

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA.  
FACULTAD DE MEDICINA.  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA.

“CAMBIOS EN LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS,  
TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA EN LOS PACIENTES  
CON CARCINOMAS ESCAMOSOS DE CABEZA Y CUELLO”

Ricardo Krakowiak Gómez.  
Barcelona, 2012

**UAB**

**Universitat Autònoma  
de Barcelona**





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA.  
FACULTAD DE MEDICINA.  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA.

“CAMBIOS EN LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS,  
TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA EN LOS PACIENTES  
CON CARCINOMAS ESCAMOSOS DE CABEZA Y CUELLO”

Tesis para la obtención del grado de Doctor

**Directores:** Dr. León i Vintró  
Dr. Miquel Quer i Agustí

**Autor:** Ricardo Krakowiak Gómez



## **Agradecimientos**

Me gustaría agradecer especialmente al Dr. Xavier León i Vintró, quien siempre tuvo la disposición de prestar su ayuda para la confección y revisión de esta Tesis Doctoral, a pesar de la distancia transatlántica que existe entre nosotros. Las condiciones humanas y profesionales del Dr. León, tanto médicas como de investigador, son admirables y dignas de imitar.

Al Dr. Miquel Quer i Agustí, por su activa y valiosa ayuda como Director de esta tesis. Destacar además su dedicación y filosofía en la formación en este apasionante mundo de la Otorrinolaringología.

A mi incondicional amigo y compañero de residencia, Dr. Juan Carlos Villatoro Sologastoa, quien fue la persona que se llevó el trabajo de imprimir y entregarme los documentos en la UAB en este proceso.

A todo el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona; Adjuntos, Residentes, Secretarias, Enfermeras y Auxiliares, quienes me entregaron su sabiduría, comprensión y amistad, en todo momento de mi formación como Otorrinolaringólogo

A la Universitat Autònoma de Barcelona y al Departament de Cirurgia, por darme la posibilidad de presentar esta Tesis Doctoral.

A mis profesores de pregrado de la Universidad de Concepción de Chile, quienes me entregaron las primeras herramientas para la investigación, sobre todo a mi profesora de Bioestadística Maritza Flores Opazo del Departamento de Salud Pública.

A mis Padres, Ricardo y María Soledad, a mi Hermana María José. Por el amor y apoyo incondicional que me han entregado a lo largo de la vida y de mi carrera profesional.



## INDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
1.- MODIFICACIONES EN LA INCIDENCIA DE APARICIÓN DE LOS CARCINOMAS DE CABEZA Y CUELLO .....	11
2.- CAMBIOS EN LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON CARCINOMAS DE CABEZA Y CUELLO.....	34
3.- CAMBIOS EN LOS TIPOS DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CARCINOMAS ESCAMOSOS DE CABEZA Y CUELLO.....	37
4.- MODIFICACIONES EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMAS DE CABEZA Y CUELLO A LO LARGO DE LAS ÚLTIMAS DÉCADAS. ....	44
<b>II. HIPÓTESIS .....</b>	<b>69</b>
<b>III. OBJETIVOS.....</b>	<b>73</b>
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>77</b>
ESTUDIOS REALIZADOS .....	80
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	80
1.- <i>Estudio epidemiológico.</i> .....	80
2.- <i>Estudio terapéutico.</i> .....	80
3.- <i>Estudio de supervivencia.</i> .....	80
POBLACIÓN INICIAL DE ESTUDIO. ....	81
1. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO.....	82
1.1. <i>Edad.</i> .....	84
1.2. <i>Sexo.</i> .....	84
1.3. <i>Consumos de tabaco y alcohol.</i> .....	85
1.4. <i>Estado general (índice de Karnofsky).</i> .....	87
1.5. <i>Localización del tumor primario.</i> .....	87
1.6. <i>Anatomía patológica.</i> .....	88
1.7. <i>Categorías TNM.</i> .....	88
2.- ESTUDIO TERAPÉUTICO. ....	91
2.1. <i>Tratamiento sobre la localización primaria del tumor.</i> .....	91
2.2. <i>Tratamiento sobre las áreas ganglionares.</i> .....	94
3.- ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA.....	95
3.1. <i>Control de la enfermedad.</i> .....	95
3.2. <i>Supervivencia ajustada.</i> .....	96
MÉTODOS ESTADÍSTICOS .....	98
1.- <i>Estudio epidemiológico.</i> .....	101
2.- <i>Estudio terapéutico.</i> .....	102
3.- <i>Estudio de supervivencia.</i> .....	103
<b>V. RESULTADOS .....</b>	<b>105</b>
1.- ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO.....	107
1.1. <i>Edad.</i> .....	107
1.2. <i>Sexo.</i> .....	113
1.3. <i>Tabaco y alcohol.</i> .....	116
1.4. <i>Karnofsky.</i> .....	119
1.5. <i>Localización del tumor primario.</i> .....	121
1.6. <i>Anatomía patológica.</i> .....	125
1.7. <i>Categorías TNM y estadio.</i> .....	126
2.- ESTUDIO TERAPÉUTICO.....	133
2.1. <i>Tratamiento realizado a nivel local.</i> .....	133
2.2. <i>Tratamiento cervical de los pacientes N+.</i> .....	142
2.3. <i>Tratamiento con quimioterapia en pacientes con tumores estadios III-IV.</i> .....	144
2.4. <i>Tratamiento conservador en pacientes con tumores estadios III-IV.</i> .....	148
3. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA. ....	150
3.1. <i>Supervivencia libre de fracaso.</i> .....	150
3.2. <i>Supervivencia ajustada.</i> .....	154

<b>VI.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>165</b>
	1.- ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO.....	167
	2.- ESTUDIO TERAPÉUTICO. ....	181
	3.- ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA.....	188
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>195</b>
<b>VIII.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>199</b>



# I. INTRODUCCIÓN

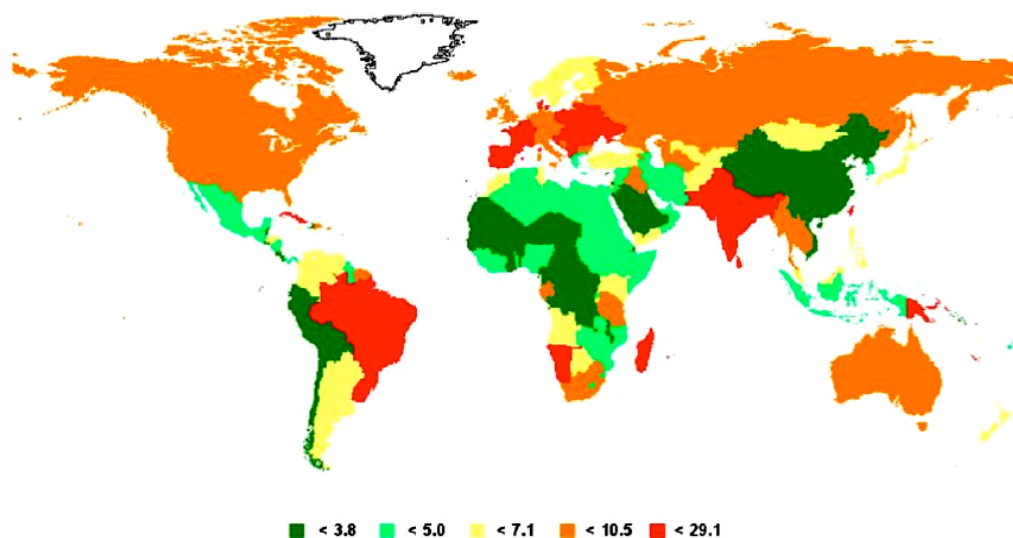


Varios estudios realizados de forma mayoritaria a partir de bases de datos y registros de tumores poblacionales, han venido señalando la existencia a lo largo de las últimas décadas de cambios en los patrones epidemiológicos en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. Igualmente, se han descrito modificaciones en el tipo de tratamiento realizado, así como cambios en la supervivencia alcanzada por este tipo de pacientes.

La finalidad de presente trabajo es llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura de los cambios en las características epidemiológicas, terapéuticas y de resultados en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, así como analizar la existencia de tendencias en dichas características en una serie consecutiva de pacientes seguidos de forma prospectiva en el Hospital de Sant Pau de Barcelona a lo largo de un periodo de 25 años.

### **1.- Modificaciones en la incidencia de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello.**

Los patrones de incidencia de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello cuentan con una notable variabilidad en función del sexo, la raza y el área geográfica. El estado español cuenta con una de las mayores tasas de incidencia de aparición de carcinomas de cabeza y cuello del mundo<sup>41</sup>, tal como puede observarse en la figura 1.



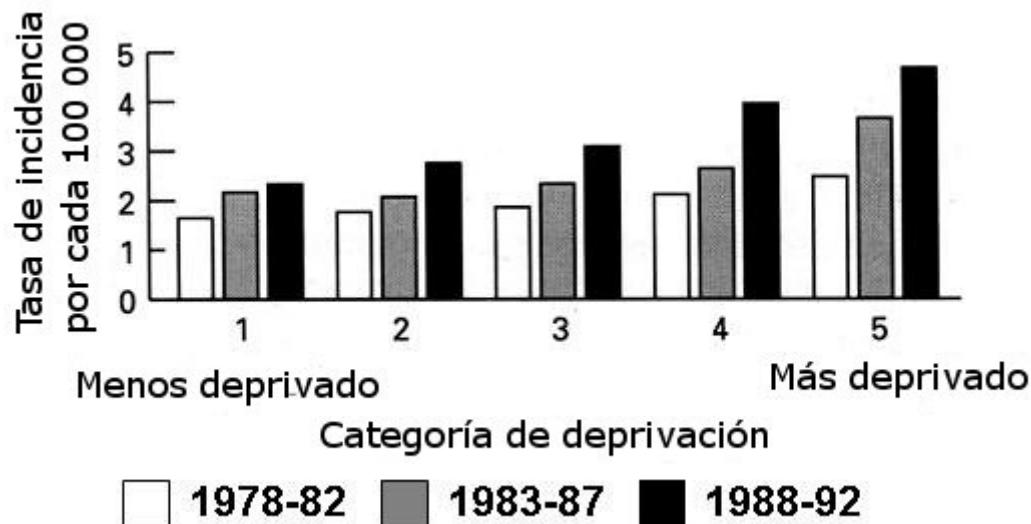
**Figura 1:** Tasas de incidencia de aparición de carcinomas de cabeza y cuello en el mundo

Estas variaciones en la incidencia de aparición entre áreas geográficas se encuentran relacionadas en gran medida con las diferencias en la exposición a los factores que se relacionan con la aparición de este tipo de tumores como son el tabaco y el alcohol, así como con las variaciones en la prevalencia de infección por el virus del papiloma humano (HPV).

En un primer periodo, que abarcaría hasta los años 90, en diferentes países europeos puede apreciarse la existencia de un incremento en la incidencia de aparición de carcinomas de cabeza y cuello, que posiblemente refleja el incremento en los años previos en el consumo de carcinógenos como el tabaco y el alcohol, con un declive posterior.

En los países occidentales se ha venido asistiendo a una presión social contra el consumo de tabaco a lo largo de los últimos años, lo que conduciría a la larga a la disminución en la incidencia de aparición de carcinomas en las vías aerodigestivas superiores. En un sentido contrapuesto, los cambios en los patrones de conducta sexual podrían encontrarse implicados en la extensión de la infección por HPV, que se relacionaría con el incremento en la incidencia de aparición de carcinomas en localizaciones específicas de cabeza y cuello como la región amigdalal y la base de la lengua.

En un estudio epidemiológico desarrollado entre 1978-1992, Macfarlane y cols<sup>6</sup> describieron un incremento en la incidencia de carcinomas localizados en la cavidad oral y la faringe en el norte del Reino Unido. La figura 2 muestra los valores de incidencia de aparición en este tipo de tumores obtenida del Central Scottish Cancer Registry de acuerdo con diferentes periodos de tiempo y en función de la categoría de deprivación (medida del status social en el que la categoría 1 agruparía a los pacientes con un mayor nivel de vida y la 5 a los pacientes con mayor deprivación social).

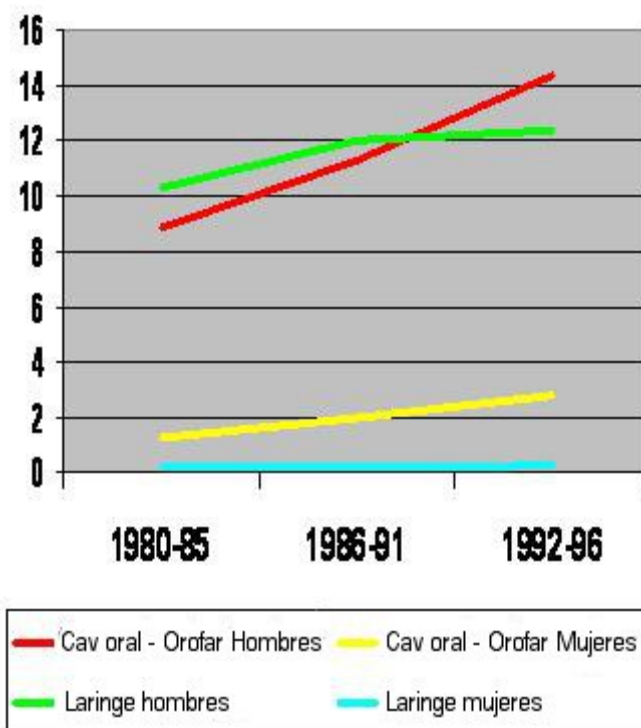


**Figura 2:** Incidencia de aparición de tumores en la cavidad oral y la faringe en el Norte del Reino Unido. Periodo 1978-92

Por su parte, Mork y Glattre<sup>5</sup> llevaron a cabo un estudio de la incidencia de aparición de carcinomas de cabeza y cuello en una población de bajo riesgo. Los autores analizaron los datos contenidos en el registro de tumores de Noruega, evaluando el periodo 1953-1992. Durante el primer periodo del estudio no aparecieron diferencias significativas en la incidencia de aparición de tumores para los carcinomas de la cavidad oral y la faringe. A partir del 1970 se produjo un incremento en la incidencia de aproximadamente un 12% cada periodo de 5 años en el caso de los carcinomas de cavidad oral, afectando de forma similar a ambos sexos, y del 19% para los carcinomas faríngeos en el sexo masculino, en tanto que la incidencia para el sexo femenino permaneció estable. Para los carcinomas de la laringe, apareció un incremento a lo largo de la totalidad del periodo de estudio que se cuantificó en un 17% para el sexo masculino y del 21% para el femenino.

En un estudio publicado en el año 2001 en el que se analizaban las tendencias en la incidencia de aparición de tumores relacionados con el uso del tabaco entre los años 1980-1996 con los datos obtenidos del Registro de Tumores de Tarragona<sup>10</sup>, pudo apreciarse un incremento significativo en la incidencia de carcinomas localizados en la cavidad oral y la faringe tanto en el sexo masculino como el femenino, en tanto que la incidencia para los carcinomas de

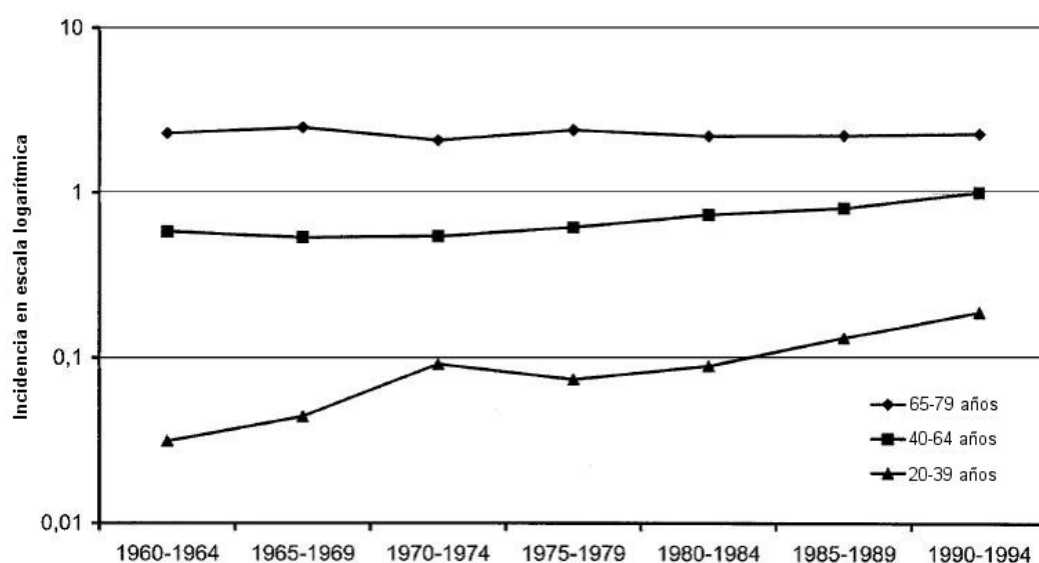
la laringe no se modificó de forma significativa. La figura 3 muestra los valores de incidencia estandarizada por edad por 100.000 habitantes/año.



**Figura 3:** Tasa de incidencia de aparición de tumores en relación al tabaco ajustada por edad. Años 1980-1996.

En un estudio epidemiológico en que se analizaron datos de incidencia de carcinoma de lengua móvil durante el periodo 1960-1994 de los registros de tumores danés, finlandés, sueco y noruego<sup>11</sup>, pudo constatar un incremento en la incidencia de este tipo de tumor a lo largo del periodo de estudio. Al analizar este incremento de acuerdo con la edad del paciente, no se apreciaron diferencias significativas para el segmento de población de edad más avanzada (>65 años). La incidencia estandarizada por 100.000 habitantes año se duplicó a lo largo del periodo de estudio para el grupo de pacientes de edad media (40-64 años), pasando de 0,86 (IC 95%: 0,71-1,01) a 1,90 (IC 95%: 1,96-2,12) para el sexo masculino, y de 0,58 (IC 95%: 0,46-0,70) a 1,01 (IC 95%: 0,85-1,17) para el femenino. De acuerdo con los resultados del estudio, el segmento de edad en el que se produjo un incremento más notable en la incidencia de aparición de los tumores linguales correspondió al grupo de pacientes más jóvenes, de edad por debajo de los 40 años. Para este grupo de población, la

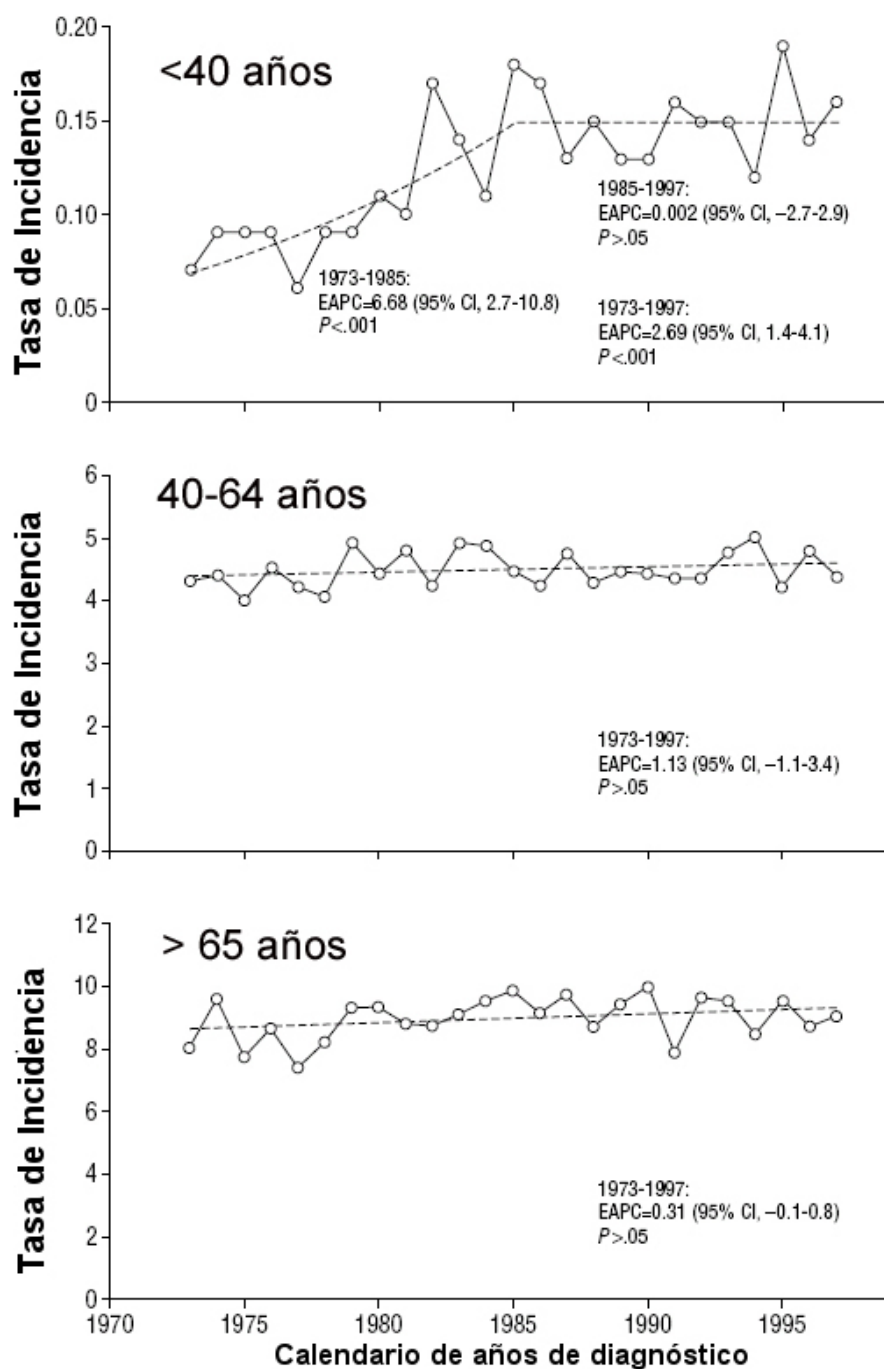
incidencia de carcinomas linguales se incrementó 5 veces en relación a los niveles iniciales para el sexo masculino, pasando de 0,06 (IC 95%:0,02-0,11) a 0,32 (IC 95%: 0,25-0,41), y hasta 6 veces los niveles de incidencia iniciales para el sexo femenino, pasando de 0,03 (IC 95%: 0,00-0,06) a 0,19 (IC 95%: 0,12-0,26). La figura 4 muestra los valores de incidencia estandarizados para la población femenina a lo largo del periodo de estudio. La población masculina mostró una tendencia similar.



**Figura 4:** Incidencia estandarizada de carcinomas de lengua móvil para la población femenina entre los años 1960-1994.

El programa SEER es un registro esponsorizado por el gobierno de USA, de acceso libre, que publica de forma periódica datos de incidencia y supervivencia obtenidos de diferentes registros oncológicos poblacionales que incluyen aproximadamente a un 26% de la población de USA. Los datos contenidos en el registro SEER son accesible on line (<http://seer.cancer.gov>).

En el año 2002 Schantz y cols<sup>13</sup> evaluaron el incremento en la incidencia de aparición de carcinomas de cavidad oral en la población de menor edad a partir de los datos incluidos en el registro SEER entre 1973-1997. De acuerdo con los resultados, para los pacientes de más de 40 años no se produjo a lo largo del periodo estudiado un incremento en la incidencia de aparición de carcinomas de localización lingual, en tanto que la incidencia se incrementó un 60% para los pacientes menores de 40 años, como se muestra en la figura 5.



**Figura 5:** Tasa de incidencia por 100.000 hab. ajustada por edad en los carcinomas de cavidad oral. Periodo 1973-1997.

Por su parte, el año 2005 Carvalho y cols<sup>14</sup> publicaron un extenso análisis de las tendencias en la incidencia de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello de acuerdo a los datos contenidos en el registro SEER. Se identificaron

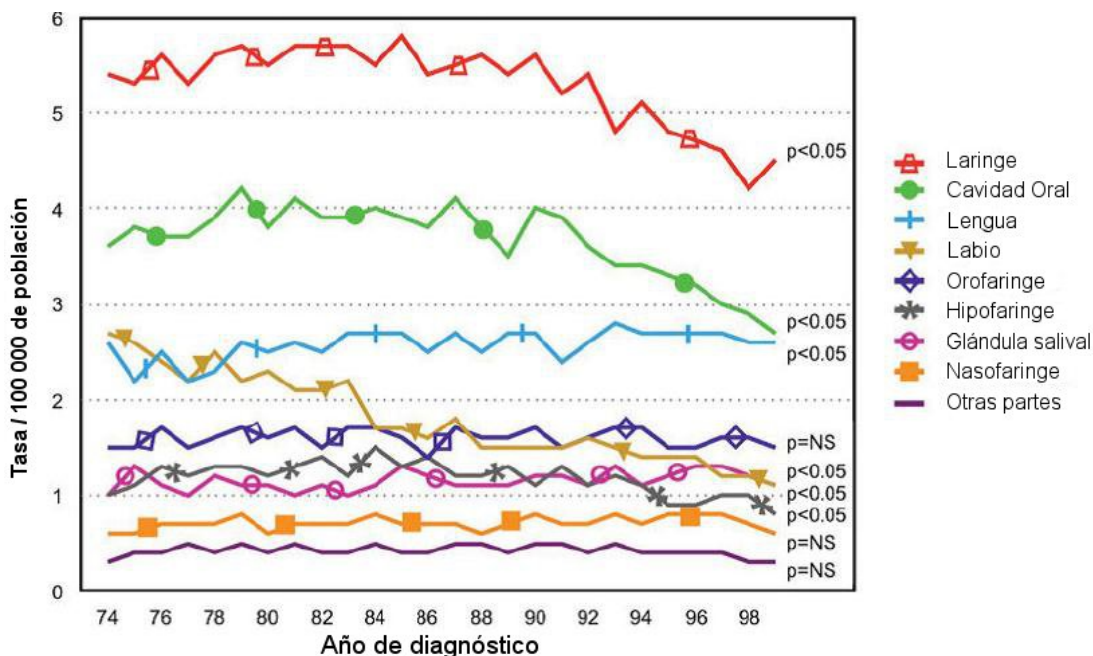


un total de 96.232 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello diagnosticados en el intervalo 1973-1999 que cumplían los criterios de selección. La tabla 1 muestra las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

	<b>Cantidad</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Genero</b>		
Masculino	68.821	71,5
Femenino	27.411	28,5
<b>Edad al momento del diagnostico</b>		
≤45	8.472	8,8
46-55	17.198	17,9
56-65	28.771	29,9
66-75	26.280	27,3
>75	15.111	16,1
<b>Intervalo (Año de diagnosis)</b>		
73	2.536	2,6
74-76	9.416	9,8
77-79	10.283	10,7
80-82	10.800	11,2
83-85	11.160	11,6
86-88	11.023	11,5
89-91	11.152	11,6
92-94	11.317	11,8
95-97	11.277	11,7
98-99	7.268	7,5
<b>Sitio del tumor (Grupo)</b>		
Labio	9.163	9,5
Cavidad bucal	23.667	24,6
Glándula Salival	6.274	6,5
Orofaringe	18.962	19,7
Nasofaringe	3.967	4,1
Hipofaringe	6.391	6,6
Laringe	27.287	28,5
Otros	521	0,5

**Tabla 1:** Características clínicas de los carcinomas de cabeza y cuello según los datos del Registro SEER

La figura 6 muestra las tendencias en los valores de incidencia ajustada por 100.000 habitantes para las diferentes localizaciones de cabeza y cuello durante el periodo de estudio en la población de USA.

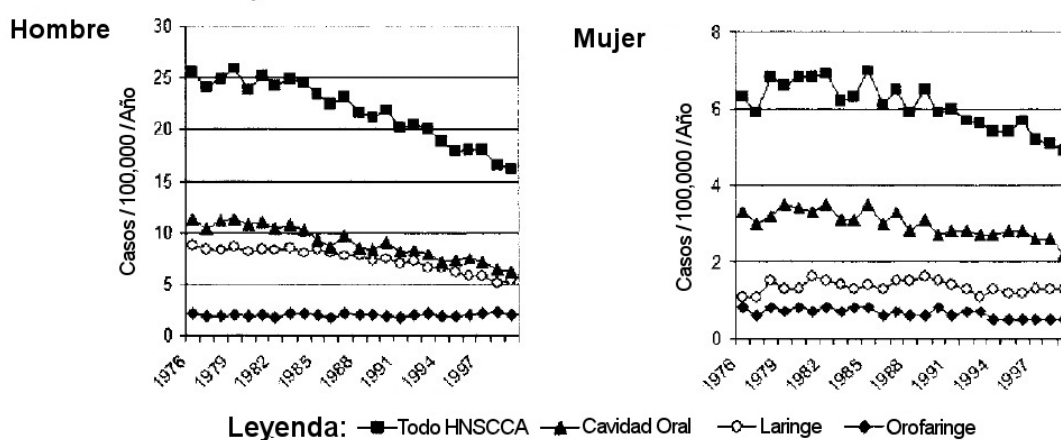


**Figura 6:** Tasas de Incidencia ajustada por 100.000 habitantes según localización del cáncer de cabeza y cuello. USA 1074-98

De acuerdo con los resultados obtenidos, a lo largo del periodo estudiado sólo se produjo un incremento significativo en la incidencia para aquellos tumores localizados a nivel de las glándulas salivares, si bien fue un incremento poco relevante desde el punto de vista clínico (pasó de 1,0 a 1,1 por 100.000 habitantes/año,  $p < 0,05$ ). No se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de aparición para los tumores localizados en la orofaringe o la nasofaringe, en tanto que se produjo una disminución significativa en el caso de los tumores localizados en cavidad oral, labio, laringe e hipofaringe. En el caso de los tumores localizados en cavidad oral las incidencias ajustadas pasaron de 3,6 a 2,7 por 100.000 habitantes/año ( $p > 0,05$ ), en tanto que para los tumores laríngeos las incidencias en los periodos extremos pasó de 5,4 a 4,5 por 100.000 habitantes/año.

Sikora y cols<sup>16</sup> alcanzaron unas conclusiones similares al analizar también el registro SEER. Los autores evaluaron los datos correspondientes al periodo

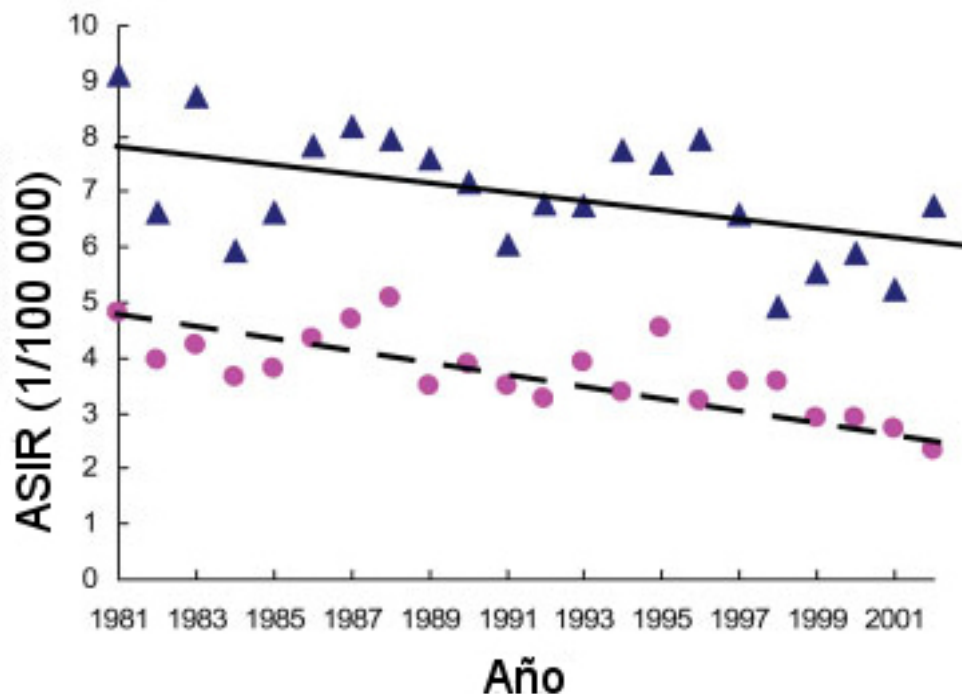
1976-1999, que incluían 65.332 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. De acuerdo con sus resultados, la incidencia global de aparición de carcinomas de cabeza y cuello declinó un 23% en la población USA, pasando de una tasa de 14,6 casos por 100.000 habitantes año durante el periodo 1976-1983 a una de 11,2 durante el periodo 1992-1999. La disminución en la incidencia apareció a expensas básicamente de los pacientes con carcinomas localizados en la cavidad oral y en la laringe para la población masculina, en tanto que permaneció prácticamente estable en la población femenina, tal como se muestra en la figura 7.



**Figura 7:** Incidencia global en hombres y mujeres, de aparición de carcinomas de cabeza y cuello. USA, 1976 -99.

En un estudio realizado en Tianjin<sup>44</sup>, la tercera ciudad más poblada de la costa este de China con una población de más de 11 millones de habitantes, se pudo comprobar igualmente una disminución a lo largo de los últimos años en la incidencia de los tumores de cabeza y cuello. De acuerdo con los resultados del Tianjin Cancer Registry, que recoge los casos incidentes de tumor desde 1981, a lo largo de los últimos 20 años la tasa de incidencia estandarizada por edad correspondiente a los carcinomas de cabeza y cuello declinó de forma significativa. Los autores estimaron la tendencia mediante el porcentaje de cambio anual (*annual percentage rate change, APC*). El APC representa la variación porcentual en la tasa de frecuencias correspondiente al año respecto

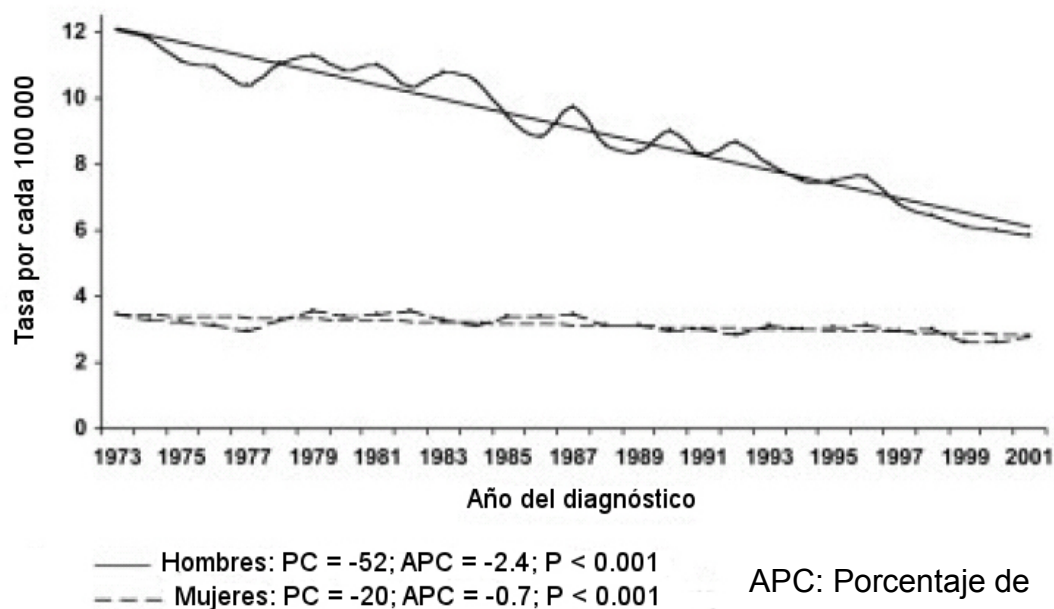
a la del año anterior. Las cifras del APC fueron del  $-1,39\%$  para los varones y del  $-2,20\%$  para las mujeres, tal como muestra la figura 8.



**Figura 8:** Variación porcentual en la tasa de incidencia de cáncer de cabeza y cuello según género. Período 1981-2001.

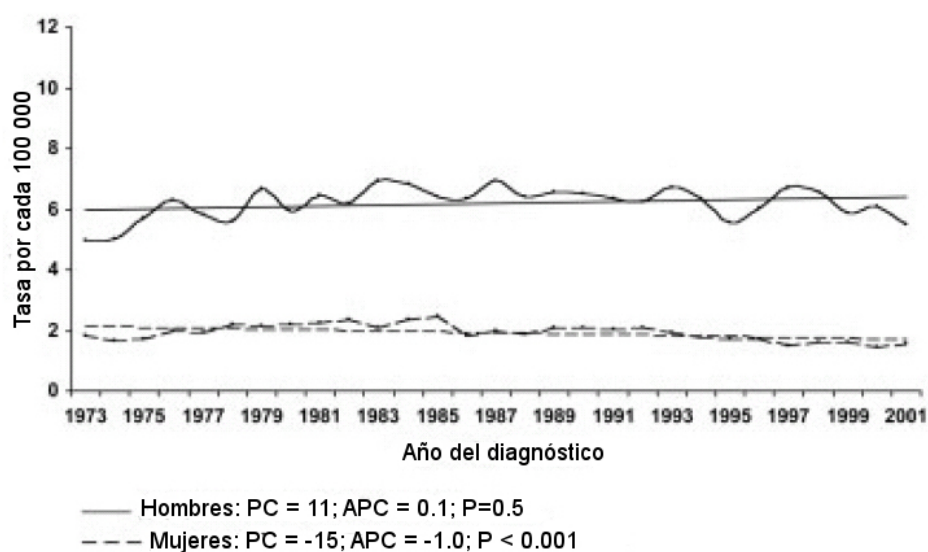
Shiboski y cols<sup>17</sup>, utilizando los datos del programa SEER, evaluaron los cambios en la incidencia de aparición de tumores localizados en la cavidad oral y la faringe, en este caso teniendo en cuenta tanto las diferentes sublocalizaciones como la edad de diagnóstico. Para este estudio, los autores analizaron los pacientes con carcinomas de cavidad oral y de faringe, excluyendo la nasofaringe, incluidos en el programa entre los años 1973-2001. Se analizaron un total de 33.864 pacientes con carcinomas de cavidad oral y 23.460 de faringe. Entre 1973 y 2001 la incidencia de carcinomas de cavidad oral disminuyó en un 52% en la población masculina, pasando de 12,1 por 100.000 habitantes/año en 1973 a 5,8 por 100.000 habitantes/año en 2001. En 1973 la incidencia de carcinomas en la cavidad oral entre las mujeres fue menos de un tercio de la correspondiente a la población masculina. A lo largo del periodo de estudio la incidencia de carcinomas de cavidad oral para el sexo femenino se mantuvo prácticamente estable, pasando de 3,5 por 100.000

habitantes/año en 1973 a 2,8 por 100.000 habitantes/año en 2001. Como se aprecia en la figura 9.



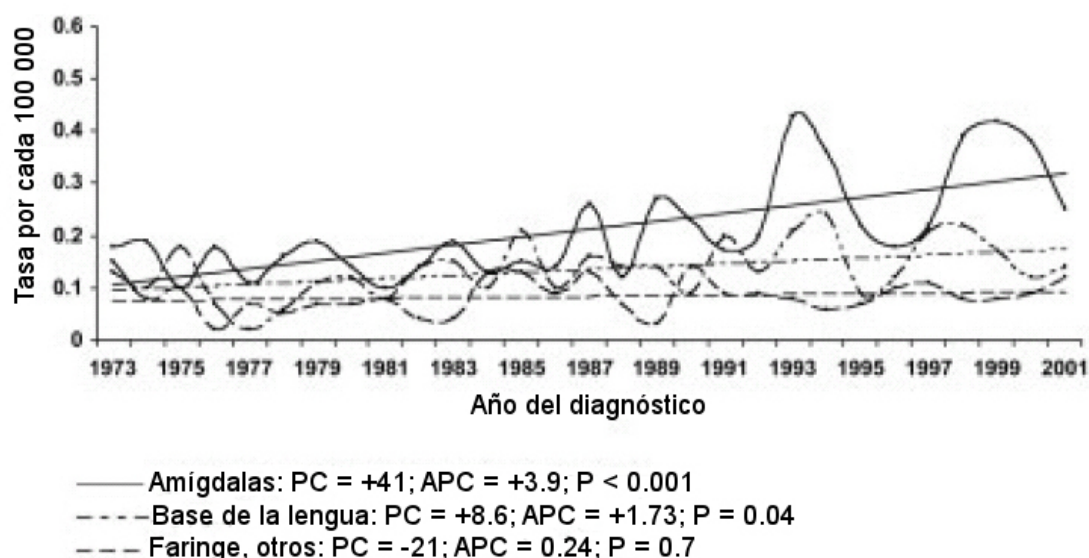
**Figura 9:** Incidencia de aparición de los carcinomas en la cavidad oral en función del género. Período 1973-2001

Para los tumores localizados en la faringe, la incidencia permaneció constante para la población masculina, disminuyendo sólo ligeramente para la femenina (figura 10).



**Figura 10:** Incidencia de aparición de los carcinomas en la faringe en función del género. Período 1973-2001.

A pesar de los hallazgos correspondientes a la población general, los autores detectaron que para el segmento de población de 20-44 años de edad se produjo durante el periodo de estudio un incremento significativo en la incidencia de aparición de carcinomas de lengua móvil, pasando de una incidencia de 0,09 por 100.000 habitantes/año a 0,48 por 100.000 habitantes/año. También se describió una tendencia similar hacia el incremento en la incidencia de carcinomas localizados en la región amigdalal y de la base de la lengua para este grupo de población más joven. La figura 11 muestra el incremento en los valores de incidencia de carcinomas localizados en la amígdala y la base de la lengua en contraposición al resto de localizaciones de la faringe para la población de 20-44 años.

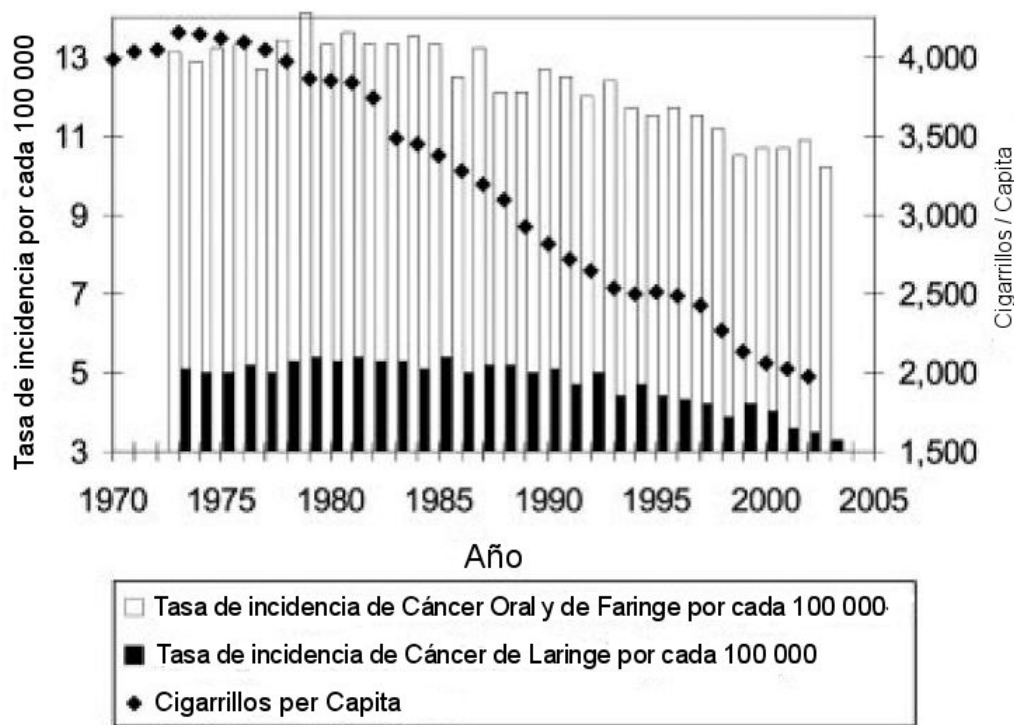


**Figura 11:** Incremento en la incidencia de carcinomas de amígdala y base de lengua versus el resto de las localizaciones de la faringe. Período 1973-2001

De acuerdo con los datos obtenidos de éste y otros estudios en que se observa un incremento en la incidencia de aparición de carcinomas de cabeza y cuello en localizaciones como la región amigdalal y la base de la lengua en un grupo de pacientes con edad inferior a la de aparición habitual de este tipo de tumores, los autores especularon con la posible relación del HPV como factor carcinogénico responsable de estos hallazgos epidemiológicos.

En otro estudio epidemiológico llevado a cabo con datos obtenidos de la base de datos SEER, Sturgis y cols<sup>23</sup> encontraron un paralelismo entre la incidencia

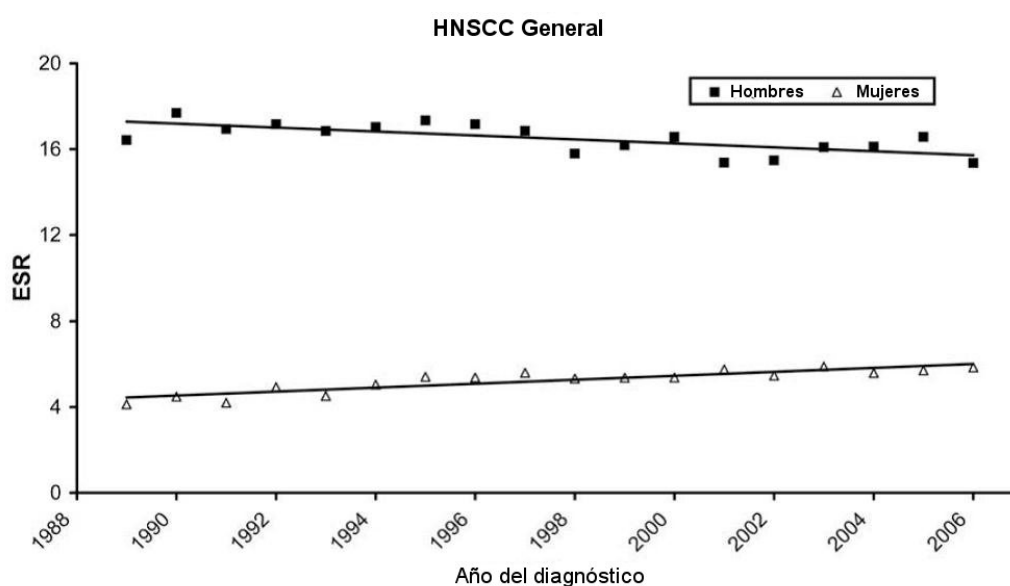
de aparición de carcinomas de cabeza y cuello y los niveles de consumo de tabaco. La figura 12 muestra la relación existente entre el consumo per capita de cigarrillos y la incidencia de aparición de carcinomas de cavidad oral-orofaringe y laringe en la población USA entre los años 1970-2005.



**Figura 12:** Consumo per capita de cigarrillos e incidencia de aparición de carcinomas de cavidad oral-orofaringe y laringe. USA, años 1970 y 2005

Por otra parte, estos autores confirmaron el hallazgo ya evidenciado en otros estudios de acuerdo con el cual las tendencias en la incidencia de aparición de tumores en la región de cabeza y cuello no fue uniforme para todas las localizaciones. Mientras que para localizaciones como la laringe o la cavidad oral, excluyendo la lengua, se produjo una tendencia hacia la disminución en la incidencia, para otras localizaciones como la orofaringe y la lengua esta incidencia se mantuvo o incrementó. Todos estos datos vienen a reforzar la hipótesis existente desde un punto de vista epidemiológico de la presencia de factores diferentes del consumo de tabaco responsables en la aparición de tumores en estas localizaciones concretas de la cavidad oral y la orofaringe como es la infección por el HPV.

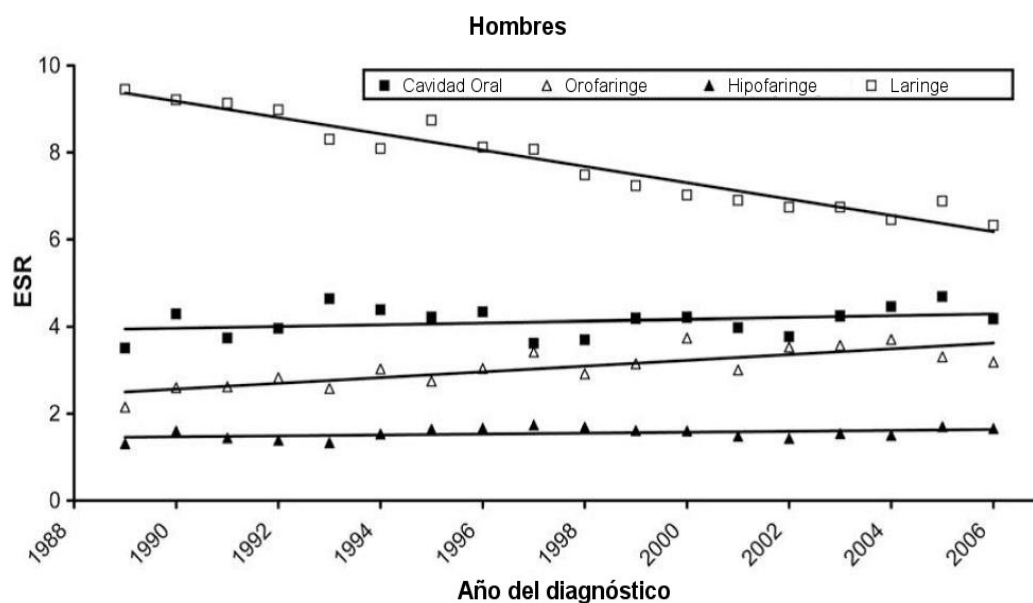
No existe unanimidad en los resultados obtenidos en diferentes partes del mundo en relación al incremento en la incidencia de los carcinomas de orofaringe en pacientes de edades inferiores a las habituales. En 2009 Braakhuis y cols<sup>26</sup> publicaron un trabajo según el cual durante las últimas décadas en Holanda se produjo un incremento en la incidencia de diagnóstico de los carcinomas de orofaringe, pero sin que se viese afectado el segmento de población de edad más joven. Los autores analizaron el The Netherlands Cancer Registry, un registro poblacional que cubre en la práctica la totalidad de la población holandesa, evaluando el periodo 1989-2006. Se estimó el cambio de porcentaje anual de incidencia para los tumores de cabeza y cuello. Considerando la totalidad de localizaciones en cabeza y cuello en el global de la población, se describió una tendencia significativa hacia la disminución en la incidencia de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello para la población masculina, con un APC del -0,6% (IC 95%: -0,9% a -0,3%), en tanto que para la población femenina se produjo un incremento significativo en la incidencia, con un valor del APC del 1,8% (IC 95%: 1,3% a 2,4%). La figura 13 muestra la tendencia en la incidencia ajustada por edad a lo largo del periodo de estudio.



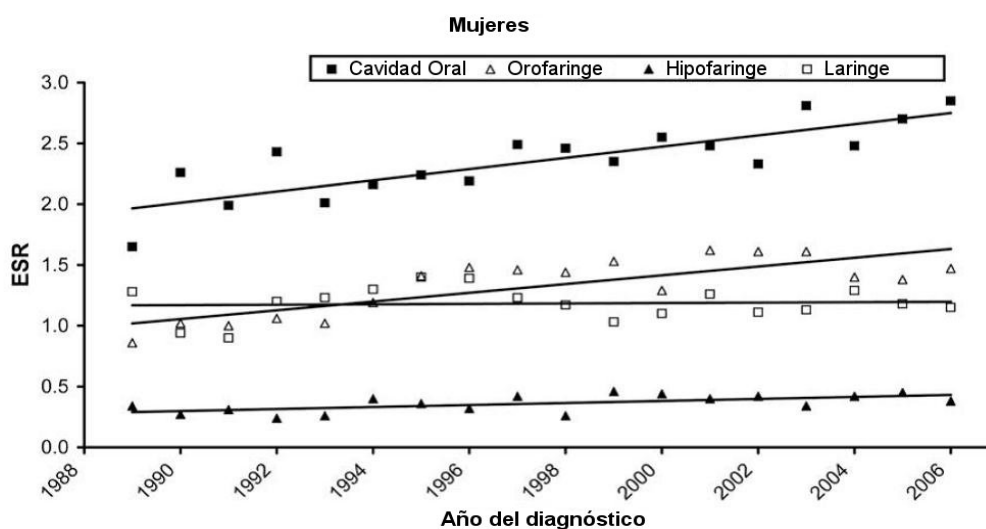
**Figura 13:** Tasa incidencia de tumores de cabeza y cuello ajustada por edad según género. Holanda, años 1989-2006.



Para los carcinomas de cavidad oral se produjo un incremento en la incidencia de aparición de tumores, que afectó a la población de más de 45 años, en tanto que para la población de menor edad se describió una disminución de la incidencia de los carcinomas de cavidad oral, si bien sin alcanzar la significación estadística. Para los carcinomas de orofaringe, para todas las cohortes de edad por encima de los 45 años se describió una tendencia hacia el incremento en la aparición de tumores, tanto en la población masculina como femenina, en tanto que para la población de menos de 45 años se produjo una disminución significativa en la incidencia de diagnóstico de carcinomas con esta localización, con un APC del -4,7% para la población masculina (IC 95%: -8,0% a -1,3%), y del -3,8% para la femenina (IC 95%: -7,6% a 0,1%). En el caso de los tumores de hipofaringe, la incidencia se mantuvo estable para la población masculina, en tanto que se incrementó de forma significativa en la femenina. Finalmente, para los tumores localizados en la laringe se evidenció una disminución en la incidencia correspondiente a la población masculina, con un APC del -2,4%, en tanto que se mantuvo estable en la femenina. Las figuras 14 y 15 muestran las tendencias en la incidencia ajustada a lo largo del tiempo para las principales localizaciones en cabeza y cuello en función del sexo.



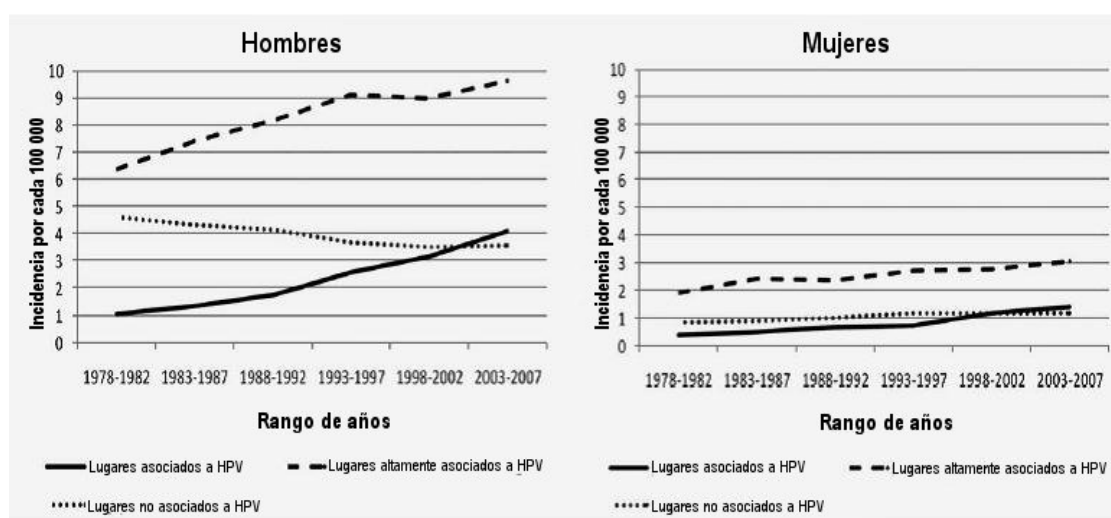
**Figura 14:** Incidencia de cáncer de cabeza y cuello por localización en hombres. Período 1989-2006



**Figura 15:** Incidencia de cáncer de cabeza y cuello por localización en mujeres. Periodo 1989-2006

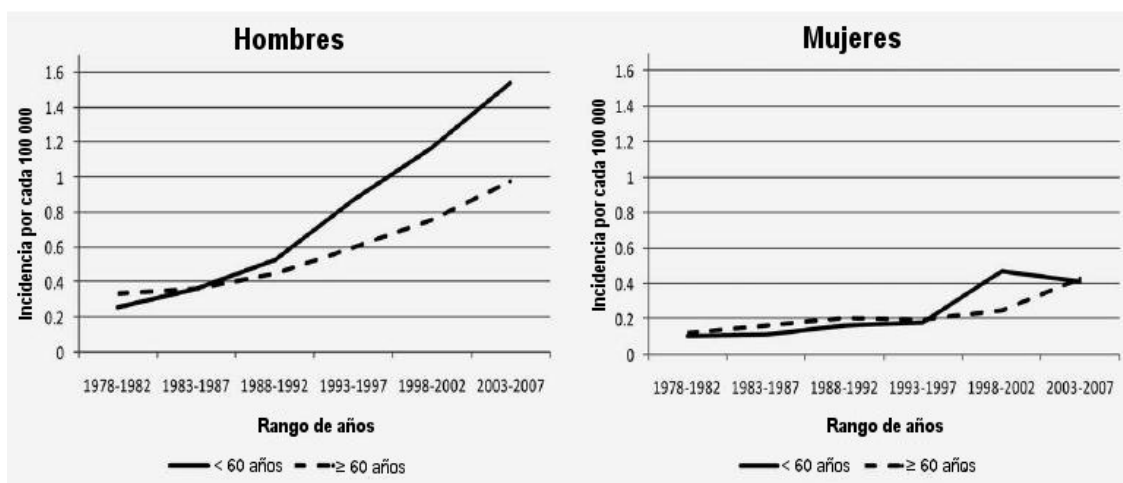
En un estudio de corte similar realizado a partir de los datos contenidos en el Danish Cancer Registry, que recoge información oncológica correspondiente a la totalidad de la población danesa, Blomberg y cols<sup>30</sup> analizaron los cambios en la incidencia de los carcinomas de cabeza y cuello, prestando especial interés a aquellas localizaciones relacionadas con la infección por HIV. Entre 1987-2007 se recogieron un total de 26.474 nuevos tumores de cabeza y cuello, con una mayoría (88,6%) de carcinomas escamosos. Se describió un incremento en las cifras de incidencia estandarizada por edad para ambos sexos, pasando de 13,2 casos por 100.000 habitantes en 1978-1982 a 18,84 en 2003-2007 en el caso del sexo masculino, y de 4,00 a 6,75 por 100.000 habitantes en el mismo periodo para el femenino. El incremento en la incidencia para los varones fue estadísticamente superior para la población de menores de 60 años, en tanto que no existieron diferencias en función de la edad para la población femenina. Se clasificaron los tumores de cabeza y cuello en función del grado de asociación con la infección por HPV. Para el grupo de tumores asociado al HPV, que incluía los carcinomas de amígdala y base de lengua, se produjo un incremento significativo en la incidencia a lo largo del periodo de estudio, con unos valores de APC del 4,4% para los varones (IC 95%: 4,0% a 4,9%), y de 4,1% para las mujeres (IC 95%: 3,4% a

4,9%). El incremento fue más manifiesto en el grupo de población de menores de 60 años. Para las localizaciones potencialmente asociadas al HPV, que incluyeron los tumores localizados en cavidad oral, otras áreas de orofaringe y la laringe, el incremento en la incidencia de aparición de tumores fue moderada, con un APC del 0,7% en hombres y 0,9% en mujeres. Finalmente, la incidencia de aparición de tumores en áreas no relacionadas con el HPV disminuyó para la población masculina, con un valor de APC del  $-2,0\%$ , en tanto que se incrementó en el caso de la población femenina, con un cambio en el porcentaje de incidencia de 1,1%. Según se demuestra en la figura 16.



