, Lopez F, Mendenhall W, et al. Detection of Distant Metastases in Head and Neck Cancer: Changing Landscape. *Adv Ther.* 2018;35(2):161-72.
235. Yankevich U, Hughes MA, Rath TJ, Fakhraan S, Alhilahi LM, Seungwon KW, et al. PET/CT for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Should We Routinely Include the Head and Abdomen? *Am J Roentgenol.* 2017;208(4):844-8.
236. Uyl-de Groot CA, Senft A, de Bree R, Leemans CR, Hoekstra OS. Chest CT and Whole-Body 18F-FDG PET Are Cost-Effective in Screening for Distant Metastases in Head and Neck Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2010;51(2):176-82.
237. Heuveling DA, de Bree R, van Dongen GAMS. The potential role of non-FDG-PET in the management of head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2011;47(1):2-7.
238. Hoshikawa H, Kishino T, Mori T, Nishiyama Y, Yamamoto Y, Mori N. The Value of 18F-FLT PET for Detecting Second Primary Cancers and Distant Metastases in Head and Neck Cancer Patients. *Clin Nucl Med.* 2013;38(8):e318-23.
239. Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H, Maingon P, Duvillard C, Calais G, et al. Positron Emission Tomography With [18 F] Fluorodeoxyglucose Improves Staging and Patient Management in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1190-5.
240. Scott AM, Gunawardana DH, Bartholomeusz D, Ramshaw JE, Lin P. PET Changes Management and Improves Prognostic Stratification in Patients with Head and Neck Cancer: Results of a Multicenter Prospective Study. *J Nucl Med.* 2008;49(10):1593-600.
241. Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, Kim H, Dunleavy T, Collins BT, et al. Surveillance for Recurrent Head and Neck Cancer Using Positron Emission Tomography. *J Clin Oncol.* 2000;18(3):651-651.
242. Liauw SL, Mancuso AA, Amdur RJ, Morris CG, Villaret DB, Werning JW, et al. Postradiotherapy Neck Dissection for Lymph Node-Positive Head and Neck Cancer: The Use of Computed Tomography to Manage the Neck. *J Clin Oncol.* 2006;24(9):1421-7
243. Seeburg DP, Baer AH, Aygun N. Imaging of Patients with Head and Neck Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018;30(4):421-33.

244. Branstetter BF, Blodgett TM, Zimmer LA, Snyderman CH, Johnson JT, Raman S, et al. Head and Neck Malignancy: Is PET/CT More Accurate than PET or CT Alone? *Radiology*. 2005;235(2):580-6.
245. Hsu D, Chokshi FH, Hudgins PA, Kundu S, Beitler JJ, Patel MR, et al. Predictive Value of First Posttreatment Imaging Using Standardized Reporting in Head and Neck Cancer. *Otolaryngol Neck Surg*. 2019;161(6):978-85.
246. McDermott M, Hughes M, Rath T, Johnson JT, Heron DE, Kubicek GJ, et al. Negative Predictive Value of Surveillance PET/CT in Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(8):1632-6.
247. Helsen N, Roothans D, Van Den Heuvel B, Van den Wyngaert T, Van den Weyngaert D, Carp L, et al. 18F-FDG-PET/CT for the detection of disease in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. Chen C-T, editor. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182350.
248. Gupta T, Master Z, Kannan S, Agarwal JP, Ghosh-Laskar S, Rangarajan V, et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(11):2083-95.
249. Sher DJ, Tishler RB, Annino D, Punglia RS. Cost-effectiveness of CT and PET-CT for determining the need for adjuvant neck dissection in locally advanced head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2010;21(5):1072-7.
250. Rodrigues RS, Bozza FA, Christian PE, Hoffman JM, Butterfield RI, Christensen CR, et al. Comparison of Whole-Body PET/CT, Dedicated High-Resolution Head and Neck PET/CT, and Contrast-Enhanced CT in Preoperative Staging of Clinically M0 Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Nucl Med*. 2009;50(8):1205-13.
251. Yamamoto Y, Wong TZ, Turkington TG, Hawk TC, Coleman RE. Head and Neck Cancer: Dedicated FDG PET/CT Protocol for Detection—Phantom and Initial Clinical Studies. *Radiology*. 2007;244(1):263-72.
252. Porceddu S V., Jarmolowski E, Hicks RJ, Ware R, Weih L, Rischin D, et al. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo)radiotherapy in head and neck cancer. *Head Neck*. 2005;27(3):175-81.
253. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol*. 2008;33(3):210-22.
254. Ho AS, Tsao GJ, Chen FW, Shen T, Kaplan MJ, Colevas AD, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography surveillance at 12 and 24 months for detecting head and neck cancer recurrence. *Cancer*. 2013;119(7):1349-56.
255. Andrade RS, Heron DE, Degirmenci B, Filho PAA, Branstetter BF, Seethala RR, et al. Posttreatment assessment of response using FDG-PET/CT for patients treated with definitive radiation therapy for head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol*. 2006;65(5):1315-22.
256. Leung AS, Rath TJ, Hughes MA, Kim S, Branstetter BF. Optimal