**Figura 16:** Incidencia de aparición de los tumores de cabeza y cuello en función del grado de relación con el HPV.

De un total de 11 localizaciones en cabeza y cuello analizadas, la amigdalar fue la que experimentó a lo largo del periodo de estudio un mayor incremento en incidencia. La incidencia estandarizada por edad para los carcinomas de amígdala se incrementó de forma significativa desde 0,63 por 100.000 habitantes durante el periodo 1978-1982 a 2,61 durante el periodo 2003-2007 para el sexo masculino (APC del 4,9%, IC 95%: 4,3% a 5,5%), y de 0,25 a 0,88 para el sexo femenino (APC del 4,3%, IC 95%: 3,4% a 5,2%). La tendencia hacia el incremento en la incidencia fue superior para el grupo de población de menos de 60 años, especialmente en el caso de los varones, tal como muestra la figura 17.



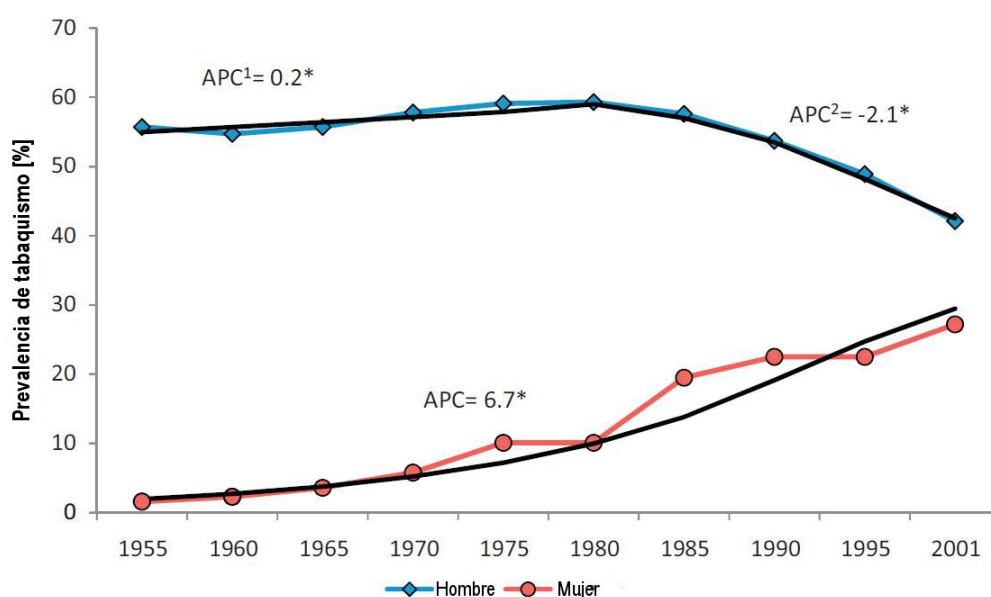
**Figura 17:** Tasa de incidencia en carcinoma amígdalar estandarizada por edad según género. Período 1978-2007

Bezerra de Souza y cols<sup>32,33,34</sup> han venido analizando en los últimos años diferentes aspectos relacionados con la incidencia de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello en el estado español. En el momento actual en el estado español 11 de las 17 comunidades autónomas disponen de registros poblacionales para los tumores malignos y otras 5 se encuentran en el proceso de crear o consolidar dichos registros. La cobertura actual es de aproximadamente un 26% de la población española<sup>35</sup>. Los autores llevaron a cabo los estudios epidemiológicos relacionados con los carcinomas de cabeza y cuello utilizando los datos contenidos en los registros con un seguimiento mínimo de 10 años: Albacete (1991-2001), Asturias (1988-2000), Granada (1988-2002), Murcia (1988-2001), Navarra (1988-2002), Tarragona (1988-2001) y Zaragoza (1988-2002).

Estos estudios epidemiológicos se analizaron considerando el contexto correspondiente a los consumos de tabaco y alcohol en el estado español a lo largo de las últimas décadas.

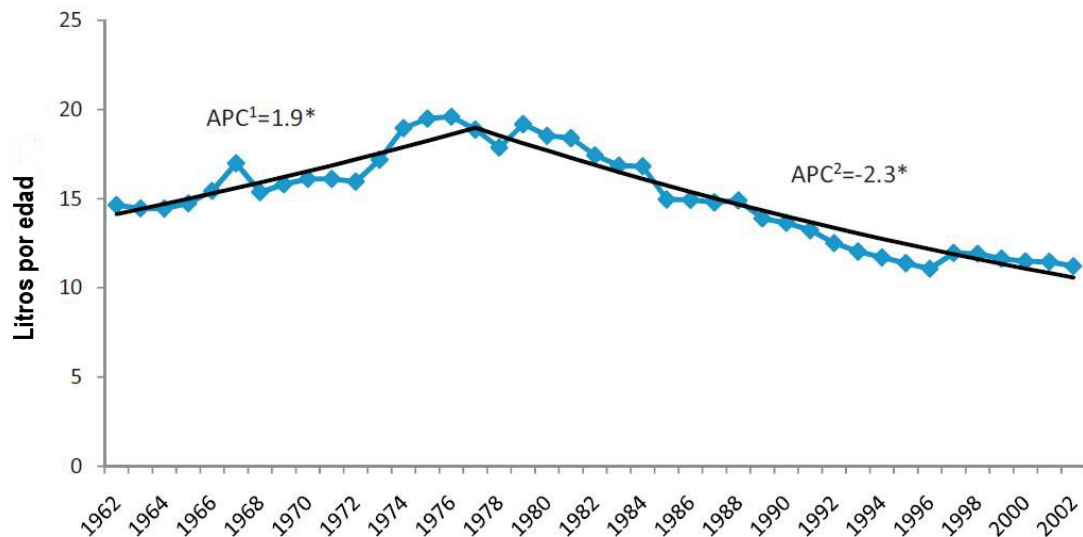
La prevalencia en el uso de tabaco en España analizada a partir de los datos obtenidos de la encuesta nacional de salud revelan la existencia de dos tendencias significativas para la población masculina: un incremento inicial en

la proporción de población fumadora durante el periodo 1955-1980 (con un valor de cambio en el porcentaje anual de 0,2%), seguido por una tendencia a la disminución en el uso de tabaco a partir de 1980 (con un valor de APC del -2,1%). En el caso de la población femenina se asiste a un incremento unimodal en la proporción del consumo de tabaco a lo largo del periodo analizado (con un valor de cambio del 6,7%). La figura 18 muestra las tendencias correspondientes al consumo de tabaco en el periodo 1955-2001 en el estado español<sup>36</sup>.



**Figura 18:** Tasa de prevalencia de tabaquismo según género. España, años 1955-2001.

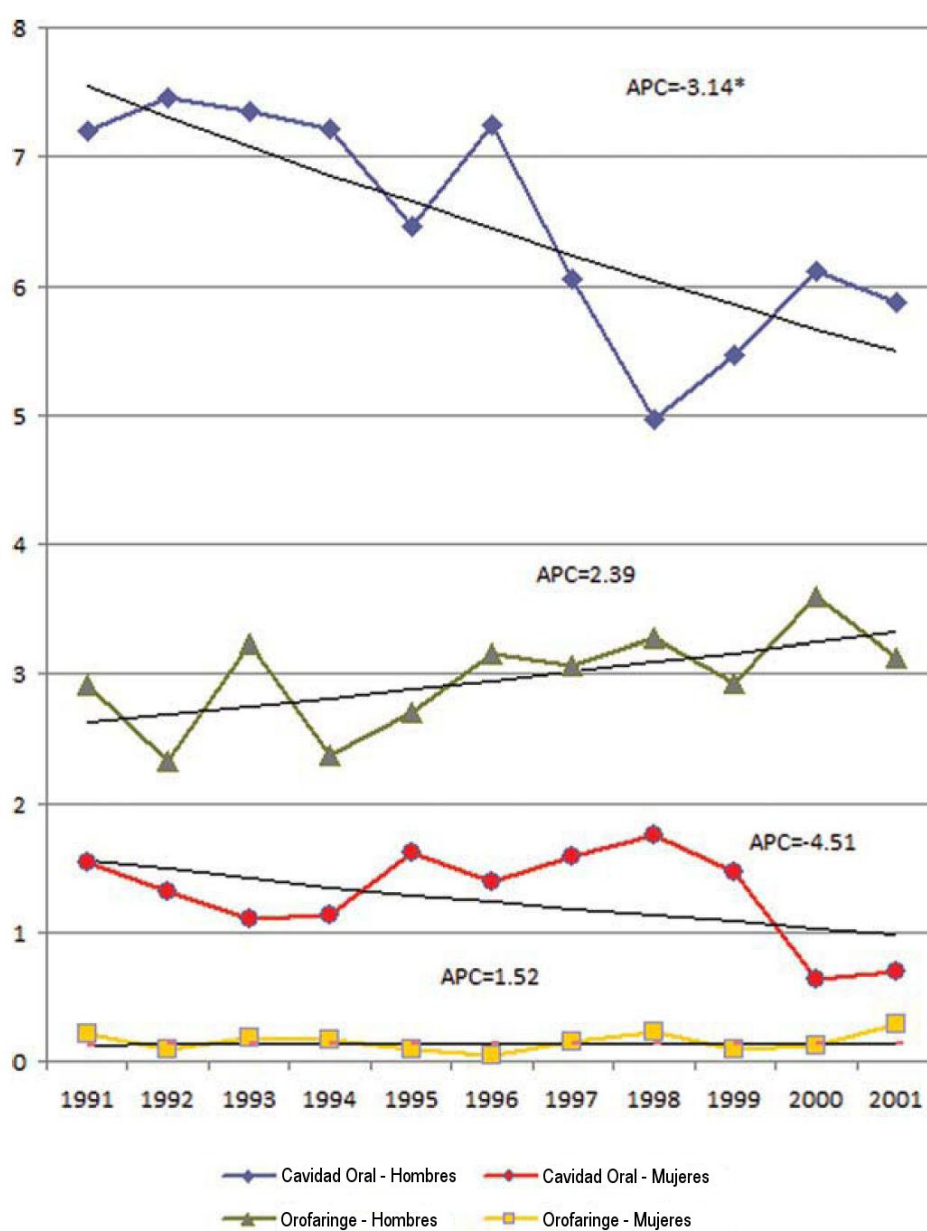
Por otra parte, el consumo de alcohol en la población adulta española (en litros por persona/año) mostró dos tendencias significativas: un incremento hasta el año 1977 (APC del 1,9%), seguido por una disminución en los niveles de consumo (APC del -2,3%). No fue posible una determinación de los cambios en función del sexo por la escasez de datos apropiados (figura 19).



**Figura 19:** Consumo de alcohol en población adulta Española. Período 1962-2002.

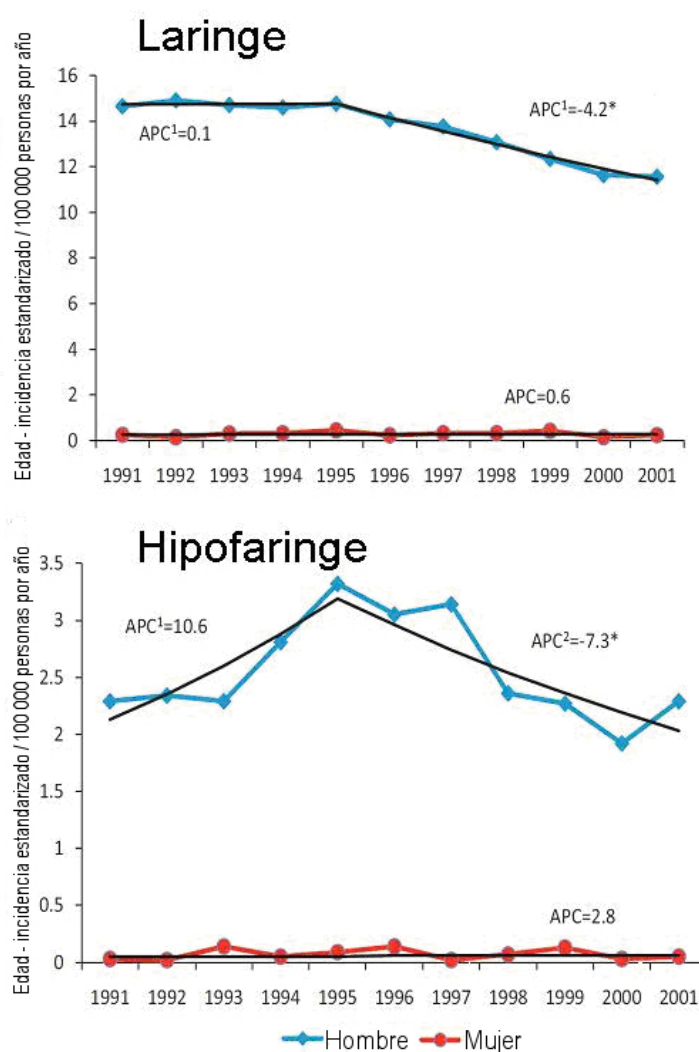
En una primera aproximación, Bezerra de Souza y cols<sup>32</sup> evaluaron la existencia de tendencias en la incidencia de aparición de tumores en la cavidad oral y la orofaringe en el estado español. Considerando el global de datos analizados, pudo observarse como la relación entre el número de casos correspondientes a los carcinomas de cavidad oral y a la orofaringe se modificó a lo largo del periodo de estudio. Para el sexo masculino se pasó de una relación cavidad oral/orofaringe de 2,6 en 1991 a 2,0 en 2001, y para el femenino la reducción fue aún más notable, pasando de una relación de 9,5 en 1991 a 3,6 en 2001.

El análisis global de los 7 registros evaluados demostró una disminución significativa en la incidencia de aparición de los tumores localizados en la cavidad oral, con unos valores del APC del  $-3,1\%$  para los varones y del  $-4,51\%$  para las mujeres. Por el contrario, para los tumores de localización orofaríngea se describió un incremento en la incidencia, con unos valores de APC del  $2,4\%$  y  $1,5\%$  para las poblaciones masculina y femenina respectivamente. La figura 20 muestra las tendencias existentes en la incidencia de aparición de los carcinomas de cavidad oral y orofaringe durante el periodo de estudio.



**Figura 20:** Tasa de incidencia de carcinoma de cavidad oral y orofaringe según sexo. Período 1991-2001.

En otro estudio los autores evaluaron los cambios en la tendencia de aparición de carcinomas de la laringe y la hipofaringe<sup>33</sup>. Durante el periodo analizado se habían registrado un total de 10.043 nuevos casos de carcinoma de laringe y 1.433 de hipofaringe. La incidencia de aparición de los carcinomas de laringe e hipofaringe mostró una tendencia significativa hacia la disminución en el caso de la población masculina, en tanto que para la población femenina, si bien la incidencia era mucho más reducida, pudo observarse una tendencia moderada hacia el incremento en la incidencia diagnóstica, como se observa en la figura 21.

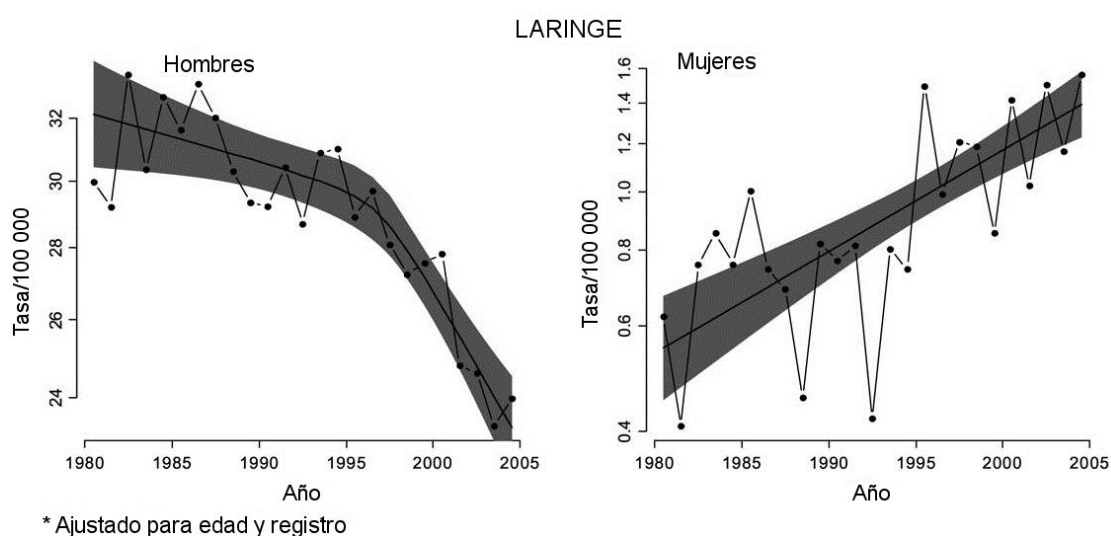


**Figura 21:** Tasa de incidencia de tumores de laringe e hipofaringe según género. Años 1991-2001



Los datos obtenidos del análisis de los registros de tumores del estado español confirman las evidencias obtenidas en otras áreas geográficas en relación a las tendencias dispares en la incidencia de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello en función de su localización. Se apreció una disminución de la incidencia de tumores con localizaciones atribuibles a los carcinógenos “clásicos” -tabaco y alcohol- como la laringe y la hipofaringe en la población masculina, en tanto que se incrementó en la población femenina, siguiendo de forma paralela las tendencias en los consumos de estas sustancias carcinógenas, en tanto que se incrementó la incidencia de aparición de tumores en localizaciones relacionadas con la infección por HPV como la orofaringe.

Por su parte, en un análisis de la evolución en la incidencia de los tumores asociados al tabaco entre 1975-2004 utilizando igualmente información obtenida de los registros de tumores poblacionales existentes en el estado español, Izarzugaza y cols<sup>47</sup> alcanzaron unas conclusiones similares. Para los carcinomas de laringe en la población masculina se produjo una tendencia hacia la disminución en la incidencia de aparición cifrada en -1,28% anual, si bien se describieron dos periodos, uno inicial entre 1975-1995 con una disminución moderada en la incidencia (APC de -0,50, IC 95% de -0,94% a -0,04%), y a partir del 1995 con una disminución más importante (APC -3,13%, IC 95% de -4,01% a -2,25%). Para la población femenina, sin embargo, se contó con un incremento significativo en la incidencia de aparición de los carcinomas de la laringe, con unos valores de APC del 3,95% (IC 95% de 2,73% a 5,18%) (figura 22).

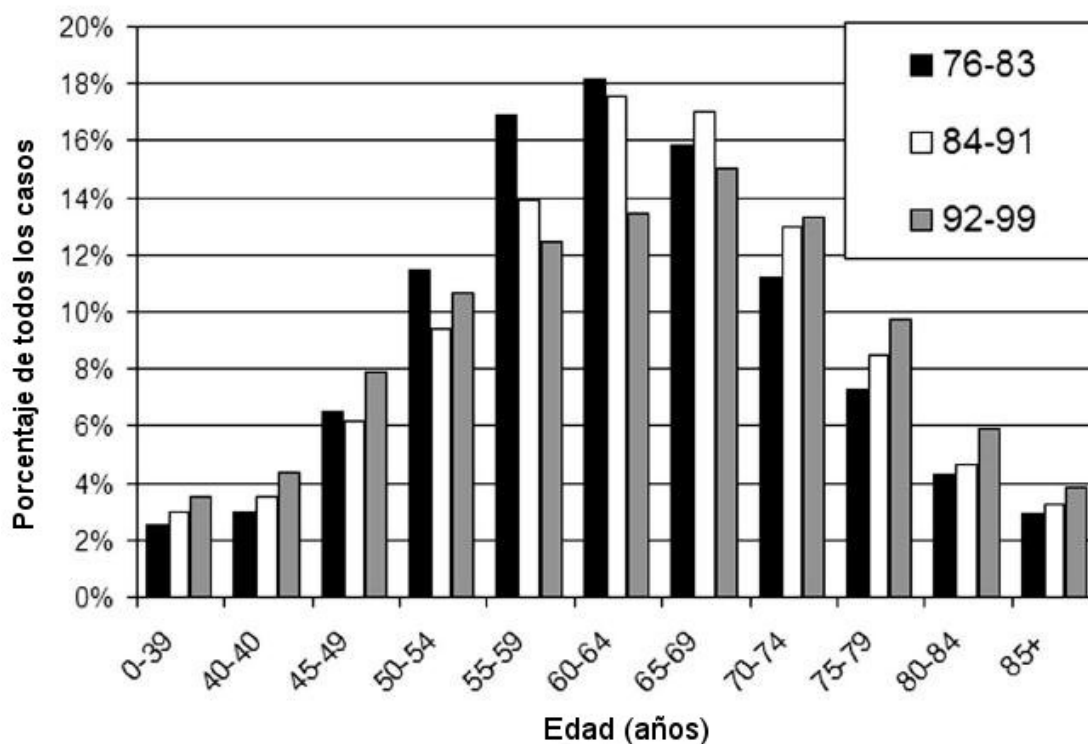


**Figura 22:** Tasa de incidencia de cáncer de laringe por género. Período 1980-2005

## **2.- Cambios en las características epidemiológicas de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello.**

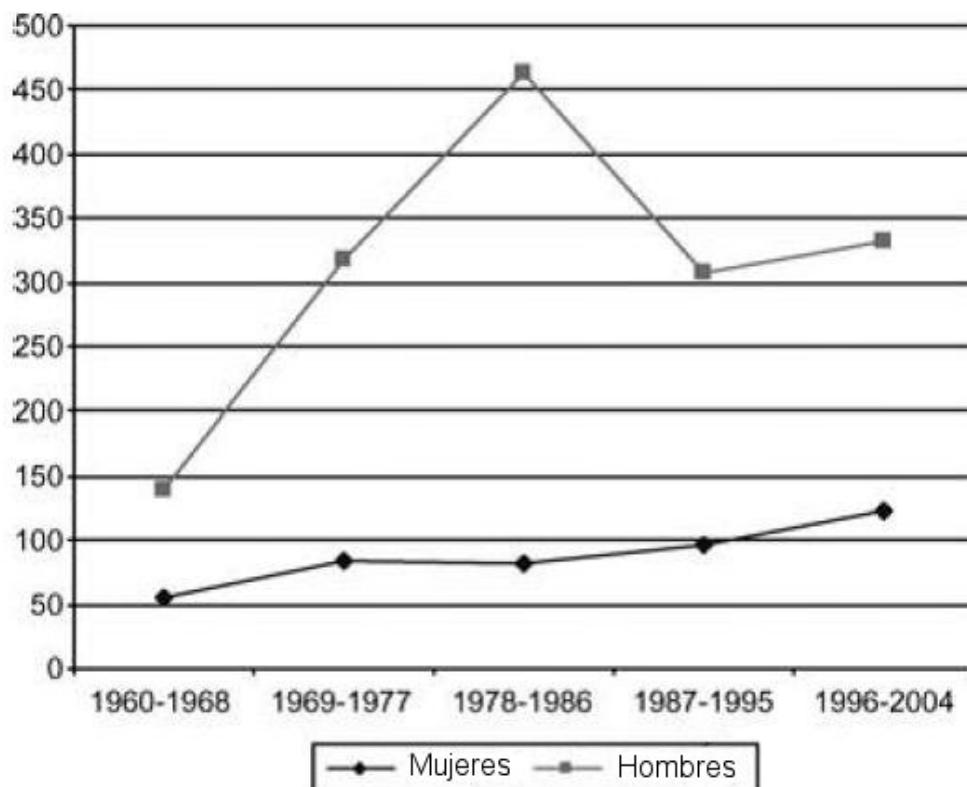
Barzan y cols<sup>12</sup> analizaron de forma retrospectiva un total de 2.143 pacientes con carcinomas localizados en la cavidad oral, oro-hipofaringe y laringe tratados entre 1975-1998 en un centro oncológico del norte de Italia, evaluando los cambios en las características epidemiológicas de los pacientes a lo largo del periodo de estudio. De acuerdo con sus resultados, para los carcinomas localizados en la cavidad oral se evidenció un incremento significativo en la proporción de pacientes del sexo femenino, pasando de representar el 9,3% durante los años 1975-1978 hasta alcanzar el 22,3% durante el intervalo 1994-1998 ( $p=0,002$ ). Se produjo igualmente un incremento significativo en la proporción de pacientes con tumores iniciales (T1), en tanto que la categoría regional no se modificó de forma significativa. Para los pacientes con carcinomas de orofaringe e hipofaringe no se apreciaron diferencias significativas en los patrones epidemiológicos evaluados a lo largo del periodo de estudio. Finalmente, para los pacientes con carcinomas de laringe se pudo apreciar un incremento significativo en la proporción de pacientes del sexo femenino, pasando de un 3% durante el periodo inicial a un 8% en el final ( $p=0,01$ ), así como en el porcentaje de pacientes diagnosticados con tumores iniciales ( $p=0,001$ ).

En una evaluación de una población de 65.332 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello incluidos en el programa SEER durante el periodo 1976-1999, Sikora y cols<sup>16</sup> pudieron comprobar cómo la relación hombre/mujer declinó de forma ligera a lo largo del periodo de estudio, pasando de un valor 3,1:1 durante el periodo 1976-1983 a 2,8:1 durante el periodo 1992-1999, correspondiéndose con una disminución en la incidencia de aparición de este tipo de tumores en la población masculina y un ligero incremento en la femenina. También se pudo detectar una cierta variación en el patrón de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, con una disminución en el porcentaje de pacientes diagnosticados entre los 50-74 años, en tanto que el número absoluto de pacientes con edad inferior a los 50 años se incrementó un 26%, y el de los pacientes de más de 74 años un 28%, según se evidencia en la figura 23.



**Figura 23:** Proporción de pacientes con nuevos carcinomas de cabeza y cuello según edad. Periodo 1976-99

En pacientes diagnosticados en el Royal National Throat, Nose and Ear Hospital de Londres entre 1960-2004, Hassan y cols<sup>18</sup> evaluaron la existencia de cambios en la proporción de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello de sexo femenino a lo largo del periodo de estudio. Se analizaron un total de 2.170 pacientes con carcinomas localizados en la cavidad oral, faringe y laringe. Del total de casos de carcinoma de cabeza y cuello, apareció un incremento en la relación hombre/mujer desde el inicio del estudio que alcanzó el máximo en el periodo 1978-1986 (5,6:1), con una disminución progresiva hasta alcanzar un mínimo durante el periodo final del estudio 1996-2004 (2,7:1) (figura 24).



**Figura 24:** Frecuencia de carcinoma de cabeza y cuello según género. Período 1960-2004.

Los autores correlacionaron los cambios epidemiológicos con las modificaciones en los patrones de consumo de tóxicos durante las últimas décadas en el Reino Unido.

En un estudio realizado a partir de los datos de pacientes con carcinomas localizados en la región amigdalар y la base de lengua contenidos en el Swedish Cancer Registry entre 1960 y 2004, Hammarstedt y cols<sup>31</sup> definieron una tendencia hacia la disminución en la edad de aparición de los tumores con estas localizaciones tanto para los pacientes del sexo masculino como el femenino. La figura 25 muestra los valores de la edad media en el momento del diagnóstico para los pacientes con tumores localizados en la fosa amigdalар y la base de la lengua a lo largo del periodo de estudio.

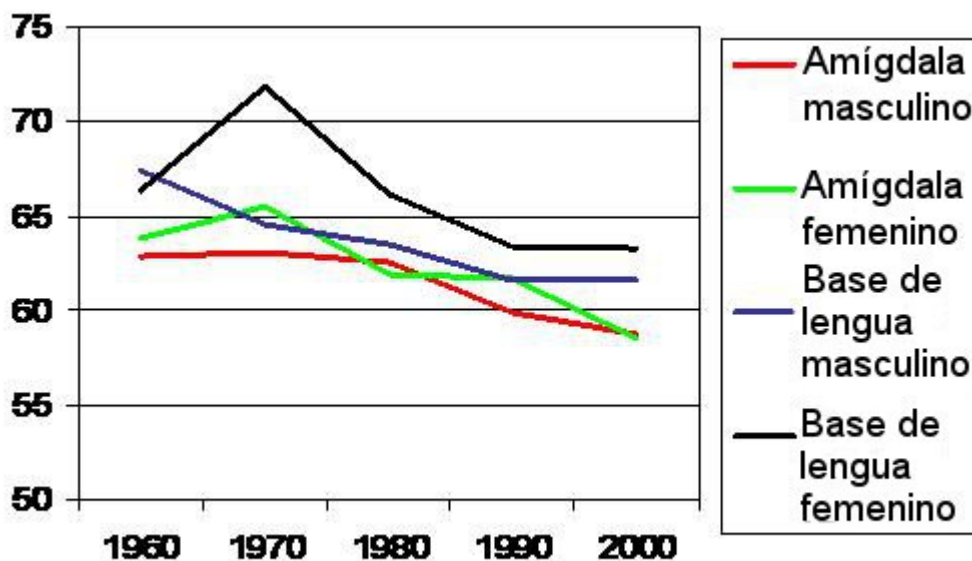


Figura 25: Edad promedio al momento del diagnóstico del tumor amigdalario y de base de lengua. Años 1960-2000.

### **3.- Cambios en los tipos de tratamiento de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello.**

El National Cancer Data Base (NCDB) recoge información de una amplia muestra de casos de cáncer obtenida de los registros oncológicos hospitalarios en USA a partir de 1985. El NCDB fue establecido de forma conjunta por el American College of Surgeons' Commission on Cancer y la American Cancer Society<sup>7</sup>. En el momento de iniciar la recogida de datos, el NCDB incluía información de 501 hospitales cubriendo el 24% de los carcinomas diagnosticados, ampliándose hasta un 75% de los casos en el 2002. El NCDB fue diseñado para recoger información de las características demográficas, terapéuticas y de supervivencia de los pacientes con cáncer. Al no tratarse de un registro de datos con base poblacional, el NCDB no cuenta con la capacidad de evaluar la incidencia de aparición de los diferentes tumores.

En un estudio en que se compararon los registros de NCDB y el SEER correspondientes a diversos modelos tumorales, pudo comprobarse que sólo aparecieron pequeñas diferencias marginales en los resultados obtenidos<sup>8</sup>.

En 1998, Hoffman y cols<sup>9</sup> analizaron los datos de los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello incluidos en la NCDB. Los autores evaluaron un total de 295.022 pacientes diagnosticados y tratados entre los años 1985-1995. Se

consideraron dos periodos de estudio: entre 1985-1989 (118.292 pacientes), y entre 1990-1995 (176.730 pacientes). De acuerdo con los resultados obtenidos, la distribución por edades permaneció estable a lo largo del periodo de estudio, con un predominio masculino 1,5:1 que permaneció igualmente estable. La mayoría de los tumores se localizaron en la laringe (20,8%), seguido por la cavidad oral (17,6%), la glándula tiroides (15,8%) y la orofaringe (12,3%). La histología más habitual fue el carcinoma escamoso (55,8%), seguida por el adenocarcinoma (19,4%) y los linfomas (15,1%). En el momento de analizar los datos obtenidos por estos autores, debe tenerse en cuenta la inclusión de los tumores tiroideos en el conjunto de tumores de cabeza y cuello, lo que justifica las diferencias en relación al porcentaje de pacientes con carcinomas escamosos que aparecen en otras series. De acuerdo con los resultados, los tipos de tratamiento empleados con una mayor frecuencia fueron la cirugía aislada (32,4%), la cirugía combinada con radioterapia (25,0%), y la radioterapia (18,9%), en tanto que el tratamiento con combinaciones de radioterapia y quimioterapia supuso tan sólo el 6,0% de tratamientos en este grupo de pacientes. Los resultados de este estudio muestran la tendencia hacia la utilización preferente de la cirugía en el tratamiento de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello en la era previa a la generalización de los protocolos de preservación de órgano y de quimioradioterapia en el manejo de los tumores avanzados de cabeza y cuello.

Hussey y cols<sup>42</sup> fueron de los primeros autores en presentar datos relacionados con el tipo de tratamiento empleado en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello a lo largo del tiempo en una serie amplia de pacientes. Los autores analizaron los datos correspondientes a los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello diagnosticados entre los años 1960 y 1985 incluidos en el University of Iowa Hospitals and Clinics Tumor Registry, uno de los registros de tumores más antiguos existentes en USA. Durante ese periodo de tiempo, se incluyeron datos correspondientes a un total de 4.506 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. La tabla 2 muestra el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con cirugía y/o radioterapia (RT) a lo largo del periodo de estudio. Menos de un 5% de los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia.

Años	Sólo cirugía	Sólo RT	Cirugía + RT
1960-1964	33,9%	42,2%	15,4%
1965-1969	43,3%	29,2%	22,2%
1970-1974	8,7%	36,6%	25,0%
1975-1979	35,6%	25,4%	26,7%
1980-1985	36,7%	25,3%	24,1%

**Tabla 2:** Pacientes que recibieron tratamiento con cirugía y radioterapia. USA, periodo 1960-85

No se encontró ninguna tendencia definida en relación al tipo de tratamiento realizado a lo largo del periodo de estudio. El interés de esta serie reside en que proporciona información relevante respecto al tipo de tratamiento empleado en el manejo de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello en la etapa previa a la introducción de la quimioterapia.

Shah y cols<sup>43</sup> llevaron a cabo una encuesta en 769 hospitales de USA para evaluar el tipo de tratamiento realizado en los pacientes con carcinomas de laringe, comparando los periodos 1980-1985 y 1990-1992. Se obtuvieron datos correspondientes a 16.936 pacientes con carcinoma de laringe, 7.188 pacientes correspondientes al intervalo 1980-1985, y 9.748 al intervalo 1990-1992. No se apreciaron diferencias significativas el estadiaje tumoral al comparar los pacientes incluidos en cada uno de los periodos analizados. La modificación más sustancial entre los periodos estudiados consistió en la disminución en el uso de la cirugía como tratamiento aislado para los tumores de la laringe, que disminuyó desde el 25,3% para los pacientes tratados en el periodo 1980-1985 al 19,3% para los pacientes del intervalo 1990-1992. Por el contrario se produjo un incremento discreto entre ambos periodos en el porcentaje de pacientes tratados de forma exclusiva con radioterapia (32,5% vs 34,5%), con cirugía asociada a radioterapia (32,6% vs 35,3%) y quimioterapia con radioterapia (2,4% vs 4,4%).

En una revisión retrospectiva de una cohorte de 2.143 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados en un centro del norte de Italia entre 1975-1998, se analizó el tipo de tratamiento utilizado en función de la localización primaria del tumor<sup>12</sup>. La tabla 3 muestra el porcentaje de pacientes que recibieron cada uno de los tratamientos de acuerdo con la cronología a lo largo del periodo de estudio.

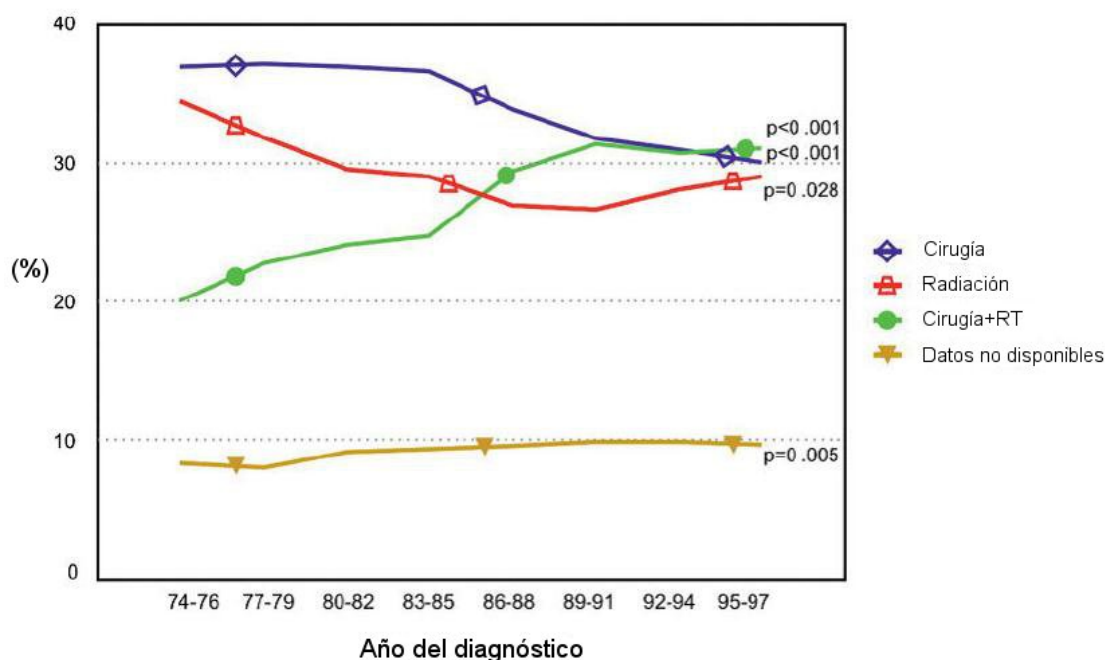
Localización	Periodo	Cirugía ± RT	RT ± QT	Otros
Cavidad oral (n=601)	1975-1978	34,0%	26,7%	39,3%
	1979-1983	48,6%	27,8%	23,6%
	1984-1988	45,2%	18,5%	36,3%
	1989-1993	67,2%	12,0%	20,8%
	1994-1998	73,9%	13,8%	12,3%
Orofaringe (n=407)	1975-1978	17,2%	30,0%	52,8%
	1979-1983	36,1%	25,3%	38,6%
	1984-1988	22,4%	20,0%	57,6%
	1989-1993	59,2%	11,9%	28,9%
	1994-1998	59,1%	30,1%	10,8%
Hipofaringe (n=273)	1975-1978	21,6%	37,2%	41,2%
	1979-1983	59,0%	20,5%	20,5%
	1984-1988	56,0%	15,2%	28,8%
	1989-1993	73,7%	8,2%	18,1%
	1994-1998	38,1%	44,5%	17,4%
Laringe (n=862)	1975-1978	80,6%	6,6%	12,8%
	1979-1983	83,5%	7,3%	9,2%
	1984-1988	59,0%	29,8%	11,2%
	1989-1993	44,3%	44,9%	10,8%
	1994-1998	20,7%	69,9%	9,4%

**Tabla 3:** Porcentaje de pacientes según tipo de tratamiento y localización del tumor. Periodo 1975-89



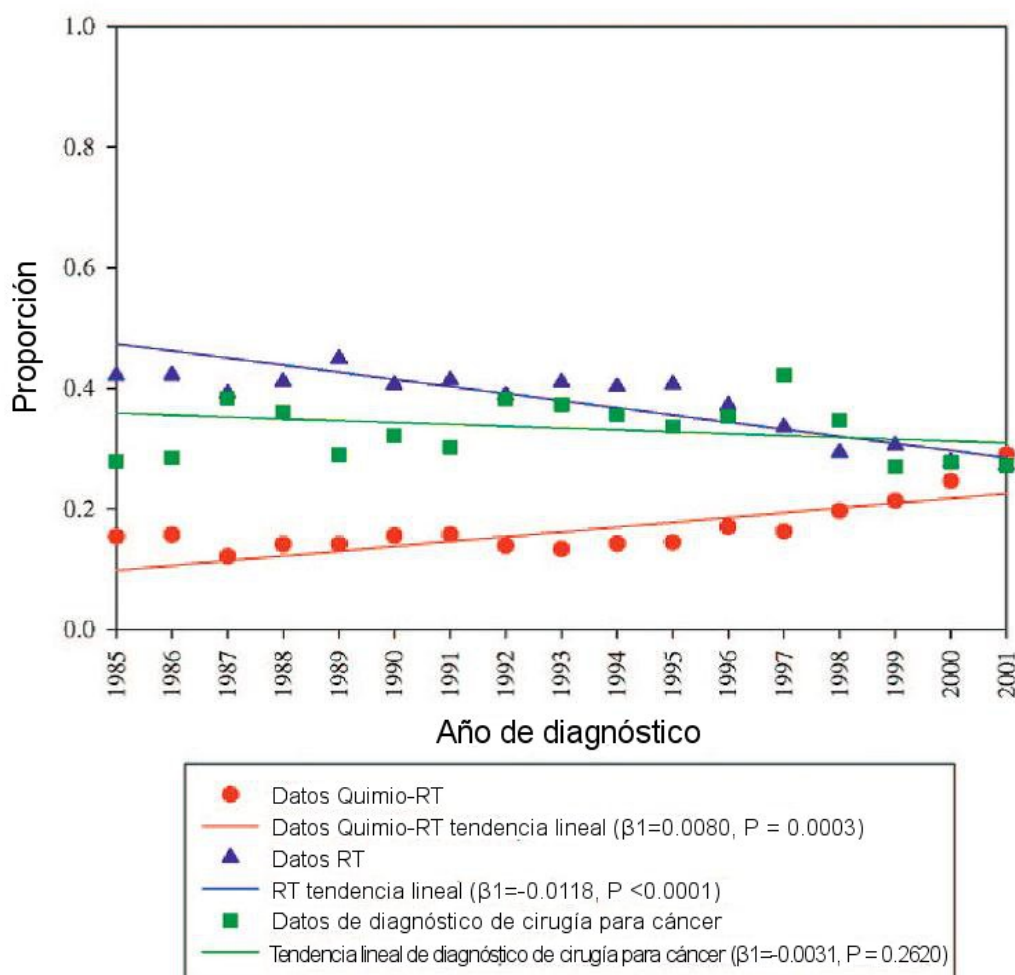
Es difícil llevar a cabo un análisis de los datos aportados por estos autores ya que no se efectuó un análisis estadístico, y dado que un porcentaje importante de pacientes fueron agrupados en la categoría de tratamiento “otros” que, si bien no queda definido de forma explícita, parece hacer referencia a los pacientes que no recibieron tratamiento oncológico activo y pueden ser considerados como paliativos. De todas formas, de la valoración de los datos aportados destacan el incremento en la proporción de pacientes con carcinomas de cavidad oral sometidos a tratamiento quirúrgico, así como la progresiva disminución en el uso de cirugía en el manejo de los pacientes con carcinomas localizados en la laringe a expensas de un incremento notable del uso de tratamiento con radioterapia y quimiorradioterapia.

En el estudio de los datos de los carcinomas de cabeza y cuello incluidos en el programa SEER entre los años 1974-1997 realizado por Carvalho y cols<sup>14</sup> se analizó el uso de los diferentes tipos de tratamiento en función del año de diagnóstico. Pudo apreciarse una tendencia significativa hacia la disminución en el uso de cirugía y radioterapia como tratamiento exclusivo, con un incremento igualmente significativo en los tratamientos combinados de cirugía y radioterapia, tal como aparece en la figura 26.



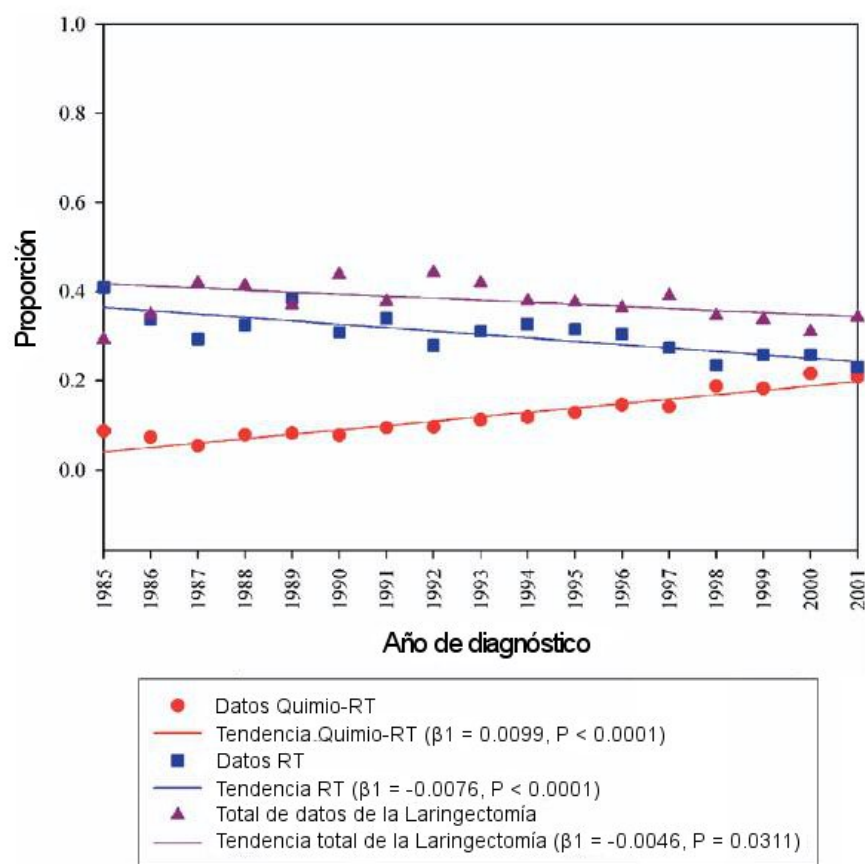
**Figura 26:** Porcentaje de pacientes con carcinoma de cabeza y cuello según tipo de tratamiento. Estudio SEER, años 1974-97

En sendas publicaciones, Chen y cols llevaron a cabo una evaluación de los cambios en el tratamiento durante el periodo 1985-2001 de los pacientes con carcinomas avanzados de orofaringe<sup>19</sup> y laringe<sup>20</sup> incluidos en el registro NCDB. Para los 42.688 pacientes con carcinomas de orofaringe (estadios III-IV) se apreció una tendencia significativa hacia la disminución en el uso de radioterapia, que pasó a ser utilizada desde un 42% en 1985 a un 29% en el 2001 ( $p < 0,0001$ ), que se compensó con un incremento complementario de los tratamientos con quimio-radioterapia, que pasaron del 15% en 1985 al 29% en 2001 ( $p = 0,003$ ). El porcentaje de pacientes tratados con cirugía se mantuvo estable. La siguiente figura 27 muestra las tendencias en el tratamiento de los pacientes con carcinomas avanzados de orofaringe incluidos en el NCDB.



**Figura 27:** Porcentaje de pacientes con carcinoma avanzado de orofaringe, según tipo de tratamiento. Registro NCDB, años 1985-2001

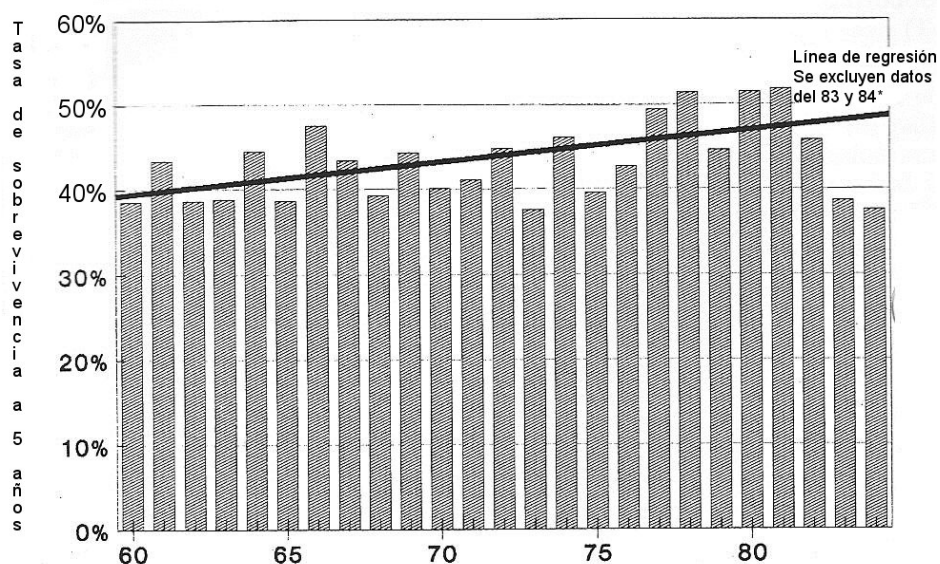
En el caso de los 35,921 pacientes con carcinomas avanzados de laringe analizados, pudo observarse un incremento en el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con quimiorradioterapia, que pasaron del 8,3% en 1985 al 20,8% en 2001 ( $p < 0,0001$ ), junto con una disminución en la proporción de pacientes tratados con radioterapia, que pasaron del 38,9% en 1985 al 23,0% en 2001 ( $p < 0,0001$ ). El porcentaje de pacientes tratados con laringectomía total se incrementó durante el periodo 1985-1993, disminuyendo a continuación durante el periodo 1994-2001, tal como se muestra en la figura 28.



**Figura 28:** Proporción de pacientes con carcinoma avanzado de laringe según tipo de tratamiento y año de diagnóstico. Período 1985-2001

#### **4.- Modificaciones en la supervivencia de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello a lo largo de las últimas décadas.**

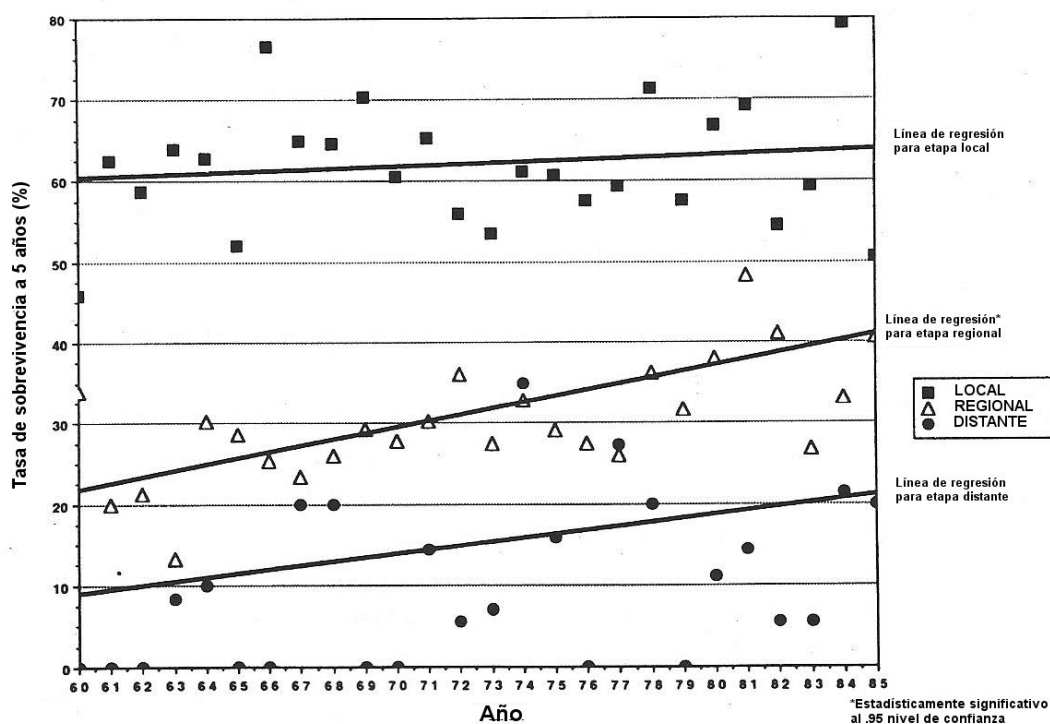
Hussey y cols<sup>42</sup> evaluaron la supervivencia de 4.506 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello incluidos en el University of Iowa Tumor Registry durante los años 1960-1985, apreciando una mejora significativa en la supervivencia observada a lo largo del intervalo de tiempo analizado, tal como puede apreciarse en la figura 29; ello a pesar de que existió una tendencia para los pacientes a contar con tumores más avanzados durante las fases finales del periodo evaluado.



**Figura 29:** Tasa de supervivencia a 5 años de pacientes con carcinoma de cabeza y cuello. Periodo 1960-85

La supervivencia observada a los 5 años pasó del 39% en los pacientes diagnosticados en 1960 al 47% correspondiente a los pacientes diagnosticados en 1984. Esta mejora en la supervivencia se produjo a expensas principalmente de los pacientes que contaron con la presencia de enfermedad a nivel regional. La supervivencia observada para los pacientes con enfermedad limitada a la localización primaria del tumor se incrementó de forma no significativa, pasando del 60% en 1960 al 64% en 1985. Por el contrario, para los pacientes con extensión regional de la enfermedad la ganancia en supervivencia alcanzó la significación estadística, pasando del

22% en 1960 al 41% en 1985. La figura 30 muestra las tendencias en la supervivencia de los pacientes a lo largo del periodo de estudio en función de la extensión de la enfermedad.



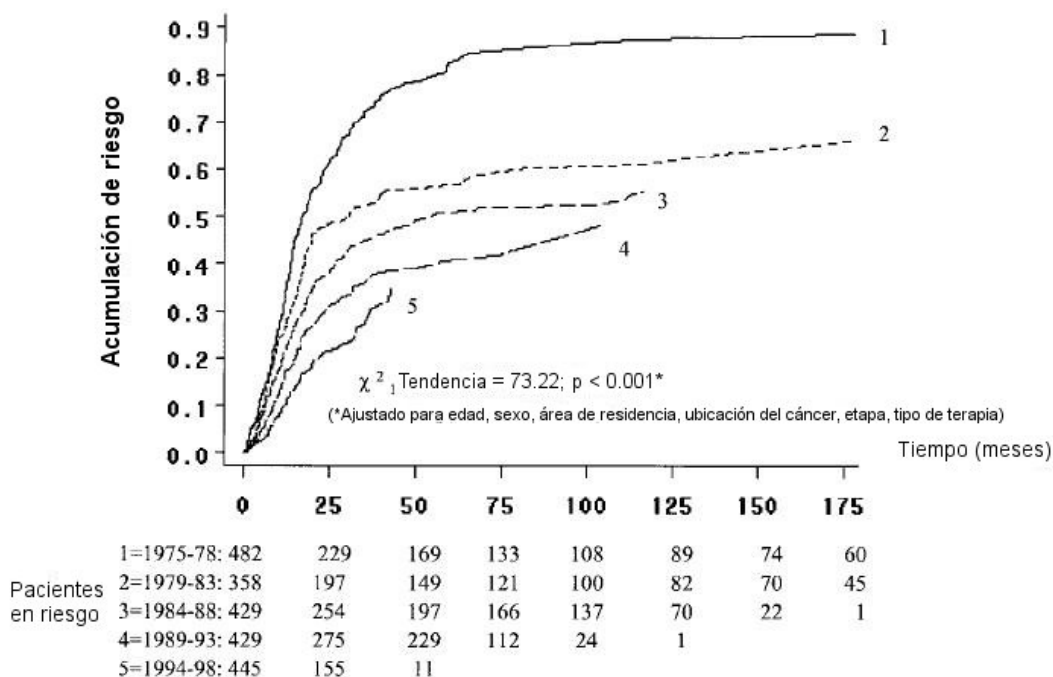
**Figura 30:** Tasas de supervivencia de pacientes con cáncer de cabeza y cuello según extensión de la enfermedad. Periodo 1960-85

En el estudio llevado a cabo por Mork y Glattre<sup>5</sup> en que se analizaron los resultados de supervivencia a lo largo del tiempo obtenidos en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello en una zona geográfica de bajo riesgo como es Noruega durante el periodo 1953-1992, pudo observarse una tendencia hacia la mejoría en la supervivencia para los pacientes con carcinomas localizados en la cavidad oral y en la faringe, en tanto que la supervivencia de los pacientes con carcinomas de la laringe se mantuvo estable, con una cierta tendencia no significativa hacia la disminución para las pacientes del sexo femenino. La tabla 4 muestra esta tendencia.

		Cáncer Oral		Cáncer de Faringe		Cáncer de Laringe	
		Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
1953-62	Sobrevivencia relativa a 5 años	37%	37%	14%	15%	64%	79%
	(CI)	(31-43)	(29-44)	(9-20)	(7-22)	(57-71)	(54-103)
	N° de Casos	420	242	206	111	278	19
1963-72	Sobrevivencia relativa a 5 años	33%	40%	14%	26%	63%	68%
	(CI)	(28-38)	(33-48)	(8-19)	(16-36)	(58-68)	(53-83)
	N° de Casos	471	281	206	95	567	55
1973-82	Sobrevivencia relativa a 5 años	42%	49%	18%	33%	68%	69%
	(CI)	(37-47)	(42-56)	(13-23)	(22-44)	(64-73)	(55-83)
	N° de Casos	605	329	304	91	788	74
1983-92	Sobrevivencia relativa a 5 años	45%	53%	24%	33%	69%	66%
	(CI)	(41-49)	(47-59)	(19-28)	(24-42)	(65-73)	(54-78)
	N° de Casos	800	492	438	130	946	96

**Tabla 4:** Sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de cara y cuello, según localización del tumor primario. Periodos 1953-92

En un estudio en que se evaluaron un total de 2.143 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados entre 1975-1998, Barzan y cols<sup>12</sup> encontraron diferencias significativas en los resultados oncológicos de acuerdo con el periodo de diagnóstico, con una mejoría significativa en la supervivencia conforme se avanzaba en el periodo de estudio. El HR ajustado de mortalidad para los pacientes diagnosticados durante el último periodo de estudio (1994-1998) respecto a los diagnosticados durante el primer periodo (1975-1978) fue de 0,3 (IC 95%: 0,2-0,4). La figura 31 muestra las curvas de sobrevida acumulada correspondiente a la mortalidad asociada al carcinoma de cabeza y cuello para cada uno de los periodos estudiados.



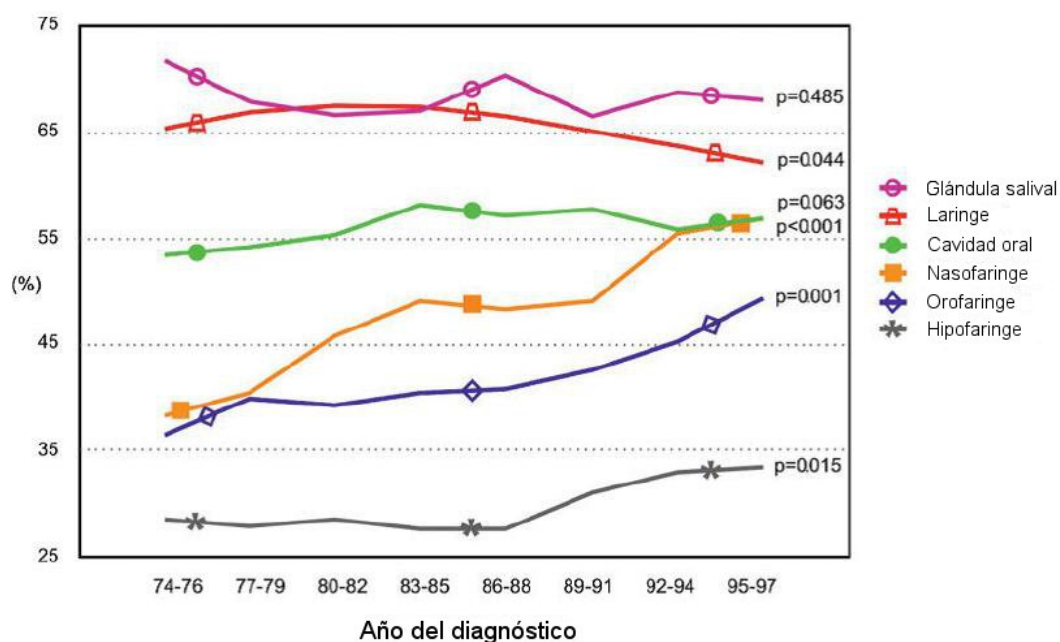
**Figura 31:** Sobrevida acumulada asociada a mortalidad por carcinoma de cabeza y cuello por período de estudio. Años 1975-98

Al analizar estos resultados debe tenerse en cuenta que, para todas las localizaciones, los autores encontraron un incremento significativo en el porcentaje de pacientes candidatos a tratamiento radical a lo largo del periodo de estudio. La tabla 5 muestra los valores de hazard ratio correspondientes al riesgo de seguir un tratamiento con intención radical de acuerdo con el periodo estudiado, considerando como categoría de referencia a los pacientes diagnosticados en el intervalo 1975-1978.

	1975-78	1979-83	1984-88	1989-93	1994-98	P
<b>Cavidad oral</b>	1,0	1,7	2,1	4,3	10,2	0,001
<b>Orofaringe</b>	1,0	3,1	2,2	7,6	34,8	0,001
<b>Hipofaringe</b>	1,0	4,3	5,0	8,3	12,5	0,001
<b>Laringe</b>	1,0	1,8	1,4	1,5	2,1	0,05

**Tabla 5:** Hazard Ratio correspondiente a los pacientes candidatos a tratamiento radical por ubicación de carcinoma. Años 1975-98

Carvalho y cols<sup>14</sup> evaluaron los resultados de supervivencia de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello incluidos en el programa SEER entre 1974-1997 en función de la localización del tumor primario y del año de diagnóstico de la enfermedad. Tal como puede apreciarse en la figura 32, los autores encontraron una tendencia significativa hacia la mejoría en la supervivencia para los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral, la orofaringe y la hipofaringe, en tanto que para los tumores de localización laríngea la tendencia fue hacia la disminución en la supervivencia. Para los pacientes con tumores localizados en las glándulas salivares o en la nasofaringe no aparecieron cambios significativos en los niveles de supervivencia a lo largo del periodo de estudio.



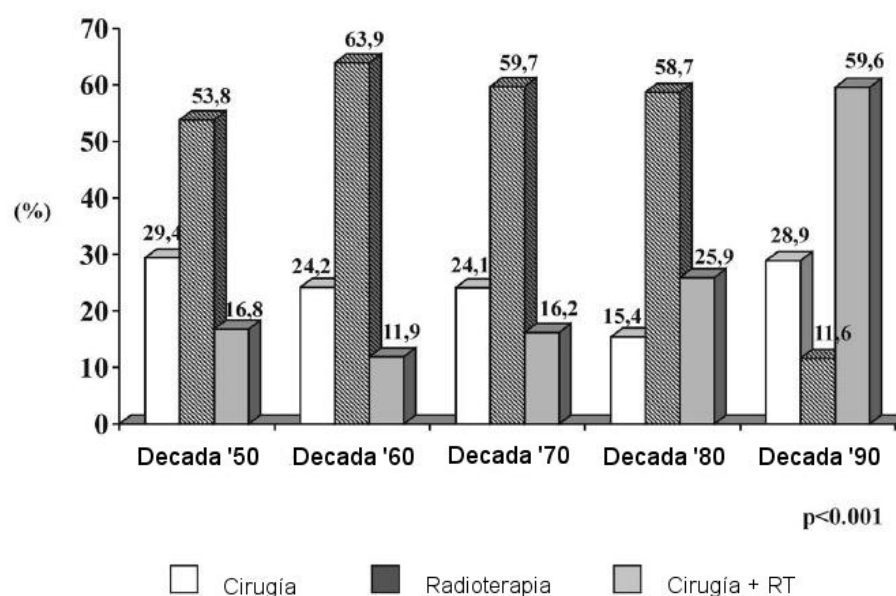
**Figura 32:** Sobrevivencia de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, según localización del tumor y año de diagnóstico del tumor. Periodo 1974-97

La mejora en la supervivencia para los pacientes con carcinomas de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe se produjo a expensas de los pacientes con extensión regional de la enfermedad, en tanto que la disminución de la supervivencia correspondiente a los pacientes con carcinomas de la laringe lo hizo a expensas del grupo de pacientes con la enfermedad limitada a nivel local.



Los resultados de un estudio multivariante aplicados al global de los pacientes mostraron que tanto la localización primaria del tumor, la extensión de la enfermedad, el tipo de tratamiento realizado y el año de diagnóstico fueron variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia. Los pacientes tratados durante los últimos 15 años contaron con una mejor supervivencia que los tratados con anterioridad.

Carvalho y cols<sup>15</sup> estudiaron los patrones de tratamiento y la supervivencia alcanzada en una serie de 3.267 pacientes con carcinomas de cavidad oral y orofaringe tratados de forma consecutiva en un único centro en Sao Paulo (Brasil) durante el periodo 1953-1997. La proporción de pacientes con sexo masculino/femenino y la edad se mantuvieron relativamente constantes a lo largo del periodo de estudio; sin embargo, la proporción de pacientes con carcinomas localizados en la cavidad oral y el porcentaje de pacientes con tumores con estadios avanzados fue significativamente superior durante las primeras décadas (50s a 70s). El tipo de tratamiento también se vio modificado con un incremento progresivo del porcentaje de pacientes que recibieron cirugía, ya fuese de forma aislada o combinada con radioterapia. La figura 33 muestra los tipos de tratamiento utilizados en función de la fecha de diagnóstico para los pacientes con tumores con estadios avanzados (III-IV).



**Figura 33:** Porcentaje de pacientes con carcinoma de cavidad oral y orofaringe en estadios avanzados por tipo de tratamiento. Décadas 50 - 90

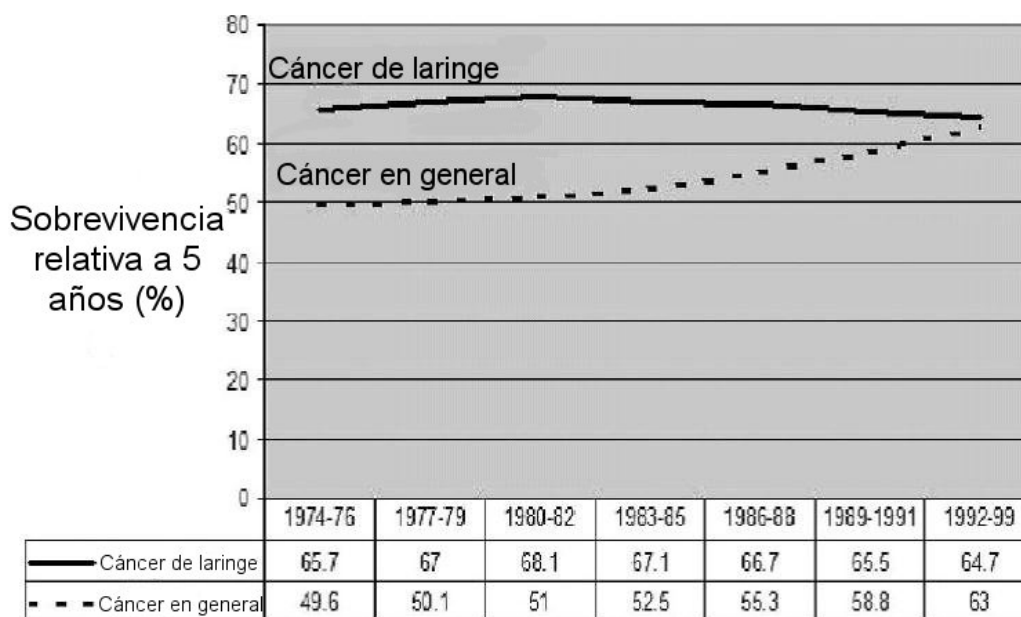
Existieron diferencias significativas en la supervivencia de acuerdo con el momento del diagnóstico, pasando de unos niveles de supervivencia a los 5 años del 28,7% para los pacientes tratados en la década de los 50 al 43,2% para los tratados en los 90 ( $p > 0,001$ ). La tabla 6 muestra los valores de supervivencia observada a los 5 años para el global de pacientes y en función del grado de extensión de la enfermedad.

	1950	1960	1970	1980	1990	Valor P
<b>Todos los pacientes</b>	28,7	29,6	26,4	32,5	43,2	<0,001
<b>Etapa clínica I y II</b>	53,4	54,0	52,4	56,2	77,3	0,011
<b>Etapa clínica III y IV</b>	23,9	23,3	21,4	26,4	32,2	0,062

**Tabla 6:** Sobrevida a 5 años de los pacientes con carcinoma de cavidad oral y orofaringe por etapa clínica. Décadas 50 - 90

Los resultados de un análisis multivariante ajustado de acuerdo con la edad, género, estadiaje y localización del tumor primario, concluyeron que la década de diagnóstico se mantuvo como un factor predictor independiente de la supervivencia.

En un estudio realizado en 2004 a partir de la información contenida en el programa SEER entre 1974-1999 en el que se analizaron los patrones de supervivencia a lo largo del tiempo de los principales tipos de tumor, Jemal y cols<sup>21</sup> encontraron que de los 24 cánceres evaluados, el único en el cual se produjo una disminución en la supervivencia durante el periodo de estudio fue el carcinoma de la laringe. La figura 34 muestra los valores de supervivencia relativa a los 5 años de los pacientes con carcinomas de la laringe frente a los obtenidos para el resto de modelos oncológicos estudiados.

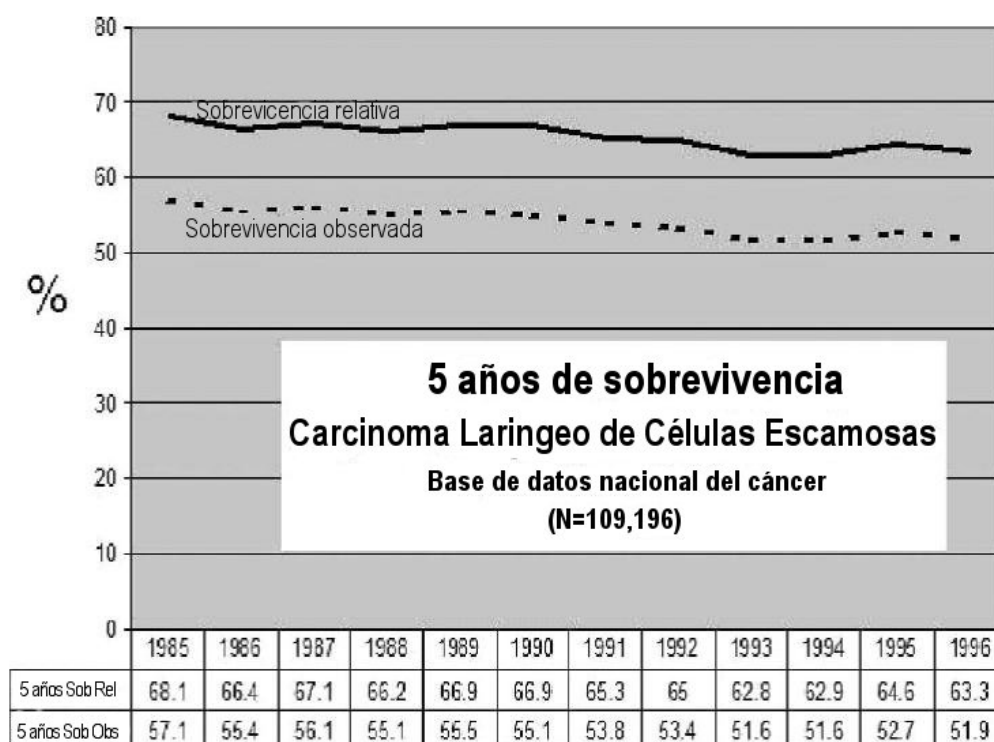


**Figura 34:** Sobrevivencia a 5 años de pacientes con cáncer de laringe respecto de otros cánceres. Años 1974-99

La supervivencia relativa a los 5 años disminuyó desde el 68,1% obtenido durante el periodo 1980-1982 al 64,7% del periodo 1992-1999.

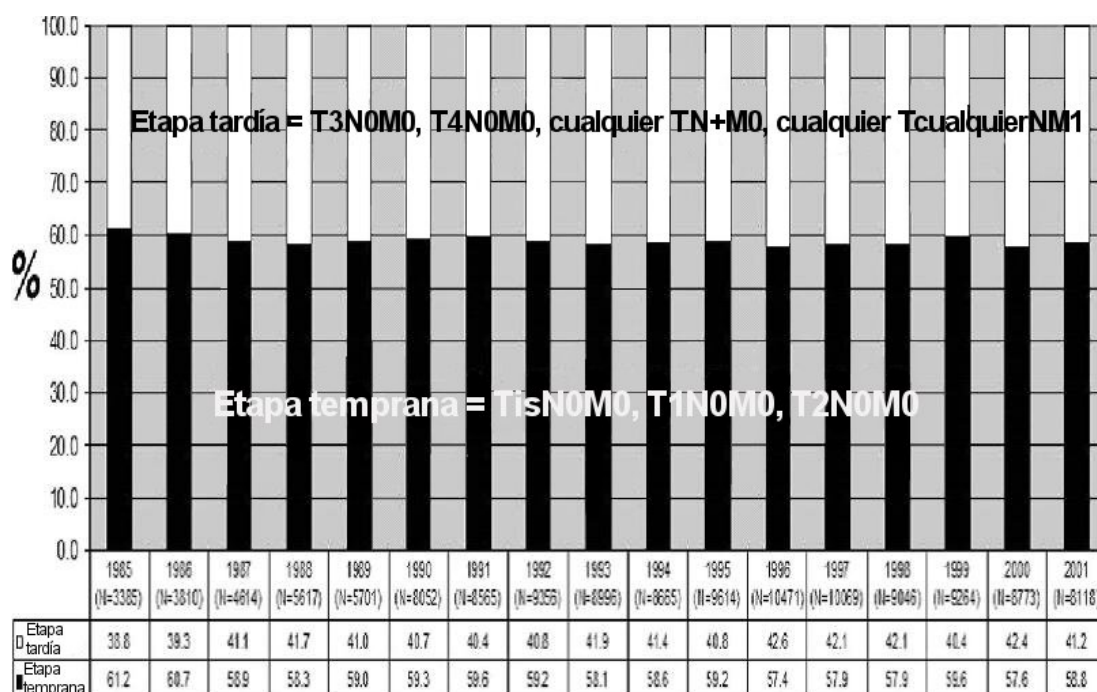
Hoffman y cols<sup>22</sup> llevaron a cabo un estudio en el que se analizó la existencia de tendencias en la supervivencia de los pacientes con carcinoma de la laringe. Para ello los autores revisaron los datos de los pacientes con carcinoma de laringe incluidos en el NCDB, analizando los datos de 158.426 pacientes con carcinoma de laringe diagnosticado entre 1985-2001. Se definieron como tumores en estadio inicial los Tis-T1-T2N0M0, y como tumores con estadios avanzados el resto de pacientes. Se analizó el primer tratamiento efectuado, no disponiéndose de información referente a los posibles tratamientos de rescate. Como medidas de supervivencia se consideraron la supervivencia observada y la supervivencia relativa, definida como el cociente entre la supervivencia observada y la supervivencia esperada en sujetos de edad, sexo y raza similares.

El primer resultado relevante obtenido fue la confirmación a partir de los datos obtenidos en el NCDB de la tendencia a la disminución en la supervivencia a lo largo del periodo de estudio aparecido en el estudio SEER. La supervivencia relativa a los 5 años para los pacientes con un carcinoma de la laringe osciló entre el 68,1% en 1985 y el 62,8% en 1993. La figura 35 muestra los valores de supervivencia observada y relativa obtenidas del análisis de los datos del NCDB.



**Figura 35:** Supervivencia observada y relativa a cinco años de carcinoma laríngeo de células escamosas.

Una primera hipótesis que los autores intentaron evaluar fue el hecho de que la disminución en la supervivencia fuera consecuencia de un incremento a lo largo del periodo de estudio de la proporción de pacientes diagnosticados con tumores más avanzados. De acuerdo con los resultados obtenidos, no se apreciaron diferencias sustanciales en el patrón de estadiaje de los pacientes a lo largo del periodo de estudio, tal como muestra la figura 36.



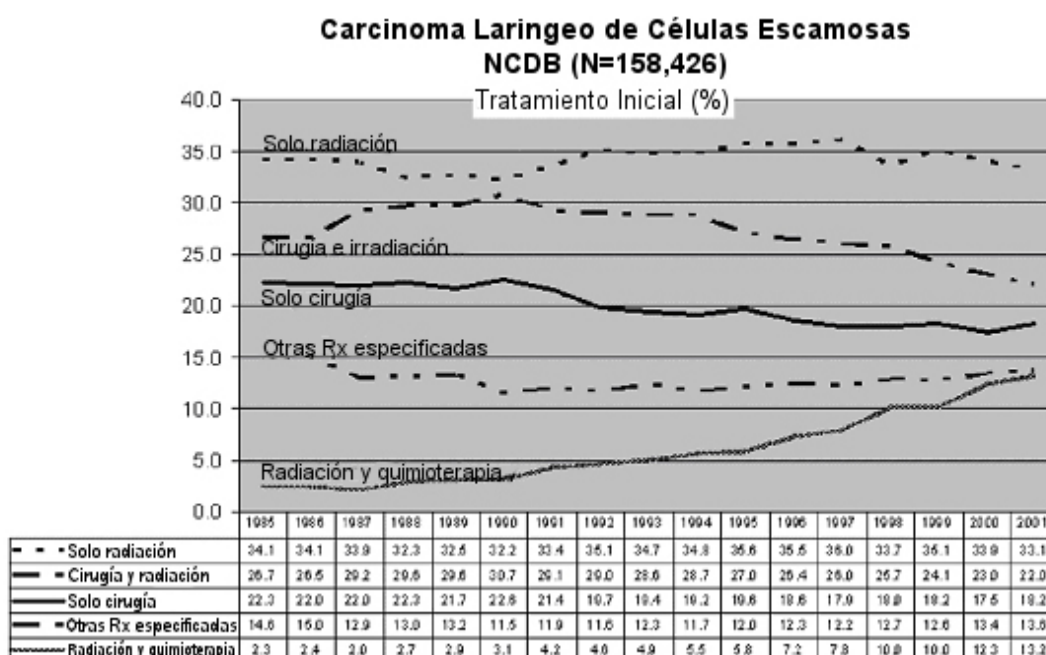
**Figura 36:** Patrón de estadiaje de los pacientes con carcinoma laríngeo de células escamosas desde 1985-2001.

Sí que apreció un incremento progresivo en la proporción de pacientes pertenecientes a razas no caucásicas. De todas formas, si estos cambios en los patrones demográficos estuvieran relacionados con los cambios existentes en la supervivencia de los carcinomas de la laringe, sería de esperar que se apreciara un efecto similar en otros modelos tumorales en los que también se ha visto incrementada la proporción de pacientes pertenecientes a poblaciones de minoría étnica. El hecho es que para otros modelos tumorales epidemiológicamente relacionados con el carcinoma de la laringe, no se ha evidenciado a lo largo de los últimos años una disminución en las cifras de supervivencia. Aún al contrario, existen datos que muestran un aumento en los niveles de supervivencia a lo largo del tiempo en pacientes con carcinomas de

esófago, cavidad oral o pulmón<sup>21</sup>. En consecuencia, de acuerdo con los autores, no parece razonable atribuir la tendencia negativa en los valores de supervivencia a los cambios en los patrones demográficos de incidencia del carcinoma de laringe.

Otra hipótesis que evaluaron los autores es la posible relación entre la tendencia negativa en la supervivencia y las modificaciones en los protocolos de tratamiento recibido por los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello durante las últimas décadas.

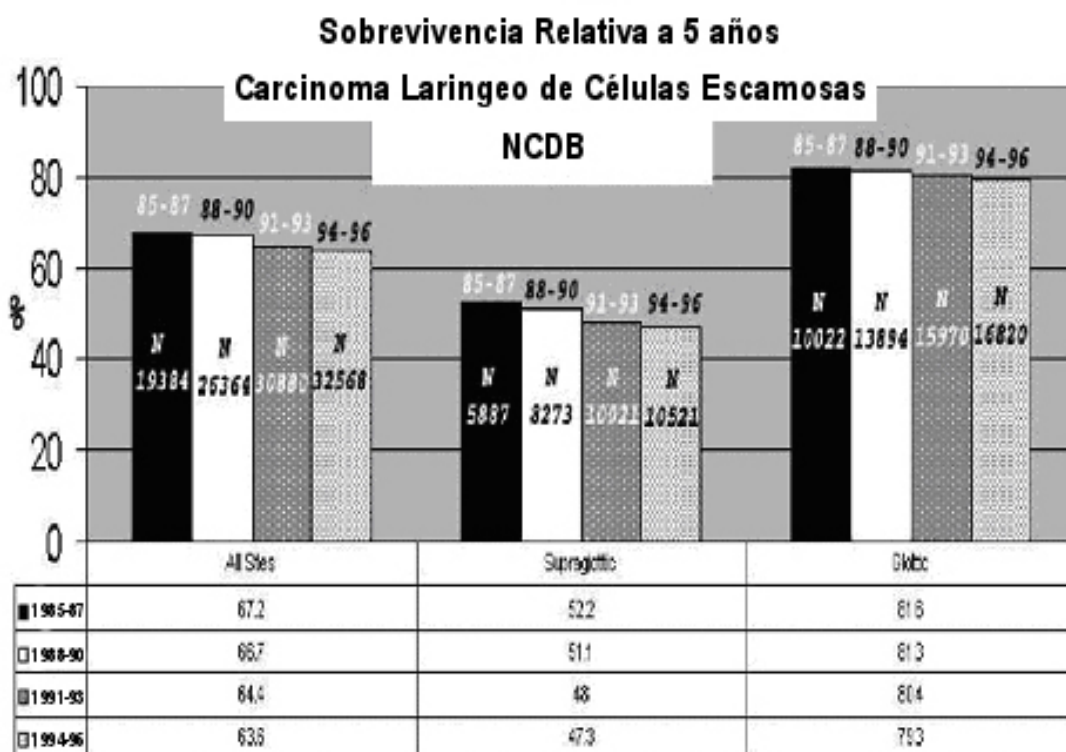
En el contexto de la generalización de protocolos de preservación de órgano, los autores encontraron una disminución significativa en el uso de cirugía aislada o asociada a radioterapia en el tratamiento de los pacientes con carcinoma de laringe, junto a un incremento en el uso de asociaciones de quimioterapia y radioterapia, tal como muestra la figura 37.



**Figura 37:** Tratamiento de los pacientes con carcinoma laríngeo de células escamosas. Periodo 1985-2001.

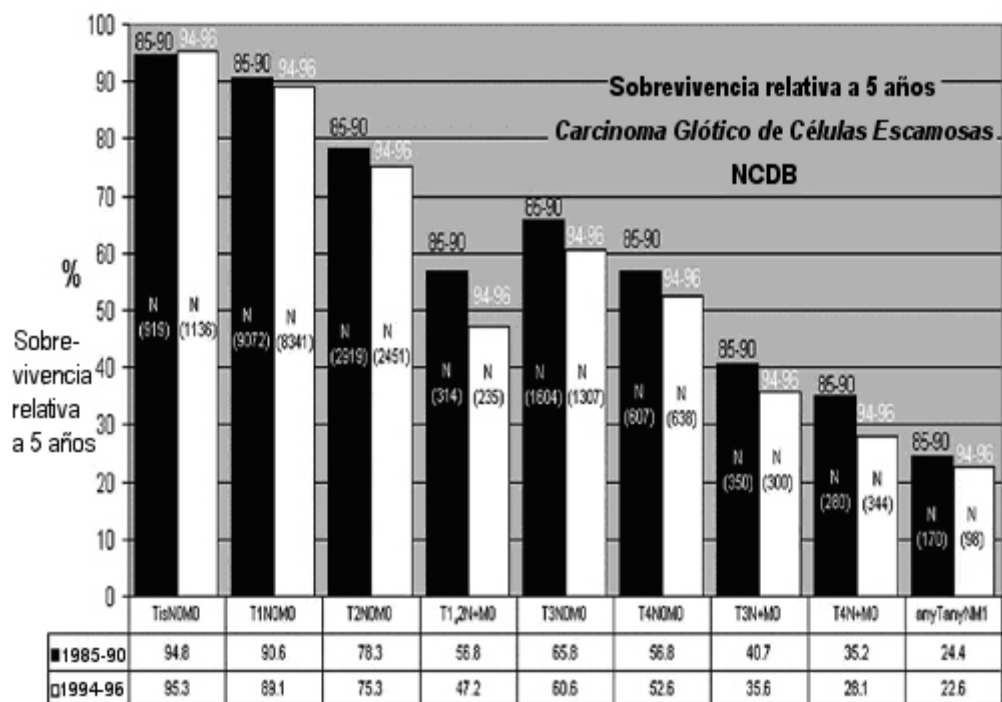
Existió un paralelismo entre la disminución en el uso de cirugía y el decremento en la supervivencia.

Un análisis más pormenorizado de la supervivencia en función de las características del carcinoma de laringe mostró que la disminución progresiva en la supervivencia afectaba de forma más importante a los pacientes con tumores supraglóticos que a los pacientes con tumores glóticos, tal como aparece en la figura 38.



**Figura 38:** Supervivencia relativa a 5 años de Carcinoma Laríngeo de Células escamosas. Período 1985-1996

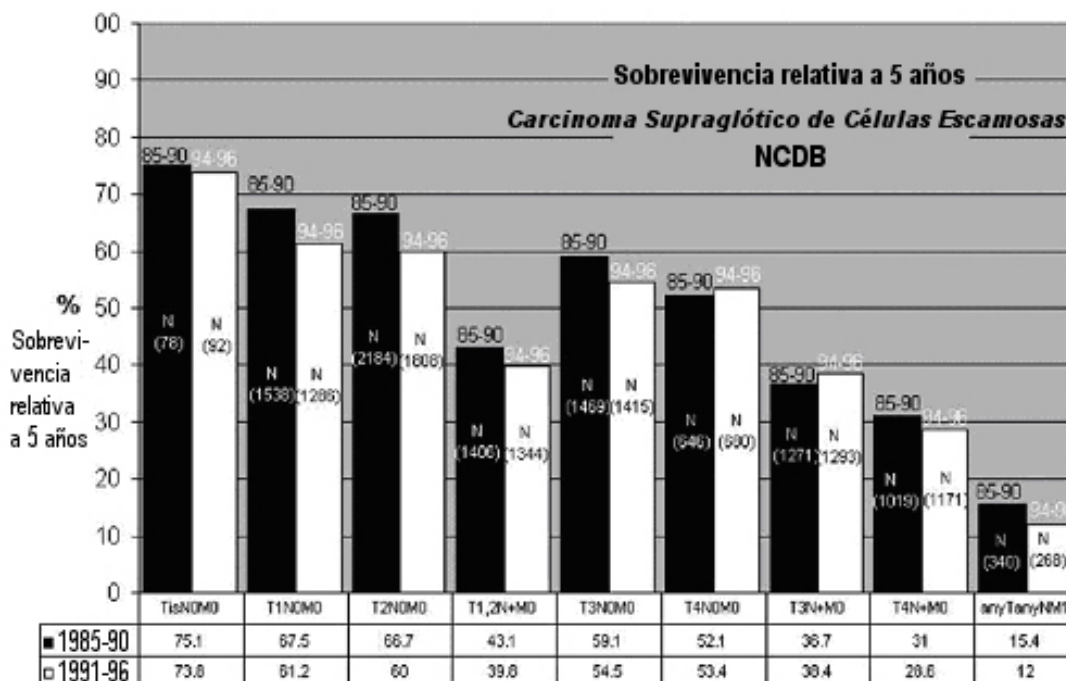
Al analizar de forma aislada a los pacientes con tumores glóticos, pudo observarse como la declinación en supervivencia a lo largo del tiempo fue superior para los pacientes con tumores avanzados, tal como se muestra en la figura 39.



**Figura 39:** Supervivencia relativa a 5 años de Carcinoma Glótico de Células Escamosas. Período 1985-1996.

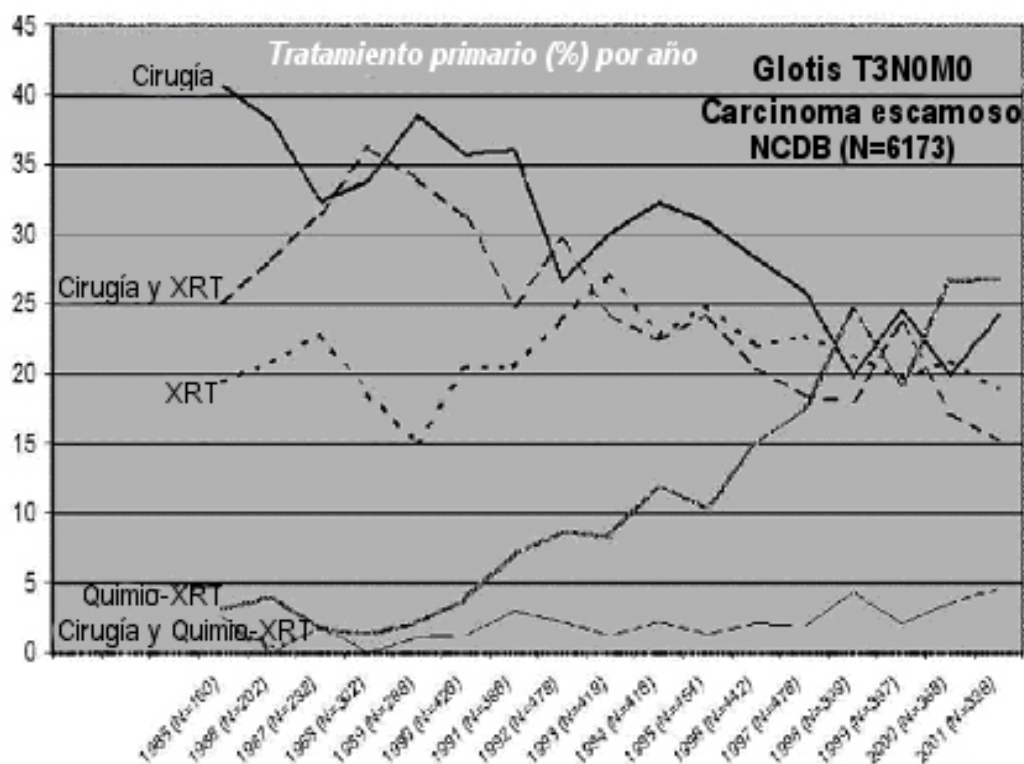


Por el contrario, para los pacientes con carcinomas de supraglotis la declinación máxima en supervivencia correspondió a los pacientes con tumores iniciales (T1-T2N0), apareciendo también una disminución importante en la supervivencia de los pacientes con tumores supraglóticos T3N0 (figura 40).



**Figura 40:** Supervivencia relativa a 5 años de Carcinoma Supraglóticos de Células Escamosas. Período 1985-1996.

Finalmente, los autores evaluaron los pacientes con tumores T3N0 de localización glótica. Se pudo apreciar una declinación notable en el porcentaje de pacientes con este tipo de tumor tratado de forma quirúrgica a lo largo del tiempo, junto con un incremento en el uso de la quimiorradioterapia (figura 41).



**Figura 41:** Evaluación del tratamiento de los pacientes con Carcinoma escamoso de Glottis T3N0M0. Periodo 1985-2001.

Se pudo comprobar cómo la supervivencia para los pacientes tratados sólo con radioterapia fue inferior a la conseguida con el tratamiento quirúrgico, en tanto que no existieron diferencias notables entre los pacientes tratados con cirugía o con quimiorradioterapia.

Por su parte, Cosetti y cols<sup>24</sup> llevaron a cabo un estudio de características similares con datos correspondientes a los carcinomas de la laringe incluidos en el registro SEER. Los autores analizaron la supervivencia a lo largo del periodo 1977-2002, considerando de forma independiente las localizaciones supraglótica y glótica, así como el estadiaje del tumor. Debe tenerse en cuenta que el registro SEER codifica a los pacientes en función de la afectación local, regional o a distancia de la enfermedad. De acuerdo con sus resultados, para los carcinomas localizados en la supraglótis no se produjeron variaciones

significativas en la supervivencia a lo largo del periodo estudiado en el caso de tumores con extensión local o regional de la enfermedad, en tanto que apareció un deterioro significativo en la supervivencia en el caso de los tumores con afectación a distancia. En el caso de los tumores de localización glótica, no se apreciaron diferencias en la supervivencia para el grupo de tumores con extensión local, en tanto que para los pacientes que contaron con tumores con extensión regional o a distancia se produjo un descenso de casi el 20% en la supervivencia a lo largo del periodo de estudio. De acuerdo con los autores, la disminución en la supervivencia apareció de forma independiente al tipo de tratamiento realizado.

Wahlberg y cols<sup>45</sup> analizaron la supervivencia a lo largo del tiempo de pacientes con carcinomas de hipofaringe incluidos en el Swedish Cancer Registry durante el periodo 1960-1989 (2.012 casos). La tabla 7 muestra los valores de supervivencia a los 2 años con el intervalo de confianza correspondiente de acuerdo con el periodo de tratamiento, sexo y grupo de edad.

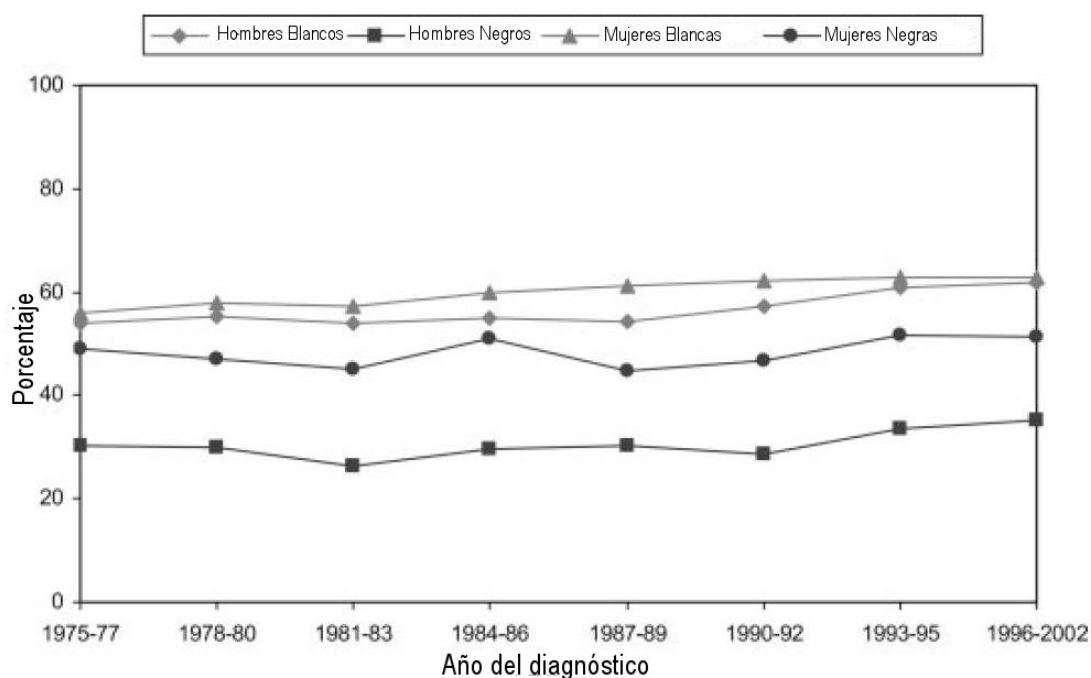
Edad	1960-1969	1970-1979	1980-1989
Hombres < 60	26% (18-35%)	24% (16-33%)	40% (32-48%)*
Hombres ≥ 60	24% (19-29%)	23% (19-28%)	23% (19-27%)
Mujeres < 60	38 (26-49%)	34% (20-49%)	38% (21-54%)
Mujeres ≥ 60	22% (17-28%)	22% (15-29%)	20% (13-28%)

\* p<0,01

**Tabla 7:** Supervivencia a los 2 años del Carcinoma de Hipofaringe

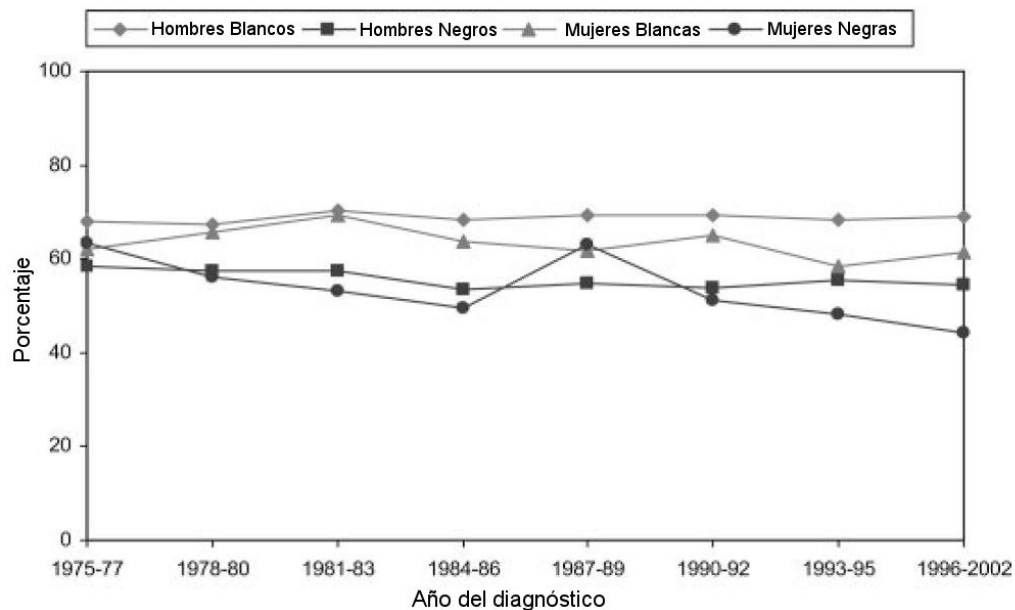
Sólo se produjo una mejora significativa en la supervivencia para el grupo de pacientes varones menores de 60 años, en tanto que para el resto de pacientes los niveles de supervivencia se mantuvieron estables.

Goodwin y cols<sup>25</sup> analizaron las tendencias de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello incluidos en la base de datos SEER durante el periodo 1975-2003 considerando la influencia de la etnia y el sexo en los resultados. Los autores encontraron una tendencia significativa hacia la mejoría en la supervivencia relativa a los 5 años para los pacientes con carcinomas localizados en la cavidad oral y la faringe. Combinado los grupos de pacientes estudiados, la supervivencia a los 5 años paso del 52,9% en 1975 al 59,9% en 2003 ( $p < 0.05$ ). Ver figura 42.



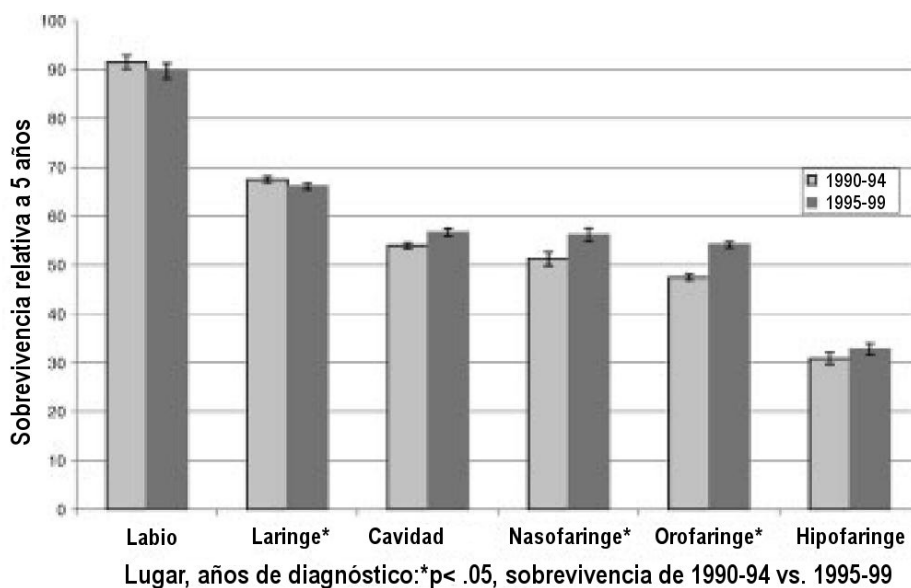
**Figura 42:** Supervivencia relativa a los 5 años de los pacientes con Carcinoma de Cabeza y Cuello según etnia y sexo. Período 1975-2002.

En el caso de los pacientes con carcinomas localizados en la laringe, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia relativa a lo largo del periodo de estudio. Las tendencias existentes mostraron un deterioro en la supervivencia para los pacientes de raza negra, tanto del sexo masculino como femenino, una estabilidad en la supervivencia correspondiente a las pacientes de sexo femenino y raza blanca, y finalmente una ligera tendencia no significativa hacia la mejora en la supervivencia para los pacientes varones de raza blanca (figura 43).



**Figura 43:** Supervivencia relativa a los 5 años de los pacientes con Carcinoma de Laringe según etnia y sexo. Período 1975-2002

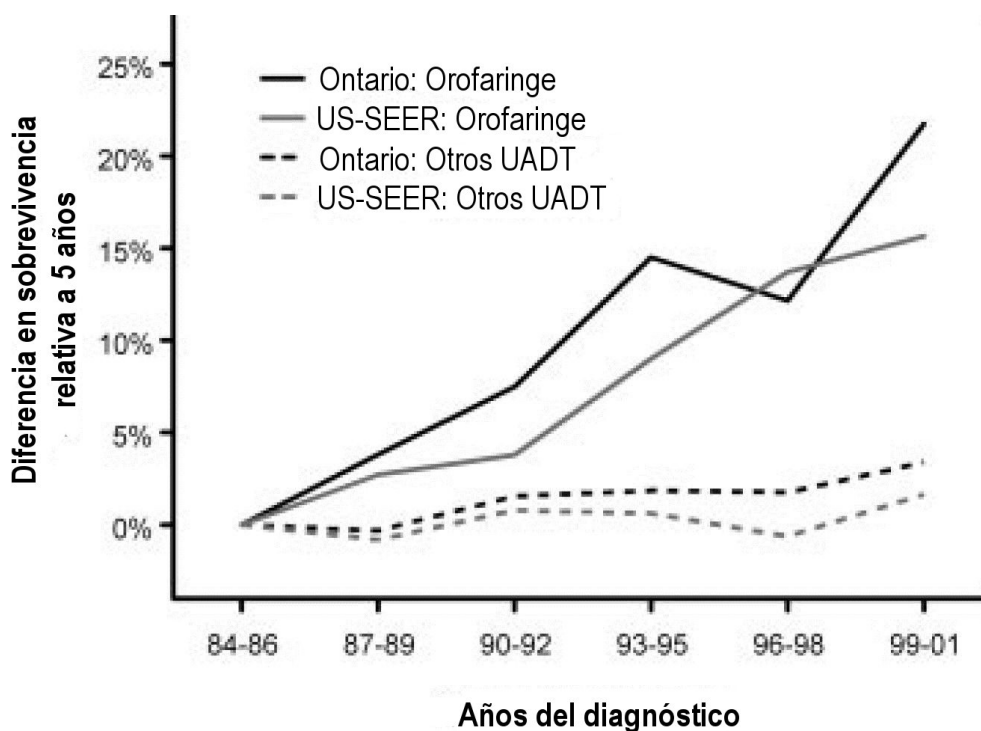
En una actualización de los resultados correspondientes al NCDB publicada en 2009 por Cooper y cols<sup>27</sup>, en que se analizaron un total de 254.256 carcinomas de cabeza y cuello, se comparó la supervivencia de los pacientes tratados durante el periodo 1990-1994 y el periodo 1995-1999. Si bien las modificaciones observadas en la supervivencia fueron discretas, tal como se muestra en la siguiente figura en la que aparecen los porcentajes de supervivencia relativa a los 5 años, pudo comprobarse una mejora significativa en la supervivencia correspondiente a los pacientes con carcinomas localizados en la cavidad oral, la orofaringe y la nasofaringe, en tanto que para los pacientes con carcinomas laríngeos apareció una disminución significativa en la supervivencia (figura 44).



**Figura 44:** Supervivencia relativa a 5 años con carcinoma de Cabeza y Cuello. Periodos 1990-94 y 1995-99.

Gupta y cols<sup>28</sup> llevaron a cabo un estudio en el que compararon los resultados del tratamiento de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello obtenidos en la región de Ontario con los correspondientes al programa SEER de USA. El Ontario Cancer Registry es un registro poblacional operado por el Cancer Care Ontario que recoge información de una población de 11,6 millones de habitantes de la región de Ontario (Canadá). Los autores incluyeron en el estudio los 19.573 tumores índice de cabeza y cuello diagnosticados en esta región durante el periodo 1984-2001, y compararon los resultados con los correspondientes a 50.396 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello de características semejantes incluidos en el programa SEER. Teniendo en cuenta la totalidad del periodo de estudio, la supervivencia relativa a los 5 años para los casos diagnosticados en Ontario fue del 53,0% y para los casos incluidos en SEER del 49,7%. Entre 1984-1986 y 1999-2001, la supervivencia relativa a los 5 años para todos los carcinomas de vías aerodigestivas superiores pasó del 49,2% (47,2–51,2%) a 57,1% (55,0–59,1%) en Ontario, y de 48,1% (46,9–49,3%) a 52,4% (51,2–53,6%) en USA. La mejoría global en la supervivencia fue consecuencia principalmente del dramático incremento en la supervivencia correspondiente a los pacientes con carcinomas de la orofaringe. La supervivencia para los pacientes con carcinomas de orofaringe pasó del 31,1%

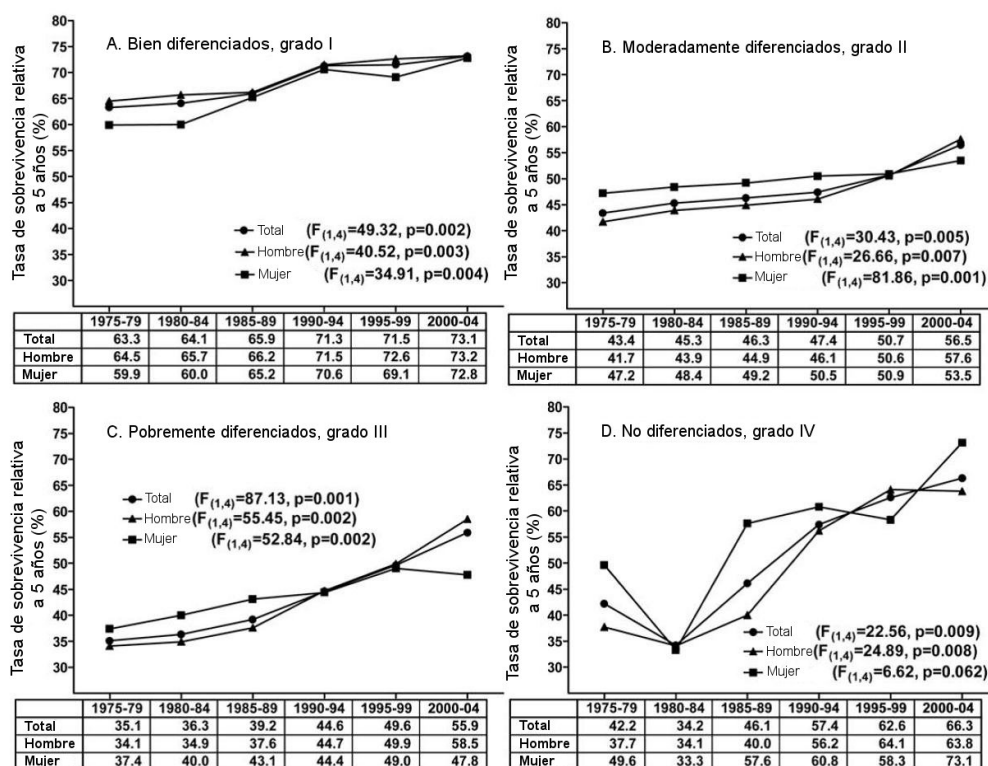
(27,1–35,1%) a 53,6% (49,3–57,9%) en Ontario, y de 35,3% (32,9–37,8%) a 51,0% (48,7–53,3%) en USA. Se pudo apreciar una mejoría discreta en la supervivencia de los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral y la nasofaringe, en tanto que no se modificó la correspondiente a los pacientes con tumores laríngeos. La figura 45 muestra la diferencia absoluta en la supervivencia ajustada a los 5 años para las diferentes cohortes en comparación con la supervivencia observada durante el periodo 1984-1986.



**Figura 45:** Diferencia en la supervivencia relativa a los 5 años. Periodo 1984-2001.

De acuerdo con los autores, parece probable que la mejora en la probabilidad de supervivencia de los pacientes con carcinomas de orofaringe sea consecuencia de un incremento de la proporción de tumores relacionados con el HPV, que de acuerdo con los resultados obtenidos en diferentes estudios contarían con mejor pronóstico que el de los carcinomas de orofaringe asociados a los agentes carcinogénicos “clásicos” como el alcohol y el tabaco<sup>37,38</sup>.

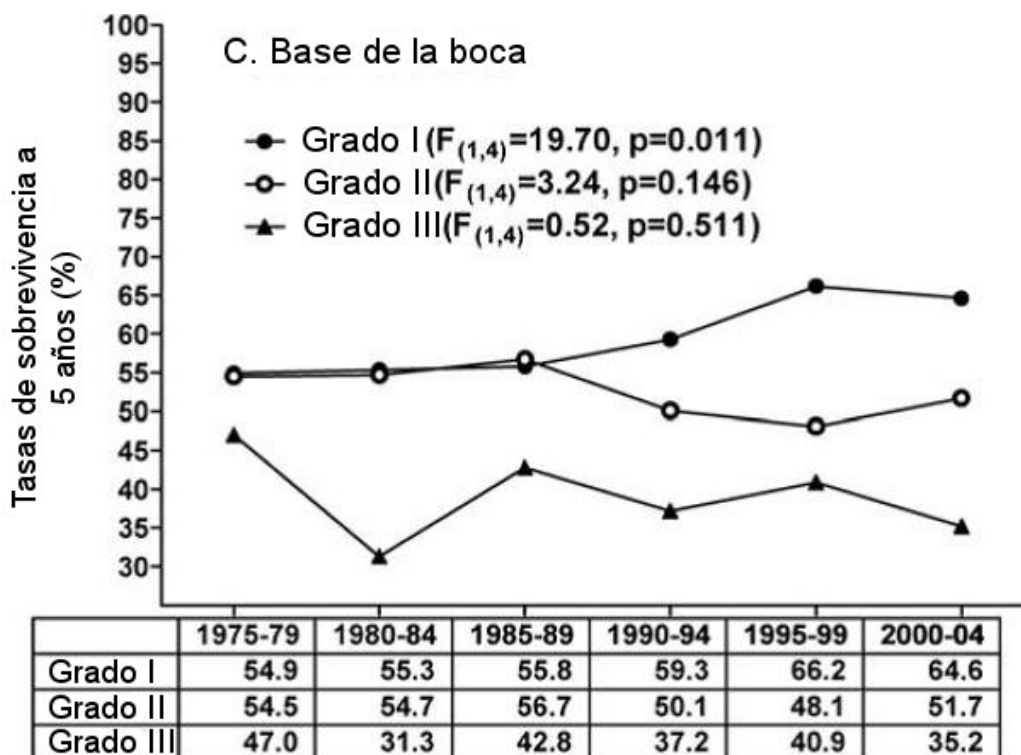
Por su parte, Mehta y cols<sup>29</sup> analizaron la supervivencia de los pacientes con carcinomas de cavidad oral y orofaringe incluidos en el programa SEER durante el periodo 1975-2004 en función del grado de diferenciación tumoral, apreciando una mejora significativa en la supervivencia a lo largo del periodo de estudio, tanto más acentuada cuanto peor la diferenciación tumoral, tal como se muestra en la figura 46.



**Figura 46:** Supervivencia pacientes con carcinomas de cavidad oral y orofaringe en función al grado de diferenciación tumoral. Período 1975-2004.