- timing of first posttreatment FDG PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38(S1):E853-8.
257. Chen AY, Vilaseca I, Hudgins PA, Schuster D, Halkar R. PET-CT vs contrast-enhanced CT: What is the role for each after chemoradiation for advanced oropharyngeal cancer? *Head Neck*. 2006 Jun;28(6):487-95
258. Goguen LA, Chapuy CI, Li Y, Zhao SD, Annino DJ. Neck Dissection After Chemoradiotherapy. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2010;136(11):1071.
259. Li Y, Awan MJ, Chang T, Lavertu P, Zender C, Rezaee R, et al. Post-radiotherapy PET/CT for predicting treatment outcomes in head and neck cancer after postoperative radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(4):794-800.
260. Frank DK, Hu KS, Culliney BE, Persky MS, Nussbaum M, Schantz SP, et al. Planned Neck Dissection after Concomitant Radiochemotherapy for Advanced Head and Neck Cancer. *Laryngoscope*. 2005;115(6):1015-20.
261. Hamoir M, Ferlito A, Schmitz S, Hanin F-X, Thariat J, Weynand B, et al. The role of neck dissection in the setting of chemoradiation therapy for head and neck squamous cell carcinoma with advanced neck disease. *Oral Oncol*. 2012;48(3):203-10.
262. McHam SA, Adelstein DJ, Rybicki LA, Lavertu P, Esclamado RM, Wood BG, et al. Who merits a neck dissection after definitive chemoradiotherapy for N2-N3 squamous cell head and neck cancer? *Head Neck*. 2003;25(10):791-8.
263. Agarwal V, Branstetter BF, Johnson JT. Indications for PET/CT in the Head and Neck. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(1):23-49.
264. Yao M, Smith RB, Hoffman HT, Funk GF, Lu M, Menda Y, et al. Clinical Significance of Postradiotherapy [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging in Management of Head-and-Neck Cancer—A Long-Term Outcome Report. *Int J Radiat Oncol*. 2009;74(1):9-14.
265. Argiris A, Stenson KM, Brockstein BE, Mittal BB, Pelzer H, Kies MS, et al. Neck dissection in the combined-modality therapy of patients with locoregionally advanced head and neck cancer. *Head Neck*. 2004;26(5):447-55.
266. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Cancer: Changing Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):489-501.
267. Pfister DG, Ang K-K, Brizel DM, Burtness BA, Busse PM, Caudell JJ, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2013. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2013;11(8):917-23.
268. Steinbichler T, Lichtenecker M, Anegg M, Dejaco D, Kofler B, Scharfetter V, et al. Persistent Head and Neck Cancer Following First-Line Treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(11):421.
269. Nouman M, Haider G, Bukhari N, Yousuf A, Nouman R, Shaikh MR, et al. Response Rate of Cisplatin Plus Docetaxel as Primary Treatment in Locally Advanced Head and Neck Carcinoma (Squamous Cell Types). *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2020;21(3):825-30.
270. Tangsriwong K, Jitreetat T. Clinical Predictors of Laryngeal Preservation Rate in Stage III-IV Laryngeal Cancer and Hypopharyngeal Cancer Patients

- Treated with Organ Preservation. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2019;20(7):2051-7.
271. Wei X-F, Srivastava A, Lin P, Li L, Zhang S, Peng X, et al. Neoadjuvant chemotherapy as a comprehensive treatment in patients with laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2020;1-7.
272. Håkansson K, Rasmussen JH, Bentzen SM, Friberg J, Specht L, Vogelius IR. On the relation between improved loco-regional control and disease-free survival in head-and-neck cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2019;58(3):390-2.
273. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, Zorat PL, Cavaniglia G, Sileni VC, et al. Phase III Trial of Initial Chemotherapy in Stage III or IV Head and Neck Cancers: a Study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1994;86(4):265-72.
274. Nevens D, Duprez F, Daisne J-F, Schatteman J, Van der Vorst A, De Neve W, et al. Recurrence patterns after a decreased dose of 40 Gy to the elective treated neck in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2017;123(3):419-23.
275. Scharpf J, Karnell LH, Christensen AJ, Funk GF. The Role of Pain in Head and Neck Cancer Recurrence and Survivorship. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2009;135(8):789.
276. Leoncini E, Vukovic V, Cadoni G, Giraldi L, Pastorino R, Arzani D, et al. Tumour stage and gender predict recurrence and second primary malignancies in head and neck cancer: A multicentre study within the inhance consortium. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(12):1205-18.
277. Nguyen-Tan PF, Le Q-T, Quivey J-M, Singer M, Terris DJ, Goffinet DR, et al. Treatment results and prognostic factors of advanced T3-4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. *Int J Radiat Oncol*. 2001;50(5):1172-80.
278. Fayette J, Fontaine-Delaruelle C, Ambrun A, Daveau C, Poupart M, Ramade A, et al. Neoadjuvant modified TPF (docetaxel, cisplatin, fluorouracil) for patients unfit to standard TPF in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a study of 48 patients. *Oncotarget*. 2016;7(24).
279. Roberts JC, Li G, Reitzel LR, Wei Q, Sturgis EM. No Evidence of Sex-Related Survival Disparities among Head and Neck Cancer Patients Receiving Similar Multidisciplinary Care: A Matched-Pair Analysis. *Clin Cancer Res*. 2010;16(20):5019-27.
280. Dilling TJ, Bae K, Paulus R, Watkins-Bruner D, Garden AS, Forastiere A, et al. Impact of Gender, Partner Status, and Race on Locoregional Failure and Overall Survival in Head and Neck Cancer Patients in Three Radiation Therapy Oncology Group Trials. *Int J Radiat Oncol*. 2011;81(3):e101-9.
281. Jethwa AR, Khariwala SS. Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(3):411-23.
282. Peterson LA, Bellile EL, Wolf GT, Virani S, Shuman AG, Taylor JMG, et al. Cigarette use, comorbidities, and prognosis in a prospective head and neck squamous cell carcinoma population. *Head Neck*. 2016;38(12):1810-20.

283. Avinçsal MO, Shinomiya H, Teshima M, Kubo M, Otsuki N, Kyota N, et al. Impact of alcohol dehydrogenase-aldehyde dehydrogenase polymorphism on clinical outcome in patients with hypopharyngeal cancer. *Head Neck*. 2018;40(4):770-7.
284. Aslan H, Cekin G, Pinar E, Yazir M, Imre A, Songu M, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT parameters and histopathologic variables in head and neck cancer. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021;87(4):452-456.
285. Harris BN, Bayoumi A, Rao S, Moore MG, Farwell DG, Bewley AF. Factors Associated with Recurrence and Regional Adenopathy for Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Neck Surg*. 2017;156(5):863-9.
286. Papadas TA, Alexopoulos EC, Mallis A, Jelastopulu E, Mastronikolis NS, Goumas P. Survival after laryngectomy: a review of 133 patients with laryngeal carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2010;267(7):1095-101.
287. Chen AY, Matson LK, Roberts D, Goepfert H. The significance of comorbidity in advanced laryngeal cancer. *Head Neck*. 2001;23(7):566-72.
288. Carey RM, Fathy R, Shah RR, Rajasekaran K, Cannady SB, Newman JG, et al. Association of Type of Treatment Facility With Overall Survival After a Diagnosis of Head and Neck Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1919697.
289. Mundi N, Ghasemi F, Zeng PYF, Prokopec SD, Patel K, Kim HAJ, et al. Sex disparities in head & neck cancer driver genes: An analysis of the TCGA dataset. *Oral Oncol*. 2020;104:104614.
290. Tribius S, Donner J, Pazdyka H, Münscher A, Gröbe A, Petersen C, et al. Survival and overall treatment time after postoperative radio(chemo)therapy in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2016;38(7):1058-65.
291. Spector GJ, Sessions DG, Lenox J, Newland D, Simpson J, Haughey BH. Management of Stage IV Glottic Carcinoma: Therapeutic Outcomes. *Laryngoscope*. 2004;114(8):1438-46.
292. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, et al. Laryngeal Cancer in the United States: Changes in Demographics, Patterns of Care, and Survival. *Laryngoscope*. 2006;116(S111):1-13.
293. Chen AY. Temporal Trends in the Treatment of Early- and Advanced-Stage Laryngeal Cancer in the United States, 1985-2007. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2011;137(10):1017.
294. Fleming AJ, Smith SP, Paul CM, Hall NC, Daly BT, Agrawal A, et al. Impact of [18F]-2-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography on Previously Untreated Head and Neck Cancer Patients. *Laryngoscope*. 2007;117(7):1173-9.
295. A. Connell C, Corry J, Milner AD, Hogg A, Hicks RJ, Rischin D, et al. Clinical impact of, and prognostic stratification by, F-18 FDG PET/CT in head and neck mucosal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2007;29(11):986-95.

9

ANEXOS

9.1 CERTIFICADO CEICA



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI18/061

28 de marzo de 2018

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 28/03/2018, Acta Nº 06/2018 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: PET/TAC EN ESTADIFICACIÓN DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Alumno: Fernando García Curdi

Directores: Héctor Vallés Varela y Julio José Lambea Sorrosal

Versión protocolo: MODIFICADO

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, el cumplimiento de la LOPD y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA -
DNI 03857456B
DNI 03857456B

Firmado digitalmente por
GONZALEZ HINJOS MARIA -
DNI 03857456B
Fecha: 2018.04.03 10:02:57
+02'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)