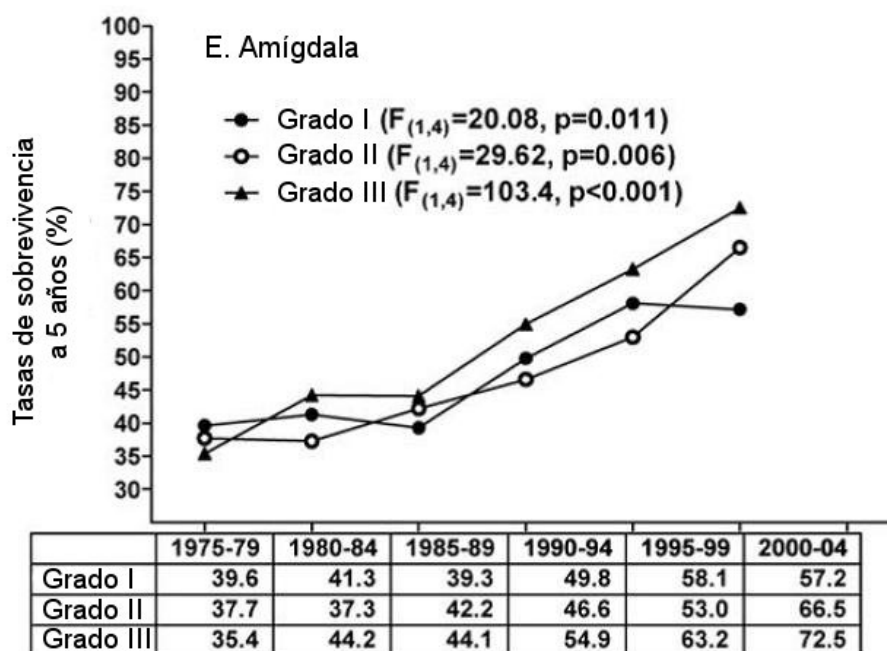


De acuerdo con sus resultados, la ganancia en supervivencia en función del grado histológico no fue uniforme para todas las sublocalizaciones. Para aquellas sublocalizaciones no relacionadas con el HPV, como por ejemplo el suelo de la boca, no se apreciaron tendencias marcadas en la supervivencia en función del grado histológico (figura 47).



**Figura 47:** Tasa de Supervivencia a 5 años en carcinomas de suelo de boca en función al grado de diferenciación tumoral. Periodo 1975-2004.

Por el contrario, para localizaciones relacionadas con el HPV se pudo evidenciar una mejoría en la supervivencia tanto más importante cuanto menor el grado de diferenciación tumoral (figura 48).

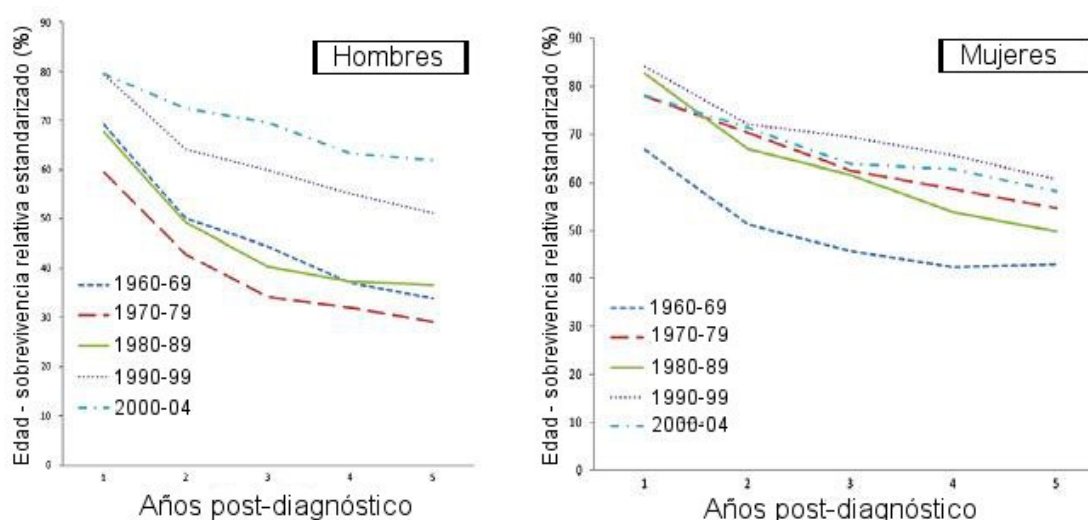


**Figura 48:** Tasa de Supervivencia a 5 años en carcinomas de amígdala en función al grado de diferenciación tumoral. Periodo 1975-2004.

Estos resultados de nuevo relacionan los cambios en la supervivencia con la existencia de tumores HPV+. Existen estudios que señalan que la histología de los carcinomas HPV+ contarían con una peor diferenciación que los carcinomas HPV<sup>-39,40</sup>, en tanto que, tal como se señaló anteriormente tendrían un mejor pronóstico.

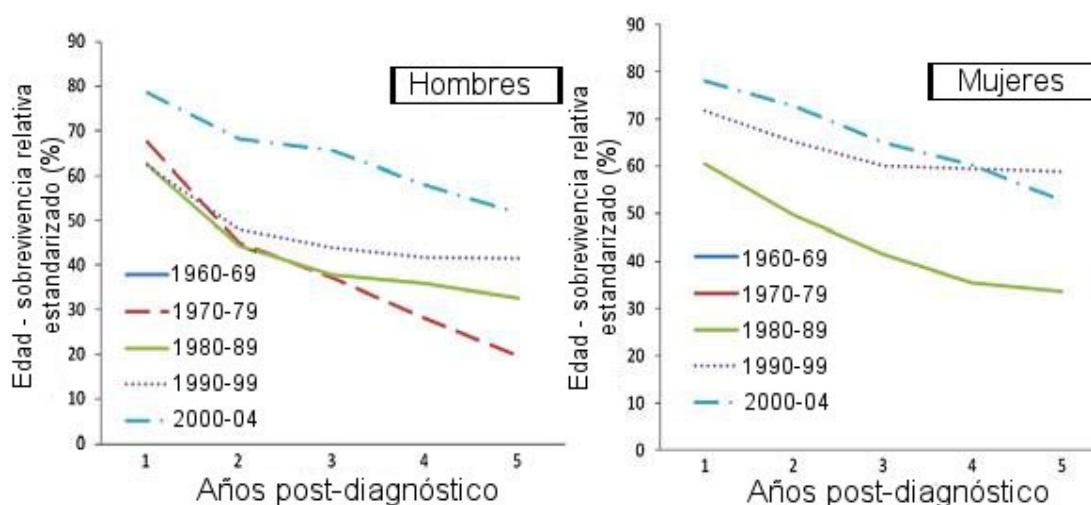
Con datos obtenidos del Swedish Cancer Registry, Hammarstedt y cols<sup>31</sup> analizaron la evolución de los patrones de supervivencia de los pacientes con carcinomas localizados en la amígdala palatina y la base de la lengua a lo largo de un periodo dilatado de tiempo, entre 1960 y 2004, comparándolos con la supervivencia correspondiente a los carcinomas de lengua móvil. Durante el periodo de estudio se diagnosticaron y trataron un total de 2.267 pacientes con carcinomas de amígdala, 772 pacientes con carcinomas de base de lengua, y 3.141 pacientes con carcinomas de la lengua móvil. En relación a los carcinomas de amígdala, para los pacientes varones no existieron diferencias notables en la supervivencia relativa durante las tres primeras décadas, en tanto que se produjo una mejora en la supervivencia a partir de los años 90. Para las pacientes del sexo femenino esta mejoría en la supervivencia apareció

a partir de la década de los 80. La figura 49 muestra las curvas de supervivencia correspondientes a los pacientes con carcinoma de amígdala en función del momento del diagnóstico.



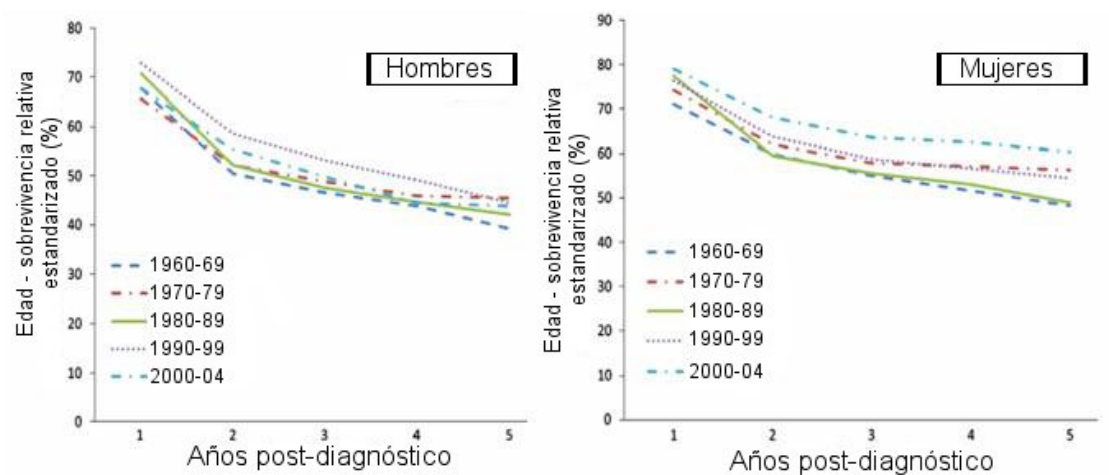
**Figura 49:** Supervivencia relativa ajustada a 5 años en pacientes con carcinoma de amígdala según momento del diagnóstico. Período 1960-2004.

En el caso de los tumores de la base de la lengua se apreció igualmente un incremento significativo en los valores de supervivencia a lo largo del periodo de estudio. Para los varones, la supervivencia relativa a los 5 años para los pacientes tratados en el periodo 1960-69 fue del 22,2%, incrementándose al 51,3% para aquellos tratados durante el periodo 2000-2004. La figura 50 muestra las curvas de supervivencia en función de la cronología de tratamiento.



**Figura 50:** Supervivencia relativa ajustada a 5 años en pacientes con carcinoma de base de lengua según momento del diagnóstico. Período 1960-2004.

A diferencia de lo que sucedió con los tumores de faringe, no se produjeron ganancias notables en la supervivencia a lo largo del periodo de estudio para los pacientes con tumores localizados en la lengua móvil, tal como se muestra en la figura 51.



**Figura 51:** Supervivencia relativa ajustada a 5 años en pacientes con carcinoma de lengua móvil según momento del diagnóstico. Período 1960-2004

De acuerdo con los autores, a los beneficios obtenidos durante las últimas décadas en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, debieran añadirse la posibilidad de cambios en las características biológicas de los tumores. La existencia de carcinomas con mecanismos de carcinogénesis asociados a la infección por HPV, con un pronóstico de supervivencia potencialmente diferente, podría justificar los patrones de mejora de los resultados en localizaciones relacionadas con el HPV como son la amígdala y la base de la lengua.

## II. HIPÓTESIS



Existen evidencias en la literatura obtenidas mayoritariamente a partir de registros de tumores poblacionales de que durante las últimas décadas se han venido produciendo cambios en las tendencias epidemiológicas y terapéuticas en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello. Estos cambios han supuesto de forma secundaria modificaciones en los patrones de supervivencia conseguidos en este grupo de pacientes.

El presente estudio se plantea la hipótesis de que es posible la detección de estos cambios a nivel de un registro hospitalario individual, como el existente en el Hospital de Sant Pau de Barcelona (Barcelona).





## **III. OBJETIVOS**



El objetivo principal del presente estudio es evaluar la existencia de cambios en las características epidemiológicas, en los tipos de tratamiento, y en los resultados conseguidos en una cohorte de pacientes diagnosticados y tratados en el Hospital de Sant Pau (Barcelona) durante un periodo de 25 años.

Como objetivos secundarios, derivados del objetivo principal, se plantean:

1. Analizar las tendencias en la edad, sexo y consumo de tóxicos a lo largo del tiempo de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello.
2. Evaluar la existencia de cambios significativos en la categoría de extensión local y regional así como en el estadiaje de los pacientes a lo largo del periodo de estudio.
3. Estimar la presencia de cambios en el tipo de tratamiento efectuado a lo largo del periodo de estudio en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados con intención radical.
4. Evaluar de forma específica la existencia de tendencias en el tipo de tratamiento realizado en los pacientes con carcinomas de la laringe.
5. Estudiar la existencia de modificaciones en el uso de los tratamientos con quimioterapia de inducción y quimioradioterapia concomitante para los pacientes con tumores de cabeza y cuello con estadios avanzados (estadios III-IV).
6. Analizar la presencia de modificaciones en la supervivencia de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello a lo largo del periodo de estudio.
7. Evaluar de forma específica la existencia de tendencias en la supervivencia correspondiente a los pacientes con carcinomas de la laringe.



## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**



Los datos utilizados en la elaboración del presente estudio se obtuvieron de forma retrospectiva a partir de la información recogida de forma prospectiva y contenida en una base de datos oncológica desarrollada en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, y que incluye datos de las características epidemiológicas, de tratamiento y seguimiento de la totalidad de pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello diagnosticados y tratados en dicho centro a partir del año 1985<sup>1</sup>. La base de datos cuenta con un soporte en Microsoft®Office Access, realizándose el estudio estadístico con el programa SPSS 15.0 para Windows.

Los pacientes fueron clasificados en el momento del diagnóstico por un Comité Oncológico compuesto por un otorrinolaringólogo, un oncólogo y un radioterapeuta, con el asesoramiento ocasional de un radiólogo y /o un patólogo. Después del diagnóstico y tratamiento de un carcinoma de cabeza y cuello, el programa de seguimiento rutinario consistió en revisiones trimestrales durante los primeros dos años, regional, cuatrimestrales entre el tercer y quinto años, y semestrales posteriormente. La política de seguimiento del Hospital de Sant Pau contempla la posibilidad de dar de alta a los pacientes tras un intervalo libre de enfermedad superior a los 10 años.

Todos los pacientes realizaron una radiografía de tórax y un estudio analítico con periodicidad anual, realizándose pruebas de diagnóstico complementarias de acuerdo con los requerimientos de la evolución clínica. Las visitas de control se realizaron de manera rotatoria entre los diferentes departamentos relacionados con el tratamiento de los pacientes: Otorrinolaringología, Oncología Radioterápica y Oncología Médica.

## **ESTUDIOS REALIZADOS**

Se llevaron a cabo tres estudios diferenciados:

- ❖ Epidemiológico: evaluación de las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con un carcinoma diagnosticados en nuestro centro.
- ❖ Terapéutico: evaluación de los tipos de tratamiento empleados.
- ❖ De resultados: control de la enfermedad y supervivencia ajustada conseguida en los pacientes durante el periodo de estudio.

En el presente estudio se incluyeron todos los pacientes con carcinoma que cumplieron los criterios de inclusión correspondientes a cada uno de los apartados del estudio.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1.- Estudio epidemiológico.

- Diagnóstico mediante biopsia de carcinoma escamoso o indiferenciado de las siguientes localizaciones: cavidad oral, naso-oro-hipofaringe, laringe o varias de estas localizaciones de forma simultánea.
- Tratarse del tumor índice correspondiente en la base de datos utilizada en la elaboración del presente estudio (primer tumor diagnosticado en el Hospital de Sant Pau).
- Haber sido diagnosticado entre 1985-2011.

2.- Estudio terapéutico.

- Pacientes y tumores que cumplieron los criterios de inclusión especificados en el apartado anterior.
- Haber recibido tratamiento en el Hospital de Sant Pau.
- Haber completado el tratamiento en el periodo 1985-2009.

3.- Estudio de supervivencia.

- Pacientes y tumores que cumplieron los criterios de inclusión del apartado anterior.



- Contar con un periodo de seguimiento en ausencia de recidiva local, regional o a distancia de la enfermedad superior a los 2 años.
- Haber sido diagnosticados entre 1985-2007.

### **POBLACIÓN INICIAL DE ESTUDIO.**

Durante el periodo 1985-2011 fueron diagnosticados un total de 4.976 pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello. La base de datos utilizada en la elaboración del presente estudio se cerró con fecha de septiembre del 2011.

La tabla 8 muestra la distribución correspondiente de estos pacientes en función de la localización del tumor y del tipo de histología.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje[%]</b>
Oído	35	0,7
Fosas nasales y senos	176	3,5
Rinofaringe	229	4,6
Cavidad oral	540	10,9
Orofaringe	899	18,0
Hipofaringe	421	8,5
Laringe	2355	47,3
Gl salivares mayores	81	1,6
Varios carcinomas sincrónicos	60	1,2
Linfoma cervical	59	1,2
N sin T	121	2,4
<b>Total</b>	<b>4971</b>	<b>100,0</b>

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje[%]</b>
Carcinoma escamoso	4456	89,5
Carcinoma indiferenciado (cábum)	146	2,9
Carcinoma adenoide quístico	39	0,8
Carcinoma mucoepidermoide	27	0,5
Adenocarcinoma	47	0,9
Oat cell	6	0,1
Linfoma	155	3,1
Sarcoma	24	0,5
Melanoma	23	0,5
Otros	53	1,1
<b>Total</b>	<b>4971</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 8:** Pacientes según localización del tumor y tipo de histología. 1985-2011

## 1. Estudio Epidemiológico.

Tal como quedó establecido en los criterios de inclusión, el estudio epidemiológico se llevó a cabo a partir del análisis de los pacientes con una biopsia de carcinoma escamoso o indiferenciado localizados en cavidad oral, naso-oro-hipofaringe, laringe o con varias de las localizaciones anteriores de forma simultánea. Se incluyeron en este estudio un total de 4.364 pacientes (88% del total inicial de pacientes).

La tabla 9 muestra la distribución de los casos incidentes incluidos en el estudio en función de la cronología.

		Frecuencia	Porcentaje[%]
Válidos	1985	203	4,7
	1986	178	4,1
	1987	187	4,3
	1988	205	4,7
	1989	173	4,0
	1990	169	3,9
	1991	178	4,1
	1992	185	4,2
	1993	207	4,7
	1994	195	4,5
	1995	176	4,0
	1996	194	4,4
	1997	171	3,9
	1998	170	3,9
	1999	155	3,6
	2000	162	3,7
	2001	153	3,5
	2002	154	3,5
	2003	144	3,3
	2004	161	3,7
	2005	135	3,1
	2006	127	2,9
2007	139	3,2	
2008	133	3,0	
2009	105	2,4	
2010	131	3,0	
2011	74	1,7	
Total	4364	100,0	

**Tabla 9:** Número de casos incidentes por año del diagnóstico. 1985-2011

La figura 52 muestra la evolución de los casos incidentes, desde el año 1980-2011.



**Figura 52:** Evolución de los casos incidentes. Periodo 1980-2011

Como puede observarse, se ha venido produciendo en los últimos años una declinación progresiva en el número de casos incidentes, tras alcanzar un punto máximo de incidencia a lo largo de la década de los 90. El Hospital de Sant Pau tiene un área poblacional asignada, que se ha ido modificando a lo largo del tiempo, y por otra parte actúa como Hospital de referencia para patología oncológica de otros centros, hecho que también se ha venido modificando con los años. Estos cambios podrían justificar los cambios en el número de casos incidentes a lo largo del tiempo.

El diseño de este estudio no permite evaluar los verdaderos cambios en la incidencia de los carcinomas de cabeza y cuello. Dado que la base de datos del Hospital de Sant Pau no corresponde a un registro poblacional, sino a una base de datos de utilidad clínica, no se consideró oportuno llevar a cabo los cálculos a partir de los valores absolutos de incidencia, sino de los valores relativos respecto a los casos incidentes a lo largo de los años de estudio para cada una de las variables estudiadas.

En el estudio epidemiológico se evaluaron las siguientes variables.

### 1.1. Edad.

En el momento del diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello, la edad media de los pacientes fue de 61,4 años (rango 10,7-98.0 años, desviación estándar de 11,5 años). La tabla 10 muestra la distribución categorizada por edades del conjunto de pacientes analizados.

		Frecuencia	Porcentaje[%]
Válidos	40,00	709	16,2
	50,00	1299	29,8
	60,00	1338	30,7
	70,00	1018	23,3
	Total	4364	100,0

Tabla 10: Distribución por edad de los pacientes en estudio

### 1.2. Sexo.

Una gran mayoría de los pacientes incluidos en el estudio (91,1%) fueron del sexo masculino. La tabla 11 muestra la distribución de paciente en función del sexo.

		Frecuencia	Porcentaje[%]
Válidos	Home	3962	90,8
	Dona	402	9,2
	Total	4364	100,0

Tabla 11: Distribución por género de los pacientes en estudio

### 1.3. Consumos de tabaco y alcohol.

La tabla 12 muestra la distribución en los consumos de tabaco previos al diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello. Los pacientes con antecedentes en los consumos de tabaco en forma de cigarro o pipa (n=95, 2,2%) fueron categorizados con los pacientes con consumo de <20 cigarrillos/día.

	Frecuencia	Porcentaje[%]
<b>No consumo</b>	<b>452</b>	<b>10,4</b>
<b>&lt; 20 cigarrillos/día</b>	<b>702</b>	<b>16,1</b>
<b>&gt; 20 cigarrillos/día</b>	<b>3210</b>	<b>73,6</b>
<b>Total</b>	<b>4364</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 12:** Distribución de pacientes por consumo diario de cigarrillos

De igual forma se muestra en la tabla 13 la distribución en los consumos de alcohol previos al diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello de acuerdo con diferentes categorías de consumo.

	Frecuencia	Porcentaje[%]
<b>No consumo</b>	<b>884</b>	<b>20,3</b>
<b>&lt; 80 gr/día</b>	<b>1799</b>	<b>41,2</b>
<b>&gt; 80 gr /día</b>	<b>1681</b>	<b>38,5</b>
<b>Total</b>	<b>4364</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 13:** Distribución de pacientes por consumo de alcohol previo al diagnóstico

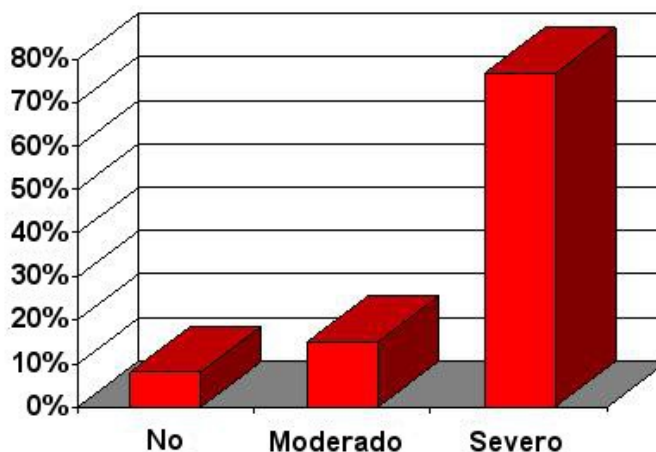
Dada la interacción entre el consumo de ambos tipos de tóxicos, la tabla 14 muestra la distribución en el total de pacientes estudiados de acuerdo con las categorías de consumo evaluadas de forma conjunta.

		ALCOHOL			Total
		No	< 80 gr/día	>80 gr/día	
TABACO	No	358	84	10	452
		8,2%	1,9%	,2%	10,4%
	<20 cig/día	170	404	128	702
		3,9%	9,3%	2,9%	16,1%
	>20 cig/día	356	1311	1543	3210
		8,2%	30,0%	35,4%	73,6%
Total		884	1799	1681	4364
		20,3%	41,2%	38,5%	100,0%

**Tabla 14:** Pacientes en estudio según consumo de tabaco y alcohol

Del total de pacientes estudiados, sólo un 8,2% no reconocían antecedentes en los consumos de tabaco y alcohol. Se agruparon como pacientes con un consumo moderado a los pacientes con antecedentes de tabaquismo <20 cigarrillos/día y/o < 80 gr alcohol/día. Finalmente, se consideraron como pacientes con un consumo severo a aquellos pacientes con niveles de consumo >20 cigarrillos/día y/o > 80 gr alcohol/día.

La figura 53 muestra la distribución de los pacientes de acuerdo con las categorías de consumo de tabaco y alcohol consideradas de forma conjunta.



**Figura 53:** Pacientes en estudio según grado de consumo simultáneo de tabaco y alcohol

#### 1.4. Estado general (índice de Karnofsky).

Se valoró el estado general de los pacientes en el momento del diagnóstico medido de acuerdo con el índice de Karnofsky. Una gran mayoría de los pacientes contaba con unos porcentajes elevados de acuerdo con dicha valoración (tabla 15).

	Frecuencia	Porcentaje[%]
≤ 70%	194	4,4
80%	628	14,4
90%	3542	81,2
<b>Total</b>	<b>4364</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 15:** Pacientes según valoración en el índice de Karnofsky

#### 1.5. Localización del tumor primario.

Por localizaciones, la laringe representó más de la mitad de los pacientes evaluados, seguida por la orofaringe y la cavidad oral, en tanto que hipofaringe y rinofaringe fueron las localizaciones que contaron con una menor representación en la cohorte de pacientes estudiados (tabla 16).

		Frecuencia	Porcentaje[%]
Válidos	Rinofaringe	206	4,7
	Cav oral	523	12,0
	Orofaringe	823	18,9
	Hipofaringe	415	9,5
	Laringe	2338	53,6
	Varios carcinomas sincrónicos	59	1,4
	<b>Total</b>	<b>4364</b>	<b>100,0</b>

**Figura 16:** Pacientes clasificados por localización del tumor

## 1.6. Anatomía patológica.

De acuerdo con la histología, una gran mayoría de los pacientes contaron con carcinomas escamosos moderadamente diferenciados (71,7 %). La tabla 17 muestra la distribución de los pacientes de acuerdo a los resultados anatomopatológicos.

	Frecuencia	Porcentaje[%]
Ca bien diferenciado	609	14,0
Ca moderadamente diferenciado	3129	71,7
Ca mal diferenciado	435	10,0
Ca verrucoso	19	,4
Ca fusocelular	27	,6
Ca indiferenciado tipo cávum	145	3,3
Total	4359	100,0

Tabla 17: Pacientes según resultados anatomopatológicos

En relación con los cálculos epidemiológicos, los carcinomas verrucosos se incluyeron en la categoría de los carcinomas bien diferenciados, y los carcinomas sarcomatoides con los carcinomas mal diferenciados.

## 1.7. Categorías TNM

La tabla 18 muestra la distribución correspondiente a las categorías de extensión local de la enfermedad, clasificados de acuerdo con la 6ª edición del TNM<sup>2</sup>. Los pacientes susceptibles de cambio de categoría de acuerdo con las nuevas ediciones del TNM fueron revisados de forma retrospectiva y actualizados de acuerdo con los criterios de clasificación pronóstica vigentes.



Para los pacientes con varios tumores sincrónicos (n=59), se consideró la categoría correspondiente al tumor localmente más avanzado.

T	Frecuencia	Porcentaje[%]
T1	1115	25,5
T2	1164	26,7
T3	1244	28,5
T4	757	17,3
Tin situ	84	1,9
<b>Total</b>	<b>4364</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 18:** Pacientes en estudio según extensión local del tumor

En la tabla 19 muestra la distribución correspondiente a los pacientes de acuerdo con la categoría de extensión regional (N).

	Frecuencia	Porcentaje[%]
0	2687	61,6
1	598	13,7
2	837	19,2
3	242	5,5
<b>Total</b>	<b>4364</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 19:** Pacientes según extensión regional del tumor

Existió una relación significativa entre el grado de extensión local del tumor (T) y la extensión regional de la enfermedad (N), tal como aparece en la tabla 20 (Chi-cuadrado,  $p < 0,0001$ ).

			N				Total
			0	1	2	3	
T	1	Cuenta	978	42	65	30	1115
		% del Total	22,4%	1,0%	1,5%	,7%	25,5%
	2	Cuenta	739	170	194	61	1164
		% del Total	16,9%	3,9%	4,4%	1,4%	26,7%
	3	Cuenta	597	239	331	77	1244
		% del Total	13,7%	5,5%	7,6%	1,8%	28,5%
	4	Cuenta	289	147	247	74	757
		% del Total	6,6%	3,4%	5,7%	1,7%	17,3%
	In situ	Cuenta	84	0	0	0	84
		% del Total	1,9%	,0%	,0%	,0%	1,9%
	Total	Cuenta	2687	598	837	242	4364
		% del Total	61,6%	13,7%	19,2%	5,5%	100,0%

**Tabla 20:** Pacientes según grado de extensión local y regional del tumor

En el momento del diagnóstico, un total de 42 pacientes (1,0%) contaron con la presencia de metástasis a distancia (M1).

De acuerdo con las categorías de extensión local, regional y a distancia descritas, el siguiente histograma muestra la distribución de los pacientes de acuerdo con la agrupación por estadios descrita en el sistema de clasificación TNM. Debe recordarse que a partir de la 5ª edición del TNM la agrupación por estadios para los carcinomas de cabeza y cuello no es homogénea, contando el rinofaringe con un sistema de estadificación propio (tabla 21).

	Frecuencia	Porcentaje[%]
,00	84	1,9
I	978	22,4
II	737	16,9
III	1044	23,9
IV	1521	34,9
Total	4364	100,0

**Tabla 21:** Pacientes clasificados por estadios. Sistema de clasificación TNM

Para los cálculos epidemiológicos los pacientes con un carcinoma in situ se categorizaron de forma conjunta con los pacientes T1, agrupando los pacientes con estadio 0 de forma conjunta con los del estadio I.

## **2.- Estudio Terapéutico.**

Para la realización de esta parte del estudio se excluyeron los pacientes que no recibieron tratamiento en nuestro centro (n= 165) o que en el momento de cierre de la base de datos no habían completado su secuencia terapéutica (n=63).

Un porcentaje de pacientes incluidos en el estudio siguió tratamiento paliativo, consistente en la administración de quimioterapia o radioterapia sin finalidad curativa, o bien medidas de soporte. De los pacientes tratados con intención radical, el tratamiento empleado consistió en cirugía, radioterapia, quimioterapia o varias combinaciones de estas modalidades según diferentes protocolos. En general, los pacientes con tumores precoces (estadios I y II) recibieron un tratamiento con cirugía o radioterapia. Los pacientes con tumores avanzados (estadios III-IV) recibieron un tratamiento combinado con cirugía y radioterapia, o bien iniciaron un tratamiento con quimioterapia de inducción. En caso de existir una respuesta completa a la quimioterapia el paciente fue tratado a continuación con radioterapia; en caso de respuesta insuficiente, se llevó a cabo un tratamiento quirúrgico. En aquellos pacientes con tumores avanzados donde no fue posible iniciar un tratamiento con quimioterapia de inducción, se realizó un tratamiento con cirugía, radioterapia o ambos en función de la localización, extensión tumoral y estado general del paciente. Durante los últimos años de la serie, algunos pacientes siguieron tratamiento con quimioradioterapia concomitante, ocasionalmente precedida por quimioterapia de inducción.

### **2.1. Tratamiento sobre la localización primaria del tumor.**

Para el estudio terapéutico se procedió a la clasificación de los pacientes de acuerdo con las siguientes categorías de tratamiento:

- Tratamiento paliativo
- Radioterapia
- Cirugía
- Cirugía + radioterapia

La tabla 22 muestra la distribución de los pacientes de acuerdo con las categorías de tratamiento consideradas:

	Frecuencia	Porcentaje[%]
Paliativos	291	7,4
RT	2482	62,8
Cirugía	512	12,9
Cirugía + RT	670	16,9
Total	3955	100,0

**Figura 22:** Pacientes según tipo de tratamiento recibido

Un porcentaje elevado de pacientes con tumores tratados con intención radical con estadios avanzados III-IV (n=2.011) inició el tratamiento con quimioterapia de inducción. Una parte del estudio valoró el uso de quimioterapia en este grupo de pacientes, que fueron categorizados de acuerdo con los siguientes grupos de tratamiento (tabla 23):

- Radioterapia
- Cirugía ± radioterapia
- Quimioterapia + radioterapia
- Quimioterapia + cirugía ± radioterapia

	Frecuencia	Porcentaje[%]
RT	371	9,4
Cir +/- RT	355	9,0
QT + RT	879	22,2
QT + Cir +/- RT	406	10,3
Total	2011	50,8

**Tabla 23:** Pacientes en estadios avanzados del carcinoma según tipo de tratamiento recibido

Finalmente, a partir de finales de la década de los 90 se introdujo el tratamiento con quimioradioterapia concomitante. Se procedió a una clasificación de los pacientes con tumores con estadios avanzados III-IV que recibieron un

tratamiento conservador a nivel local (1.250) de acuerdo con las siguientes categorías:

- Radioterapia
- Quimioradioterapia
- Quimioterapia de inducción + radioterapia
- Quimioterapia de inducción + quimioradioterapia

La tabla 24 muestra la distribución correspondiente a estas categorías de tratamiento en este grupo de pacientes:

	Frecuencia	Porcentaje[%]	Porcentaje Válido[%]
RT	232	5,9	18,6
QT-RT	139	3,5	11,1
QT + RT	759	19,2	60,7
QT + QT-RT	120	3,0	9,6
<b>Total</b>	<b>1250</b>	<b>31,6</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 24:** Pacientes en estadios avanzados del carcinoma según tipo de tratamiento recibido

## 2.2. Tratamiento sobre las áreas ganglionares.

En general, con la salvedad de los pacientes con carcinomas in situ, los pacientes con T1N0 de localización glótica, algunos T1N0 de lengua y T2N0 de localización glótica seleccionados por tratarse de tumores superficiales y en los que se consideró que existía un escaso riesgo de afectación a nivel cervical, se procedió a un tratamiento electivo o terapéutico sobre las áreas ganglionares que vino mediatizado por el tratamiento de la localización primaria del tumor y la extensión de la afectación a nivel regional.

Se analizó el tipo de tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares de los pacientes tratados con intención radical (n=3.664) clasificándolos de acuerdo a las siguientes categorías:

- Observación
- Radioterapia
- Cirugía
- Cirugía + radioterapia

La tabla 25 muestra la distribución de los pacientes en función del tipo de tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares:

	Frecuencia	Porcentaje[%]
<b>Observación</b>	<b>965</b>	<b>24,4</b>
<b>RT</b>	<b>1536</b>	<b>38,8</b>
<b>Cir</b>	<b>293</b>	<b>7,4</b>
<b>Cir +RT</b>	<b>870</b>	<b>22,0</b>
<b>Total</b>	<b>3664</b>	<b>92,6</b>

**Tabla 25:** Pacientes según tipo de tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares

### 3.- Estudio de Supervivencia.

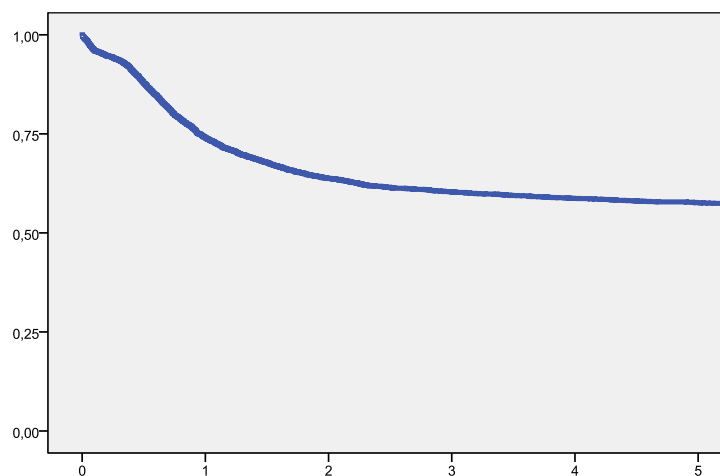
De acuerdo con los criterios de inclusión se consideraron tan sólo los pacientes diagnosticados con anterioridad al año 2008 y que contaron con un seguimiento mínimo de 2 años o hasta el fallecimiento. Un total de 151 pacientes fueron excluidos del presente estudio por no contar con un seguimiento adecuado. Ninguno de los pacientes excluidos había sufrido una recidiva local, regional o a distancia de la enfermedad. El estudio de supervivencias se realizó sobre un total de 3.624 pacientes.

#### 3.1. Control de la enfermedad.

Hasta el momento de cierre del estudio, un total de 675 (18,6%) pacientes habían sufrido una recidiva local aislada de la enfermedad, 238 (6,6%) pacientes una recidiva regional aislada, y 318 (8,8%) pacientes una recidiva combinada local y regional. En ausencia de recidiva local o regional de la enfermedad, 126 (3,5%) pacientes sufrieron la aparición de metástasis a distancia como única localización de fracaso terapéutico.

Una de las variables de cálculo en esta parte del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad, definida como el periodo de tiempo comprendido entre el diagnóstico de la enfermedad y la fecha correspondiente a la primera recidiva local, regional o distancia diagnosticada.

La figura 54 muestra la curva de supervivencia actuarial libre de enfermedad correspondiente a los pacientes incluidos en el estudio.



**Figura 54:** Sobrevida actuarial libre de enfermedad de los pacientes en estudio

La supervivencia actuarial libre de enfermedad a los 5 años fue de 57,6% (IC 95%: 54,6%-59,2%)

### **3.2. Supervivencia ajustada.**

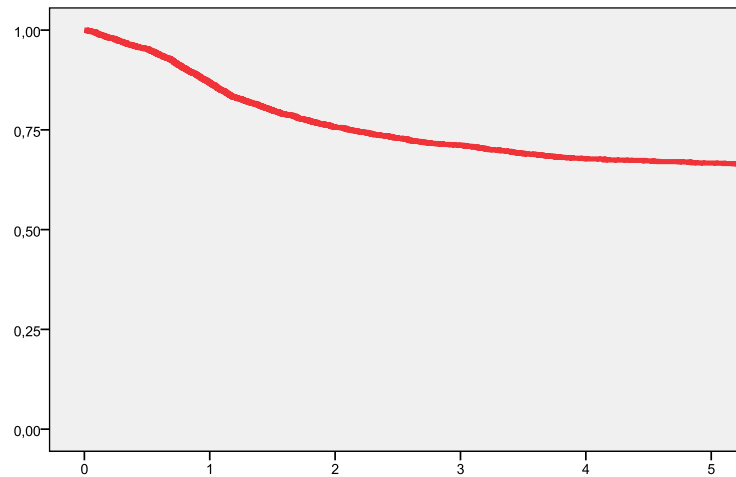
A efectos de cálculo, 8 pacientes que fallecieron en el postoperatorio de procedimientos quirúrgicos relacionados en el tratamiento del carcinoma de cabeza y cuello fueron considerados fallecidos como consecuencia de la evolución del tumor. En el momento del cierre del estudio, 9 pacientes se encontraban vivos pero con enfermedad a nivel loco-regional, y 6 pacientes vivos con metástasis a distancia. Todos estos pacientes fueron considerados fallecidos, siendo censurados en el cálculo de supervivencia con la fecha correspondiente al último control.

Con fecha del último control un total de 1.634 pacientes se encontraban vivos sin enfermedad, 23 pacientes se encontraban vivos pero con una segunda neoplasia, y 1.967 pacientes habían fallecido. Las causas de los fallecimientos fueron la evolución del tumor índice de cabeza y cuello en 1.206 ocasiones, una segunda neoplasia no relacionada con este tumor índice en 483, y muertes no relacionadas con patología oncológica en 278 ocasiones.

La variable de cálculo considerada en este apartado del estudio fue la supervivencia ajustada, en la que se consideró como causa de censura la muerte como consecuencia de la evolución del tumor índice de cabeza y cuello, excluyéndose las otras causas de muerte.



La figura 55 muestra la curva de supervivencia actuarial ajustada correspondiente a los pacientes incluidos en el estudio.



**Figura 55:** Sobrevida actuarial ajustada de los pacientes en estudio

La supervivencia actuarial ajustada a los 5 años fue del 66,7% (IC 95%: 65,1%-68,3%).

## MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se procedió a la categorización de los pacientes en función del año de diagnóstico, iniciándose el cálculo a partir del año 1985. Se efectuó en primer lugar un estudio descriptivo de cada una de las variables en función del año de diagnóstico a lo largo del periodo de tiempo estudiado.

A continuación se procedió a la evaluación de la existencia de tendencias a lo largo del periodo de estudio. Para el estudio estadístico se utilizó el programa “Joinpoint Regression Program, Version 3.4.2. October 2009; Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute”<sup>3</sup>.

Se trata de un programa de análisis estadístico de acceso libre obtenido en <http://srab.cancer.gov/joinpoint>.

El software analiza los datos de tendencias y los ajusta de acuerdo con el modelo de puntos de inflexión que mejor se ajusta a los datos aportados utilizando como test de significación el método de permutación de Monte Carlo. Se ofrece como resultado una representación gráfica de las rectas de regresión adaptadas a las tendencias existentes entre los datos, con los puntos de inflexión en caso de que existiesen modificaciones en las tendencias a lo largo del tiempo, con una evaluación del mejor modelo ajustado a los datos utilizados en el análisis.

Para la cuantificación de las tendencias, el programa ofrece dos tipos de cálculo:

- El porcentaje de cambio anual APC (annual Percentage rate change-APC), que representa la variación porcentual en la tasa de frecuencias correspondiente a una año respecto a la del año anterior. Se trata de una medida relativa, por lo que puede compararse de forma independiente a la magnitud de la población estudiada. El programa utilizado por el Joinpoint Regression Program utiliza criterios estadísticos para determinar cómo y cuándo se producen variaciones significativas en las cifras de APC a lo largo del tiempo. Debe tenerse en cuenta que la significación del valor del APC dependerá tanto de las modificaciones existentes en la tendencia

dentro del intervalo analizado, como de la duración de dicho intervalo.

- El promedio de los porcentajes de cambio anual AAPC (Average Annual Porcentaje Change -AAPC), que representa una medida que resume las tendencias en tasa en un intervalo prefijado, permitiendo con un único valor la descripción de la media de APC sobre un periodo de tiempo. Se trata de una medida válida incluso en el caso de que el modelo indique que se han producido cambios en la tendencia durante el periodo estudiado.

La figura 56 muestra la pantalla de entrada del programa Joinpoint Regression Program 3.4.2. En general, se utilizaron los valores por defecto ofrecidos por el programa (Method: Grid Search; Model Selection Method: Permutation Test).

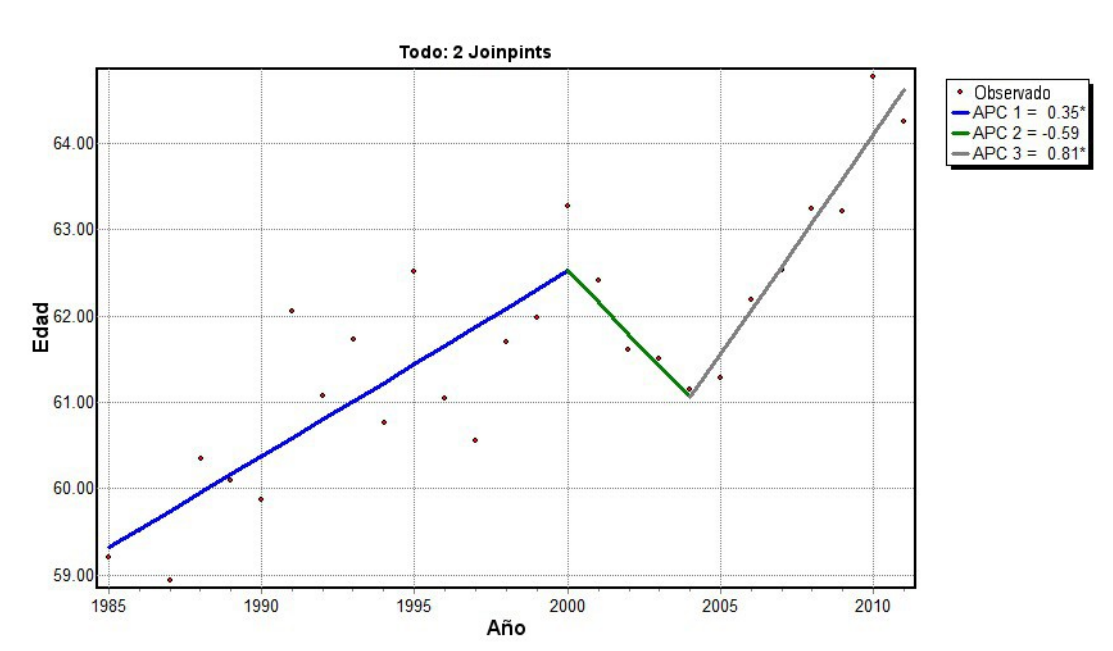
The screenshot shows the 'Joinpoint Session - 2' window with the 'Specifications' tab selected. The 'Advanced' sub-tab is active. The 'Input Data File' is set to 'F:\TESIS KRAKO\Tesis krako\Resultados\control TNM por localización.dat'. The 'Model' section has 'ln(y) = xb' selected. The 'Dependent Variable' is 'Control\_TNM' and the 'Independent Variable' is 'año'. The 'Heteroscedastic Errors Option' is set to 'Input Standard Error of Dependent Variable' with 'Desviación' as the standard error. The 'Number of Joinpoints' is set to a minimum of 0 and a maximum of 4. The 'Test for pairwise differences between by-groups' is set to 'Parallel'.

**Figura 56:** Pantalla de entrada del programa Joinpoint Regression Program 3.4.2.

En los estudios realizados se utilizó como variable independiente el año de diagnóstico del tumor, y como variables dependientes las diferentes variables evaluadas.

Ocasionalmente se procedió a comparar la evolución cronológica de las variables entre dos grupos de pacientes. Para la comparación se utilizó un test que evalúa el paralelismo entre las rectas de regresión ajustada a cada una de las poblaciones tal como definieron Kim y cols<sup>4</sup>.

La figura 57 muestra un ejemplo de los resultados obtenidos a partir del ajuste realizado por el programa.



**Figura 57:** Ejemplo de resultado obtenido a partir del ajuste realizado por el programa

En general, para simplificar la exposición de los resultados, el análisis descriptivo se realizó agrupando en bienios el periodo de estudio, agrupando los pacientes diagnosticados durante el periodo del año 2011 con los del bienio 2009-2010. En el análisis estadístico de las tendencias, se incluyeron los valores correspondientes a cada una de las anualidades comprendidas dentro del periodo de estudio.

## 1.- Estudio epidemiológico.

En el estudio epidemiológico se evaluaron las siguientes variables a lo largo de la cronología del periodo de estudio:

- Edad. Se evaluaron la media de edad y la desviación estándar correspondiente a cada uno de los años estudiados. Se llevó a cabo una evaluación de la distribución en función de las diversas categorías de edad. Finalmente se procedió al estudio de la existencia de tendencias en la edad de diagnóstico a lo largo del periodo de estudio considerando el total de la población así como el sexo de los pacientes.
- Sexo. Se consideró el porcentaje de pacientes de cada género a lo largo del periodo de estudio, así como la posible existencia de cambios en la tendencia de dichos porcentajes. Se evaluaron los resultados considerando tanto el global de la población como en función de las principales localizaciones (cavidad oral-orofaringe versus laringe-hipofaringe).
- Consumo de tabaco y alcohol. Se evaluó el porcentaje de pacientes categorizados de acuerdo a los niveles conjuntos de consumo de tabaco y alcohol a lo largo del periodo de estudio. Para la evaluación de tendencias, se procedió a la dicotomización de las categorías de consumo, agrupando niveles nulos-moderados versus elevados. El análisis de tendencia se llevó a cabo para el conjunto de la población así como en función del sexo de los pacientes.
- Karnofsky. Se evaluó la cronología en el porcentaje de pacientes con niveles de Karnofsky elevados (90%), así como la posible existencia de tendencias cronológicas en esta variable.
- Localización. Se procedió a evaluar el porcentaje de pacientes correspondientes a las diferentes localizaciones a lo largo del tiempo. Para el análisis de tendencias, se obviaron los pacientes con carcinomas localizados en la rinofaringe y con tumores sincrónicos múltiples, y se llevó a cabo una determinación en los porcentajes correspondientes a los tumores localizados en cavidad oral-orofaringe versus laringe-hipofaringe.

- Categorías T y N y estadiaje. Se procedió a la evaluación de los porcentajes correspondientes a cada una de las categorías de extensión local y regional así como del estadiaje. En el análisis de tendencias, para la categoría de extensión local se agruparon los tumores incipientes versus avanzados (T1-T2 versus T3-T4), para la categoría de extensión regional los pacientes en función de la presencia o no de metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico (N0 versus N+), y en el análisis de los estadios, los iniciales versus avanzados (estadios I-II versus III-IV).

## 2.- Estudio terapéutico.

El estudio terapéutico se restringió a aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión correspondientes. Se procedió en primer lugar a realizar un análisis descriptivo de la evolución cronológica de los diferentes tipos de tratamiento realizados. En primer lugar se evaluó la existencia de tendencias en relación al porcentaje de pacientes que no fueron considerados candidatos a un tratamiento con intención radical a lo largo del periodo de estudio.

Para el resto de análisis, se excluyeron los pacientes que siguieron un tratamiento paliativo. Se categorizaron los pacientes en función de que hubiesen recibido o no un tratamiento quirúrgico (radioterapia versus cirugía o cirugía + radioterapia). Se analizaron las tendencias para el global de la población, así como en función de la extensión local del tumor (T1-2 versus T3-4) y de las localizaciones más prevalentes. Para el análisis del tratamiento de las áreas ganglionares se procedió de forma similar.

Para los pacientes con tumores con estadios avanzados, se evaluó el porcentaje de pacientes que iniciaron la secuencia terapéutica con quimioterapia de inducción, así como la existencia de cambios en la tendencia en el uso de estos tratamientos.

Por último, para los pacientes con estadios avanzados tratados de forma conservadora a partir de año 1999 se evaluó la existencia de cambios en el uso de quimioradioterapia versus radioterapia exclusiva.

### 3.- Estudio de supervivencia.

El estudio de la supervivencia se restringió a aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión correspondientes. Se procedió a la realización de un cálculo de la supervivencia libre de enfermedad, así como de la supervivencia ajustada para cada uno de los años evaluados. En los estudios de supervivencia se utilizó el método actuarial de Kaplan-Meier.

Las supervivencias actuariales se evaluaron considerando el global de pacientes, así como en función del estadio, agrupando los estadios iniciales (I-II) y avanzados (III-IV), y considerando las supervivencias correspondientes a cada una de las localizaciones.





# V.RESULTADOS



## 1.- Estudio epidemiológico.

### 1.1. Edad.

La tabla 26 muestra los valores correspondientes a la edad media de los pacientes en función del bienio del año de diagnóstico.

BIENIOS	Media	N	Desviación Estándar
1985	59,3417	381	10,84677
1987	59,6756	392	10,70761
1989	59,9839	342	11,09655
1991	61,5565	363	11,15219
1993	61,2663	402	11,91055
1995	61,7442	370	11,53050
1997	61,1201	341	11,60036
1999	62,6391	317	11,54781
2001	62,0124	307	11,24463
2003	61,3160	305	12,09195
2005	61,7181	262	11,98831
2007	62,8804	272	12,76915
2009	64,1247	310	11,01136
Total	61,3946	4364	11,52752

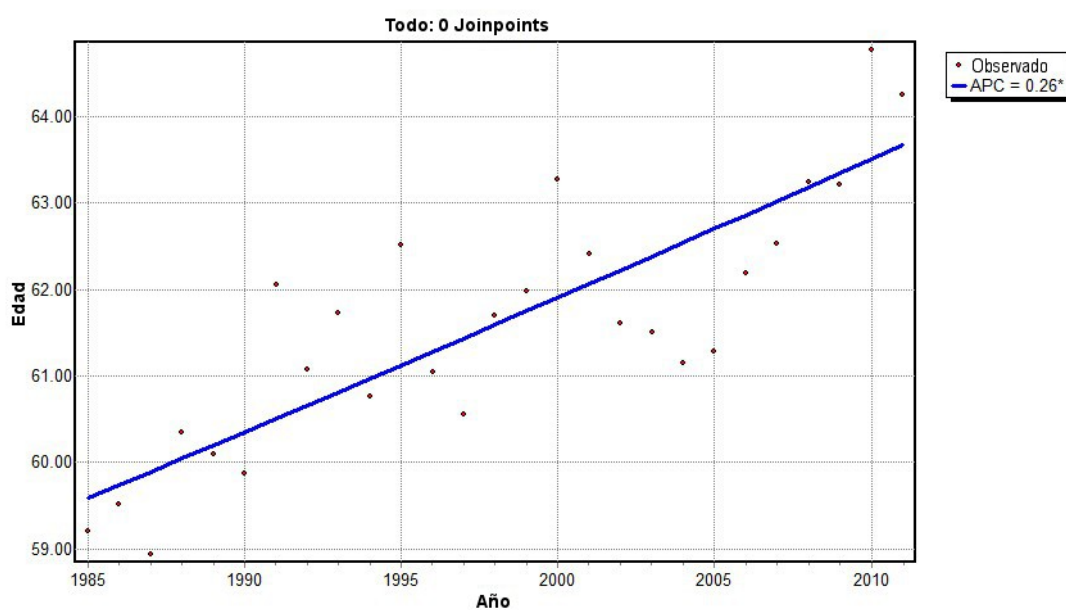
Tabla 26: Edad media de los pacientes en función del bienio del año de diagnóstico.

En la tabla 27 se puede apreciar la distribución de los pacientes en función de la categoría de edad.

		Edad				Total
		<50	50-60	60-70	>70	
BIENIOS	1985	70	133	112	66	381
		18,4%	34,9%	29,4%	17,3%	100,0%
	1987	72	120	140	60	392
		18,4%	30,6%	35,7%	15,3%	100,0%
	1989	67	112	100	63	342
		19,6%	32,7%	29,2%	18,4%	100,0%
	1991	50	105	131	77	363
		13,8%	28,9%	36,1%	21,2%	100,0%
	1993	68	117	118	99	402
		16,9%	29,1%	29,4%	24,6%	100,0%
	1995	67	99	116	88	370
		18,1%	26,8%	31,4%	23,8%	100,0%
	1997	60	101	96	84	341
		17,6%	29,6%	28,2%	24,6%	100,0%
	1999	45	87	100	85	317
		14,2%	27,4%	31,5%	26,8%	100,0%
	2001	46	88	93	80	307
		15,0%	28,7%	30,3%	26,1%	100,0%
	2003	53	91	80	81	305
		17,4%	29,8%	26,2%	26,6%	100,0%
	2005	46	77	72	67	262
		17,6%	29,4%	27,5%	25,6%	100,0%
	2007	38	82	76	76	272
		14,0%	30,1%	27,9%	27,9%	100,0%
2009	27	87	104	92	310	
	8,7%	28,1%	33,5%	29,7%	100,0%	
Total		709	1299	1338	1018	4364
		16,2%	29,8%	30,7%	23,3%	100,0%

Tabla 27: Edad de los pacientes según bienio del año de diagnóstico

Se analizó la existencia de tendencias en la evolución cronológica de la edad mediante el programa Jointpoint Regression. Existió una tendencia significativa en el incremento de la edad media de los pacientes a lo largo del periodo de estudio (APC 0,255 IC 95%: 0,188-0,322) (figura 58).



**Figura 58:** Porcentaje de cambio anual de la edad promedio de los pacientes en estudio

El mejor ajuste se consiguió con la incorporación de 2 puntos de inflexión, tal como muestra la figura 58, con un incremento significativo de la edad media entre 1985-2000 con un valor de APC del 0,35, un decremento no significativo durante el periodo 2000-2004 con APC del  $-0,59$ , y finalmente un incremento a partir del año 2004 con APC del 0,81 que alcanzó de nuevo la significación estadística (figura 59).

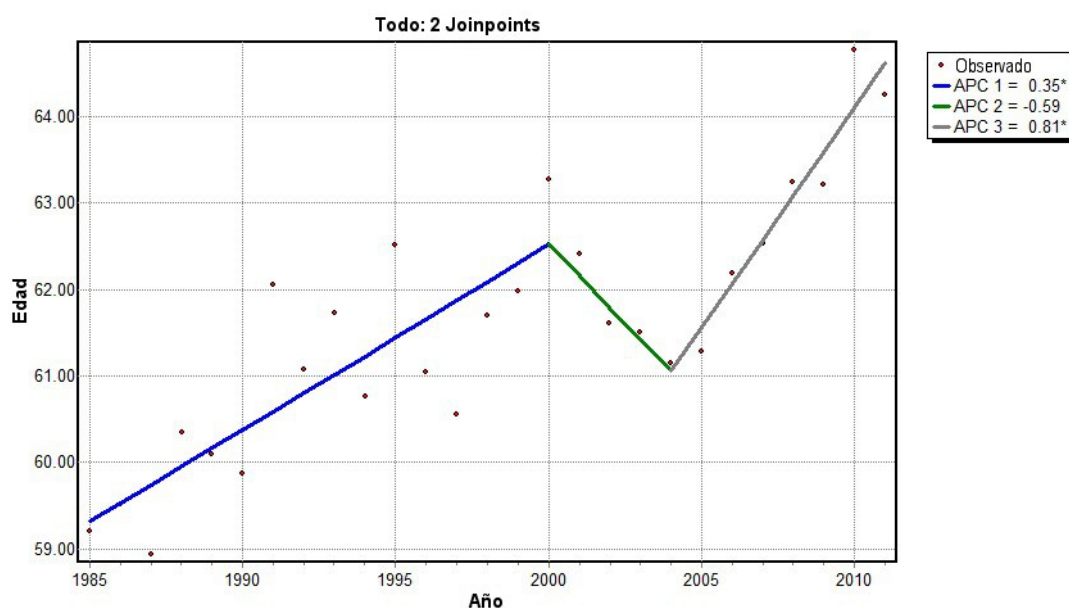
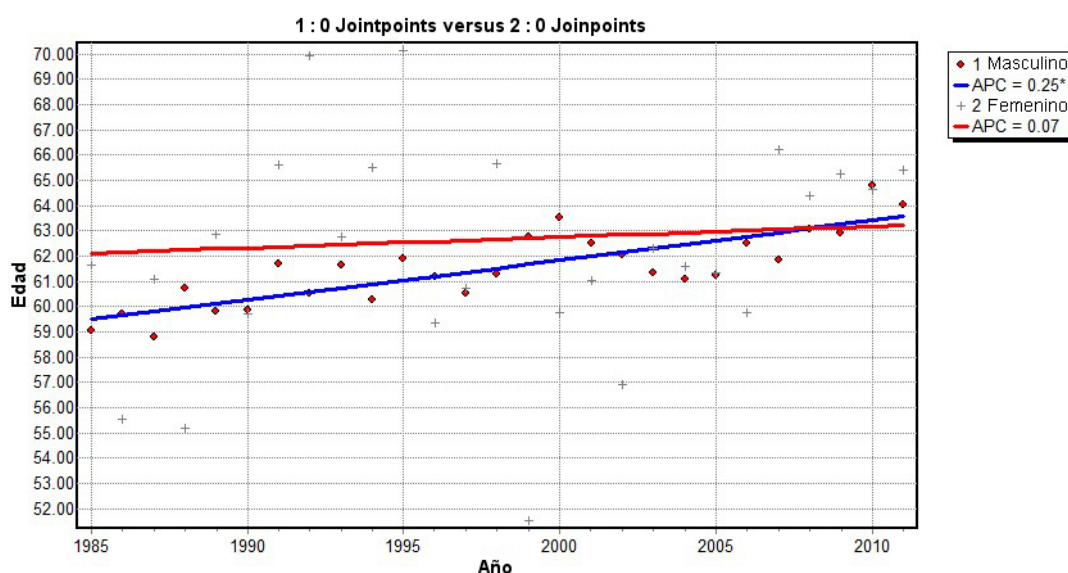


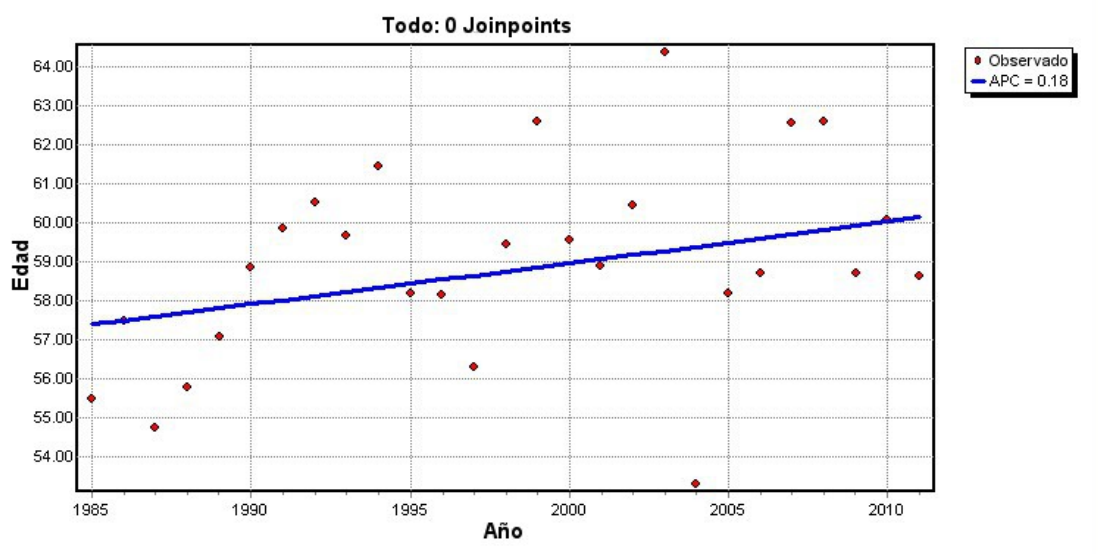
Figura 59: Curva ajustada para edad de los pacientes en estudio

Se procedió a continuación a comparar los cambios cronológicos en la edad media de acuerdo con el sexo de los pacientes (figura 60). Se pudo apreciar un incremento significativo en la edad media de los pacientes del sexo masculino a lo largo del periodo de estudio, con un valor de APC del 0,25, en tanto que para las pacientes de sexo femenino no aparecieron prácticamente modificaciones en la edad media, con un valor de APC del 0,07. No existieron diferencias significativas entre las tendencias en función del sexo de los pacientes ( $p=0,150$ ).



**Figura 60:** Porcentaje de cambio anual de la edad promedio de los pacientes en estudio por género

Se evaluó de forma específica la existencia de tendencias en la edad de los pacientes con carcinomas de orofaringe (figura 61).



**Figura 61:** Porcentaje de cambio anual de la edad promedio de los pacientes con carcinomas de orofaringe

Para los pacientes con carcinomas de orofaringe, se mantuvo la tendencia hacia el incremento en la edad promedio de los pacientes, si bien en este caso la tendencia no alcanzó la significación estadística (APC del 0,179, IC 95% de -0,028 a 0,387).



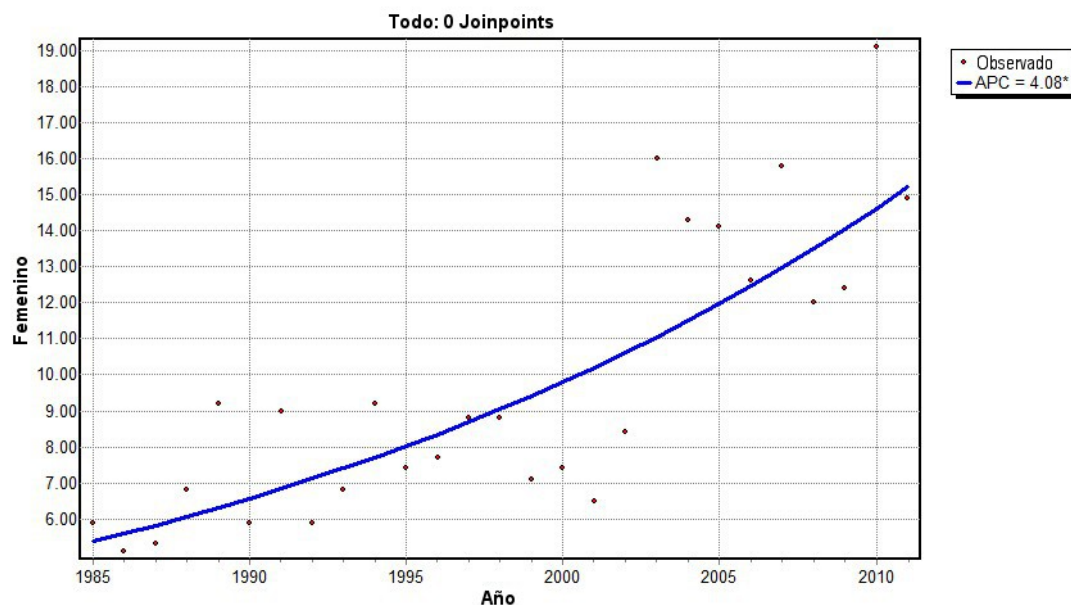
## 1.2. Sexo.

La tabla 28 muestra la distribución por sexo de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello a lo largo del periodo cronológico de estudio.

	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
1985	360	21	381
	94,5%	5,5%	100,0%
1987	368	24	392
	93,9%	6,1%	100,0%
1989	316	26	342
	92,4%	7,6%	100,0%
1991	336	27	363
	92,6%	7,4%	100,0%
1993	370	32	402
	92,0%	8,0%	100,0%
1995	342	28	370
	92,4%	7,6%	100,0%
1997	311	30	341
	91,2%	8,8%	100,0%
1999	294	23	317
	92,7%	7,3%	100,0%
2001	284	23	307
	92,5%	7,5%	100,0%
2003	259	46	305
	84,9%	15,1%	100,0%
2005	227	35	262
	86,6%	13,4%	100,0%
2007	234	38	272
	86,0%	14,0%	100,0%
2009	261	49	310
	84,2%	15,8%	100,0%
Total	3962	402	4364
	90,8%	9,2%	100,0%

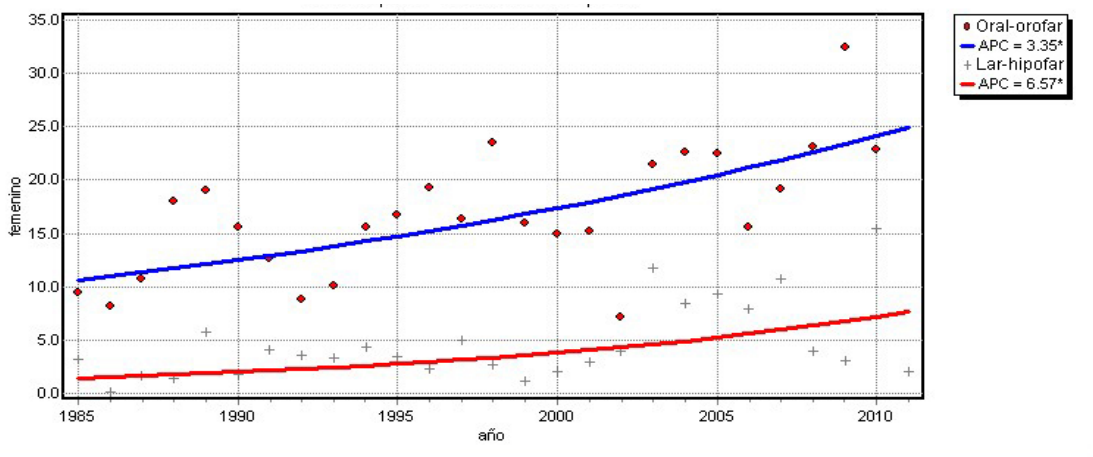
Tabla 28: Pacientes en estudio según género y bienio del año del diagnóstico

La figura 62 muestra el análisis de la proporción de pacientes de sexo femenino diagnosticado anualmente a lo largo del periodo de estudio. Se produjo un incremento en el porcentaje de mujeres, pasando de alrededor de un 5% del total de pacientes anuales durante las fases iniciales del estudio a un porcentaje de un 15% hacia el tramo final. El análisis de tendencia con mejor ajuste fue el que no incluyó ningún punto de inflexión, con un APC de 4,082 (IC 95%: 2,965-5,212).



**Figura 62:** Proporción de pacientes de sexo femenino diagnosticados anualmente por año del diagnóstico

Se analizó la proporción de pacientes del sexo femenino en función de la localización del tumor primario, considerando por un lado los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral-orofaríngea, y por el otro los de localización laríngea-hipofaríngea (figura 63).



**Figura 63:** Proporción de pacientes de sexo femenino por localización del tumor primario. Años 1985-2010

Se produjo una tendencia significativa hacia el incremento en la proporción de pacientes del sexo femenino tanto para los tumores localizados en la cavidad oral-orofaríngea (APC del 3,350, IC 95% de 1,734 a 4,991) como para los localizados en la laringe-hipofaríngea (APC de 6,567, IC 95% de 2,102 a 11,227). No se apreciaron diferencias significativas entre las tendencias en función de la localización del tumor primario ( $p=0,323$ ).

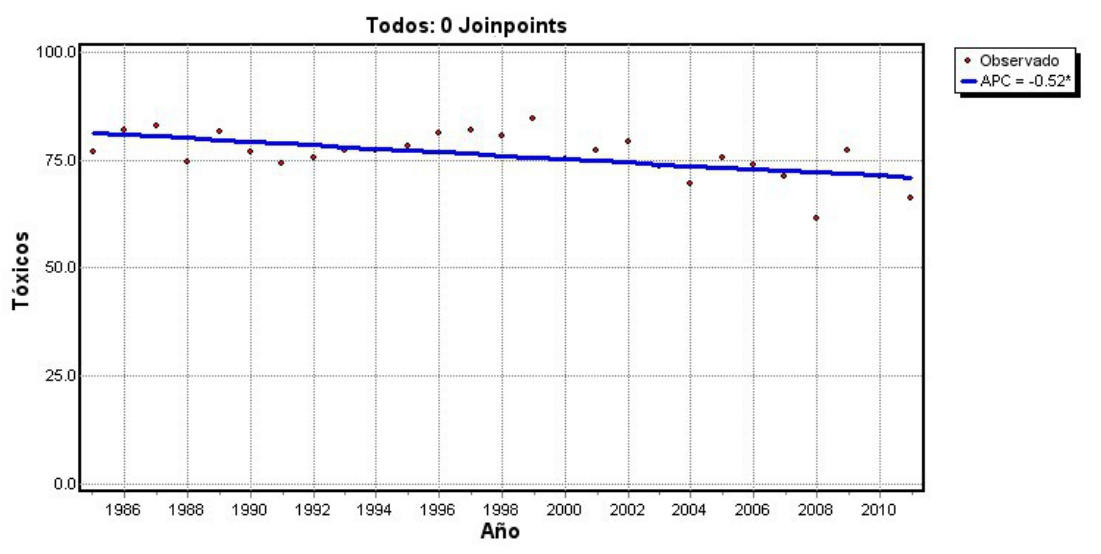
### 1.3. Tabaco y alcohol.

Dada la interacción en los consumos de tabaco y alcohol (tabla 29), se presentan los datos correspondientes a los niveles de consumo conjunto categorizados de acuerdo con las especificaciones enunciadas en el apartado de Material y Métodos.

		TOXICOS			Total
		No	Moderado	Severo	
BIENIOS		20	59	302	381
	1985	5,2%	15,5%	79,3%	100,0%
		19	65	308	392
	1987	4,8%	16,6%	78,6%	100,0%
		28	43	271	342
	1989	8,2%	12,6%	79,2%	100,0%
		28	63	272	363
	1991	7,7%	17,4%	74,9%	100,0%
		33	58	311	402
	1993	8,2%	14,4%	77,4%	100,0%
		26	48	296	370
	1995	7,0%	13,0%	80,0%	100,0%
		27	37	277	341
	1997	7,9%	10,9%	81,2%	100,0%
		16	48	253	317
	1999	5,0%	15,1%	79,8%	100,0%
		21	46	240	307
	2001	6,8%	15,0%	78,2%	100,0%
		37	50	218	305
	2003	12,1%	16,4%	71,5%	100,0%
	28	38	196	262	
2005	10,7%	14,5%	74,8%	100,0%	
	42	49	181	272	
2007	15,4%	18,0%	66,5%	100,0%	
	33	54	223	310	
2009	10,6%	17,4%	71,9%	100,0%	
	33	54	223	310	
	358	658	3348	4364	
Total		8,2%	15,1%	76,7%	100,0%

**Tabla 29:** Nivel de consumo simultáneo de tabaco y alcohol por bienio del año del diagnostico

Se llevó a cabo un análisis estadístico de las variaciones a lo largo del periodo de estudio considerando como variable dependiente la proporción de pacientes con consumos severos (>20 cigarrillos día y/o > 80 gr alcohol/día) (figura 64).

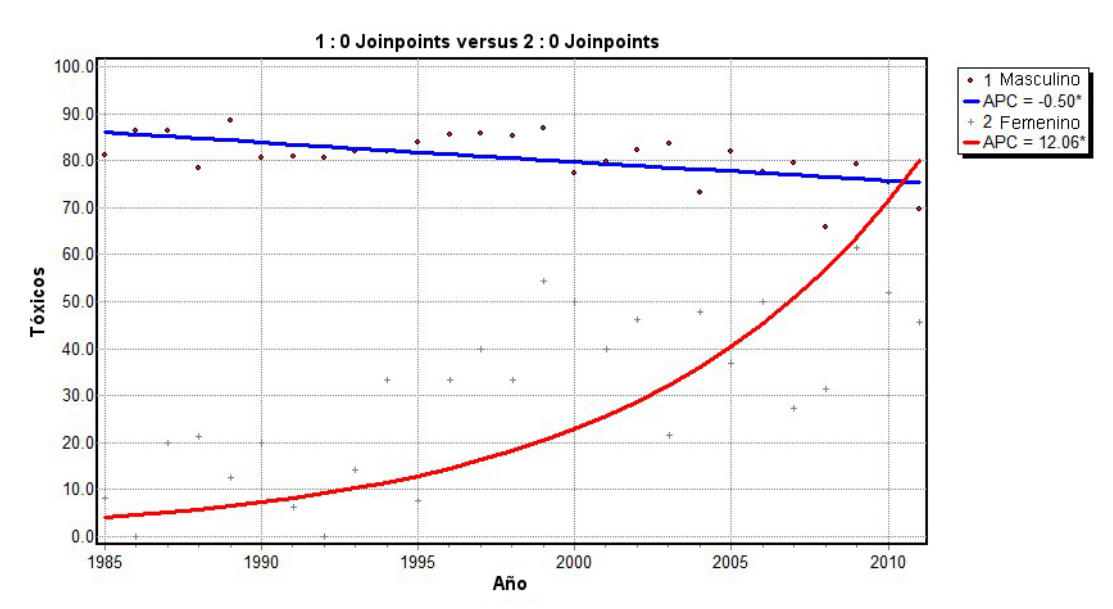


**Figura 64:** Tendencia consumo simultáneo de alcohol y tabaco en pacientes por bienios del año de diagnóstico

El modelo que mejor se ajustó a los datos fue el que no incluía ningún punto de inflexión. Se produjo una declinación significativa en el porcentaje de pacientes con un consumo severo de tóxicos, pasando de un porcentaje de pacientes con consumo severo del 82% durante el periodo inicial del estudio a un 72% durante el periodo final, con un valor de APC de -0,522 (IC 95%:-0,816 a -0,228).

Aparecieron discrepancias en el consumo de tóxicos a lo largo del tiempo en función del sexo de los pacientes como se aprecia en la figura 65. Para los pacientes del sexo masculino apareció una declinación moderada aunque estadísticamente significativa en el uso de tóxicos, con un valor de APC de -0,504 (IC 95%: -0,784 a -0,223). Por el contrario, para las pacientes del sexo femenino pudo observarse una marcada tendencia hacia el incremento en el porcentaje de consumos severo de tóxicos a lo largo del periodo de estudio, con un APC de 12,060 (IC 95%: 4,474 a 20,198). Existió una ausencia

significativa en el paralelismo entre ambas poblaciones en cuanto al consumo de tóxicos ( $p < 0,0004$ ).



**Figura 65:** Porcentaje de cambio anual en el consumo simultáneo de tabaco y alcohol de los pacientes en estudio según género

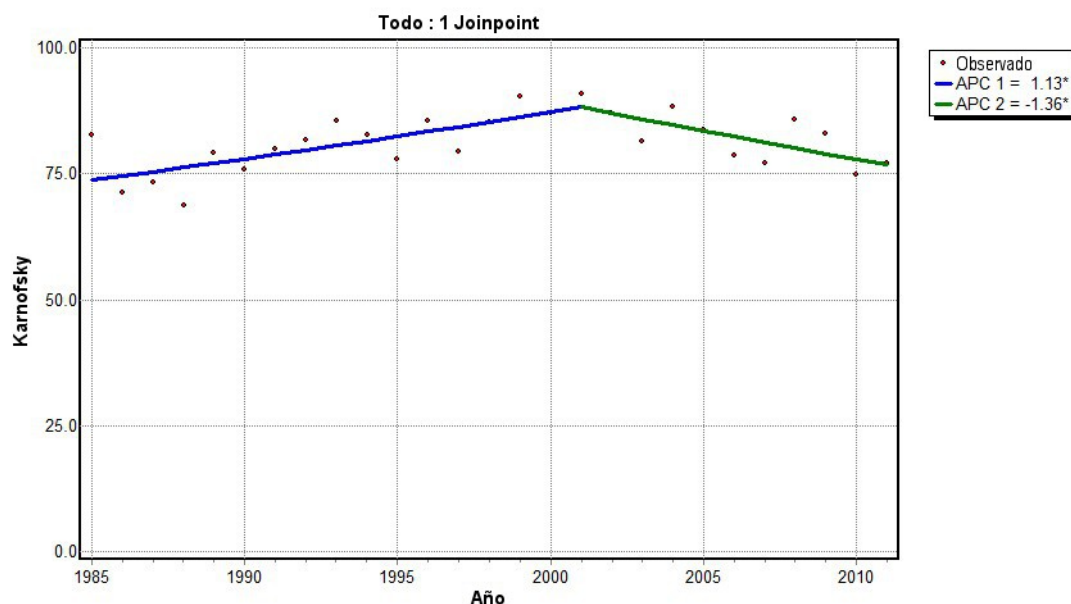
#### 1.4. Karnofsky

La tabla 30 muestra los datos correspondientes a la distribución de los valores del estado general de los pacientes medido de acuerdo con el índice de Karnofsky a lo largo del periodo de estudio.

		KARNOFSKI			Total
		70	80	90	
BIENIOS	1985	21	65	295	381
		5,5%	17,1%	77,4%	100,0%
	1987	18	96	278	392
		4,6%	24,5%	70,9%	100,0%
	1989	18	59	265	342
		5,3%	17,3%	77,5%	100,0%
	1991	24	46	293	363
		6,6%	12,7%	80,7%	100,0%
	1993	12	52	338	402
		3,0%	12,9%	84,1%	100,0%
	1995	14	53	303	370
		3,8%	14,3%	81,9%	100,0%
	1997	15	45	281	341
		4,4%	13,2%	82,4%	100,0%
	1999	12	24	281	317
		3,8%	7,6%	88,6%	100,0%
	2001	5	29	273	307
		1,6%	9,4%	88,9%	100,0%
	2003	9	37	259	305
		3,0%	12,1%	84,9%	100,0%
	2005	10	39	213	262
		3,8%	14,9%	81,3%	100,0%
	2007	16	35	221	272
		5,9%	12,9%	81,3%	100,0%
2009	20	48	242	310	
	6,5%	15,5%	78,1%	100,0%	
Total		194	628	3542	4364
		4,4%	14,4%	81,2%	100,0%

**Tabla 30:** Índice de Karnofsky por bienios del año de diagnóstico de los pacientes en estudio

En el análisis de las tendencias se evaluó el porcentaje de pacientes que contaron con un índice de Karnofsky elevado (90%) a lo largo del tiempo (figura 66).



**Figura 66:** Curva ajustada la proporción de pacientes con índice de Karnofsky elevado

El modelo óptimo incluyó un punto de inflexión, con un incremento significativo en la proporción de pacientes que contaron con un índice de Karnofsky del 90% durante la parte inicial del periodo de estudio (APC 1,126, IC 95%: 0,533 a 1,721), alcanzándose el punto de inflexión en el año 2001. A partir de este momento se produjo una disminución en la proporción de pacientes con Karnofsky del 90% (APC: -1,365, IC 95%: -2,534 a -0,182).



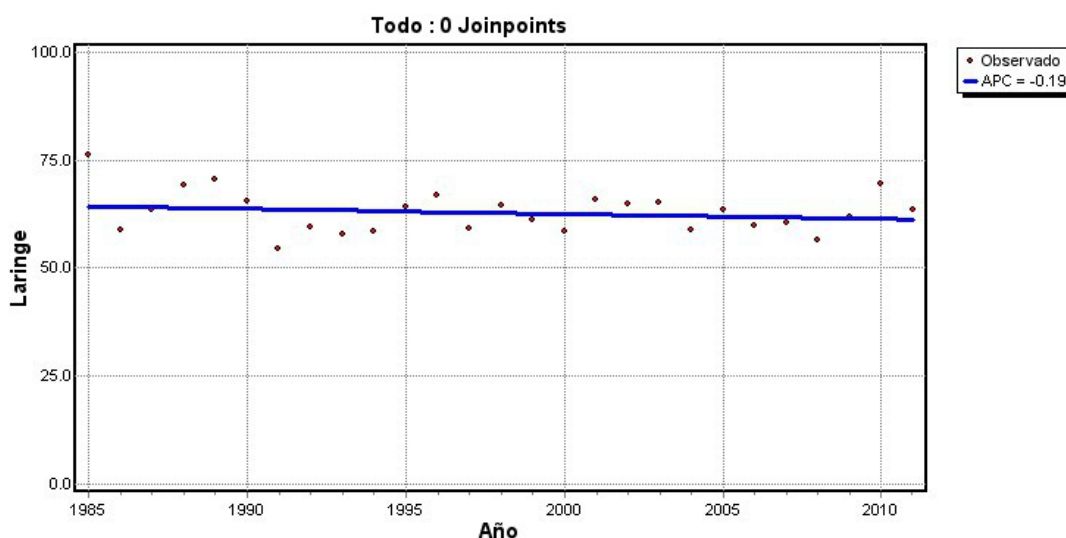
### 1.5. Localización del tumor primario.

La tabla 31 muestra los datos correspondientes a la distribución en función de la localización del tumor primario a lo largo del tiempo.

	Localización						Total
	Cávim	Cav oral	Orofaringe	Hipofaringe	Laringe	Sincrónicos	
1985	25	28	65	29	231	3	381
	6,6%	7,3%	17,1%	7,6%	60,6%	0,8%	100,0%
1987	19	44	62	32	229	6	392
	4,8%	11,2%	15,8%	8,2%	58,4%	1,5%	100,0%
1989	15	38	49	31	202	7	342
	4,4%	11,1%	14,3%	9,1%	59,1%	2,0%	100,0%
1991	14	54	85	35	172	3	363
	3,9%	14,9%	23,4%	9,6%	47,4%	0,8%	100,0%
1993	25	45	88	42	192	10	402
	6,2%	11,2%	21,9%	10,4%	47,8%	2,5%	100,0%
1995	10	47	64	36	207	6	370
	2,7%	12,7%	17,3%	9,7%	55,9%	1,6%	100,0%
1997	18	44	62	33	178	6	341
	5,3%	12,9%	18,2%	9,7%	52,2%	1,8%	100,0%
1999	12	41	69	33	157	5	317
	3,8%	12,9%	21,8%	10,4%	49,5%	1,6%	100,0%
2001	14	37	51	34	167	4	307
	4,6%	12,1%	16,6%	11,1%	54,4%	1,3%	100,0%
2003	18	48	47	33	156	3	305
	5,9%	15,7%	15,4%	10,8%	51,1%	1,0%	100,0%
2005	12	29	56	24	138	3	262
	4,6%	11,1%	21,4%	9,2%	52,7%	1,1%	100,0%
2007	12	39	60	24	135	2	272
	4,4%	14,3%	22,1%	8,8%	49,6%	0,7%	100,0%
2009	12	29	65	29	174	1	310
	3,9%	9,4%	21,0%	9,4%	56,1%	0,3%	100,0%
Total	206	523	823	415	2338	59	4364
	4,7%	12,0%	18,9%	9,5%	53,6%	1,4%	100,0%

**Tabla 31:** Pacientes en estudio según localización del tumor por bienio del año del diagnóstico

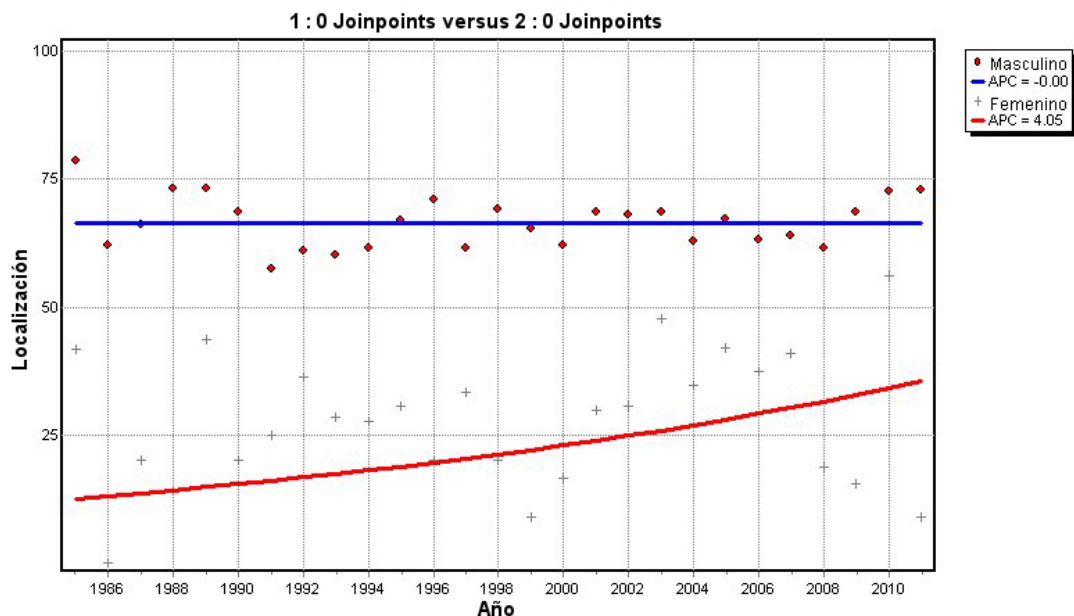
Se procedió a analizar la existencia de tendencias en relación a la proporción anual de pacientes con carcinomas localizados en la laringe-hipofaringe en relación a los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral-orofaringe (figura 67).



**Figura 67:** Proporción anual de pacientes con carcinoma localizado en la laringe-hipofaringe respecto de los tumores localizados en la cavidad oral-orofaringe

El mejor modelo no incluyó ningún punto de inflexión. De acuerdo con los resultados obtenidos, se produjo una muy ligera tendencia hacia la disminución en el porcentaje de pacientes con tumores de localización laríngea-hipofaríngea, pero sin que dicha tendencia alcanzase la significación estadística (APC: -0,185, IC 95%: -0,573 a 0,204).

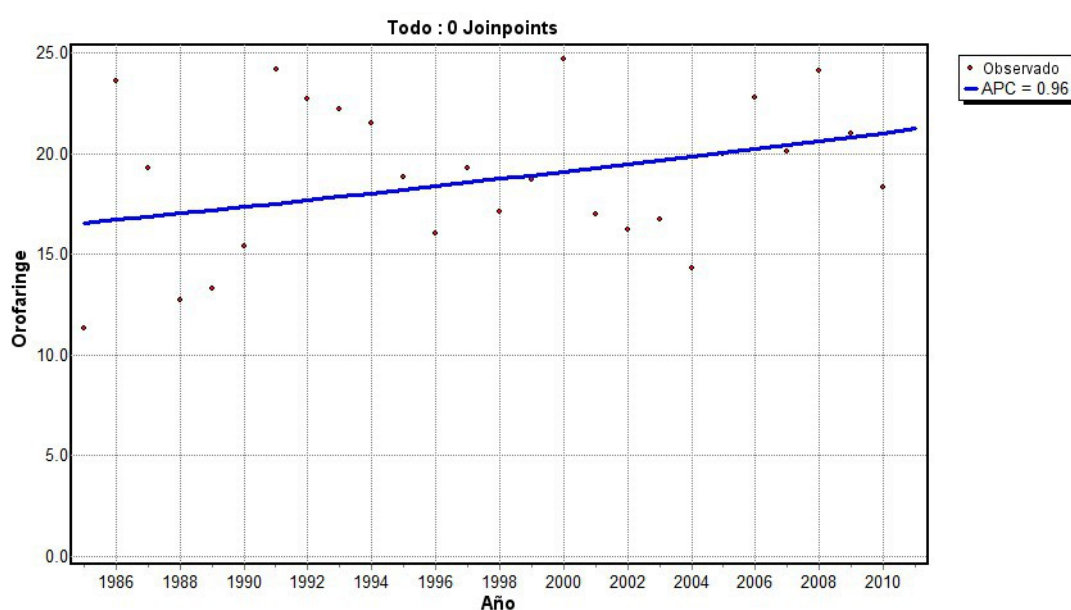
Se analizó a continuación la existencia de modificaciones en la distribución de la localización del tumor primario a lo largo del tiempo en función del sexo de los pacientes. La figura 68 muestra las tendencias en la proporción de pacientes con tumores localizados en la laringe-hipofaringe a lo largo del periodo de estudio en función del sexo de los pacientes.



**Figura 68:** Proporción de pacientes con tumores localizados en la laringe-hipofaringe por bienio del año de diagnóstico

Para los pacientes del sexo masculino no aparecieron modificaciones en la distribución de la localización de los tumores a lo largo del tiempo, en tanto que para las pacientes del sexo femenino pudimos observar una tendencia hacia una mayor proporción de casos localizados en la laringe, si bien la tendencia no alcanzó significación estadística (APC de 4,051, IC 95% de -1,861 a 10,318). A pesar de la diferencia en las tendencias, el test de paralelismo no encontró diferencias significativas entre ambos sexos ( $p=0,481$ ).

Dada la singularidad epidemiológica del carcinoma de orofaringe a partir de su asociación con el HPV, se procedió a evaluar la existencia de tendencias específicas en relación al porcentaje de aparición de tumores con esta localización a lo largo del periodo de estudio. Tal como puede observarse en la figura 69, se produjo una tendencia hacia el incremento en la proporción de tumores con esta localización, pero sin que dicha tendencia alcanzase la significación estadística (APC 0,963, IC 95%: -0,094 a 2,030)



**Figura 69:** Porcentaje de aparición de carcinoma de orofaringe por bienio del año del diagnóstico

### 1.6. Anatomía patológica.

La tabla 32 muestra los datos correspondientes a la distribución de los tipos histológicos correspondientes a los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello en función de la cronología de diagnóstico.

	Anatomía Patológica				Total
	Bien dif	Mod dif	Mal dif	Indif tipo cávum	
1985	115	204	47	15	381
	30,2%	53,5%	12,3%	3,9%	100,0%
1987	58	280	41	13	392
	14,8%	71,4%	10,5%	3,3%	100,0%
1989	42	256	34	10	342
	12,3%	74,9%	9,9%	2,9%	100,0%
1991	46	270	38	9	363
	12,7%	74,4%	10,5%	2,5%	100,0%
1993	52	298	36	16	402
	12,9%	74,1%	9,0%	4,0%	100,0%
1995	49	271	46	4	370
	13,2%	73,2%	12,4%	1,1%	100,0%
1997	39	254	33	15	341
	11,4%	74,5%	9,7%	4,4%	100,0%
1999	44	224	40	9	317
	13,9%	70,7%	12,6%	2,8%	100,0%
2001	39	228	27	13	307
	12,7%	74,3%	8,8%	4,2%	100,0%
2003	48	209	36	12	305
	15,7%	68,5%	11,8%	3,9%	100,0%
2005	20	211	24	7	262
	7,6%	80,5%	9,2%	2,7%	100,0%
2007	39	193	28	12	272
	14,3%	71,0%	10,3%	4,4%	100,0%
2009	37	231	32	10	310
	11,9%	74,5%	10,3%	3,2%	100,0%
Total	628	3129	462	145	4364
	14,4%	71,7%	10,6%	3,3%	100,0%

Tabla 32: Pacientes en estudio según tipo histológico y bienio del año de diagnóstico

En el caso de la diferenciación histológica, no se efectuó una evaluación de las tendencias existentes en la evolución cronológica.

## 1.7. Categorías TNM y estadio.

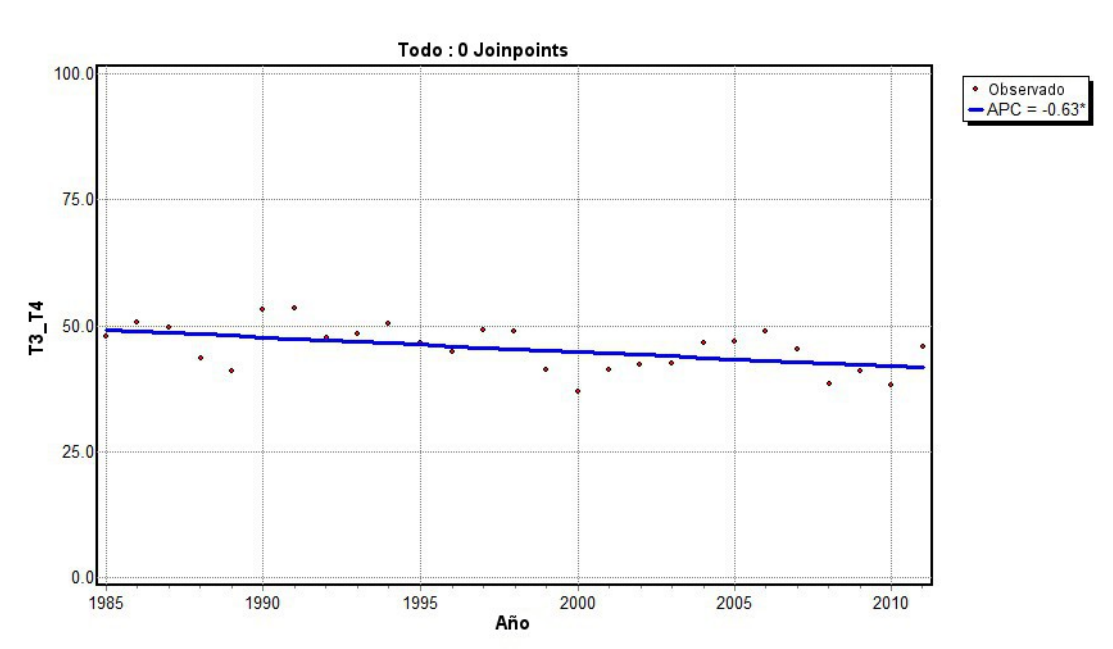
### 1.7.1. Categoría de extensión local T.

La tabla 33 muestra los datos correspondientes a la categoría de extensión local del tumor a lo largo del periodo de estudio.

	T					Total
	1	2	3	4	In situ	
1985	88	95	82	105	11	381
	23,1%	24,9%	21,5%	27,6%	2,9%	100,0%
1987	97	110	101	81	3	392
	24,7%	28,1%	25,8%	20,7%	,8%	100,0%
1989	68	111	109	52	2	342
	19,9%	32,5%	31,9%	15,2%	,6%	100,0%
1991	93	86	123	60	1	363
	25,6%	23,7%	33,9%	16,5%	,3%	100,0%
1993	103	99	130	68	2	402
	25,6%	24,6%	32,3%	16,9%	,5%	100,0%
1995	113	83	116	53	5	370
	30,5%	22,4%	31,4%	14,3%	1,4%	100,0%
1997	77	91	106	61	6	341
	22,6%	26,7%	31,1%	17,9%	1,8%	100,0%
1999	85	97	83	41	11	317
	26,8%	30,6%	26,2%	12,9%	3,5%	100,0%
2001	92	78	84	44	9	307
	30,0%	25,4%	27,4%	14,3%	2,9%	100,0%
2003	73	85	95	41	11	305
	23,9%	27,9%	31,1%	13,4%	3,6%	100,0%
2005	60	73	79	46	4	262
	22,9%	27,9%	30,2%	17,6%	1,5%	100,0%
2007	73	77	66	48	7	271
	26,9%	28,4%	24,4%	17,7%	2,6%	100,0%
2009	39	39	27	21	4	130
	30,0%	30,0%	20,8%	16,2%	3,1%	100,0%
Total	1061	1124	1201	721	76	4183
	25,4%	26,9%	28,7%	17,2%	1,8%	100,0%

**Tabla 33:** Pacientes según categoría de extensión local del tumor por bienio del año de diagnóstico

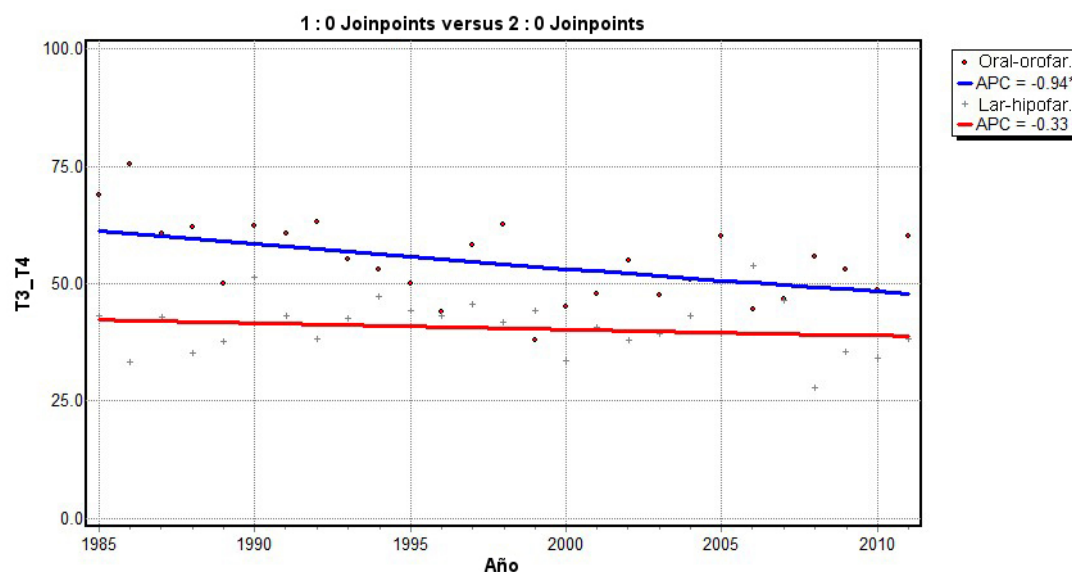
En el momento del diagnóstico, un total de 2.001 pacientes contaron con tumores localmente avanzados (T3-T4). En el estudio de tendencias, se evaluó la proporción de pacientes que contaron con la presencia de tumores localmente avanzados a lo largo del periodo de estudio (figura 70).



**Figura 70:** Proporción de pacientes con tumores localmente avanzados por bienios del año de diagnóstico

El modelo seleccionado no incluyó puntos de inflexión. Pudo apreciarse una tendencia significativa a la disminución en la proporción de pacientes diagnosticados con tumores localmente avanzados, con una APC de -0,634 (IC 95%: -1,081 a -0,186).

Se analizó a continuación si esta tendencia apareció de forma similar en función de la localización primaria del tumor. Para ello se agruparon las localizaciones más relevantes, considerando por una parte el bloque cavidad oral- orofaringe, y por otro la laringe-hipofaringe (figura 71).



**Figura 71:** Proporción de pacientes con tumores localmente avanzados por tipo de localización del tumor y bienio del año de diagnóstico

Pudo apreciarse como la disminución en la proporción de pacientes con categorías de extensión local avanzadas a lo largo del tiempo se produjo a expensas básicamente de los pacientes con tumores localizados a nivel de la cavidad oral y la orofaringe. Para este grupo de pacientes, se produjo una tendencia significativa a la disminución en la extensión local de los tumores en el momento del diagnóstico, con una APC de -0,935. Para los pacientes con tumores localizados en laringe-hipofaringe, la tendencia a la disminución no alcanzó a significación estadística (APC de -0,328). El análisis de paralelismo no mostró diferencias significativas en la tendencia en función de la localización del tumor primario ( $p=0,35$ ).



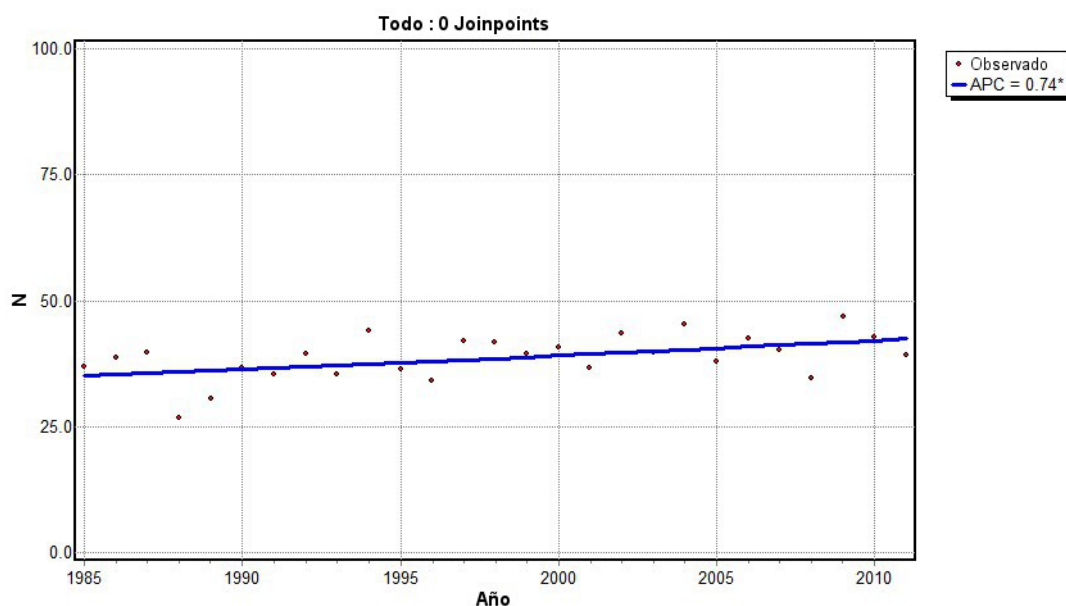
## 1.7.2. Categoría de extensión regional N.

La tabla 34 presenta la distribución a través del tiempo del grado de afectación a nivel cervical.

	N				Total
	0	1	2	3	
1985	237	82	30	32	381
	62,2%	21,5%	7,9%	8,4%	100,0%
1987	263	55	44	30	392
	67,1%	14,0%	11,2%	7,7%	100,0%
1989	227	36	54	25	342
	66,4%	10,5%	15,8%	7,3%	100,0%
1991	227	54	58	24	363
	62,5%	14,9%	16,0%	6,6%	100,0%
1993	243	54	89	16	402
	60,4%	13,4%	22,1%	4,0%	100,0%
1995	240	42	76	12	370
	64,9%	11,4%	20,5%	3,2%	100,0%
1997	198	50	75	18	341
	58,1%	14,7%	22,0%	5,3%	100,0%
1999	190	44	67	16	317
	59,9%	13,9%	21,1%	5,0%	100,0%
2001	184	44	59	20	307
	59,9%	14,3%	19,2%	6,5%	100,0%
2003	175	49	62	19	305
	57,4%	16,1%	20,3%	6,2%	100,0%
2005	157	19	73	13	262
	59,9%	7,3%	27,9%	5,0%	100,0%
2007	170	33	60	9	272
	62,5%	12,1%	22,1%	3,3%	100,0%
2009	176	36	90	8	310
	56,8%	11,6%	29,0%	2,6%	100,0%
Total	2687	598	837	242	4364
	61,6%	13,7%	19,2%	5,5%	100,0%

**Tabla 34:** Pacientes según categorías de extensión regional del tumor y bienio del año de diagnóstico

Para el análisis de tendencias se consideró el porcentaje de pacientes con presencia de metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico (N+) (figura 72).



**Figura 72:** Porcentaje de pacientes con presencia de metástasis ganglionar al momento del diagnóstico

Al contrario de lo que sucedía con la categoría de extensión local, se apreció una tendencia significativa hacia el incremento en la proporción de pacientes con la presencia de adenopatías metastásicas en el momento del diagnóstico, con una APC de 0,739 (IC 95% de 0,191 a 1,290).

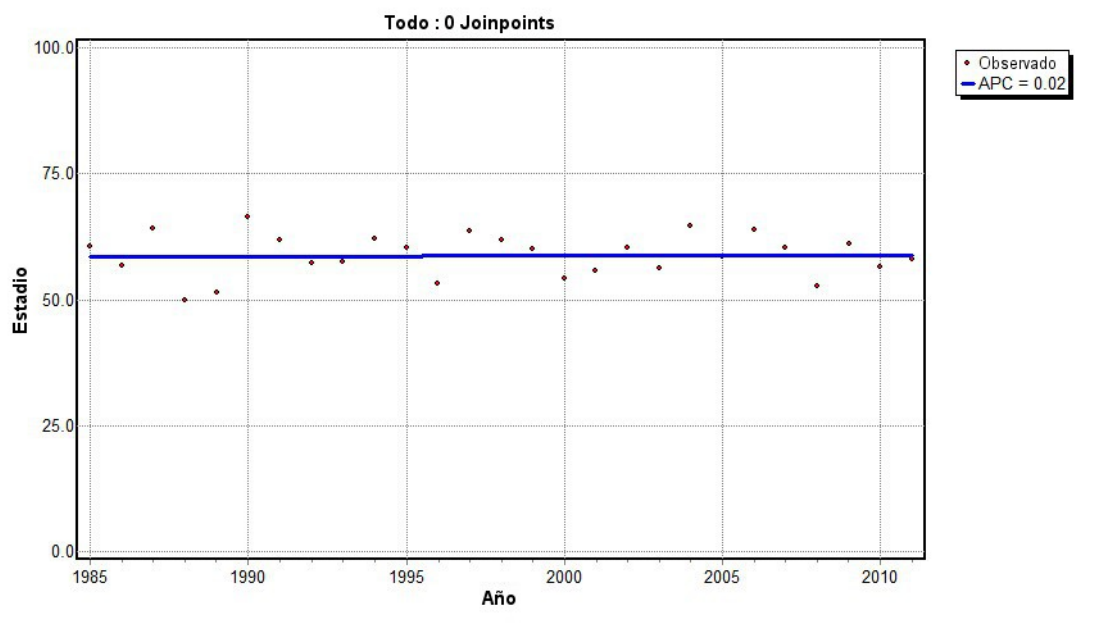
## 1.7.3. Estadiaje.

Como evaluación conjunta de la extensión tumoral, se consideró la evolución cronológica del estadiaje tumoral (tabla 35).

	Estadio					Total
	0	I	II	III	IV	
1985	11	80	66	88	136	381
	2,9%	21,0%	17,3%	23,1%	35,7%	100,0%
1987	3	86	81	98	124	392
	0,8%	21,9%	20,7%	25,0%	31,6%	100,0%
1989	2	62	77	95	106	342
	0,6%	18,1%	22,5%	27,8%	31,0%	100,0%
1991	1	88	58	102	114	363
	0,3%	24,2%	16,0%	28,1%	31,4%	100,0%
1993	2	92	68	97	143	402
	0,5%	22,9%	16,9%	24,1%	35,6%	100,0%
1995	5	103	53	87	122	370
	1,4%	27,8%	14,3%	23,5%	33,0%	100,0%
1997	6	64	57	93	121	341
	1,8%	18,8%	16,7%	27,3%	35,5%	100,0%
1999	11	70	55	73	108	317
	3,5%	22,1%	17,4%	23,0%	34,1%	100,0%
2001	9	80	40	75	103	307
	2,9%	26,1%	13,0%	24,4%	33,6%	100,0%
2003	11	60	49	79	106	305
	3,6%	19,7%	16,1%	25,9%	34,8%	100,0%
2005	4	51	47	50	110	262
	1,5%	19,5%	17,9%	19,1%	42,0%	100,0%
2007	7	64	47	51	103	272
	2,6%	23,5%	17,3%	18,8%	37,9%	100,0%
2009	12	78	39	56	125	310
	3,9%	25,2%	12,6%	18,1%	40,3%	100,0%
Total	84	978	737	1044	1521	4364
	1,9%	22,4%	16,9%	23,9%	34,9%	100,0%

**Tabla 35:** Estadio Tumoral de los pacientes por bienios del año de diagnóstico

En la evaluación de tendencias, se analizó el porcentaje de pacientes con tumores con estadios avanzados (III-IV) en el momento del diagnóstico (figura 73).



**Figura 73:** Porcentaje de pacientes con tumores en estadios III - IV por bienio del año de diagnóstico

No se apreciaron tendencias significativas en relación al estadiaje al considerar los estadios precoces versus los avanzados a lo largo del tiempo (APC 0,025, IC 95% de -0,356 a 0,407).

## 2.- Estudio terapéutico.

De los pacientes inicialmente incluidos en el estudio, un total de 3.955 cumplieron los criterios de inclusión correspondientes para ser analizados de acuerdo con el tipo de tratamiento realizado.

### 2.1. Tratamiento realizado a nivel local.

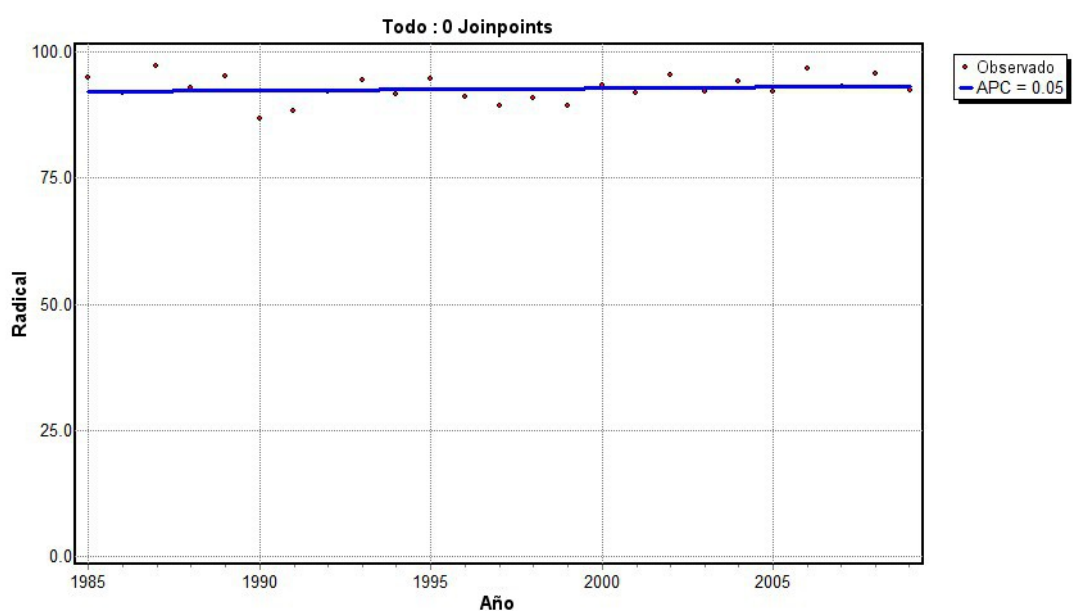
La tabla 36 muestra la distribución del tipo de tratamiento radical o paliativo a lo largo del tiempo.

	Tipo de tratamiento				Total
	Paliativos	RT	Cirugía	Cirugía + RT	
1985	24	223	26	97	370
	6,5%	60,3%	7,0%	26,2%	100,0%
1987	19	237	23	96	375
	5,1%	63,2%	6,1%	25,6%	100,0%
1989	30	215	21	65	331
	9,1%	65,0%	6,3%	19,6%	100,0%
1991	34	251	13	54	352
	9,7%	71,3%	3,7%	15,3%	100,0%
1993	27	270	20	67	384
	7,0%	70,3%	5,2%	17,4%	100,0%
1995	26	213	54	67	360
	7,2%	59,2%	15,0%	18,6%	100,0%
1997	32	183	60	49	324
	9,9%	56,5%	18,5%	15,1%	100,0%
1999	26	184	55	37	302
	8,6%	60,9%	18,2%	12,3%	100,0%
2001	19	177	57	42	295
	6,4%	60,0%	19,3%	14,2%	100,0%
2003	20	169	66	35	290
	6,9%	58,3%	22,8%	12,1%	100,0%
2005	14	166	43	21	244
	5,7%	68,0%	17,6%	8,6%	100,0%
2007	14	148	57	30	249
	5,6%	59,4%	22,9%	12,0%	100,0%
2009	6	46	17	10	79
	7,6%	58,2%	21,5%	12,7%	100,0%
Total	291	2482	512	670	3955
	7,4%	62,8%	12,9%	16,9%	100,0%

**Tabla 36:** Pacientes según tipo de tratamiento y bienio del año de diagnóstico

En relación con el análisis de tendencias, el primer elemento analizado fue la existencia de variaciones a lo largo del tiempo de la proporción de pacientes candidatos a tratamiento radical.

La figura 74 muestra que no existieron variaciones significativas en el porcentaje de pacientes candidatos a un tratamiento radical a lo largo del tiempo (APC 0,048, IC 95% de -0,115 a 0,211), manteniéndose el porcentaje de pacientes que fueron considerados candidatos a un tratamiento con intención radical alrededor del 93%.



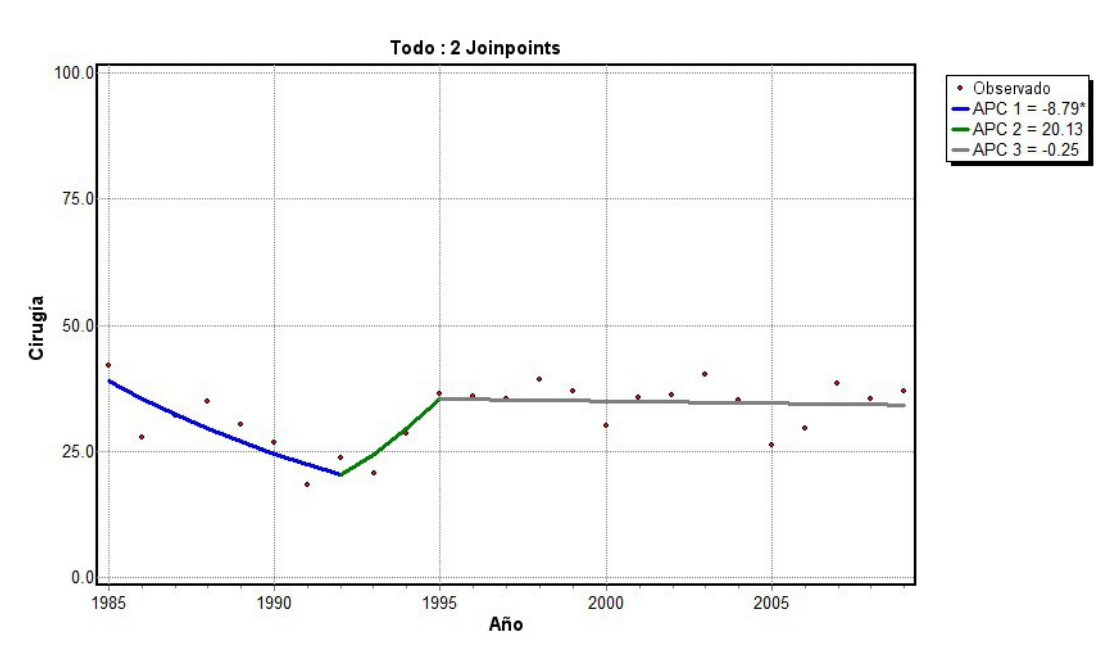
**Figura 74:** Porcentaje de pacientes candidatos a un tratamiento radical por bienio del año de diagnóstico

A continuación, se evaluó la tendencia al uso del tratamiento quirúrgico frente al tratamiento con radioterapia a nivel de la localización primaria del tumor (tabla 37). Para ello, se analizó el porcentaje de pacientes tratados con intención radical y que siguieron tratamiento con cirugía o cirugía y radioterapia versus el grupo de pacientes que recibieron tratamiento de forma exclusiva con radioterapia (en éste análisis no se consideró el uso secuencial o conjunto de los tratamientos con quimioterapia).

	Tratamiento		Total
	RT	Cirugía	
1985	223	123	346
	64,5%	35,5%	100,0%
1987	237	119	356
	66,6%	33,4%	100,0%
1989	215	86	301
	71,4%	28,6%	100,0%
1991	251	67	318
	78,9%	21,1%	100,0%
1993	270	87	357
	75,6%	24,4%	100,0%
1995	213	121	334
	63,8%	36,2%	100,0%
1997	183	109	292
	62,7%	37,3%	100,0%
1999	184	92	276
	66,7%	33,3%	100,0%
2001	177	99	276
	64,1%	35,9%	100,0%
2003	169	101	270
	62,6%	37,4%	100,0%
2005	166	64	230
	72,2%	27,8%	100,0%
2007	148	87	235
	63,0%	37,0%	100,0%
2009	46	27	73
	63,0%	37,0%	100,0%
Total	2482	1182	3664
	67,7%	32,3%	100,0%

**Tabla 37:** Pacientes según tipo de tratamiento y bienio del año de diagnóstico

La figura 75 muestra el porcentaje de pacientes que recibieron un tratamiento quirúrgico a lo largo del periodo de estudio.



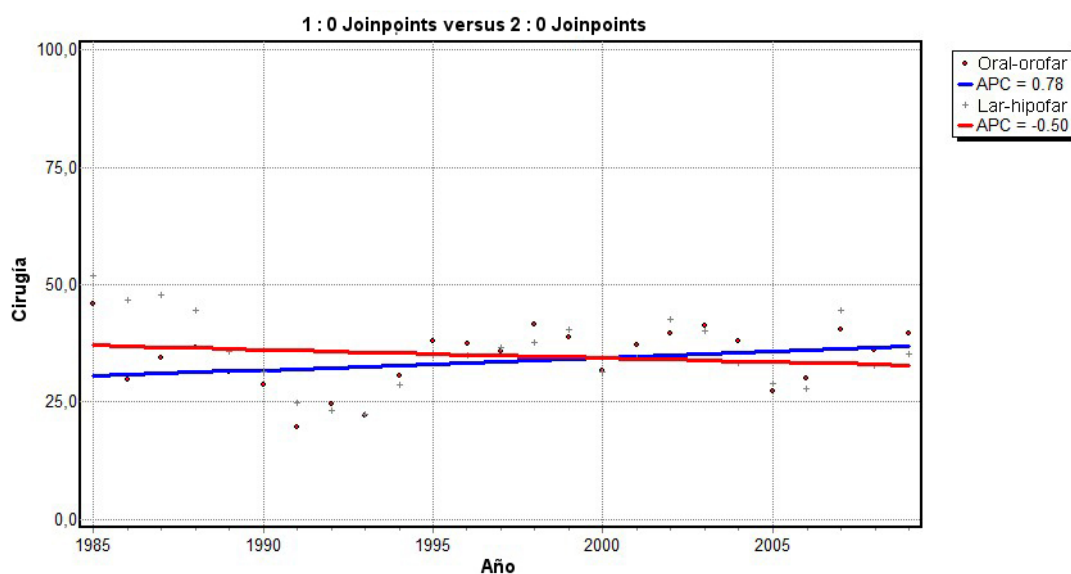
**Figura 75:** Curva ajustada para la proporción de pacientes que requirieron tratamiento quirúrgico por buenio del año de diagnóstico

De acuerdo con los resultados obtenidos, el mejor ajuste se consiguió con un modelo que incluía dos puntos de inflexión, uno el año 1992 y otro el año 1995. Apareció un periodo inicial entre 1985 y 1992 en el que se produjo una tendencia significativa hacia la disminución en la proporción de pacientes tratados de forma quirúrgica, con un APC de -8,793 (IC 95%: de -13,742 a -3,561). Posteriormente, entre 1992 y 1995 aumentó el porcentaje de pacientes tratados con cirugía, si bien en este caso el incremento en la tendencia no alcanzó la significación estadística (APC 20,125, IC 95% de -20,873 a 82,365). Finalmente, a partir de 1995 se estabilizó el porcentaje de pacientes quirúrgicos, manteniéndose entre el 35%-40%, con una tendencia muy tenue a la disminución en la proporción de pacientes tratados con cirugía (APC -0,254, IC 95% de -2,188 a 1,717).

A continuación, se analizaron los resultados en función de la localización primaria del tumor, considerando por un lado los pacientes con tumores localizados a nivel de cavidad oral-orofaríngea, y por el otro los pacientes con tumores de localización en laringe-hipofaríngea.

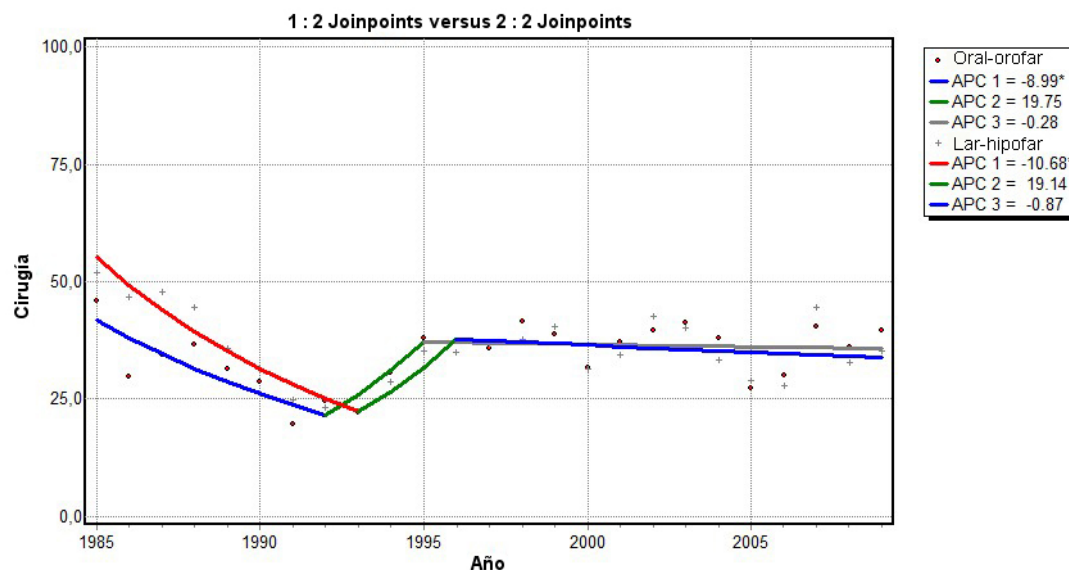


La figura 76 muestra la tendencia de tratamiento sin considerar ajustes, que muestra una tendencia hacia la disminución en el porcentaje de pacientes tratados con cirugía en el caso de los pacientes con tumores localizados en la laringe-hipofaringe (APC -0,495, IC 95% de -1,762 a 0,789), en tanto que para los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral-orofaringe apareció una tendencia opuesta, hacia el incremento en el uso de la cirugía (APC 0,783, IC 95% de -0,390 a 1,970), si bien las tendencias no alcanzaron la significación estadística. El test de paralelismo mostró diferencias significativas en la tendencia en el uso de la cirugía en función de la localización del tumor primario ( $p=0,0015$ ).



**Figura 76:** Porcentaje de pacientes que requirieron cirugía según localización del tumor primario y bienio del año de diagnóstico

El análisis incluyendo el mejor ajuste mostró que para ambos grupos de localizaciones consideradas el mejor ajuste se consiguió con dos puntos de inflexión, tal como se muestra en la figura 77, manteniendo la morfología que se describió al considerar el conjunto de pacientes.



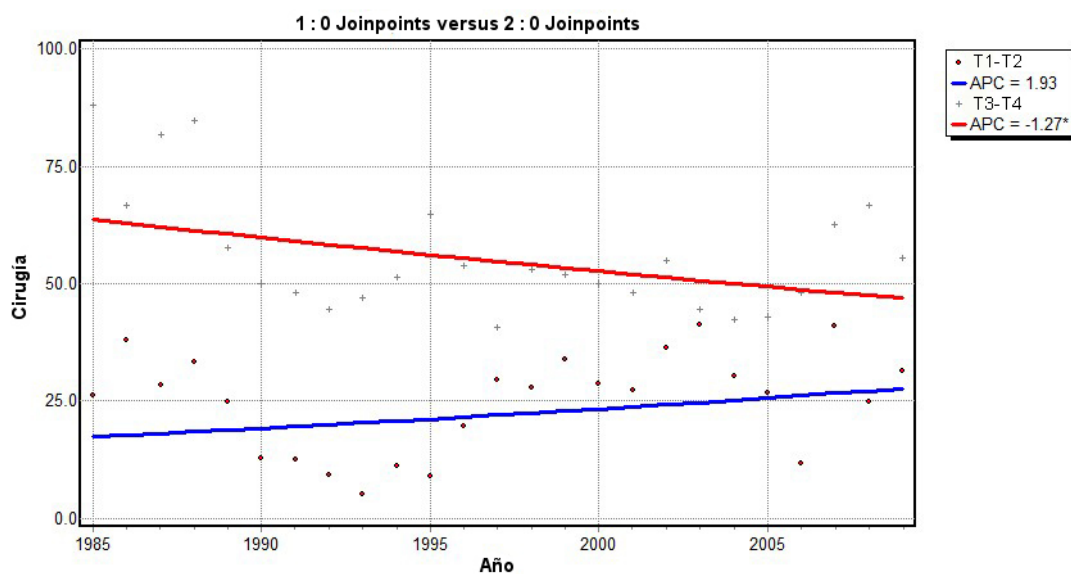
**Figura 77:** Curva ajustada para la proporción de pacientes que requirieron cirugía según localización del tumor primario y bienio del año de diagnóstico

### 2.1.1. Tratamiento a nivel local de los pacientes con tumores laríngeos.

Se analizaron las tendencias existentes en cuanto al tipo de tratamiento realizado para los pacientes con tumores localizados a nivel de la laringe (n=2.037) en función de la extensión local del tumor, considerando por un lado los pacientes con tumores iniciales (T1-T2) frente a los pacientes con tumores localmente avanzados (T3-T4).

Se produjeron cambios en la tendencia de tratamiento a lo largo del periodo de estudio tanto para los pacientes con tumores iniciales T1-2 como con tumores avanzados T3-4.

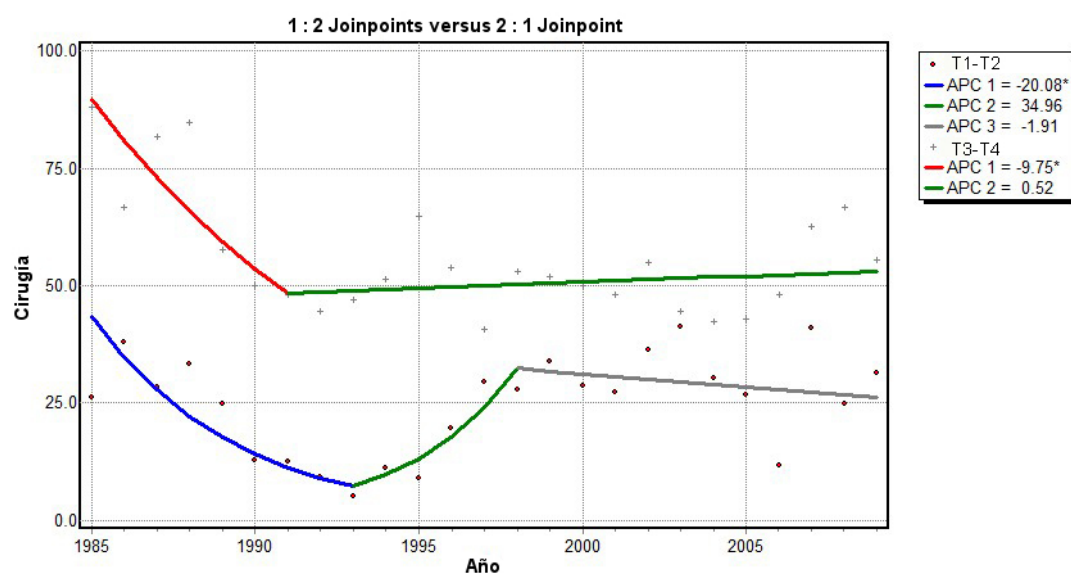
Si se analizan las tendencias globales a lo largo del periodo estudiado, puede apreciarse que existe una dirección opuesta en las tendencias en función del grado de extensión local del tumor, con una disminución significativa en la proporción de pacientes con tumores localmente avanzados tratados de forma quirúrgica, con APC de -1,272 (IC 95% de -2,380 a -0,151), y una tendencia creciente en el uso de cirugía para los pacientes con tumores incipientes (T1-2), con APC de 1,934, si bien en este caso no se alcanzó la significación estadística (IC 95% de -1,230 a 5,200) (figura 78).



**Figura 78:** Proporción de pacientes tratados quirúrgicamente según grado de extensión local del tumor y bienio del año de diagnóstico

De acuerdo con el test de paralelismo, existieron diferencias significativas en las tendencias de tratamiento para el grupo de pacientes con carcinomas de la laringe en función de la extensión del tumor a nivel local ( $P=0.00088$ ).

Al evaluar las tendencias de acuerdo con el mejor ajuste, se obtuvieron los siguientes resultados (figura 79).



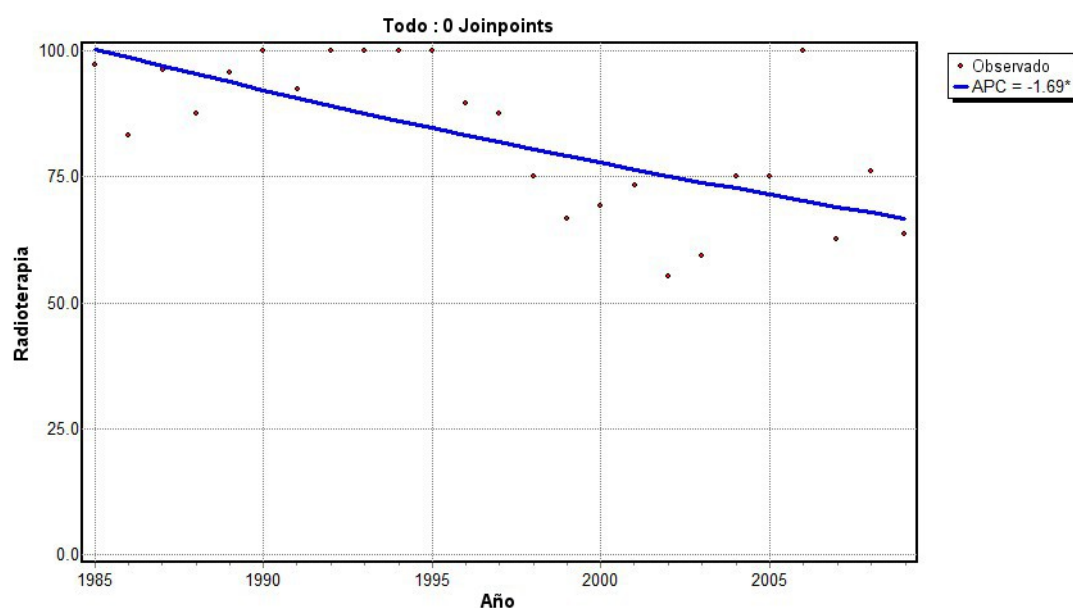
**Figura 79:** Curva ajustada para la proporción de pacientes que requirieron cirugía según grado de extensión local del tumor y bienio del año de diagnóstico

Para los pacientes con tumores avanzados, se produjo una tendencia significativa hacia la disminución de pacientes tratados de forma quirúrgica entre los años 1985 y 1991, pasando de proporciones por encima del 80% durante la fase inicial del periodo de estudio hasta un porcentaje del 50% hacia el año 1991 (APC -9,750, IC 95% de -16,294 a -2,694). A partir de entonces el porcentaje de pacientes tratados con cirugía se mantuvo estable alrededor del 50%.

Para los pacientes con tumores iniciales T1-T2 el comportamiento fue más complejo, con un periodo inicial de tendencia negativa en el uso de cirugía entre 1985 y 1993, una recuperación entre 1993 y 1998, y a partir de aquí se mantuvo una proporción en el uso de cirugía con una tendencia ligeramente negativa tal como puede apreciarse en la figura.

Como caso singular, se llevó a cabo un análisis del tipo de tratamiento realizado en los pacientes con un T1N0 de glotis.

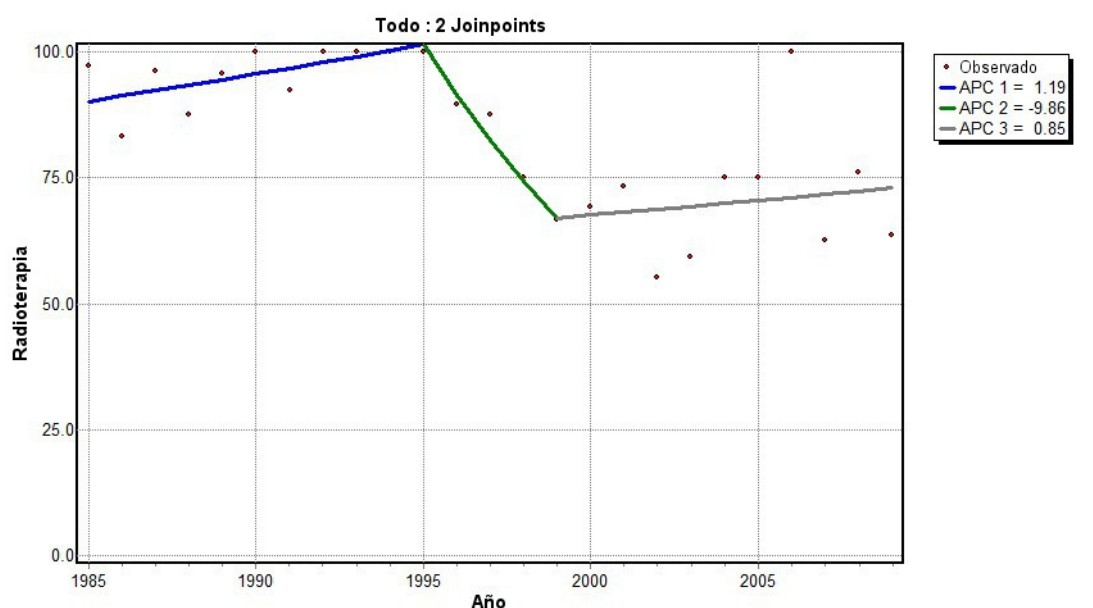
En primer lugar se evaluó el patrón de tratamiento correspondiente a los pacientes con carcinomas glóticos T1 (n=657). La siguiente gráfica muestra el porcentaje de pacientes con un tumor glótico T1 tratados con radioterapia a lo largo del periodo de estudio (figura 80).



**Figura 80:** Porcentaje de pacientes con tumor glótico T1 tratados con radioterapia

Considerado de forma global, se produjo una tendencia significativa a la disminución en el porcentaje de pacientes con un T1 de glotis que recibieron tratamiento con radioterapia, con una APC de -1,687 (IC 95% de -2,500 a -0,866).

El modelo que mejor se adaptó a los patrones de tratamiento utilizados en este tipo de pacientes fue el que incluyó dos puntos de inflexión, tal como se muestra en la figura 81.



**Figura 81:** Curva ajustada para la proporción de pacientes con tumor glótico T1 tratados con radioterapia

Se puede apreciar un periodo inicial entre los años 1985-1995 en que el porcentaje de pacientes con T1 de glotis tratados con radioterapia era superior al 90%. Posteriormente, entre 1995 y 1999 se produjo una reducción en el uso de radioterapia en el tratamiento de estos tumores, con una APC anual durante este intervalo de -9,86, para estabilizarse de nuevo el porcentaje de pacientes tratados con radioterapia a partir del año 1999 alrededor del 70%.

## 2.2. Tratamiento cervical de los pacientes N+

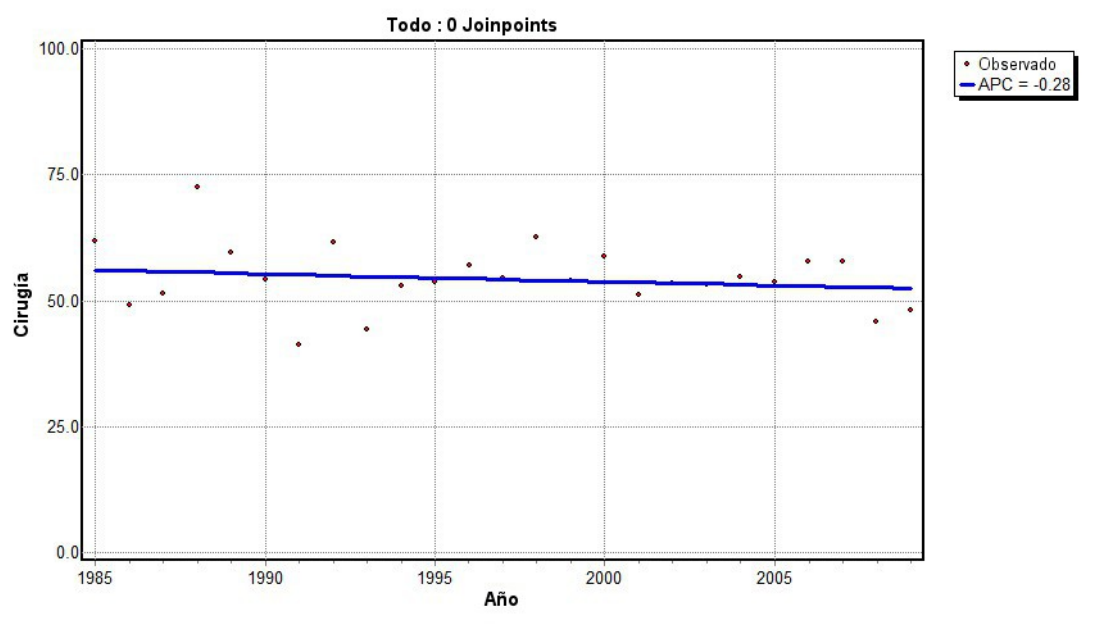
Se procedió a continuación a evaluar el tratamiento realizado sobre las áreas cervicales para los pacientes que contaron con metástasis ganglionares clínicas en el momento de diagnóstico (n=1.302).

La tabla 38 muestra el tipo de tratamiento realizado a nivel ganglionar en los pacientes N+

	Tratamiento cervical N+			Total
	RT	Cir	Cir +RT	
1985	53	2	65	120
	44,2%	1,7%	54,2%	100,0%
1987	43	7	56	106
	40,6%	6,6%	52,8%	100,0%
1989	41	5	49	95
	43,2%	5,3%	51,6%	100,0%
1991	53	5	53	111
	47,7%	4,5%	47,7%	100,0%
1993	69	6	60	135
	51,1%	4,4%	44,4%	100,0%
1995	48	8	51	107
	44,9%	7,5%	47,7%	100,0%
1997	47	12	54	113
	41,6%	10,6%	47,8%	100,0%
1999	46	8	52	106
	43,4%	7,5%	49,1%	100,0%
2001	50	7	48	105
	47,6%	6,7%	45,7%	100,0%
2003	51	12	48	111
	45,9%	10,8%	43,2%	100,0%
2005	38	9	39	86
	44,2%	10,5%	45,3%	100,0%
2007	38	8	34	80
	47,5%	10,0%	42,5%	100,0%
2009	14	4	9	27
	51,9%	14,8%	33,3%	100,0%
Total	591	93	618	1302
	45,4%	7,1%	47,5%	100,0%

**Tabla 38:** Pacientes con metástasis ganglionar clinica según tratamiento a nivel ganglionar y bienio del año del diagnóstico

Se analizó si aparecieron cambios en la tendencia de tratamiento, evaluando el porcentaje de pacientes N+ que recibieron un tratamiento quirúrgico sobre las áreas ganglionares, complementado o no con tratamiento con radioterapia (figura 82).



**Figura 82:** Porcentaje de pacientes con metástasis ganglionar clínica que recibieron tratamiento quirúrgico

No aparecieron variaciones significativas a lo largo del tiempo en el porcentaje de pacientes N+ que recibieron un tratamiento quirúrgico de las áreas ganglionares (APC -0,281, IC 95% de -0,966 a 0,408).

### 2.3. Tratamiento con quimioterapia en pacientes con tumores estadios III-IV.

En el contexto de protocolos de preservación de órgano, los protocolos terapéuticos del Hospital de Sant Pau han incluido el inicio de tratamiento con quimioterapia de inducción para los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello con tumores en estadios avanzados.

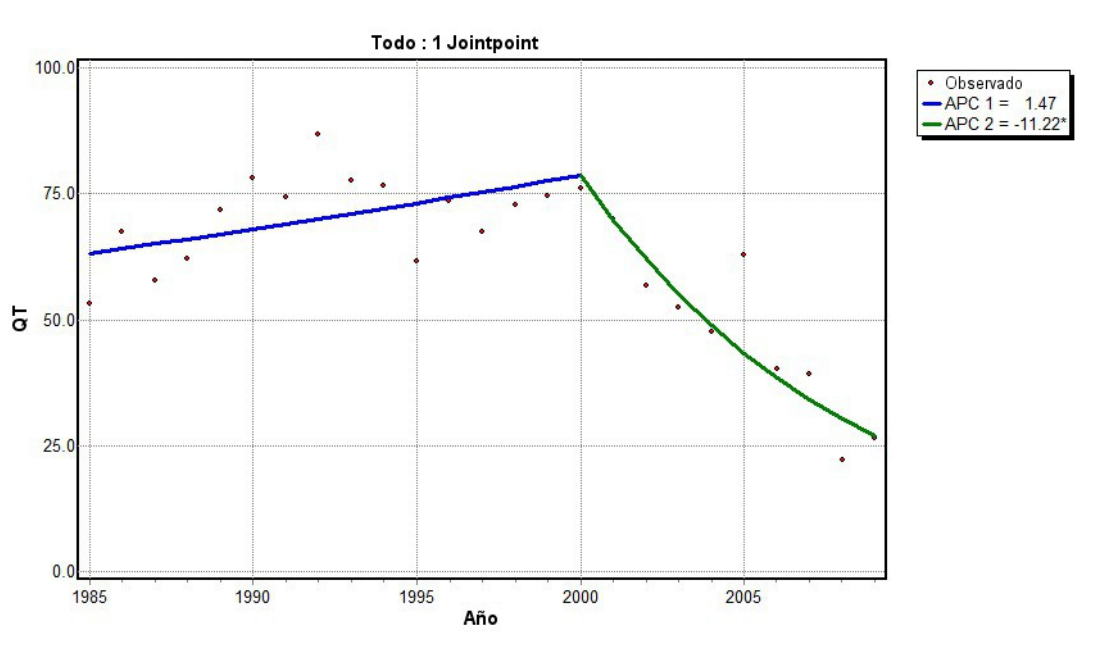
Se analizó la proporción de pacientes con tumores con estadios avanzados III-IV (n=2.011) en función del tipo de tratamiento, incluyendo también la realización de quimioterapia de inducción (tabla 39).

	Quimioterapia de inducción (estadios III-IV)				Total
	RT	Cir +/- RT	QT + RT	QT + Cir +/- RT	
1985	26	52	81	33	192
	13,5%	27,1%	42,2%	17,2%	100,0%
1987	30	47	79	34	190
	15,8%	24,7%	41,6%	17,9%	100,0%
1989	17	25	91	36	169
	10,1%	14,8%	53,8%	21,3%	100,0%
1991	20	15	104	41	180
	11,1%	8,3%	57,8%	22,8%	100,0%
1993	24	23	109	49	205
	11,7%	11,2%	53,2%	23,9%	100,0%
1995	21	37	71	48	177
	11,9%	20,9%	40,1%	27,1%	100,0%
1997	21	30	77	43	171
	12,3%	17,5%	45,0%	25,1%	100,0%
1999	19	16	73	34	142
	13,4%	11,3%	51,4%	23,9%	100,0%
2001	34	21	59	34	148
	23,0%	14,2%	39,9%	23,0%	100,0%
2003	44	32	53	22	151
	29,1%	21,2%	35,1%	14,6%	100,0%
2005	41	22	52	14	129
	31,8%	17,1%	40,3%	10,9%	100,0%
2007	57	27	23	16	123
	46,3%	22,0%	18,7%	13,0%	100,0%
2009	17	8	7	2	34
	50,0%	23,5%	20,6%	5,9%	100,0%
Total	371	355	879	406	2011
	18,4%	17,7%	43,7%	20,2%	100,0%

**Tabla 39:** Pacientes en estadios tumorales III y IV por tipo de tratamiento y bienio del año del diagnóstico



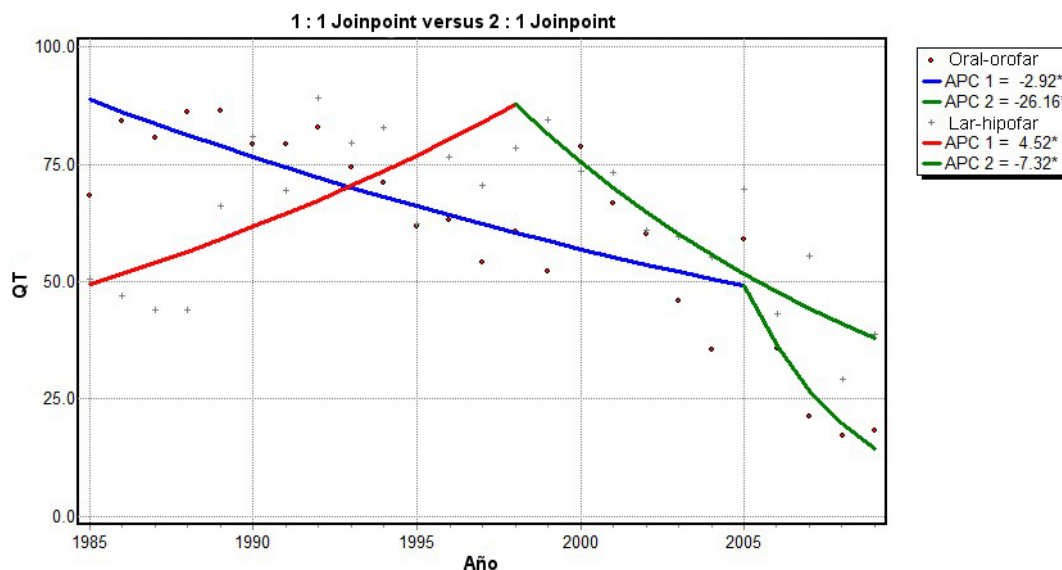
Se analizó la existencia de tendencias en la inclusión de la quimioterapia de inducción como tratamiento inicial de la secuencia terapéutica para los pacientes con tumores con estadios avanzados (figura 83).



**Figura 83:** Curva ajustada para la proporción de pacientes con tumores en estadios avanzados que requirieron quimioterapia de inducción como tratamiento inicial

El mejor modelo fue el que incluyó un punto de inflexión, con una tendencia no significativa al incremento en el uso de la quimioterapia de inducción hasta el año 2000 (APC de 1,470, IC 95% de -0,404 a 3,379), y una tendencia negativa significativa a partir de dicho año, con una APC de -11,220 (IC 95% de -14,516 a -7,796).

Se analizó si este patrón en el uso de la quimioterapia de inducción apareció de forma similar para las diferentes localizaciones de cabeza y cuello (figura 84). Se evaluó el porcentaje de pacientes con tumores en estadio avanzado que iniciaron el tratamiento con quimioterapia de inducción en función de que el tumor primario se localizase a nivel de la cavidad oral-orofaríngea (n=741), o de la laringe-hipofaríngea (n=1.095).



**Figura 84:** Curva ajustada para la proporción de pacientes con tumores en estadios avanzados que requirieron quimioterapia de inducción como tratamiento inicial según localización primaria del tumor

Al analizar el uso de la quimioterapia de inducción en función de la localización primaria del tumor se obtuvo un resultado complejo. Por una parte, para los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral-orofaríngea se produjo una disminución significativa en la proporción de pacientes con tumores con estadios avanzados que iniciaron el tratamiento con quimioterapia de inducción, pero con dos fases delimitadas: hasta el año 2005, en que el uso de la quimioterapia de inducción disminuyó de forma moderada (APC de -2,917, IC 95% de -4,182 a -1,637), y un segundo periodo a partir del año 2005 en el que la disminución en el uso de la quimioterapia de inducción se hizo mucho más marcada (APC de -26,158, IC 95% de -36,517 a -14,109).

En el caso de los pacientes con carcinomas localizados a nivel de la laringe-hipofaríngea la dinámica en el uso de la quimioterapia de inducción fue distinta. Por un lado se produjo una primera etapa hasta el año 1998 en la que apareció una tendencia significativa al incremento en el uso de la quimioterapia de inducción (APC de 4.520, IC 95% de 1,618 a 7,504). A partir del 1998 se apreció una tendencia significativa a la declinación en el uso de la quimioterapia de inducción, pero con una pendiente no tan marcada como la

que presentaron en la fase final los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral-orofaringe (APC -7,324, IC 95% de -10,620 a -3,906).

Existieron diferencias significativas en el comportamiento de las tendencias relativas al uso de la quimioterapia de inducción para los pacientes con tumores con estadios avanzados en función de la localización del tumor índice ( $p=0,0037$ ).

## 2.4. Tratamiento conservador en pacientes con tumores estadios III-IV.

Una de las justificaciones de la disminución en la utilización de la quimioterapia de inducción durante la fase final del periodo de estudio reside en la incorporación a partir del año 1999 de protocolos de quimio-radioterapia concomitante como tratamiento inicial de los pacientes con tumores con estadios avanzados.

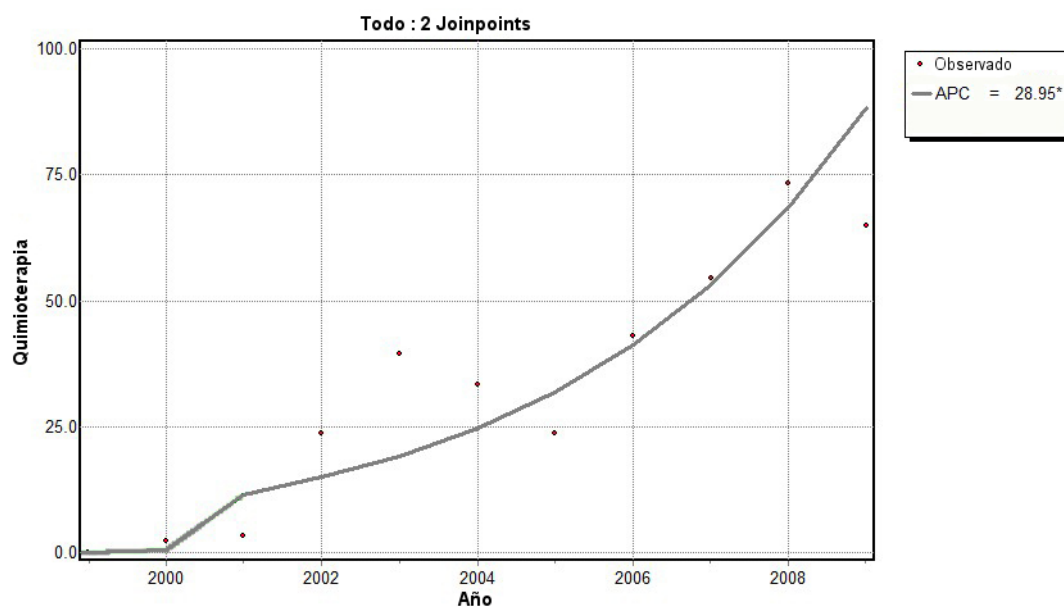
Se analizaron los tratamientos utilizados en pacientes diagnosticados a partir del año 1999 con tumores avanzados, excluyendo los pacientes con carcinomas de rinofaringe, sometidos a protocolos de preservación (no tratamiento quirúrgico sobre la localización primaria del tumor), y en los que la secuencia terapéutica incluyó el uso de quimioterapia, ya fuese en forma de quimioterapia de inducción o de quimio-radioterapia concomitante (n=370).

La tabla 40 muestra la distribución del tipo de tratamiento realizado en función del año de diagnóstico de la enfermedad.

	Tratamiento conservador			Total
	QT-RT	QT + RT	QT + QT-RT	
1999	0	25	3	28
	0,0%	89,3%	10,7%	100,0%
2000	1	31	9	41
	2,4%	75,6%	22,0%	100,0%
2001	1	21	7	29
	3,4%	72,4%	24,1%	100,0%
2002	9	18	11	38
	23,7%	47,4%	28,9%	100,0%
2003	13	10	10	33
	39,4%	30,3%	30,3%	100,0%
2004	15	18	12	45
	33,3%	40,0%	26,7%	100,0%
2005	9	9	20	38
	23,7%	23,7%	52,6%	100,0%
2006	15	4	16	35
	42,9%	11,4%	45,7%	100,0%
2007	18	2	13	33
	54,5%	6,1%	39,4%	100,0%
2008	22	0	8	30
	73,3%	0,0%	26,7%	100,0%
2009	13	1	6	20
	65,0%	5,0%	30,0%	100,0%
Total	116	139	115	370
	31,4%	37,6%	31,1%	100,0%

**Tabla 40:** Pacientes según tipo de tratamiento realizado y bienio del año del diagnóstico

Se analizó la existencia de tendencias en relación con el uso de la quimiorradioterapia en el contexto de este tipo de pacientes. Para ello se determinó el porcentaje de pacientes de las características citadas que iniciaron el tratamiento con quimiorradioterapia concomitante (figura 85).



**Figura 85:** Porcentaje de pacientes que usaron quimiorradioterapia como tratamiento conservador

Apareció una tendencia significativa hacia el incremento en el uso del tratamiento con quimiorradioterapia como tratamiento conservador como alternativa al tratamiento con quimioterapia de inducción. El APC correspondiente al uso de la quimiorradioterapia en el grupo de pacientes evaluado fue de 28,951 (IC 95% de 21,395 a 36,977).

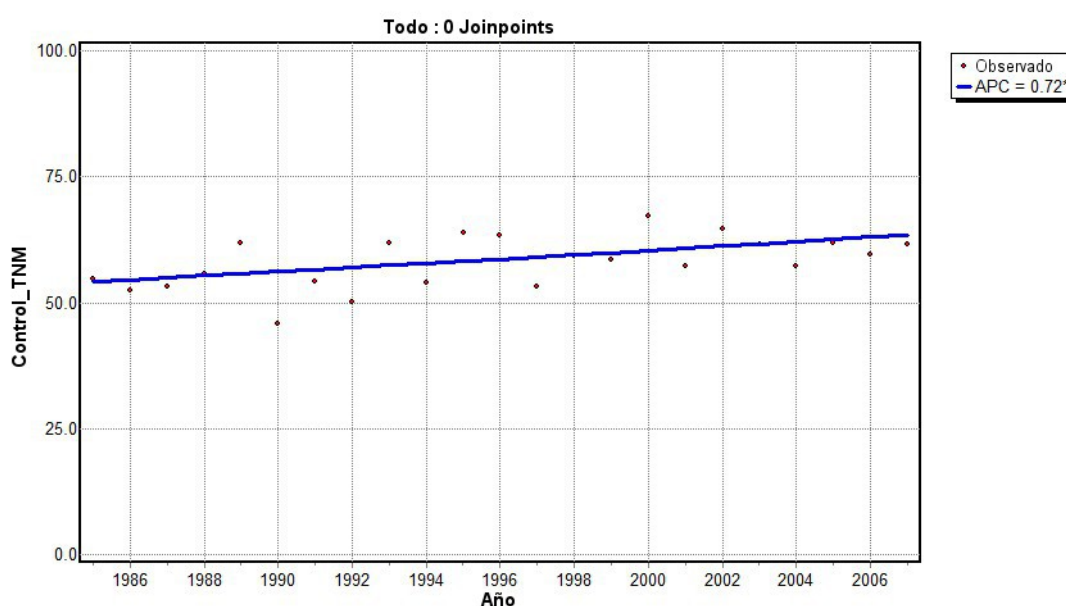
### 3. Estudio de supervivencia.

Finalmente, se procedió a realizar una evaluación cronológica de las supervivencias, considerando por una parte la supervivencia libre de enfermedad, por la otra la supervivencia ajustada. Todos los análisis se realizaron considerando el cálculo de la supervivencia actuarial a los 5 años de acuerdo con la estimación de Kaplan-Meier.

En aras de simplificar la exposición de los resultados, en esta parte del estudio optamos por omitir las tablas de resultados correspondientes a los bienes, ofreciendo directamente las gráficas de los valores de supervivencia de cada uno de los años evaluados.

#### 3.1. Supervivencia libre de fracaso.

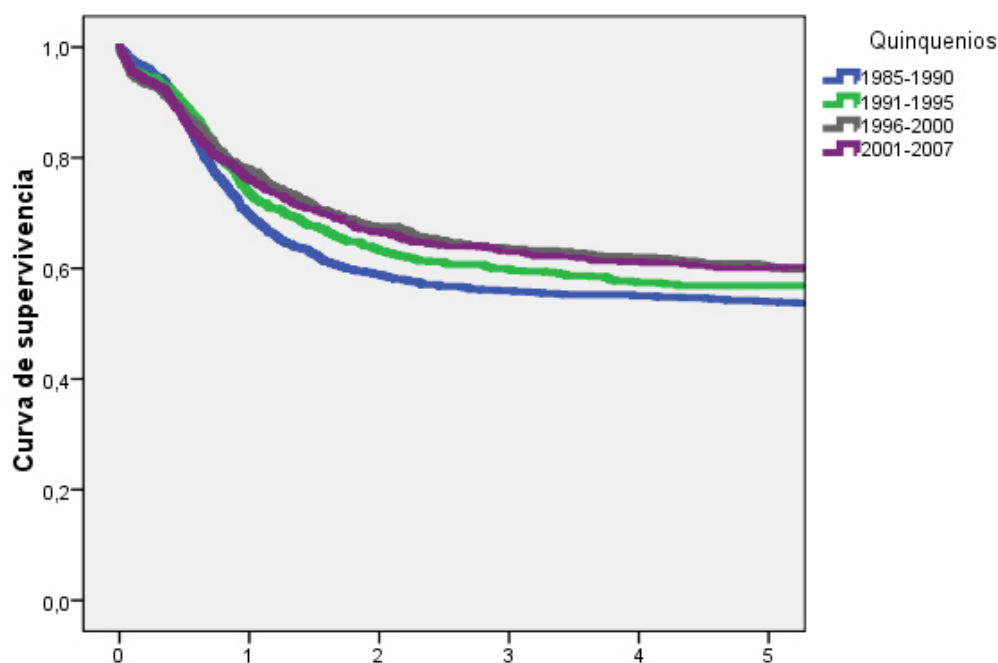
En primer lugar, se analizaron las tendencias a lo largo del periodo de estudio de la supervivencia libre de fracaso, entendido como el periodo existente entre el diagnóstico del tumor y el correspondiente a la primera recidiva a nivel local, regional o a distancia de la enfermedad (figura 86).



**Figura 86:** Supervivencia libre de fracaso por bienio del año de diagnóstico de los pacientes estudiados

El mejor modelo de tendencias fue el que no incluyó ningún punto de inflexión, apareciendo una tendencia significativa hacia la mejoría en la supervivencia libre de enfermedad a lo largo del periodo de estudio, con una APC de 0,720 (IC 95% de 0,175 a 1,267). La supervivencia ajustada a los 5 años libre de recidiva de la enfermedad mejoró desde unos niveles del 52% correspondiente a los años iniciales hasta el 61% en los años finales del periodo de tiempo evaluado.

La figura 87 muestra las curvas de supervivencia libres de recidiva de la enfermedad en función del quinquenio de diagnóstico (se agruparon de forma conjunta los pacientes diagnosticados a partir del año 2001).

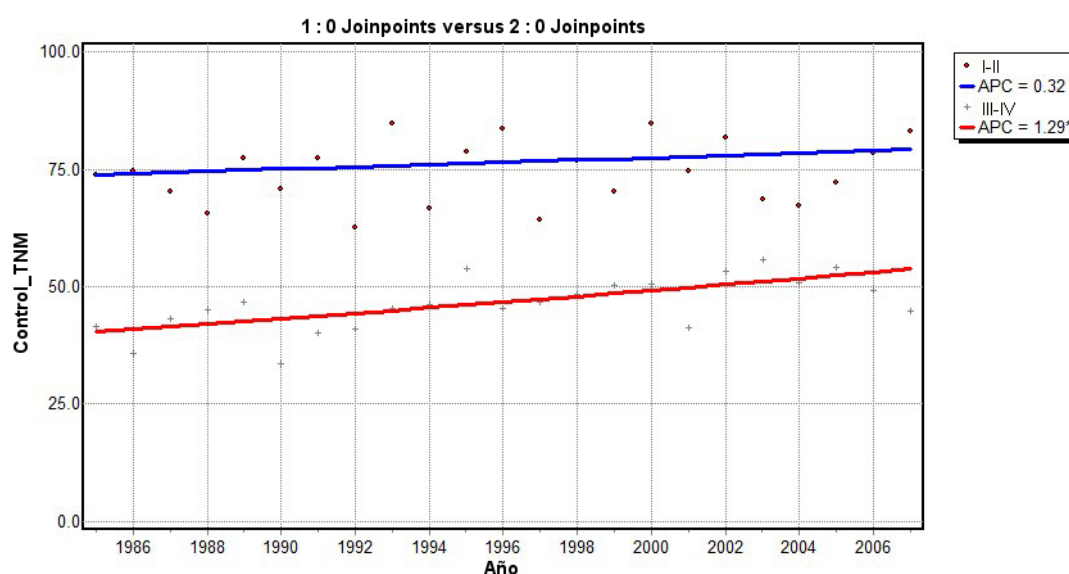


**Figura 87:** Curvas de supervivencia libres de recidiva por quinquenio del diagnóstico

Tal como puede observarse, se produjo una mejora progresiva en el control de la enfermedad durante los 3 primeros quinquenios, en tanto que la supervivencia libre de enfermedad correspondiente a los periodos 1996-2000 y

2001-2007 se superpuso. Existieron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad en función del quinquenio diagnóstico ( $p=0,004$ ).

Al analizar la supervivencia libre de enfermedad en función del estadiaje tumoral, pudo apreciarse como para los pacientes con tumores con estadios precoces (estadios I-II,  $n=1.516$ ) apareció una tendencia no significativa al incremento en la supervivencia libre de enfermedad, con una APC de 0,032 (IC 95% de -0,30 a 0,94), en tanto que para los pacientes con tumores con estadios avanzados (estadios III-IV,  $n= 2.100$ ), apareció una tendencia hacia la mejoría de supervivencia que alcanzó niveles de significación estadística, con una APC de 1,29 (IC 95% de 0,65 a 1,94). Para los pacientes con tumores con estadios avanzados (III-IV) la supervivencia a los 5 años libre de enfermedad se incrementó desde el 40% hasta el 53% en los extremos del periodo estudiado. Para los pacientes con tumores con estadios iniciales (I-II) la ganancia fue más discreta, pasando del 74% al 79% (figura 88).

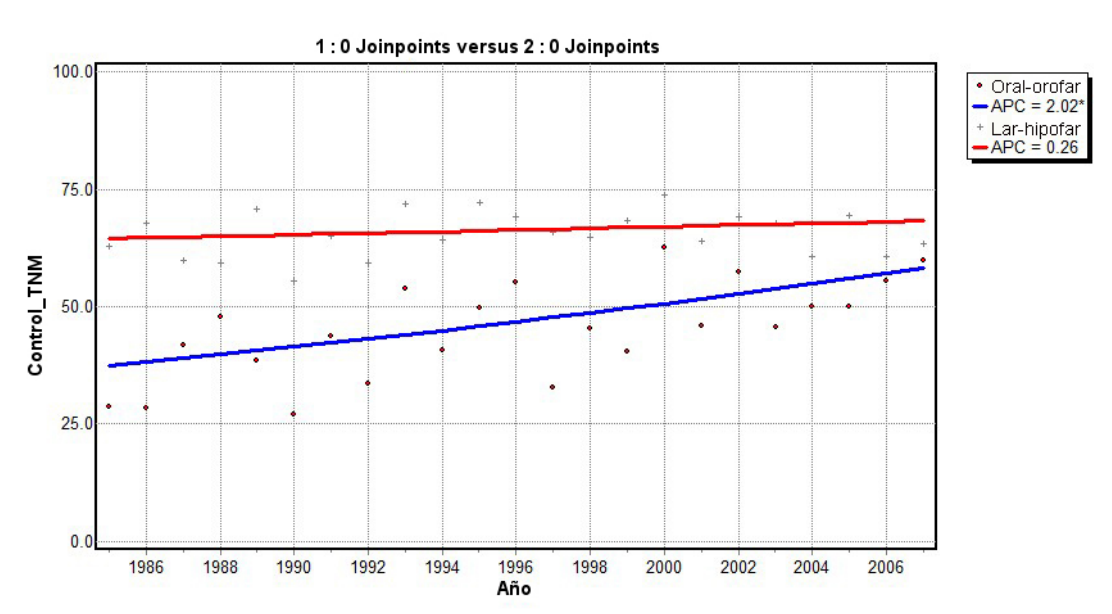


**Figura 88:** Supervivencia libre de enfermedad según estadio tumoral

Al comparar las tendencias en función del estadiaje, pudo apreciarse la existencia de una ausencia de paralelismo ( $p=0,0337$ ).



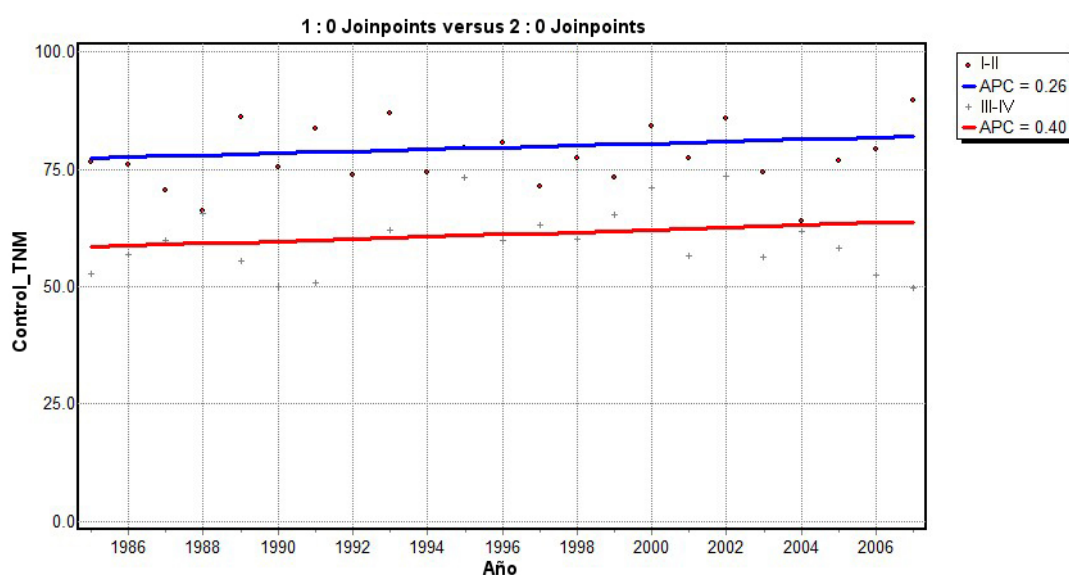
A continuación se procedió a evaluar las tendencias en la supervivencia libre de enfermedad en función de la localización primaria del tumor, considerando por un lado los pacientes con carcinomas localizados a nivel de la cavidad oral-orofaríngea (n=1.118) y por el otro los pacientes con tumores localizados en la laringe-hipofaríngea (n=2.282) (figura 89).



**Figura 89:** Supervivencia libre de enfermedad por localización primaria del tumor

En control de la enfermedad para los pacientes con tumores localizados en la laringe-hipofaríngea se mantuvo estable a lo largo del periodo de estudio, con una tendencia no significativa hacia la mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (APC de 0,258, IC 95% de -0,246 a 0,765). Por el contrario, para los pacientes con tumores localizados a nivel de la cavidad oral-orofaríngea se produjo un incremento significativo en la supervivencia libre de enfermedad, con una APC de 2,022 (IC 95% de 0,779 a 3,281), pasando de unos niveles de control de la enfermedad alrededor del 37% en las fases iniciales del periodo de estudio a alcanzar unas tasas de control superiores al 50% en el periodo final. En el análisis de paralelismo pudo comprobarse como existieron diferencias significativas en las tendencias en el control de la enfermedad en función del tipo de tratamiento realizado ( $p=0,0068$ ).

Se analizaron de forma exclusiva los pacientes con tumores localizados a nivel de la laringe (n=1.940) en función del estadiaje, considerando por una parte los pacientes con tumores con estadios I-II (n=1.112) y por la otra los pacientes con tumores con estadios avanzados III-IV (n=828). De acuerdo con los resultados del estudio estadístico, no aparecieron puntos de inflexión en la supervivencia libre de enfermedad a lo largo del periodo analizado, con una ligera tendencia no significativa hacia la mejora en el control de la enfermedad para los pacientes tanto con tumores con estadios precoces como avanzados (APC de 0,261 y 0,396 respectivamente) (figura 90).

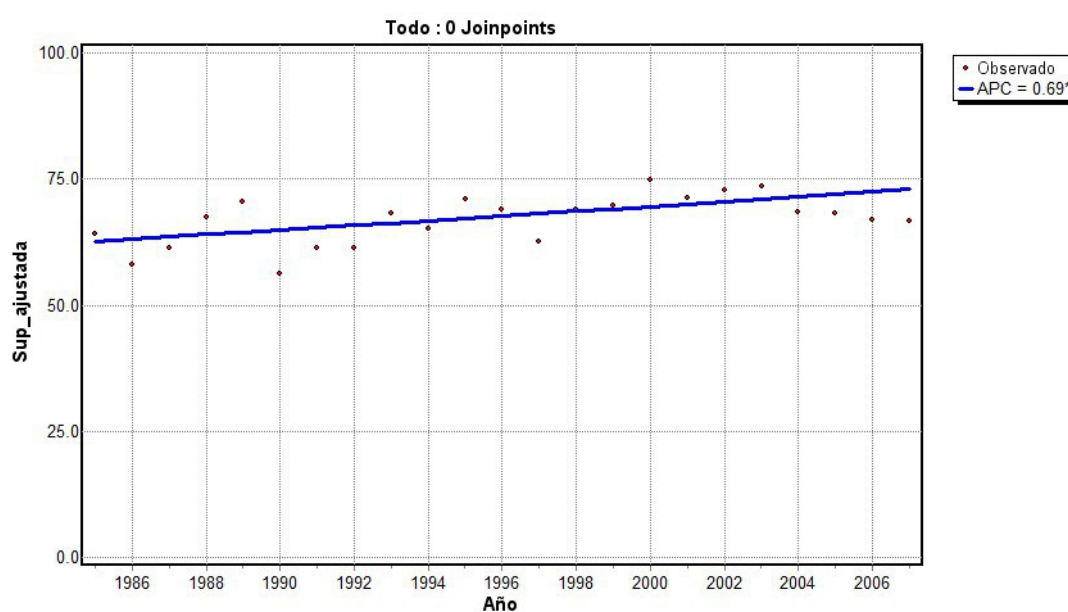


**Figura 90:** supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tumores localizados a nivel de la laringe según estadio tumoral

### 3.2. Supervivencia ajustada.

Se procedió a continuación a evaluar las tendencias a lo largo del tiempo de la supervivencia actuarial ajustada, incluyendo como causa de censura en la evaluación de supervivencia el fallecimiento como consecuencia de la evolución de la enfermedad.

La siguiente gráfica muestra los valores de supervivencia actuarial ajustada a los 5 años de acuerdo con el año de diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello (figura 91).

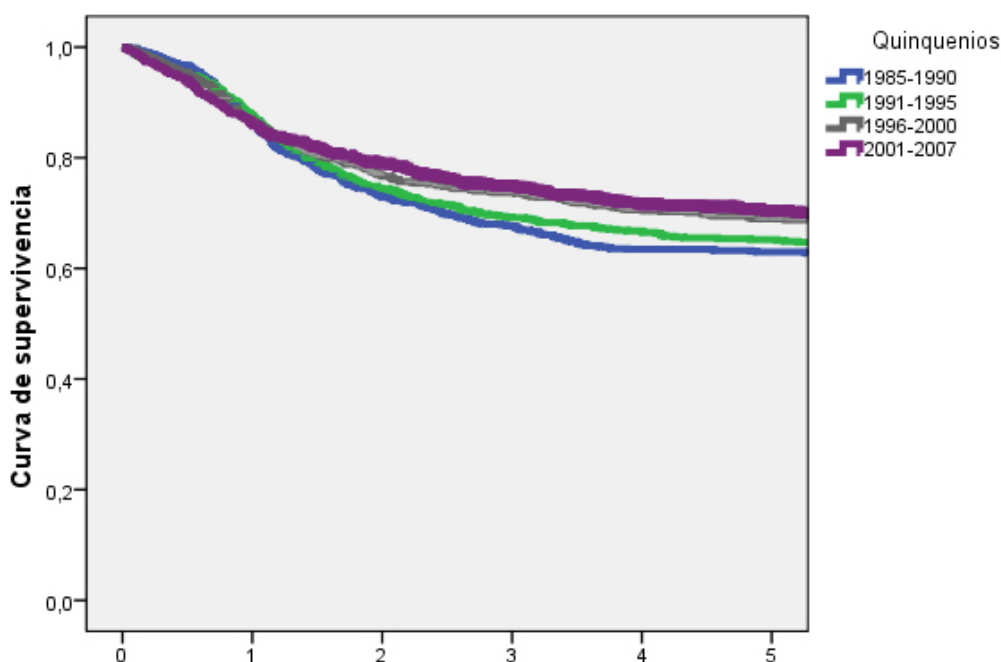


**Figura 91:** Supervivencia actuarial ajustada a 5 años de los pacientes en estudio

De acuerdo con la valoración realizada por el programa estadístico, el mejor modelo fue el que no incluía puntos de inflexión, apreciándose una tendencia hacia el incremento significativo de la supervivencia a lo largo del periodo de estudio, con una APC de 0,693 (IC 95% de 0,271 a 1,116). Las proyecciones correspondientes a las tendencias en supervivencia oscilaron entre el 63% en 1985 y el 73% en 2007.

La figura 92 muestra las curvas de supervivencia ajustada en función del quinquenio de diagnóstico. Tal como puede observarse, se produjo un incremento ordenado en la supervivencia en función del quinquenio en el cual

fue diagnosticada y tratada la enfermedad, si bien, al igual que sucedía con la supervivencia libre de enfermedad, se produjo una superposición en las curvas de supervivencia correspondientes a los dos últimos periodos analizados.



**Figura 92:** Curvas de supervivencia libre de enfermedad por quinquenio de estudio

Existieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función del quinquenio de diagnóstico de la enfermedad ( $p=0,011$ )

Se llevó igualmente a cabo una evaluación de los resultados obtenidos en relación a la supervivencia observada. La figura 93 muestra los valores de la supervivencia observada a los 5 años para los pacientes incluidos en el estudio.

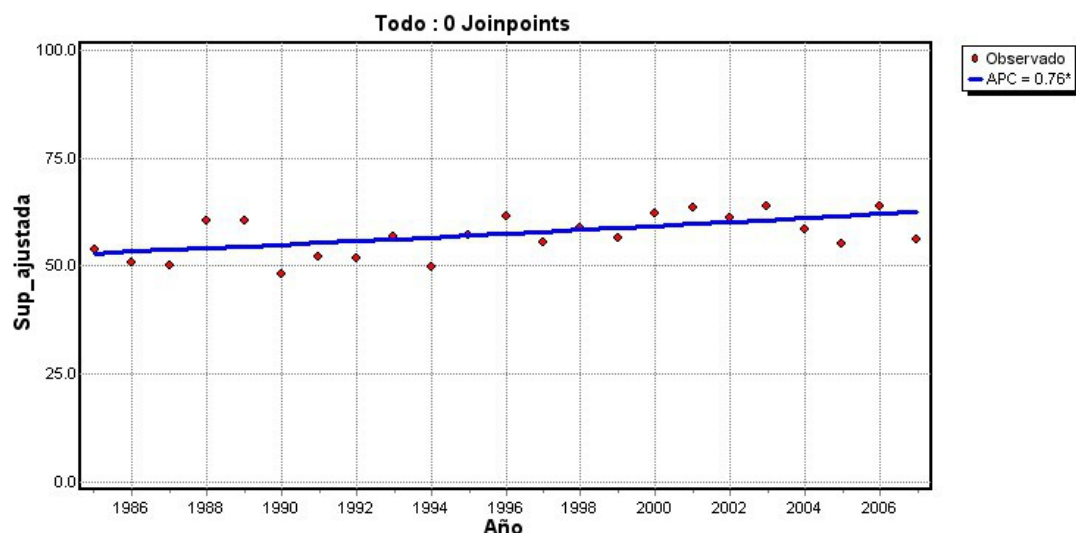


Figura 93: Supervivencia ajustada a 5 años de los pacientes en estudio

Apareció una tendencia significativa hacia la mejoría en las cifras de supervivencia observada a lo largo del periodo analizado, con un APC de 0,759 (IC 95% de 0,248 a 1,272).

Se valoró a continuación si existía alguna relación entre la extensión de la enfermedad y la supervivencia ajustada a lo largo del tiempo (figura 94). Se procedió a analizar la supervivencia ajustada en función del estadio, agrupando por un lado los pacientes con estadios iniciales (estadios I-II) y por el otro los pacientes con estadios avanzados (estadios III-IV).

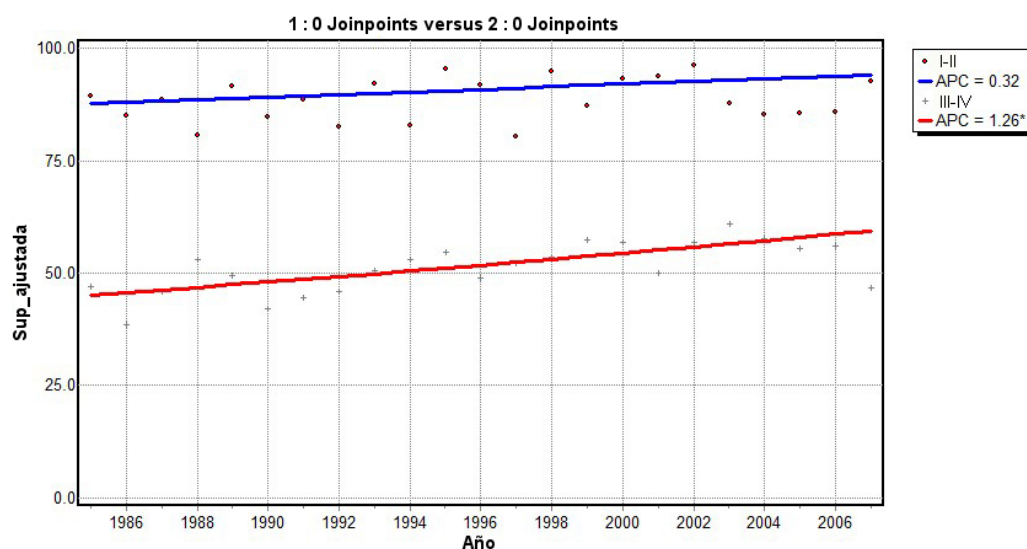
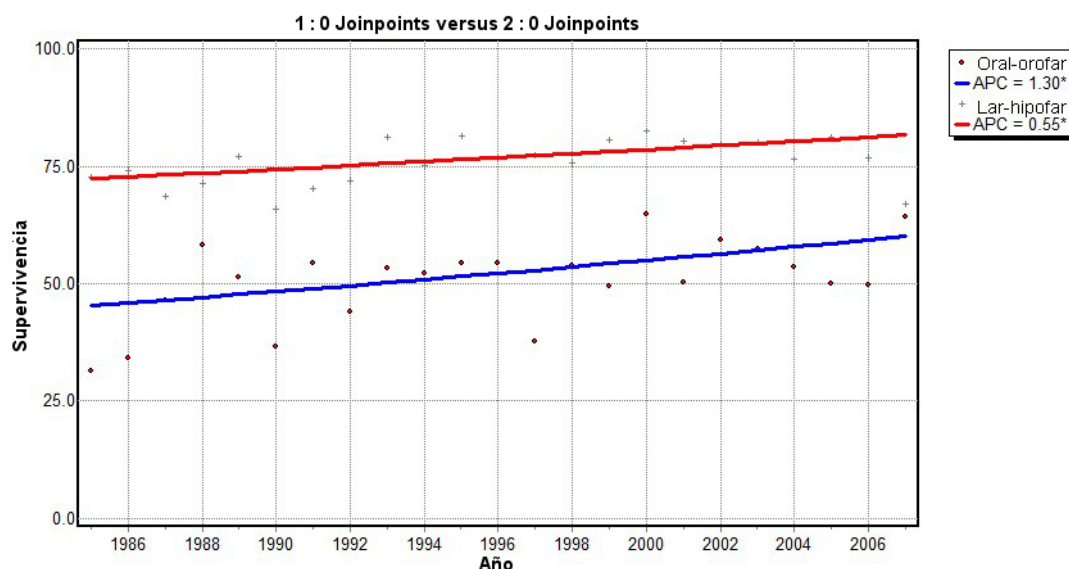


Figura 94: Supervivencia ajustada por estadio tumoral de los pacientes estudiados

El grupo de pacientes con tumores en estadios iniciales (I-II) apareció una tendencia no significativa a la mejora en la supervivencia, con una APC de 0.320 (IC 95% de -0,027 a 0,667). El grupo de pacientes con tumores avanzados (estadios III-IV) sí que contó con un incremento significativo de las supervivencias a lo largo del periodo de estudio, con una APC de 1.259 (IC 95% de 0,724 a 1,797). El test de comparación evidenció la existencia de una ausencia significativa de paralelismo entre ambas tendencias ( $p=0,0146$ ).

En la figura 95 se analizó de forma comparativa las tendencias en supervivencia en función de la localización del tumor primario, agrupando por un lado los pacientes con tumores localizados en cavidad oral y orofaringe ( $n=1.118$ ), y en el otro los pacientes con tumores localizados en la laringe y la hipofaringe ( $n=2.282$ ).

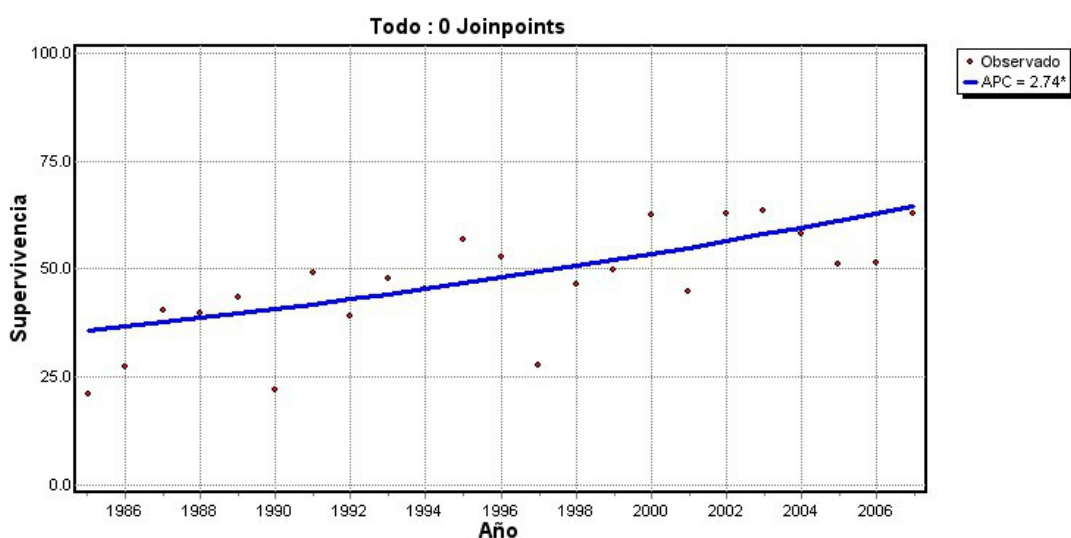


**Figura 95:** Supervivencia por localización del tumor primario de los pacientes en estudio

Pudo apreciarse una tendencia significativa al incremento en la supervivencia para los dos grupos de pacientes, si bien la mejora para los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral y orofaringe, con una APC de 1,295 (IC 95% de 0,281 a 2,320) fue superior a la obtenida para los pacientes con tumores localizados en la laringe-hipofaringe, con una APC de 0,553 (IC 95%

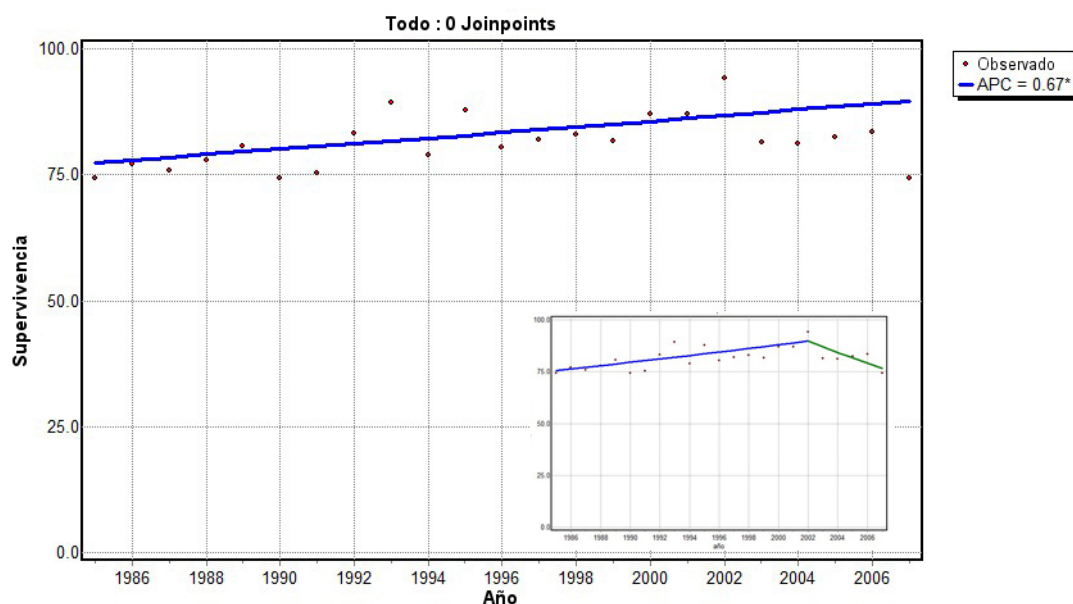
de 0,209 a 0,899). El análisis de comparaciones no encontró diferencias entre las tendencias en función de la localización primaria del tumor ( $p=0,156$ ).

Se analizó de forma aislada la supervivencia de los pacientes con carcinomas de orofaringe ( $n=680$ ). Pudo apreciarse una tendencia significativa hacia el incremento en la supervivencia, con un valor de APC de 2,737 (IC 95% de 1,346 a 4,147). La figura 96 muestra los valores correspondientes a la supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes con carcinomas localizados en la orofaringe.



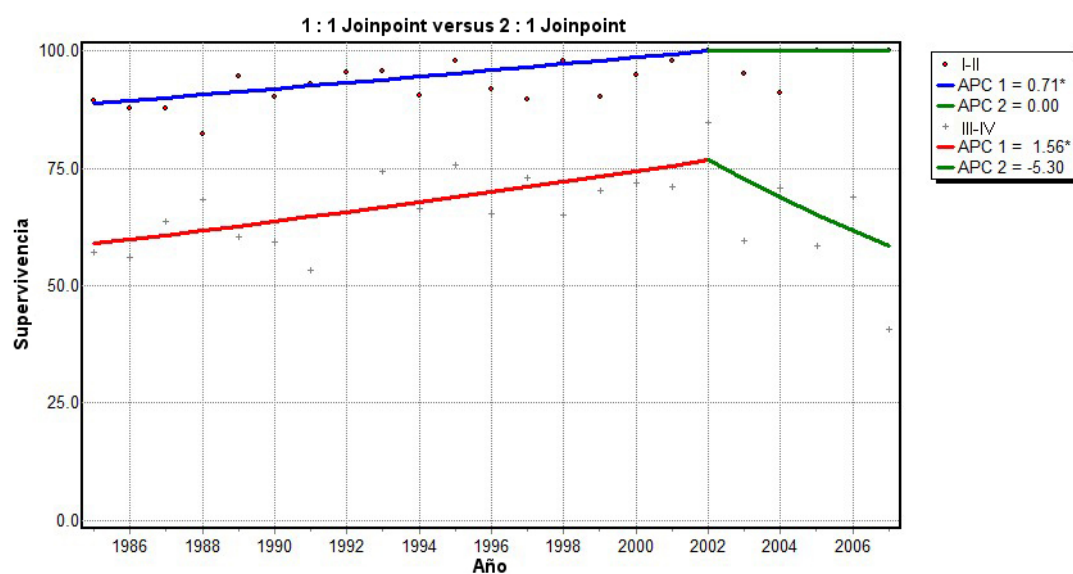
**Figura 96:** Supervivencia ajustada a 5 años de los pacientes con carcinoma localizado en la orofaringe

Al analizar la supervivencia correspondiente exclusivamente a los pacientes con carcinomas de la laringe ( $n=1.940$ ), pudo verificarse una tendencia significativa al incremento de la supervivencia, con APC de 0,669 (IC 95% de 0,234 a 1,106). El estudio estadístico no encontró puntos de inflexión significativos, aunque pudo apreciarse una tendencia hacia la disminución en la supervivencia a partir del año 2002, tal como muestra la figura del recuadro inferior de la figura 97.



**Figura 97:** Supervivencia ajustada a 5 años de los pacientes con carcinoma localizado en la laringe y curva de ajuste (gráfica interior)

Al analizar la supervivencia para los pacientes con carcinomas de la laringe en función de que se tratase de pacientes con tumores con estadios iniciales (estadios I-II,  $n=1.112$ ) o avanzados (estadios III-IV,  $n=828$ ), el mejor modelo fue el que incluyó un punto de inflexión para cada uno de los grupos de estadios analizados (figura 98).

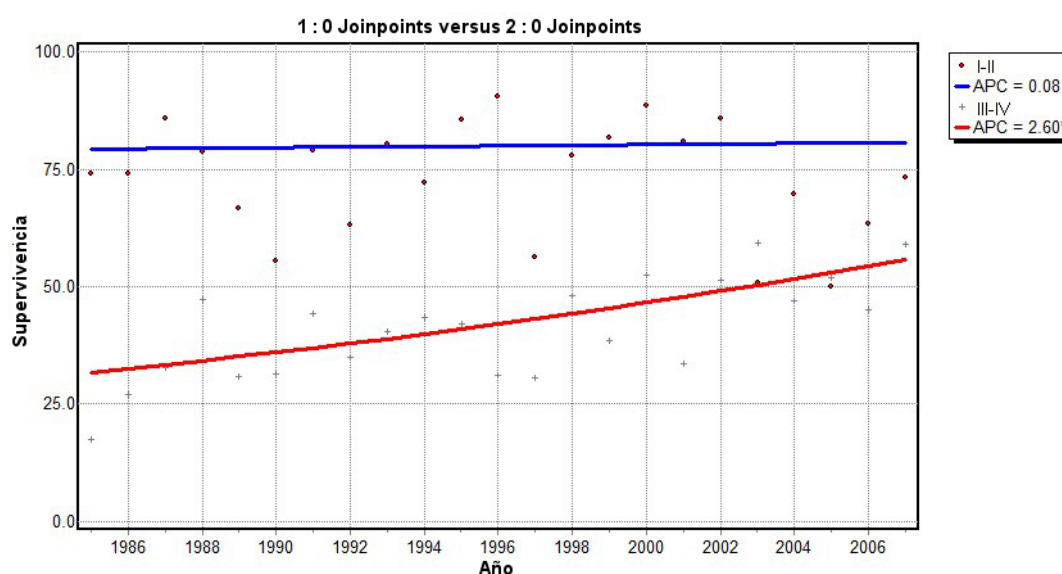


**Figura 98:** Curvas de ajuste para la supervivencia de los pacientes con carcinoma de laringe por estadio tumoral



En el caso de los pacientes con estadios iniciales se produjo una tendencia significativa a la mejora en la supervivencia ajustada con un valor de APC de 0,71 hasta alcanzar un máximo hacia el año 2002. Para los pacientes con tumores avanzados, la supervivencia ajustada contó con una tendencia significativa a la mejora entre los años 1985-2002 (APC 1,561, IC 95% de 0,653 a 2,478), y a partir de entonces una tendencia descendente que no alcanzó la significación estadística, con APC de -5,303 (IC 95% -13,244 a 3,365), situándose las perspectivas de supervivencia al final del periodo de estudio a un nivel equivalente al periodo inicial. No aparecieron diferencias significativas en el paralelismo de las tendencias en función del estadiaje ( $p=0,131$ ).

Para el grupo de pacientes con tumores localizados en la cavidad oral-orofaríngea, se procedió igualmente a evaluar la supervivencia en función del estadiaje tumoral (figura 99).

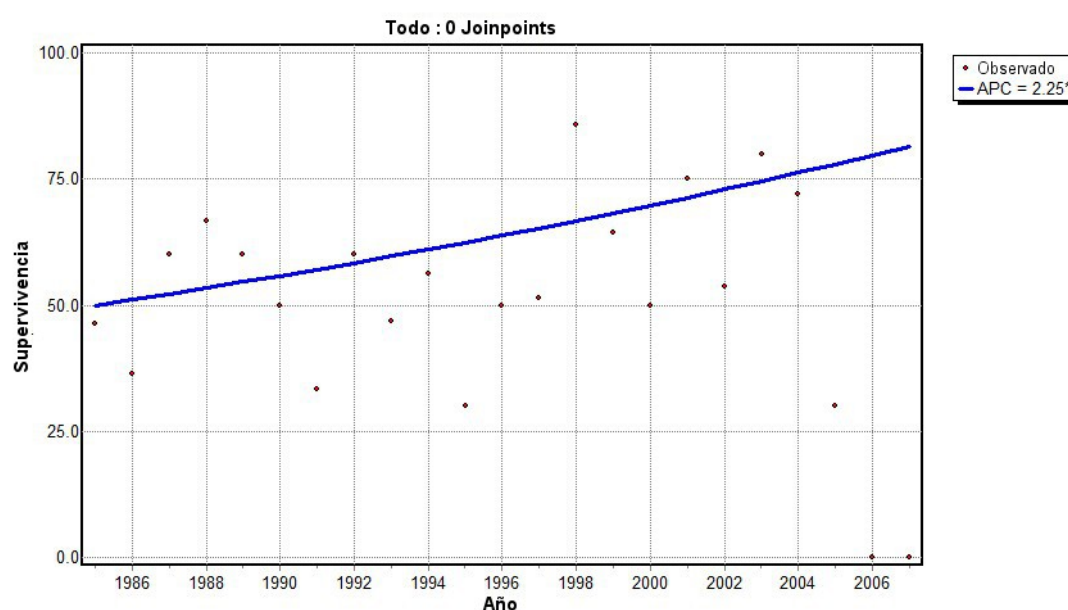


**Figura 99:** Supervivencia de los pacientes con tumores en la cavidad oral-orofaríngea según estadio tumoral

En este caso, puede apreciarse como la tendencia en la supervivencia para los pacientes con tumores con estadios iniciales se mantuvo constante a lo largo del periodo de estudio, con una notable dispersión en los valores individuales correspondientes a cada año, posiblemente fruto del número limitado de

pacientes con estas características tratados en nuestro centro (n= 321). Por el contrario, se pudo observar como la supervivencia para los pacientes con tumores avanzados (n=797) experimentó un incremento constante y significativo, con unos valores de APC de 2,604(IC 95% de 1,364 a 3,859), lo que supuso aumentar prácticamente un 25% en los valores absolutos de supervivencia entre ambos extremos del periodo evaluado. El análisis de la comparación de tendencias mostró una ausencia significativa de paralelismo (p=0,0104).

Finalmente, se procedió a evaluar la supervivencia correspondiente a los pacientes con carcinomas localizados a nivel de la rinofaringe (n= 170). Dado el número limitado de pacientes con tumores con esta localización, no se llevó a cabo un estudio de la supervivencia en función del estadio tumoral(figure 100).



**Figura 100:** supervivencia de los pacientes con carcinoma localizado a nivel de la rinofaringe

El mejor modelo estimado fue el que no incluyó ningún punto de inflexión, contando con una tendencia significativa hacia la mejoría en la supervivencia, con una APC de 2.250 (IC 95% 0.592 a 3.925), mejorándose las cifras de supervivencia entre el 50% correspondiente al 1985 y el 80% en 2007. Cabe destacar de todas formas que se produjo una caída importante en las cifras de

supervivencia durante los últimos años del periodo estudiado, tal como puede apreciarse en la figura. Sin embargo, debido al limitado número de pacientes diagnosticados durante estos últimos años con tumores localizados en la rinofaringe (por ejemplo, durante el año 2006 sólo se diagnosticó un paciente con un tumor en esta localización), esta caída en la supervivencia no contó con capacidad suficiente para modificar la tendencia general.

A modo de resumen, la siguiente tabla muestra los valores de APC correspondientes a la totalidad de la muestra estudiada, así como la de cada una de las principales localizaciones en cabeza y cuello (tabla 41).

<b>Localización</b>	<b>n</b>	<b>APC</b>	<b>IC 95% APC</b>
Total de pacientes	3624	0,693	0,271 a 1,116
Cavidad oral	438	-0,302	-1,501 a 0,912
Orofaringe	680	2,737	1,346 a 4,147
Hipofaringe	342	1,550	-0,741 a 3,894
Laringe	1940	0,669	0,234 a 1,106
<i>Estadio I-II</i>	1112	0,063	-0,030 a 0,156
<i>Estadio III-IV</i>	828	0,916	0,138 a 1,700
Rinofaringe	170	2,250	0,592 a 3,925

**Tabla 41:** Pacientes según valores de APC y localización del tumor



## **VI. DISCUSIÓN**

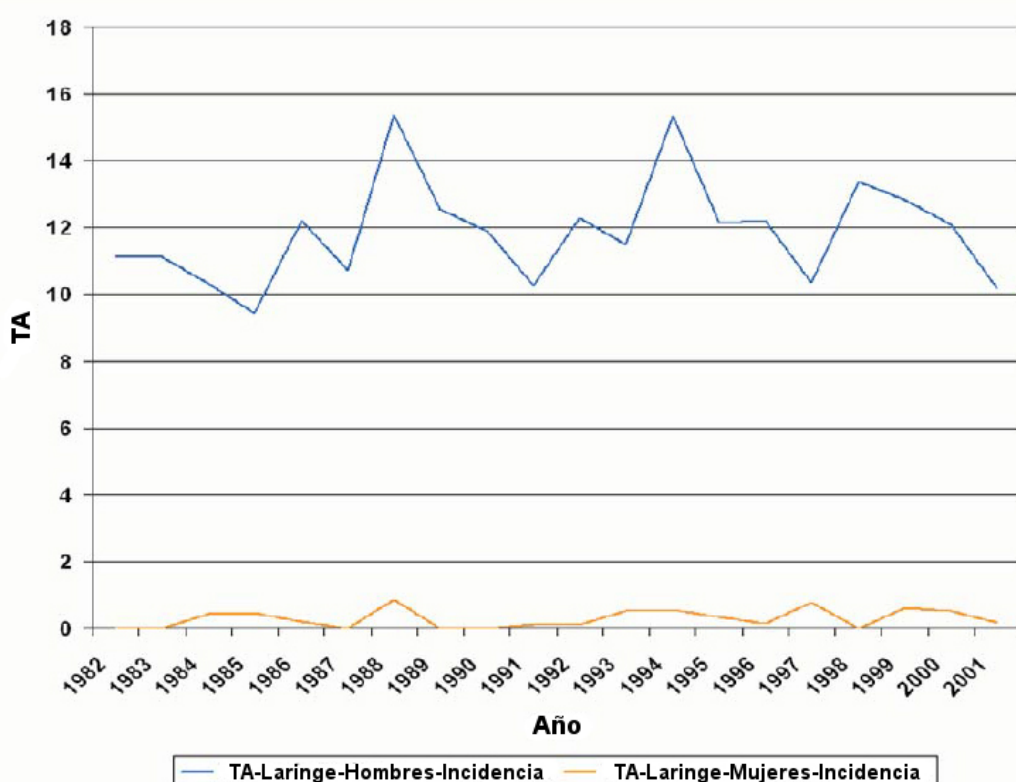


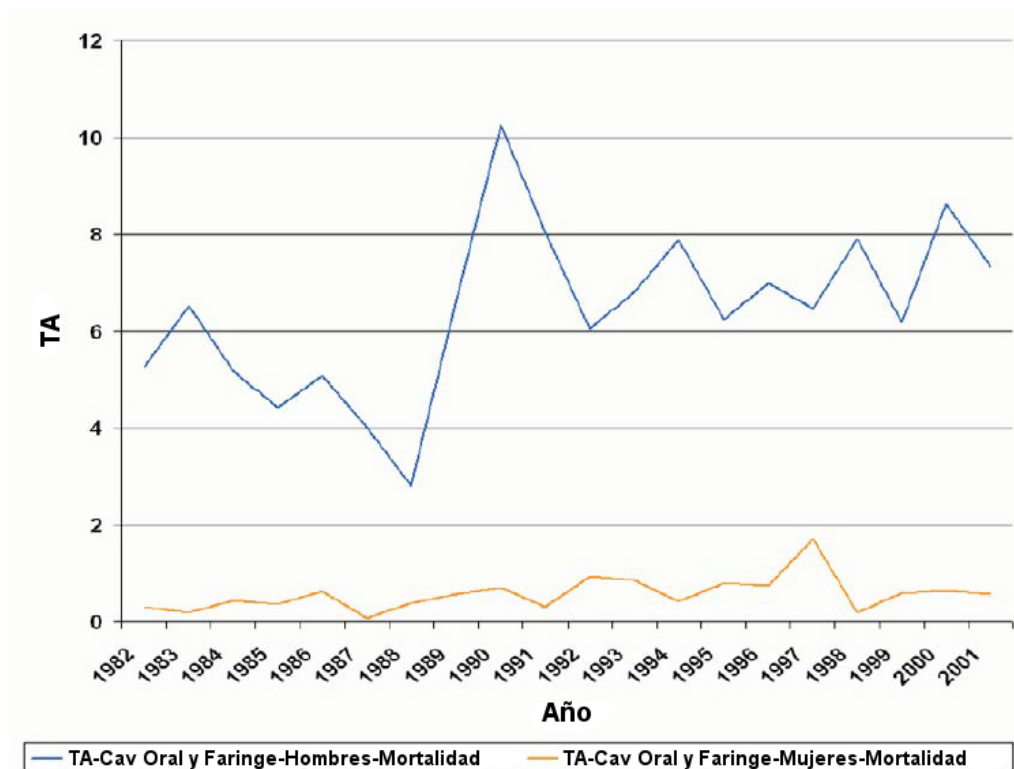
## 1.- Estudio epidemiológico.

Al tratarse de un registro de tumores hospitalario, no poblacional, no es posible obtener información a partir de la evaluación de los resultados obtenidos de nuestra base de datos de la incidencia real de los carcinomas de cabeza y cuello y sus variaciones a lo largo del tiempo.

De los registros de tumores existentes en el estado español, el más cercano geográficamente a nuestro centro es el registro de tumores de Tarragona. El Registro se fundó el 1979, depende de la Fundació Lliga per a la Investigació i Prevenció del Càncer (FUNCA), con la colaboración del Departament de Salut y el Servei Català de la Salut, y dispone de datos poblacionales desde 1980.

Se analizó la evolución en el tiempo de la incidencia de aparición de los tumores en las principales localizaciones en cabeza y cuello incluidos en el registro de Tarragona. Las figura 101 muestra las tasas de incidencia ajustadas para los carcinomas de la laringe y para los carcinomas localizados en la cavidad oral-faringe en función del sexo.





**Figura 101:** Tasas de incidencia de cáncer de laringe y de cáncer de la cavidad oral, ajustadas por sexo

No se apreció ningún tipo de tendencia definida en relación a la incidencia de aparición de este tipo de tumores en la laringe, en tanto que existió una cierta tendencia hacia el incremento en incidencia para los tumores localizados en la cavidad oral y la faringe afectando a ambos sexos.

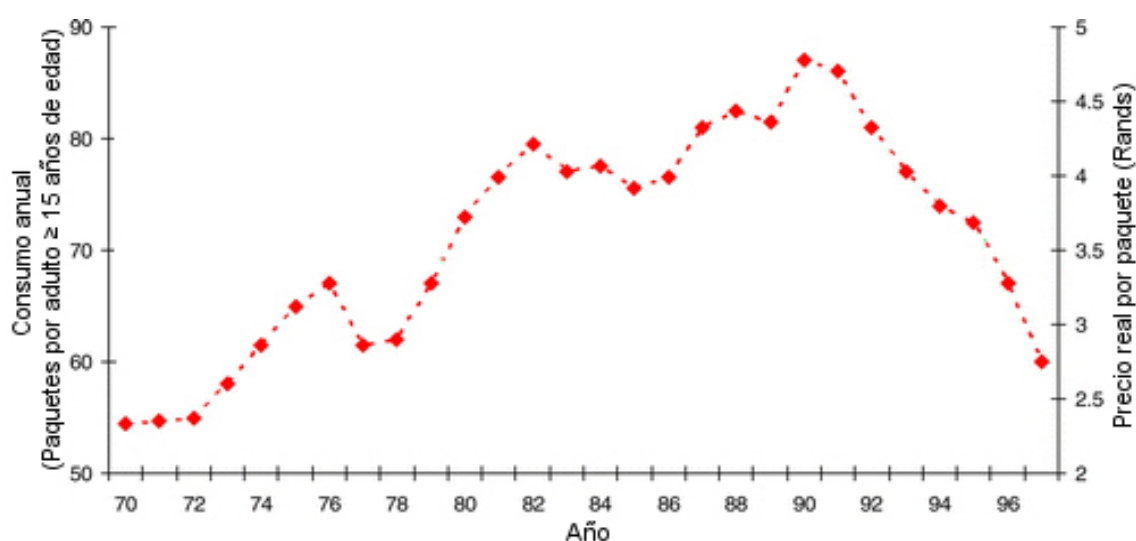
Los datos de incidencia correspondientes al carcinoma de la laringe en el registro de Tarragona contrastan con los obtenidos por Becerra de Souza y cols<sup>33</sup> e Izarzugaza y cols<sup>47</sup> en que se analizaban las tendencias en la incidencia de aparición de los carcinomas de la laringe considerando el conjunto de registros de tumores existentes en el estado español, en el que se mostraba una declinación significativa en la incidencia de aparición de tumores en el sexo masculino a partir del año 1995, en tanto que para el sexo femenino se describía una tendencia hacia un incremento en la incidencia.

Existen evidencias claras que señalan al tabaco y al alcohol como los principales promotores de la aparición de los carcinomas de cabeza y cuello en nuestro entorno. En un estudio caso-control multicéntrico coordinado por la Agency for Research on Cancer desarrollado en 10 países europeos en que se



analizó el riesgo atribuible al uso de tabaco y/o alcohol en los carcinomas de las vías aerodigestivas superiores<sup>48</sup>, la exposición conjunta al tabaco y al alcohol justificarían un 73% de la carga total de carcinomas con esta localización. De acuerdo con los resultados del estudio, un 29% de los tumores se explicarían en base al hábito tabáquico, sólo un 1% en base al consumo aislado de alcohol, en tanto que el 44% serían consecuencia de los consumos conjuntos de tabaco y alcohol. El riesgo atribuible al consumo de tabaco y alcohol sería de un 85% para los carcinomas localizados en la laringe-hipofaringe, superior al correspondiente a los tumores de orofaringe (74%) y cavidad oral (61%).

Considerado el consumo de tabaco en los países occidentales, se produjo un incremento progresivo en el consumo a lo largo de la década de los 70 y 80, alcanzándose unos niveles de consumo máximo, y a partir de la década de los 90 y en base a la implantación de campañas institucionales de limitación del tabaquismo, se ha venido asistiendo a una declinación progresiva en los niveles de consumo<sup>57</sup> (figura 102)



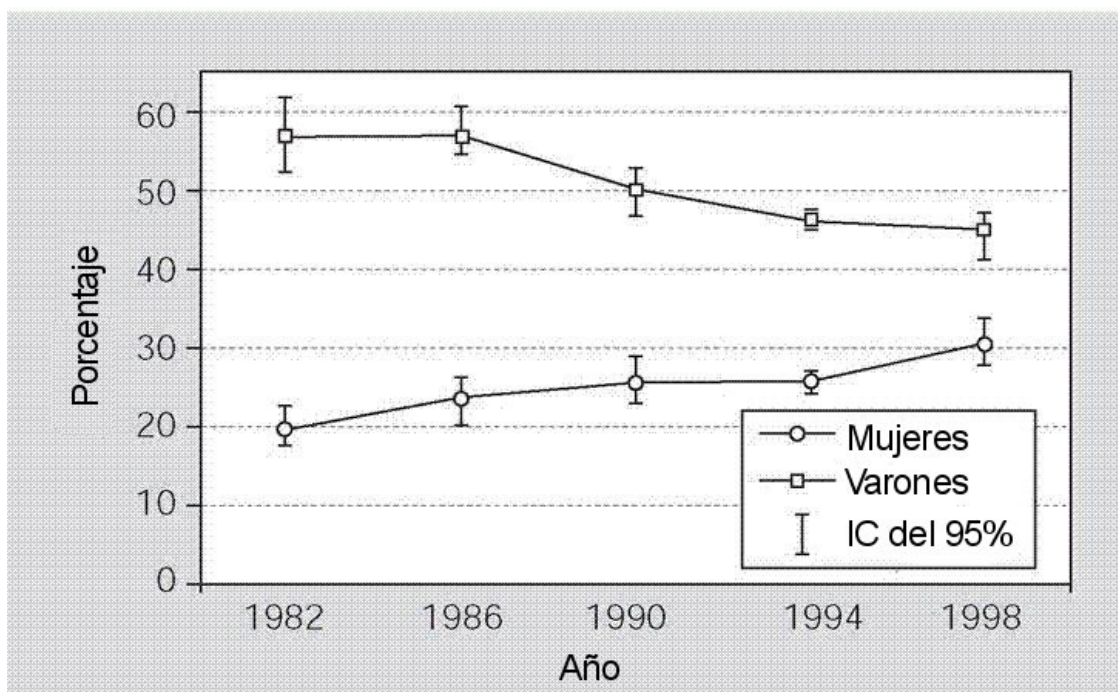
**Figura 102:** Consumo anual de tabaco y precio real por paquete. Años 1070-97

Las modificaciones en la incidencia de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello se encuentran en gran medida relacionadas con los cambios en los patrones de consumo de tabaco y alcohol en la población a lo largo de los últimos años. Así, diferentes series han descrito un incremento en la incidencia

de aparición de estos tumores a lo largo de la década de los 70 y 80<sup>5,6</sup>, con una declinación posterior en el caso de los tumores cuya aparición está más relacionada con el consumo de tabaco como son los carcinomas de la laringe<sup>14,23</sup>.

En el estado español se ha descrito una tendencia a lo largo de las últimas décadas hacia la disminución en el consumo de tabaco por parte de la población masculina, en tanto que se ha venido incrementando en la femenina<sup>36</sup>. Igualmente se ha determinado la existencia de una tendencia hacia la disminución en el consumo de alcohol, si bien en este caso la información corresponde a la totalidad de la población y no queda desglosada por sexos.

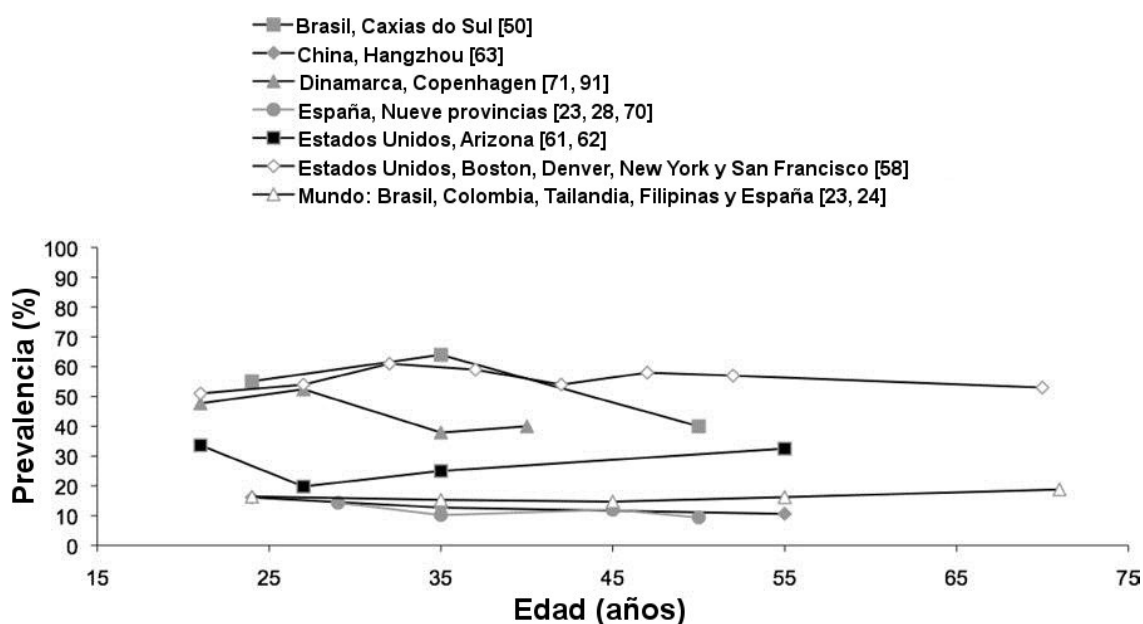
Existen datos que confirman que dichas tendencias pueden observarse igualmente en nuestro entorno inmediato. Un estudio epidemiológico en el que se analizó la prevalencia en el consumo de tabaco en Cataluña entre 1982-1998 mostró unos resultados similares a los obtenidos a nivel estatal<sup>49</sup> (figura 103).



**Figura 103:** Evolución en el porcentaje de consumo de tabaco por género. Cataluña, 1982-1998

Esta divergencia en los consumos de tabaco en función del sexo presente en el estado español es común para el resto de países occidentales, y justifica el hecho de que la disminución en la incidencia de carcinomas de cabeza y cuello en localizaciones más relacionadas con el uso de tabaco aparezca de forma exclusiva en la población masculina, en tanto que la población femenina contaría con una estabilización o una tendencia hacia el incremento en la incidencia de aparición de estos tumores<sup>16,17,26</sup>.

Un factor emergente con capacidad carcinogénica a nivel de cabeza y cuello es la infección por virus HPV. Existen evidencias del papel carcinogénico jugado por determinados serotipos del HPV considerados de alto riesgo, especialmente el HPV-16 y HPV-18, en relación con la aparición de carcinomas localizados preferentemente a nivel de la orofaringe. Se ha descrito una notable variabilidad en cuanto a las cifras de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello HPV+ en función de la localización geográfica de los pacientes sobre los cuales se realiza el estudio<sup>50</sup>. No existen estudios epidemiológicos que hayan analizado de forma específica la prevalencia de infección HPV a nivel de cavidad oral u orofaringe en el estado español. Sí se conoce, sin embargo, que el estado español cuenta con uno de los niveles de prevalencia más bajos de infección por HPV a nivel de cérvix del mundo<sup>51</sup> (figura 104).



**Figura 104:** Prevalencia de aparición de carcinoma de cabeza y cuello asociado a HPV

Existen estudios realizados en diferentes partes del mundo en los que se ha detectado un incremento significativo en la incidencia de aparición a lo largo de los últimos años de carcinomas en las localizaciones asociadas al HPV<sup>17,30</sup>.

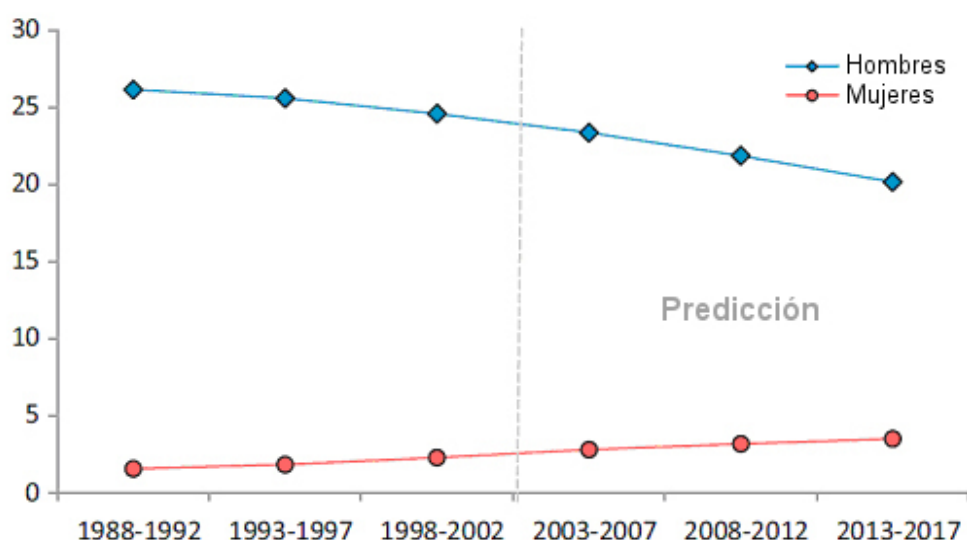
Dado que la infección a nivel de cavidad oral y orofaringe cuenta con una transmisión sexual<sup>52</sup>, y que el origen habitual suele ser la infección a nivel genital femenino, es probable que en nuestro entorno inmediato la prevalencia de carcinomas de orofaringe asociada a virus HPV no sea tan elevada como la existente en otros entornos geográficos en los que la infección genital HPV se encuentra más extendida. Así, en áreas del norte de Europa<sup>53</sup> y en USA<sup>54,55</sup> la presencia de HPV en pacientes con carcinomas de la región amigdalina supera el 80%. En un estudio multicéntrico publicado el año 2003 en el que se evaluó la prevalencia de infección HPV en carcinomas de orofaringe en el que una proporción importante de los pacientes incluidos fueron reclutados en nuestro centro, el porcentaje de tumores HPV + fue tan sólo del 18.3%<sup>56</sup>. De todas formas, dada la modificación en los hábitos sexuales, debe considerarse la posibilidad que en un futuro inmediato se produzca también en nuestro entorno un incremento en la incidencia de aparición de tumores de cabeza y cuello relacionados con el HPV.

Tal como hemos establecido previamente, el tipo de registro utilizado en la realización del presente estudio no nos permite obtener datos relacionados con la incidencia de diagnóstico de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. De todos modos, el análisis de las características epidemiológicas de nuestros pacientes permite obtener una serie de conclusiones que en general son coincidentes con las establecidas a partir de los estudios realizados sobre datos poblacionales.

Un primer elemento a considerar es que se produjo un incremento significativo en el porcentaje de pacientes del sexo femenino a lo largo del periodo de estudio. En ausencia de cambios en los patrones de derivación de los pacientes que acuden a nuestro centro, este hallazgo reflejaría un incremento real en la incidencia de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello a lo largo de los años en la población femenina. El porcentaje de pacientes del sexo femenino en durante el periodo inicial del estudio estaba alrededor del 5%,

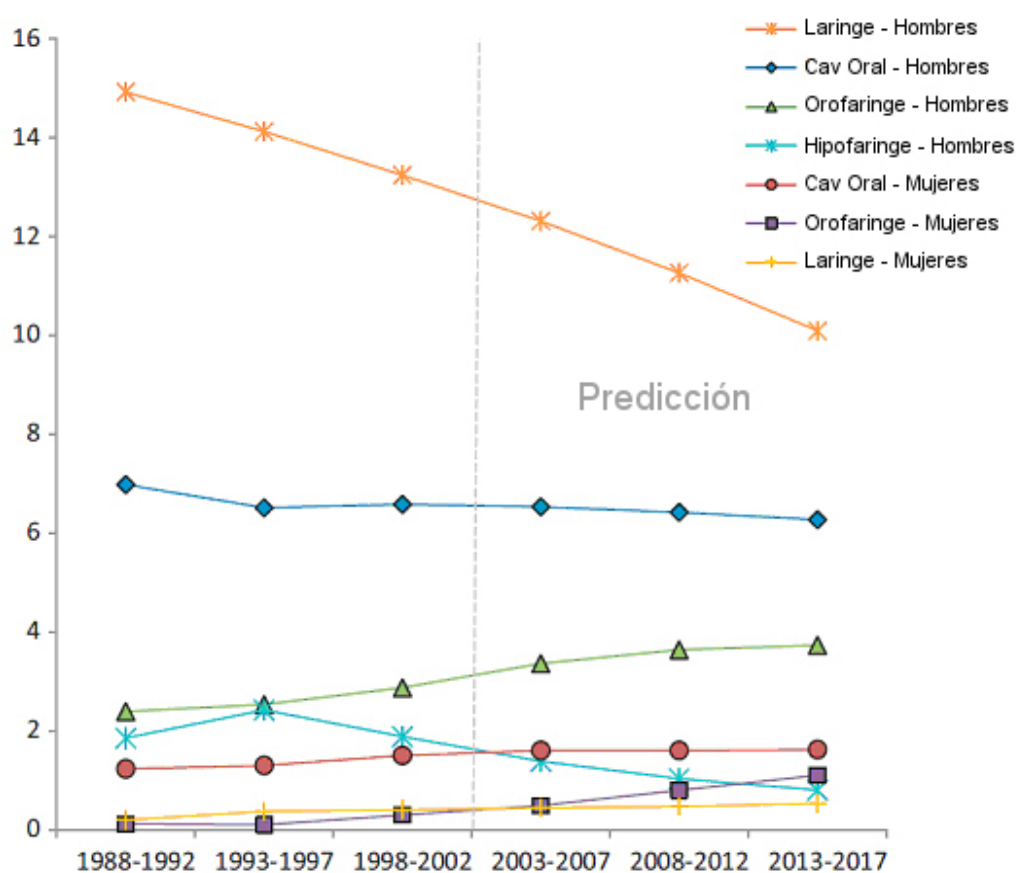
porcentaje que se fue incrementando de forma paulatina hasta alcanzar un 15% correspondientes a la fase final del estudio. Este incremento en el porcentaje de pacientes del sexo femenino es compatible con los hallazgos establecidos en otras series<sup>10,17,18,26</sup>, y es previsible que se mantenga a lo largo de los próximos años.

A partir de los datos contenidos en los registros de tumores del estado español, Bezerra de Sousa y cols<sup>34</sup> llevaron a cabo un ejercicio teórico de predicción de la incidencia de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello a medio plazo, hasta el año 2017. De acuerdo con sus resultados, la incidencia de los carcinomas de cabeza y cuello contaría con una tendencia descendente, con una incidencia ajustada durante el primer periodo de 26,13 casos por 100,000 habitantes/año que pasaría a 24,57 durante el periodo 2013-2017 en la población masculina. En el caso de la población femenina se produciría una tendencia hacia el incremento de aparición de tumores, pasando de incidencia ajustada de 2,3 casos por 100,000 habitantes año durante el primer periodo a una proyección de 3,51 casos durante el periodo 2013-2017. El predominio de los carcinomas de cabeza y cuello en varones respecto a las mujeres pasaría de una relación 9,7:1 observada en el periodo 1988-2002 a una relación 5,6:1 durante el periodo 2013-2017 (figura 105).



**Figura 105:** Predicción de incidencia de carcinoma de cabeza y cuello por género

Para la población masculina se encontró una tendencia a la disminución en la incidencia de aparición de los carcinomas localizados en la laringe y la hipofaringe, una estabilidad en cuanto al diagnóstico de los tumores localizados en la cavidad oral, y una tendencia al incremento en la aparición de los carcinomas de orofaringe. Para el sexo femenino, la predicción sugiere un incremento en la incidencia para la totalidad de las localizaciones: cavidad oral, orofaringe y laringe (dada su escasa incidencia no fue posible llevar a cabo cálculos de proyección para los carcinomas de hipofaringe) (figura 106).



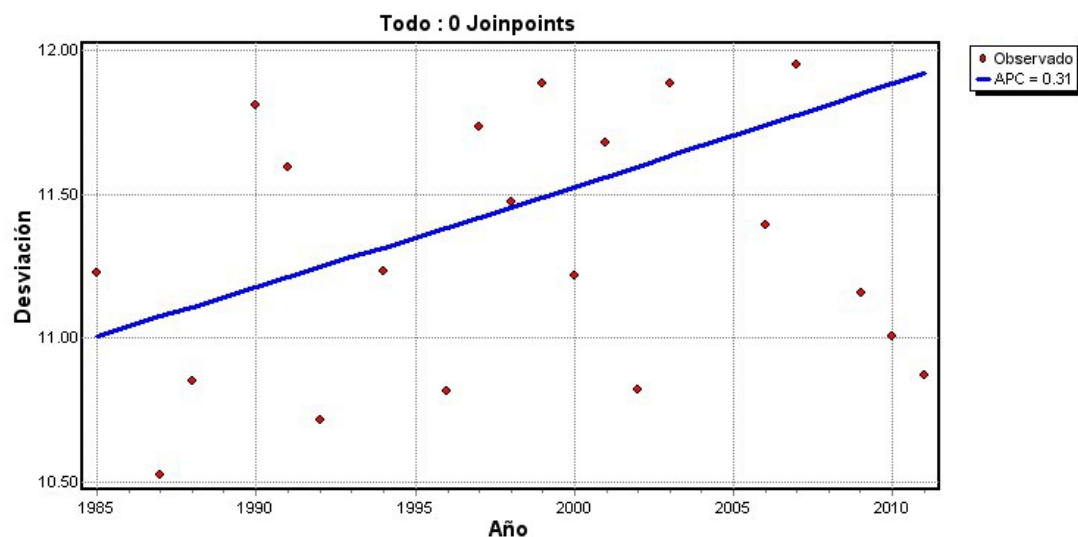
**Figura 106:** Predicción de incidencia de carcinoma de cabeza y cuello por localización y género

Al analizar el consumo de tóxicos en nuestra muestra de pacientes, el patrón observado reflejó en gran parte los datos relacionados con el uso de tabaco y alcohol existentes a nivel poblacional<sup>36</sup>. Pudo observarse una disminución en el porcentaje de pacientes en los cuales los niveles de consumo de tabaco y/o alcohol eran elevados, con una tendencia significativa hacia la disminución en la cifra de pacientes que reconocían consumos severos (APC de -0.52%), pasando el porcentaje de pacientes con estos niveles elevados de consumo del 82% durante el periodo inicial al 72% durante la fase final del estudio. Manteniendo un paralelismo con los datos obtenidos de la población<sup>36,49</sup>, esta disminución en el uso de tóxicos no fue uniforme en función del género de los pacientes. Así, para los pacientes varones se produjo un decremento significativo aunque moderado en el porcentaje de pacientes con antecedente de uso severo de tabaco y/o alcohol (APC de -0.50%). Para las pacientes de sexo femenino el porcentaje en el antecedente de uso consumo severo de tóxicos se incrementó de forma muy notable, con un cambio en el porcentaje anual del 12%, pasando de unas cifras de porcentaje de consumo severo del 5% en los años iniciales del estudio a porcentajes del 75% en las fases finales, equivalentes a las obtenidas para el grupo de pacientes del sexo masculino.

En relación a la edad, existen datos dispares en la literatura. Algunos autores señalan el incremento paulatino en la edad de los pacientes afectos de carcinomas de cabeza y cuello, justificándolo en base al incremento de edad correspondiente a la población general<sup>16</sup>, en tanto que para determinadas localizaciones como los tumores de orofaringe se ha descrito una disminución en la edad promedio de los pacientes, que se ha asociado con la aparición de casos de tumor relacionados con la infección HPV, que epidemiológicamente afectarían a pacientes más jóvenes<sup>17</sup>.

De acuerdo con nuestros resultados, existió una tendencia significativa hacia el incremento de la edad de diagnóstico de los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, con una cifra de APC del 0.255, correspondiéndose con un incremento final de prácticamente 4 años en la edad promedio de los pacientes entre los periodos extremos del estudio. De acuerdo con estos resultados la edad media de los pacientes se incrementa, y este hallazgo puede ser consecuencia del incremento en la incidencia de aparición de tumores a medida que aumenta la edad en el contexto del envejecimiento progresivo

existente de la población de nuestro entorno. Por otro lado, el análisis de los datos nos permite observar la existencia de un incremento en la desviación estándar de las edades en función del año de diagnóstico, tal como muestra la figura 107.



**Figura 107:** Evolución de la desviación estándar de la edad de los pacientes según año del diagnóstico

Una parte del incremento en la desviación estándar es debida a la disminución en la cifra de pacientes incidentes. Pero además, sería consecuencia de un aumento en el rango de distribución de los datos de edad. A lo largo del periodo de estudio se produjo un incremento de los pacientes más jóvenes y de los pacientes con edad muy avanzada, ampliándose en consecuencia el valor de la desviación estándar, tal como aparecía en el estudio de Sikora y cols<sup>16</sup>.

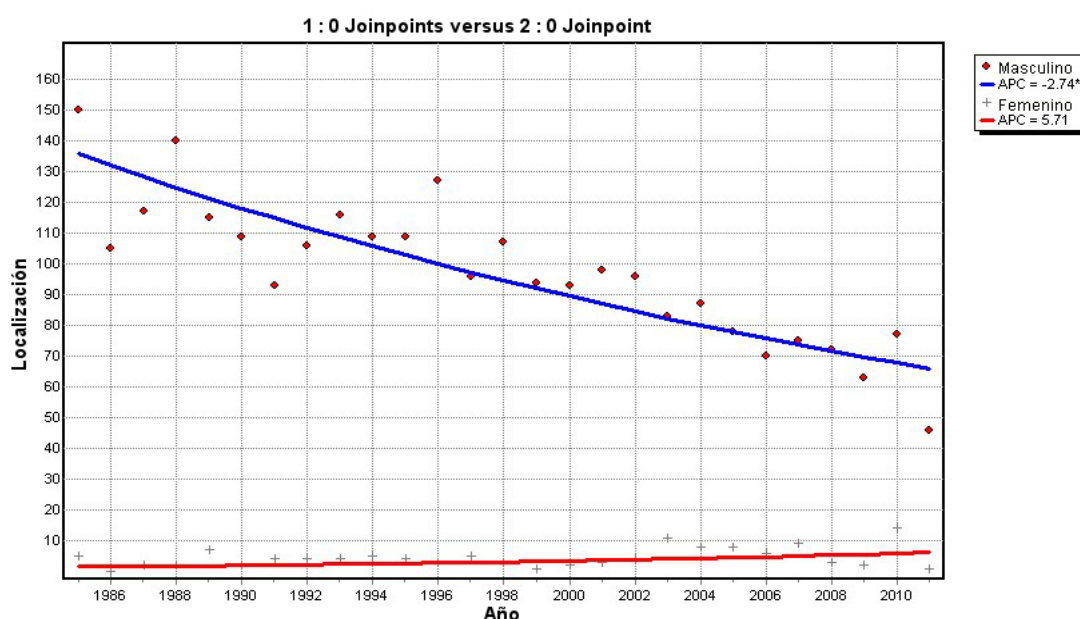
Al analizar de forma específica a los pacientes con tumores localizados en la orofaringe, no se observaron modificaciones respecto al patrón ya descrito de incremento en la edad de diagnóstico de la enfermedad.

También se encontraron modificaciones en el patrón de distribución de la localización de los tumores primarios, con una disminución paulatina en la proporción de pacientes con tumores localizados a nivel de la laringe-hipofaringe, pero sin que la tendencia existente alcanzase la significación estadística. Si bien volvemos a repetir que el tipo de datos de nuestro registro no cuenta con la capacidad de obtener información en relación a cambios en la



incidencia, esta disminución en la proporción de pacientes con tumores de localización laríngea sería una consecuencia indirecta de la tendencia general apreciada en gran cantidad de estudios epidemiológicos en relación a la disminución en el número de casos incidentes de carcinomas de laringe<sup>14,16,23,26,33</sup>.

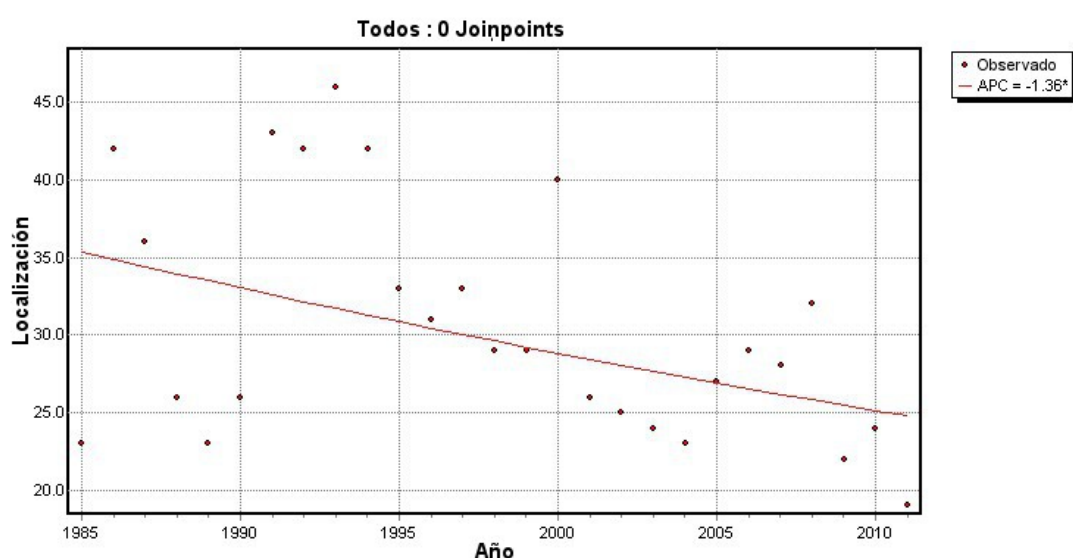
La figura 108 muestra los casos incidentes de carcinomas localizados en la laringe-hipofaringe en nuestro centro a lo largo del tiempo.



**Figura 108:** Casos incidentes de carcinoma localizado en la laringe-hipofaringe por género

Repitiendo de nuevo que se trata sólo de un ejercicio teórico, dado que las características de nuestro registro no permiten obtener conclusiones válidas en relación a datos de incidencia al no tratarse de un registro poblacional, podemos observar como el patrón de incidencia real en nuestro centro ha mostrado a lo largo de los últimos años una declinación significativa en el número de nuevos diagnósticos de carcinomas localizados en laringe-hipofaringe en el sexo masculino (APC de -2.739, IC 95% de -3.382 a -2.093), junto a un incremento en el número de pacientes del sexo femenino con tumores de dicha localización, si bien en este caso las tendencias no alcanzaron la significación estadística (APC de 5.713, IC 95% de -0.900 a 12.768).

A diferencia de lo que sucede con los tumores localizados en la laringe, diferentes autores han encontrado un incremento significativo en la incidencia de aparición de tumores de localización orofaríngea, dato que se ha relacionado con la propagación de la infección a nivel de la orofaringe y cavidad oral por serotipos de HPV del elevado potencial carcinogénico<sup>17,23,26,30,32</sup>. De acuerdo con nuestros resultados, se produjo un incremento en la proporción de pacientes con carcinomas de orofaringe, lo que a priori podría parecer compatible con la tendencia ya descrita en estudios epidemiológicos poblacionales. Sin embargo, y teniendo en cuenta las limitaciones en la validez de los datos obtenidos del análisis de las incidencias reales a la que hicimos mención anteriormente, al analizar el número de casos de orofaringe incidentes en nuestro centro pudimos apreciar que en realidad se produjo una tendencia hacia la disminución en el número de nuevos pacientes con carcinomas de orofaringe diagnosticados a lo largo del periodo de estudio (APC de  $-1.360$ , IC 95% de  $-2.458$  a  $-0.249$ ), tal como muestra la figura 109.



**Figura 109:** Número de pacientes con carcinomas incidentes de orofaringe diagnosticados

La tendencia decreciente observada en estas cifras de incidencia de nuevos pacientes diagnosticados con carcinomas de orofaringe fue inferior a la correspondiente a otras localizaciones en cabeza y cuello como la de los tumores localizados en la laringe-hipofaringe, lo que justifica el hallazgo de un incremento en la proporción de pacientes con tumores de orofaringe

diagnosticados en nuestro centro. En consecuencia, el análisis de nuestros resultados no nos permite verificar la existencia de un incremento real en la incidencia de carcinomas de orofaringe tal como han establecido otros estudios poblacionales.

En relación a las categorías de extensión del tumor en el momento del diagnóstico, de acuerdo con nuestros resultados pudo observarse una tendencia significativa hacia la disminución en la categoría de extensión local del tumor (APC de  $-0.63$ ) junto a una tendencia contraria de pendiente similar hacia el incremento en la categoría de afectación regional, considerando los pacientes N0 versus N+ (APC de  $0.74$ ). La consecuencia en relación al estadiaje tumoral fue que ambas tendencias de categoría de extensión local y regional se compensaron, de manera que el estadiaje de los pacientes (tumores con estadios iniciales I-II versus tumores con estadios avanzados III-IV) permaneció prácticamente estable a lo largo del periodo de estudio.

No existen causas claras que determinen las tendencias en las categorías de extensión local y regional de la enfermedad. Por una parte, la disminución de la categoría de extensión local podría ser resultado de la consecución de diagnósticos más precoces de la enfermedad asociados un modelo sanitario que permite un acceso universal y prácticamente gratuito a la atención médica. Tanto esta facilitación paulatina al acceso a la atención sanitaria que se ha venido produciendo en nuestro entorno a lo largo de las últimas décadas, como la mejora en el conocimiento de los síntomas que deben hacer sospechar de la presencia de un tumor de cabeza y cuello por parte de los facultativos de asistencia primaria podrían estar en la base de la tendencia hacia el diagnóstico de los tumores en fases localmente menos avanzadas.

Por otro lado, la clasificación TNM ha venido experimentando modificaciones a lo largo del periodo de recogida de datos, lo que podría justificar igualmente una parte de la tendencia hacia el decremento en la categoría de extensión local de la enfermedad.

A diferencia de la tendencia al diagnóstico de tumores con categorías más iniciales en la extensión local de la enfermedad, la tendencia a nivel regional fue hacia el incremento en la categoría. El incremento de la proporción de pacientes con enfermedad regional en el momento del diagnóstico podría tener diferentes justificaciones. Por un lado, a lo largo del periodo de estudio se han venido mejorando tanto la calidad como la universalización de las técnicas de estudio por imagen de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, lo que sin duda puede tener impacto en la correcta estadificación de los pacientes<sup>58</sup>. Por otro lado, se ha incrementado el porcentaje de pacientes con tumores con localizaciones especialmente propensas a la afectación regional, como los carcinomas de orofaringe, lo que también podría justificar una parte del incremento en la proporción de pacientes N+ de nuestro registro.

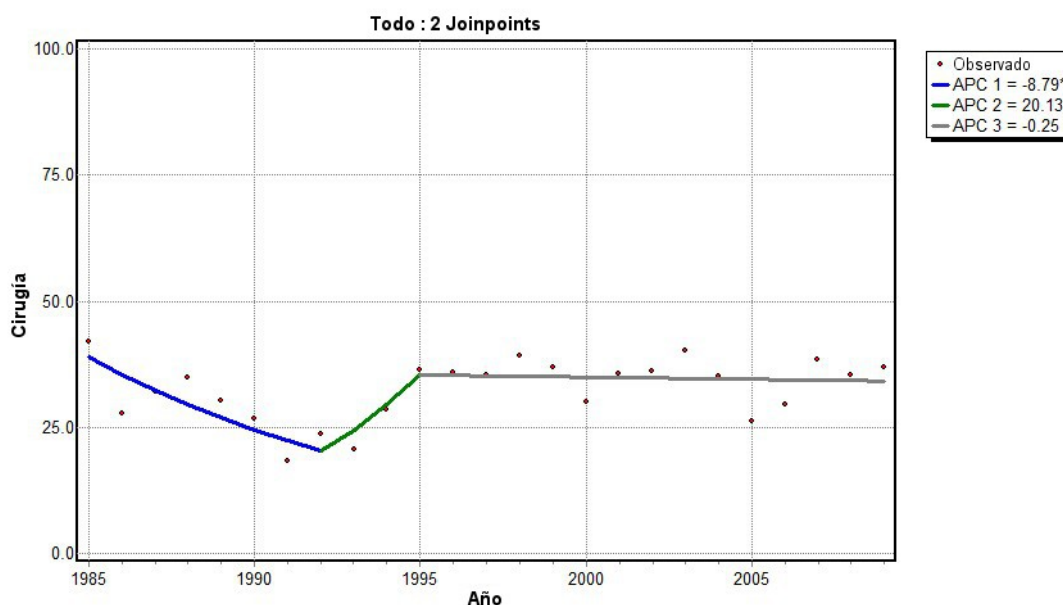
No son muchos los autores que han analizado la existencia de modificaciones en las categorías de extensión de los tumores de cabeza y cuello a lo largo del tiempo. Hoffman y cols<sup>22</sup> no encontraron diferencias significativas en los patrones de estadiaje a lo largo del tiempo en pacientes con carcinomas de la laringe incluidos en la base de datos NCDNB entre 1985-2001.

## 2.- Estudio terapéutico.

El siguiente aspecto analizado fue la existencia de modificaciones en los tipos de tratamiento aplicados a nuestra cohorte de pacientes a lo largo del periodo de estudio.

Un primer aspecto evaluado fue el porcentaje de pacientes que no fueron considerados candidatos a un tratamiento con intención radical, que se mantuvo prácticamente estable a lo largo de la totalidad del periodo analizado. La principal consecuencia de este hallazgo es que la existencia de cambios en el porcentaje de pacientes tratados con intención radical no sería un argumento que justificase modificaciones en los patrones de supervivencia de los pacientes con carcinomas de cabeza y tiempo en función del año de tratamiento.

El siguiente aspecto estudiado ofreció unos resultados de análisis más complejo. Al analizar los tipos de tratamiento con intención radical utilizados a lo largo del periodo de estudio, una primera aproximación consistió en evaluar el porcentaje de pacientes que recibieron un tratamiento quirúrgico, ya fuese como cirugía aislada o asociada a algún tipo de tratamiento adyuvante. La siguiente figura muestra el porcentaje de pacientes tratados con cirugía a lo largo del periodo de estudio (figura 110).

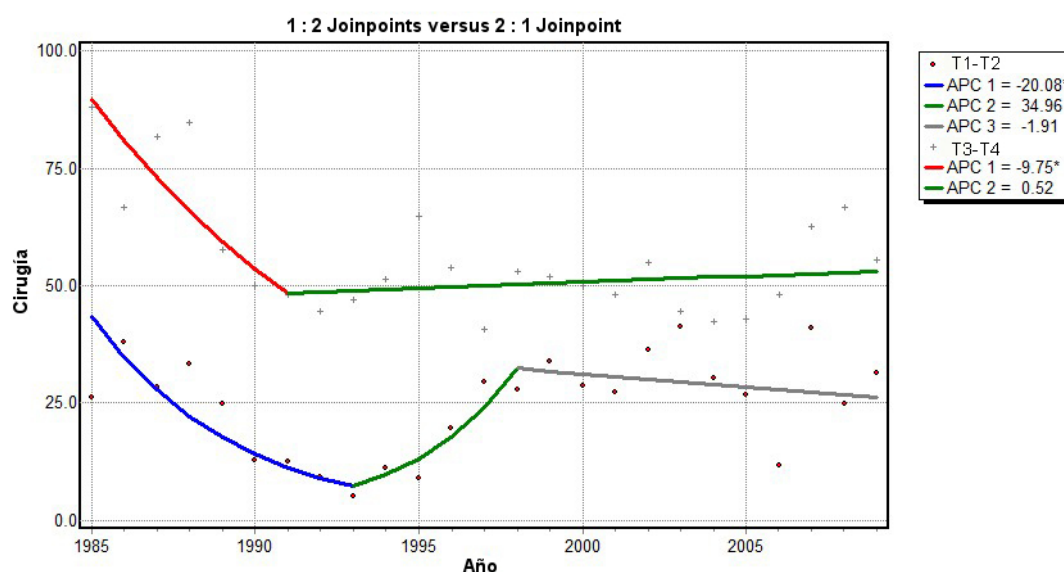


**Figura 110:** Porcentaje de pacientes tratados con cirugía a lo largo del periodo de estudio

El mejor ajuste ofreció un resultado complejo, con una tendencia negativa hacia el uso de la cirugía en el periodo 1985-1992, pasando de unos porcentajes de tratamiento quirúrgico del 35% hasta el 20%, con un incremento notable en un corto periodo de tiempo, entre 1992-1995, en que se recuperó el porcentaje de pacientes que recibieron un tratamiento quirúrgico hasta alcanzar del nuevo cifras alrededor del 35%, permaneciendo desde ese momento el porcentaje de tratamiento quirúrgico prácticamente estable.

Al realizar el análisis de las tendencias de tratamiento en función de la localización del tumor primario, pudo observarse como la morfología de las curvas de tendencia no eran diferentes entre el manejo de los pacientes con tumores localizados en cavidad oral-orofaringe respecto a los de laringe-hipofaringe. La localización del tumor primario no fue un elemento que condicionó los cambios en la filosofía de tratamiento a lo largo del periodo de estudio, si bien existió una tendencia global hacia un ligero incremento en el uso de cirugía para los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral-orofaringe (APC de 0.78), así como una tendencia ligeramente descendente para los pacientes de localización laríngea-hipofaríngea (APC de  $-0.50$ ), en ambos casos sin que se alcanzase la significación estadística.

Se procedió a continuación a analizar los tratamientos a nivel local realizados en pacientes con tumores de la laringe, dado que se trataba de la localización que contaba con un mayor número de pacientes. Al considerar el tipo de tratamiento en función de la categoría de extensión local de la enfermedad, pudimos observar como la morfología de las tendencias difería en función de la extensión del tumor (figura 111)

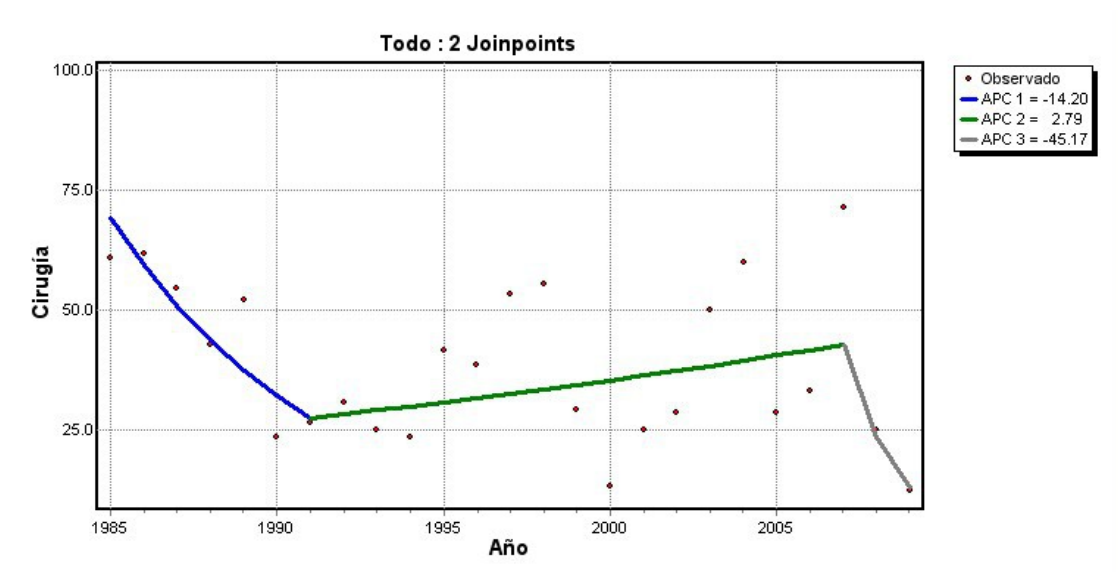


**Figura 111:** Porcentaje de pacientes con tumores de la laringe según extensión local

Para los tumores laríngeos iniciales (T1-T2) se produjo una marcada declinación en el uso de cirugía entre los años 1985-1991, permaneciendo el porcentaje de pacientes tratados de forma quirúrgica prácticamente estable alrededor del 50% desde entonces.

En el contexto del incremento en el uso de tratamiento quirúrgico de los pacientes con un T1 de glotis, que pasó de unas cifras del 10% en el periodo 1985-1995 al 30% a partir del año 2000, los cambios en la tendencia en el uso de cirugía para los pacientes con tumores laríngeos iniciales son difíciles de interpretar. En un intento de justificar la existencia de estas tendencias, se exploró el tipo de tratamiento realizado a nivel local sobre los pacientes con carcinomas de supraglotis con tumores iniciales T1-2. La figura 112 muestra el

porcentaje de pacientes con carcinomas de supraglotis con tumores iniciales (T1-T2) tratados con cirugía.



**Figura 112:** Porcentaje de pacientes con carcinoma de supraglotis con tumores iniciales tratados con cirugía

El análisis de los resultados mostró una caída en el porcentaje de pacientes con tumores iniciales de supraglotis T1-T2 tratados de forma quirúrgica entre los años 1985-1991 (APC de  $-14.202$ , IC 95% de  $-29.183$  a  $3.948$ ), con una posterior estabilización en el porcentaje de tratamientos con cirugía alrededor del 30%. Esto supone la sustitución de tratamientos quirúrgicos, mayoritariamente laringectomías supraglóticas, por radioterapia en el manejo de este grupo de pacientes. No existen cambios en los protocolos institucionales de tratamiento de los carcinomas de supraglotis de nuestro centro que justifiquen estas modificaciones en el tipo de tratamiento utilizado en los pacientes con tumores iniciales T1-T2.

La interpretación de estos resultados debe realizarse de todas formas en el contexto de una disminución notable en la incidencia de tratamiento de este tipo de tumores en nuestro centro. La incidencia real de tumores iniciales T1-T2 de supraglotis ha pasado de más de 20 pacientes al año durante los periodos iniciales del estudio a cifras por debajo de 10 pacientes durante los últimos años.

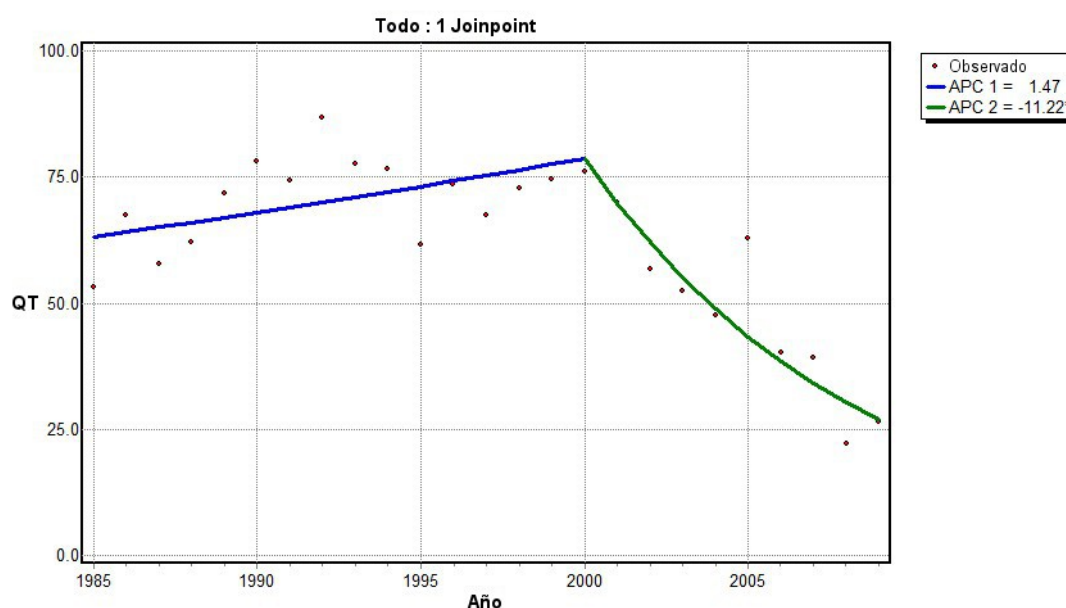


Por el contrario, las modificaciones en el tratamiento de los pacientes con tumores glóticos T1 sí que son consecuencia en gran medida de una modificación en el protocolo institucional de tratamiento. A partir de la evaluación de los resultados obtenidos en nuestro centro con un tratamiento con radioterapia en este grupo de pacientes<sup>59</sup>, y la evidencia existente del control local conseguido con la resección endoscópica con láser CO<sub>2</sub>, se introdujo una modificación en el protocolo de tratamiento de los T1 de glotis. El protocolo institucional desde el año 1985 incluía como tratamiento preferente de este tipo de tumores el uso de radioterapia, en tanto que a partir de 1995 se incluyó como opción terapéutica la realización de cirugía endoscópica láser para este grupo de pacientes.

En relación con el tratamiento de los pacientes con tumores localmente avanzados, los cambios en las tendencias de tratamiento se encuentran relacionados con los protocolos institucionales vigentes en nuestro centro a lo largo del periodo de estudio. Desde 1985 y hasta 1992 se realizó en nuestro centro un estudio evaluando la eficacia de un tratamiento con quimioterapia de inducción en el contexto de un protocolo de preservación de órgano para los pacientes con tumores avanzados de la laringe<sup>60</sup>. Con posterioridad a la realización de dicho estudio, se ha venido modificando dicho protocolo y las condiciones de los pacientes candidatos a ser incluidos en intentos de tratamiento conservador, de manera que desde finales de los años 90 el porcentaje de pacientes con tumores de laringe localmente avanzados que han sido considerados candidatos a cirugía se ha estabilizado alrededor del 30%.

Un aspecto final que se analizó fue el uso de tratamientos con quimioterapia de inducción a lo largo del periodo de estudio. En nuestro centro, un porcentaje importante de los pacientes con tumores de cabeza y cuello con estadios avanzados han venido iniciando su secuencia terapéutica con un tratamiento con quimioterapia. Una mayoría de estos tratamientos de inducción consistieron en en la administración de tres ciclos de cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> y una infusión continua de 120 h de 5-fluoruracilo a dosis de 5,000 mg/m<sup>2</sup>. Al analizar la utilización de este tipo de tratamiento en el manejo de los pacientes con tumores avanzados pudo observarse un cambio significativo en su uso a

partir del año 2000, con una tendencia significativa hacia la disminución en la utilización de la quimioterapia de inducción con APC de  $-11.22$ , tal como muestra la figura 113, que muestra el porcentaje de pacientes con tumores avanzados (estadios III-IV) que iniciaron su secuencia terapéutica con quimioterapia de inducción.



**Figura 113:** Porcentaje de pacientes con tumores avanzados que iniciaron secuencia terapéutica con quimioterapia de inducción

La causa fundamental que justifica este reside en la introducción paulatina a partir del año 2000 de la quimioradioterapia concomitante como el tratamiento con intención radical en el manejo de este tipo de pacientes.

Desde la publicación en el año 2000 por Pignon y cols<sup>61</sup> de los resultados de un metaanálisis en el que se evaluaba la eficacia del tratamiento con quimioterapia en sus diferentes tipos de administración, apareció una corriente a nivel mundial de favorecer el tratamiento con quimioradioterapia frente a la administración de la quimioterapia en régimen de inducción o como tratamiento adyuvante. En nuestro centro ha seguido vigente en gran medida el uso de la quimioterapia de inducción como tratamiento inicial de los pacientes con tumores avanzados resecables, especialmente en los de localización laríngea, dentro de esquemas de preservación de órgano, si bien se ha venido

incrementando el uso de los tratamiento con quimiorradioterapia especialmente en los pacientes con tumores avanzados de la oro-nasofaringe y en aquellos casos considerados como irresecables.

De los datos existentes en la literatura debe destacarse el incremento en el uso de los tratamientos con quimiorradioterapia a expensas del tratamiento exclusivo con radioterapia para los pacientes con carcinomas de la orofaringe<sup>19</sup>, así como la tendencia a la disminución en el uso de tratamientos quirúrgicos junto con un incremento en la utilización de tratamiento con quimiorradioterapia en los pacientes con carcinomas de la laringe<sup>22</sup>.

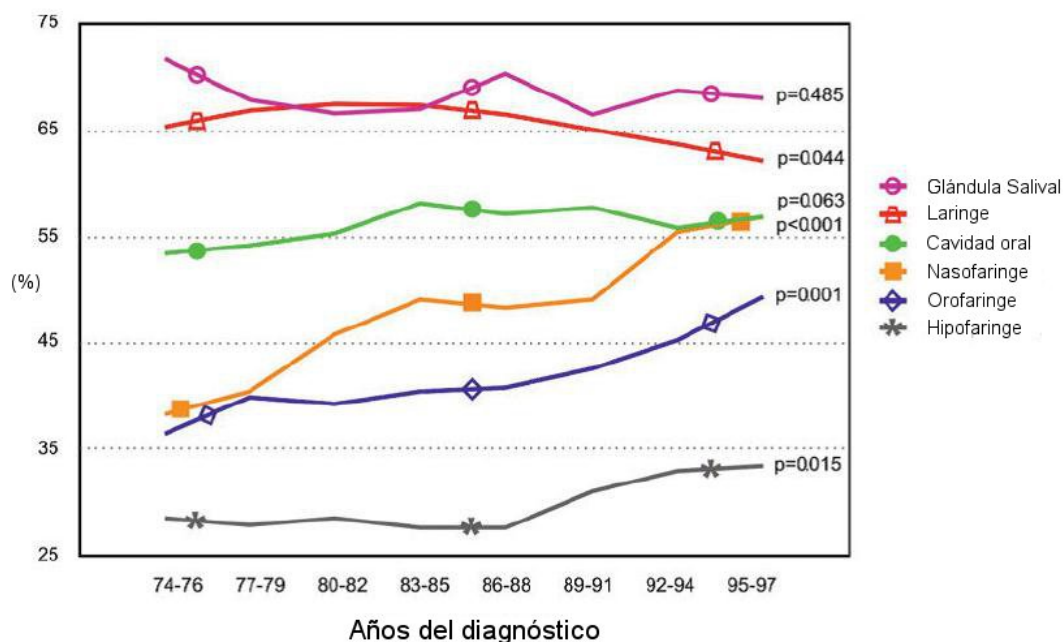
### 3.- Estudio de supervivencia.

Un último aspecto a analizar hace referencia a la existencia de cambios en la supervivencia a lo largo del tiempo de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello.

Existen evidencias obtenidas en diferentes estudios de acuerdo con las cuales a lo largo de las últimas décadas ha venido aumentando la supervivencia correspondiente a los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello<sup>42,12,15</sup>

Sin embargo, los beneficios en la supervivencia parecen no ser uniformes de acuerdo con las diferentes localizaciones. Así, las localizaciones que aparentemente se han beneficiado de forma más notable en el incremento en la supervivencia han sido la cavidad oral<sup>5,25,27,29</sup> y faringe<sup>5,14,25,27,28,29,31</sup> en tanto que los pacientes con carcinomas de la laringe no contaron con dicho beneficio<sup>5,25</sup> o incluso empeoraron en las cifras de supervivencia<sup>14,22,27</sup>.

Es destacable el resultado obtenido por Jemal y cols<sup>21</sup> de datos obtenidos del programa SEER, según el cual de un total de 24 modelos de oncológicos evaluados entre 1974-1999, los carcinomas de la laringe son los únicos en los que produjo una disminución en la supervivencia, dato confirmado con posterioridad con datos incluidos en el NCDB por Hoffman y cols<sup>22</sup>. Igualmente, en un estudio desarrollado con datos SEER, Carvalho y cols<sup>14</sup> evaluaron la supervivencia de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello en función de la localización del tumor, encontrando que la laringe fue la única localización en la que se había producido una disminución en la supervivencia, en tanto que ésta mejoró de forma significativa para los pacientes con tumores localizados en la faringe (figura 114).



**Figura 114:** Supervivencia de los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello según localización tumoral

En un comentario editorial, Kerry D. Olsen<sup>62</sup> argumenta que uno de los motivos que justificaría la disminución en la supervivencia de los pacientes con carcinomas de la laringe evidenciada en el estudio realizado por Hoffman y cols<sup>22</sup> sería la generalización en el uso de tratamientos no quirúrgicos en el manejo de los pacientes con tumores avanzados de la laringe. En una respuesta a dicho comentario editorial, Gregory T. Wolf<sup>63</sup> y Arlene A. Forastiere<sup>64</sup> argumentan que la disminución en la supervivencia presente en el estudio de Hoffman y cols<sup>22</sup> hace referencia a un periodo de tiempo previo a la generalización de los protocolos de preservación basados en los tratamientos con quimioterapia de inducción o quimiorradioterapia concomitante. Además, el deterioro apareció de forma preferente en los pacientes con carcinomas de supraglotis, y dentro de este grupo de pacientes en aquellos con tumores iniciales, pacientes que en principio no suelen ser incluidos en estos protocolos de preservación. Finalmente, según estos autores, existen otros cambios en los tipos de tratamiento utilizados en los pacientes con carcinomas de la laringe, como es el uso de cirugía endoscópica láser para pacientes con tumores supraglóticos o con tumores localmente avanzados que podría igualmente justificar una declinación en la supervivencia y que no han sido convenientemente explorados.

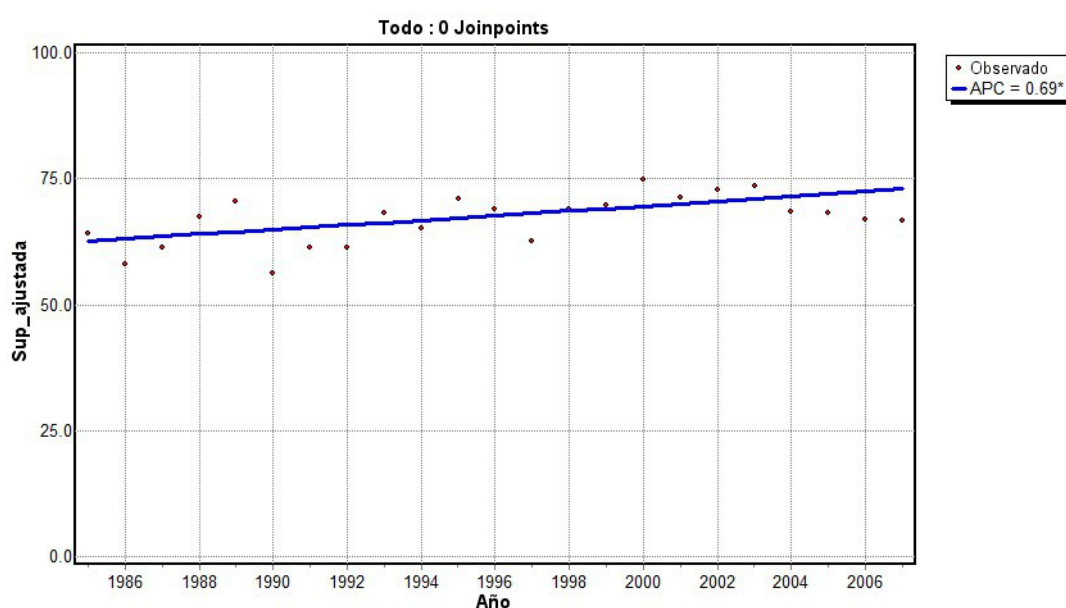
El aumento en la supervivencia obtenida en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello puede atender a múltiples razones, incluyendo una mejora en las técnicas diagnósticas y de imagen, la sofisticación de las técnicas de reconstrucción que permite la realización de abordajes quirúrgicos más agresivos con unos resultados funcionales satisfactorios, la aparición de nuevos fármacos como los taxanos o los inhibidores del EGFR, o la aparición de nuevas tecnologías y nuevos protocolos de tratamiento en radioterapia.

Además, un elemento que podría favorecer el incremento en la supervivencia es la aparición de un nuevo modelo tumoral en cabeza y cuello basado en la capacidad carcinogénica del HPV. Existen evidencias que señalan que los carcinomas de orofaringe asociados a infección por el HPV cuentan con una mayor probabilidad de respuesta a tratamiento con radioterapia, así como con una mejor supervivencia<sup>37,38</sup>.

Este hecho podría justificar la mejora notable en la supervivencia conseguida por los carcinomas de orofaringe en relación al resto de tumores de cabeza y cuello en áreas geográficas en las cuales la incidencia de tumores de orofaringe relacionados con el HPV es elevada<sup>28</sup>.

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio, existió una mejoría significativa a lo largo del tiempo en el control de la enfermedad para el conjunto de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, pasando de unos porcentajes de control de la enfermedad a los 5 años con el tratamiento inicial del 52% durante los años iniciales del estudio a valores del 61% en los años finales, con una tendencia hacia la mejora en el porcentaje de control de la enfermedad que se mantuvo constante a lo largo del periodo estudiado, con un valor de APC de 0,72. Los pacientes que más se beneficiaron de esta mejoría en el control de la enfermedad fueron los pacientes con tumores avanzados (estadios III-IV), con una tendencia significativa a la mejora en el porcentaje de control de la enfermedad (APC de 1.,9), en tanto que para los pacientes con tumores con estadios iniciales (estadios I-II) la tendencia a la mejoría no alcanzó la significación estadística (APC de 0,32).

Esta mejora en el control de la enfermedad tuvo su reflejo en la supervivencia ajustada. Se produjo una ganancia de un 10% en las cifras de supervivencia ajustada entre los periodos extremos del estudio, pasando del 63% conseguido en los pacientes diagnosticados el año 1985 al 73% para aquellos pacientes diagnosticados y tratados el año 2007. Los valores de supervivencia ajustada a los 5 años en función del año de diagnóstico de la enfermedad muestran una tendencia significativa hacia el incremento, con un valor de APC de 0,69 (figura 115).

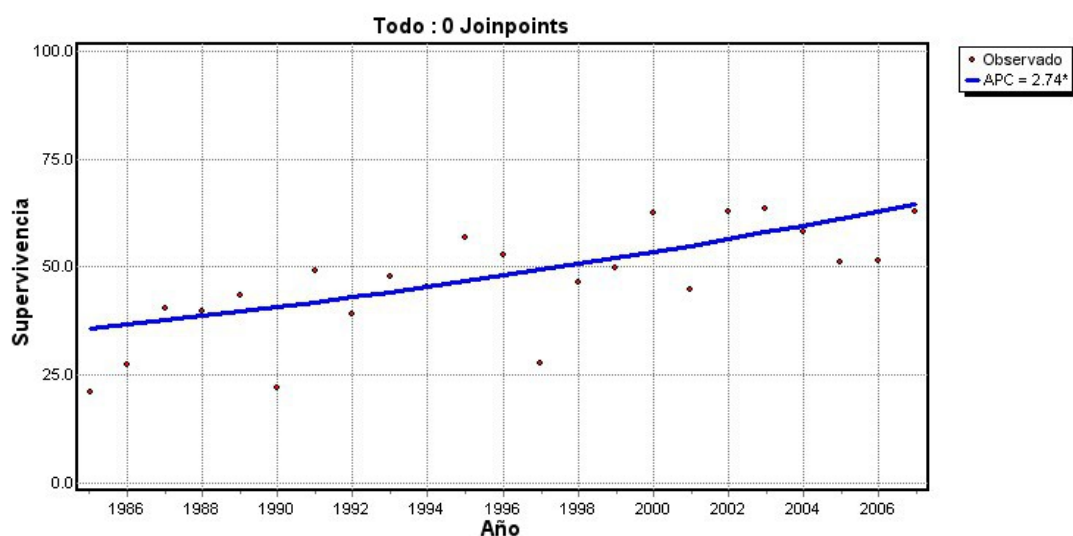


**Figura 115:** Supervivencia ajustada según año del diagnóstico de la enfermedad

Al analizar los valores de supervivencia en función de la localización del tumor primario, pudimos apreciar que la mejoría en la supervivencia se produjo para todas las localizaciones, si bien la ganancia en supervivencia para los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral-orofaríngea (APC de 1.30) fue superior que la experimentada en por los pacientes con tumores de laringe-hipofaríngea (APC de 0.55). En el caso de los pacientes con tumores de cavidad oral-orofaríngea, aquellos que se beneficiaron de las mejoras en la supervivencia fueron los pacientes con tumores más avanzados (AP de 2.60).

Al analizar de forma específica la supervivencia correspondiente a los pacientes con carcinomas de orofaríngea, pudo comprobarse como fueron el

grupo en el que la pendiente de mejora en la tendencia en la supervivencia actuarial consiguió un resultado más elevado, con una cifra de APC de 2,74, con unas proyecciones de supervivencia que pasaron del 30% durante los años iniciales del estudio a más del 60% correspondiente al periodo final, doblando en consecuencia la posibilidad de supervivencia (figura 116).



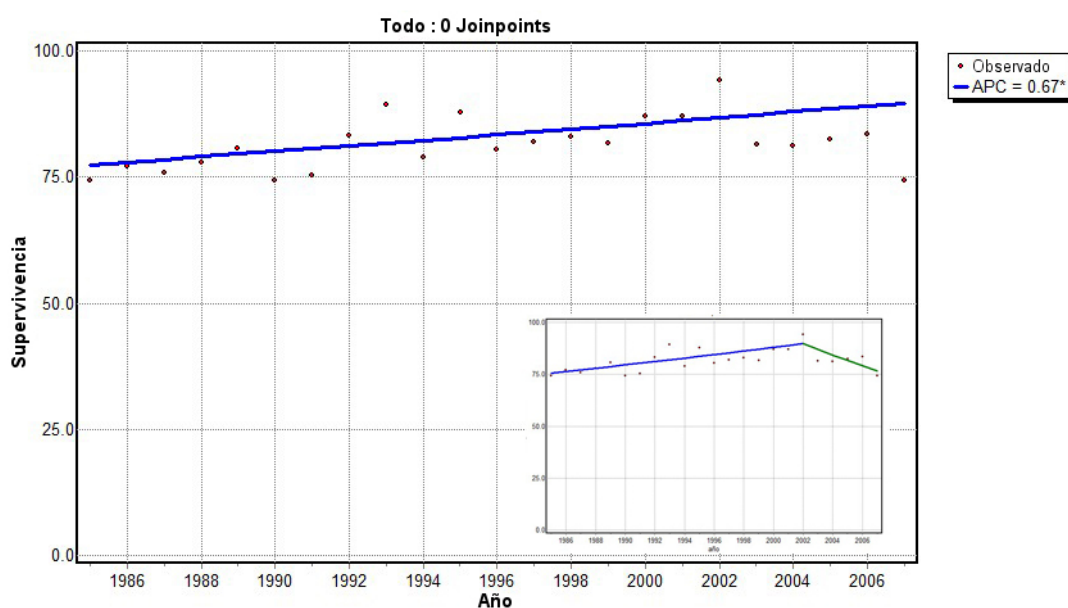
**Figura 116:** Supervivencia ajustada según año del diagnóstico de la enfermedad en pacientes con carcinoma de orofaringe

Igualmente, los pacientes con tumores localizados en la rinofaringe contaron con una mejora notable en sus posibilidades de supervivencia, pasando de unas cifras de supervivencia ajustada del 50% en los periodos iniciales a una proyección por encima del 75% en el periodo final.

Los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral fueron los únicos para los que se describió una tendencia hacia la disminución en la supervivencia. De todas formas, esta tendencia no apareció como significativa. Dado el número limitado de pacientes con esta localización tratados en nuestro centro y la heterogeneidad que representan las diferentes sublocalizaciones en este grupo de pacientes, consideramos que no contamos con datos suficientes como para extraer conclusiones de nuestros datos.



A diferencia de lo que sucedía en el resto de series de la literatura, nuestros resultados mostraron un beneficio en la supervivencia ajustada a lo largo del tiempo para los pacientes con tumores localizados en la laringe, tal como muestra la figura 117, correspondiente a las cifras de supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes con carcinomas de la laringe.



**Figura 117:** Supervivencia ajustada según año del diagnóstico de la enfermedad en pacientes con carcinoma de laringe

El estudio no mostró ningún punto de inflexión que marcara un cambio significativo de tendencia en relación a la supervivencia ajustada, si bien pudimos observar la aparición de una declinación en los valores de supervivencia a lo largo de los últimos 5 años del estudio. Al analizar la supervivencia en función de la extensión de la enfermedad pudo observarse como esta declinación en el periodo final del estudio apareció como consecuencia de una disminución en la supervivencia de los pacientes con tumores más avanzados (estadios III-IV). Queda pendientes en un futuro verificar si se consolida esta tendencia al peor pronóstico para los pacientes con tumores más avanzados, o se produce una corrección de dicha tendencia.



## **VII. CONCLUSIONES**

1.- A lo largo del periodo de estudio pudimos apreciar cambios en las características epidemiológicas, terapéuticas y de supervivencia de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

2.- Se produjo una tendencia significativa hacia el incremento en la edad y hacia la proporción de pacientes del sexo femenino a lo largo del periodo de estudio. En relación al consumo de tóxicos, se produjo una disminución discreta en su consumo para los pacientes del sexo masculino, en tanto que apareció una marcada tendencia hacia un incremento en el consumo para las del sexo femenino.

3.- Apareció una tendencia significativa hacia la disminución en la proporción de pacientes diagnosticados con tumores localmente avanzados (T3-T4), en tanto que la proporción de pacientes con afectación ganglionar (N+) se incrementó de forma significativa. No se produjeron cambios en el estadiaje TNM de la enfermedad a lo largo del periodo de estudio.

4.- A lo largo del periodo de estudio se apreciaron cambios significativos en el tipo de tratamiento realizado en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. Apareció un primer periodo entre los años 1985-1992 en que apareció una tendencia hacia la disminución en la proporción de pacientes tratados de forma quirúrgica, con un segundo periodo entre los años 1992-1995 en que aumentó dicha proporción. Desde entonces, el porcentaje de pacientes tratados con cirugía se ha venido manteniéndose estable alrededor del 35-40%.

5.- Para los pacientes con tumores laríngeos se pudo observar una tendencia en el incremento de pacientes tratados con cirugía en el caso de tumores iniciales (T1-T2), en tanto que se produjo una disminución significativa en el uso de la cirugía para los pacientes con tumores avanzados (T3-T4).

6.- A partir del año 2000 se pudo observar como para los pacientes con tumores avanzados (estadios III-IV) se produjo una tendencia decreciente en el uso de tratamientos con quimioterapia de inducción y un incremento en el porcentaje de pacientes que siguieron tratamiento con quimio-radioterapia con intención radical.

7.- Se pudo apreciar una tendencia significativa hacia el incremento de las cifras de supervivencia a lo largo del periodo de estudio, pasando de una supervivencia ajustada a los 5 años del 63% en el año 1985 a una supervivencia del 73% correspondiente al año 2007. Esta mejora en la supervivencia se produjo a expensas principalmente de los pacientes con tumores avanzados (estadios III-IV) y localizados en la faringe.

8.- Al analizar de forma específica las tendencias en las cifras de supervivencia correspondientes a los pacientes con carcinomas de la laringe, se observó una tendencia significativa global hacia el incremento en la supervivencia a lo largo del periodo de estudio, si bien para los pacientes con tumores con estadios avanzados (estadios III-IV) pudo apreciarse una caída en las cifras de supervivencia a partir del año 2002.



## VIII. BIBLIOGRAFÍA





1. León X, Orús C, Quer M. Diseño, mantenimiento y explotación de una base de datos oncológica para pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002;53:185-90.
2. Sobin L.H, Wittekind Ch. *TNM Classification of Malignant Tumours, 6th edition.* 2002
3. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. "Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates" *Statistics in Medicine* 2000; 19:335-351: (correction: 2001;20:655).
4. Kim HJ, Fay MP, Yu B, Barret MJ, Feuer EJ. Comparability of segmented line regression models. *Biometrics* 2004; 60:1005–1014
5. Mork J, Glattre E. Squamous cell carcinomas of the head and neck in Norway, 1953-92: an epidemiologic study of a low-risk population. *Cancer Causes Control* 1998;9:37-48.
6. Macfarlane GJ, Sharp L, Porter S, Franceschi S. Trends in survival from cancers of the oral cavity and pharynx in Scotland: a clue as to why the disease is becoming more common? *Br J Cancer* 1996;73:805-808.
7. Jessup JM, Menck HR, Winchester DP, Hundahl SA, Murphy GP. The National Cancer Data Base report on patterns of hospital reporting. *Cancer* 1996;78:1829–1837.
8. Curtis J, Mettlin CJ., Herman R. Menck M.A, Winchester D, Murphy G. A comparison of breast, colorectal, lung, and prostate cancers reported to the National Cancer Data Base and the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *Cancer* 1997; 79:2052-2061.
9. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on Cancer of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:951-962.
10. Borrás J, Borràs JM, Galceran J, Sánchez V, Moreno V, González JR. Trends in smoking-related cancer incidence in Tarragona, Spain, 1980–96 *Cancer Causes Control* 2001;12:903-908.
11. Annertz K, Anderson H, Björklund A, et al. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia with special reference to young patients. *Int J Cancer.* 2002;101(1):95-99.

12. Barzan L, Talamini R, Franchin G, et al. Changes in presentation and survival of head and neck carcinomas in northeastern Italy, 1975–1998. *Cancer* 2002;95:540-552.
13. Schantz SP, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973–1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 268–274.
14. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck in the United States: A site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer* 2005;114:806-816.
15. Carvalho AL, Ikeda MK, Magrin J, Kowalski LP: Trends of oral and oropharyngeal cancer survival over five decades in 3267 patients treated in a single institution. *Oral Oncol* 2004,40:71-76.
16. Sikora AG, Toniolo P, DeLacure MD. The changing demographics of head and neck squamous cell carcinoma in the United States. *Laryngoscope*. 2004;114:1915-23.
17. Shiboski, C.H., Schmidt, B.L., Jordan, R.C., 2005. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20–44 years. *Cancer* 103, 1843–1849.
18. Hassan MA, Lund VJ, Howard DJ, Sacker AA: Are the demographics for squamous cell cancer in the head and neck changing in the United Kingdom? *Journal of Laryngology and Otology* 2007, 121(2):154-7
19. Chen AY, Schrag N, Hao Y, Stewart A, Ward E. Changes in treatment of advanced oropharyngeal cancer, 1985–2001. *Laryngoscope*. 2006; 117: 16–21.
20. Chen AY, Schrag N, Hao Y, et al. Changes in treatment of advanced laryngeal cancer 1985–2001. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:831–837.
21. Jemal A, Tiwan RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
22. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al. Laryngeal cancer in the United States: Changes in demographics, pattern of care, and survival. *Laryngoscope* 2006;116 (Suppl. 111):1-13.
23. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence. *Cancer* 2007;110:429-435
24. Cosetti M, Yu GP, Schantz SP. Five-year survival rates and time trends of laryngeal cancer in the US population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:370-379.

25. Goodwin WJ, Thomas GR, Parker DF, et al. Unequal burden of head and neck cancer in the United States. *Head Neck* 2008;30:358–71.
26. Braakhuis BJM, Visser O, Leemans RC. Oral and oropharyngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2006: Increasing incidence, but not in young adults. *Oral Oncol* 2009; 45: e85-e89.
27. Cooper JS, Porter K, Mallin K, et al. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-Year update. *Head Neck* 2009;31:748–758
28. Gupta S, Kong W, Peng Y, Miao Q, Mackillop WJ. Temporal trends in the incidence and survival of cancers of the upper aerodigestive tract in Ontario and the United States. *Int J Cancer* 2009;125:2159–2165
29. V. Mehta, G. P. Yu, and S. P. Schantz, “Population-based analysis of oral and oropharyngeal carcinoma: changing trends of histopathologic differentiation, survival and patient demographics,” *Laryngoscope*, 120, 11: 2203–2212, 2010.
30. M. Blomberg, A. Nielsen, C. Munk, and S. K. Kjaer, “Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites,” *International Journal of Cancer*, 129, 3: 733–741, 2010.
31. Hammarstedt L, Lu Y, Marklund L, Dalianis T, Munck-Wikland E, Ye W. Differential survival trends for patients with tonsillar, base of tongue and tongue cancer in Sweden. *Oral Oncol* 2011;47:636-41.
32. Bezerra de Souza DL, Marianna de Camargo Cancela DDS, María Milagros Bernal Pérez , Maria-Paula Curado. Trends in the incidence of oral cavity and oropharyngeal cancers in Spain. *Head Neck* 2012. 34, 5: 649–654.
33. Bezerra de Souza DL, Bernal Perez MM, Curado MP. Predicted incidence of oral cavity, oropharyngeal, laryngeal, and hypopharyngeal cancer in Spain and implications for cancer control. *Cancer Epidemiol* 2011. 35:328-333.
34. Bezerra de Souza DL, Bernal Perez MM, Curado MP. Gender differences in the incidence of laryngeal and hypopharyngeal cancers in Spain. *Cancer Epidemiol* 2011. 35, 4: 328-333.
35. Navarro C, Martos C, Ardanaz E, et al Population-based cancer registries in Spain and their role in cancer control. *Ann Oncol* 2010. 21 (Suppl 3); iii3–iii13.
36. Fernandez E, Schiaffino A, Borrás JM, Shafey O, Villalbi JR, La Vecchia C. Prevalence of cigarette smoking by birth cohort among males and females in Spain, 1910-1990. *Eur J Cancer Prev* 2003;12: 57-62.

37. Fakhry C, Gillison ML: Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 24:2606-2611, 2006
38. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.*2008;100:261–269.
39. Wilczynski S. P., Lin B. T., Xie Y., Paz I. B. Detection of human papillomavirus DNA and oncoprotein overexpression are associated with distinct morphological patterns of tonsillar squamous cell carcinoma. *Am. J. Pathol.*, 152: 145-156, 1998.
40. El-Mofty SK, Lu DW: Prevalence of human *papillomavirus* type 16 DNA in squamous cell carcinoma of the palatine tonsil, and not the oral cavity, in young patients: a distinct clinicopathologic and molecular disease entity. *Am J Surg Pathol* 2003, 27:1463-1470
41. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008,Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
42. Hussey DH, Latourette HB, Panje WR. Head and neck cancer: an analysis of the incidence, patterns of treatment, and survival at the University of Iowa. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;Suppl.152:2-16.
43. Shah JP, Karnell LH, Hoffman HT, et al. Patterns of care of cancer of the larynx in the United States. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:475–483.
44. Chen K, Song F, He M, Li H, Qian B, Zhang W, Wei Q, Hao X.Trends in head and neck cancer incidence in Tianjin, China, between 1981 and 2002.*Head Neck* 2009;31:175-182.
45. Wahlberg PCG, Harald-Andersson KE, Biorlund AT, et al. Carcinoma of the hypopharynx: analysis of incidence and survival in Sweden over a 30-year period. *Head Neck*, 1998, 20: 714-719.
46. <http://www.funca.cat/registre.php?lang=sp#presentacio>
47. Izarzugaza MI, Ardanaz E,Chirlaque D, et al Tobacco-related tumours of the lung, bladder and larynx: changes in Spain. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 3:iii52-iii60.
48. 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 Oncology*. 2011;47:725-731.

49. Jané M, Saltó E, Pardell H, Tresserras R, Guayta R, Taberner JL, Salleras L. Prevalencia del tabaquismo en Cataluña, 1982-1998: una perspectiva de género. *Med Clin (Barc)* 2002;118:81-85.
50. Fakhry C, Gillison ML: Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2006, 24:2606-2611.
51. Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM: Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health* 2011, 48:540-552.
52. D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral Sexual Behaviors Associated with Prevalent Oral Human Papillomavirus Infection. *J Infect Dis.* 2009;199:1263-126
53. CARCINOMA OROFARINGE SUECIA
54. Begum S, Cao D, Gillison M, Zahurak M, Westra WH. Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5694-5699.
55. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-56.
56. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, Rajkumar T, Sridhar H, Rose B, Pintos J, Fernandez L, Idris A, Sanchez MJ, Nieto A, Talamini R, Tavani A, Bosch FX, Reidel U, Snijders PJ, Meijer CJ, Viscidi R, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst.* 2003, 95: 1772-1783
- 57.- Davis RM, Wakefield M, Amos A, Gupta PC. The Hitchhikers Guide to Tobacco Control: a global assessment of harms, remedies, and controversies. *Annu Rev Public Health* 2007; 28: 171-194.
58. Champion GA, Piccirillo JF. The impact of CT on pretherapeutic staging in patients with laryngeal cancer: demonstration of the Will Rogers' Phenomenon. *Head Neck* 2004;26:972-976.
59. León X, Quer M, Orús C, De Vega M, Vergés J, Gañán L. Tratamiento de los carcinomas de glotis T1N0 con radioterapia. Resultados de nuestro centro y una revisión de la literatura. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003;54:39-47.

60. De Andrés L, Brunet J, López Pousa A, Burgués J, Quer M, León X, Guedea F, Vega M, Mesía R, López JJ: Function preservation in Stage III squamous laryngeal carcinoma: Results with an induction chemotherapy protocol. *Laryngoscope* 1995;105:822-826.
61. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer. *Lancet* 2000;355:949-955.
62. Olsen KD. Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer. *Head Neck* 2010;32:1-7.
63. Wolf GT. Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer: The VA laryngeal cancer study revisited. *Head Neck* 2010;32:7-14.
64. Forastiere AA. Larynx preservation and survival trends: Should there be concern? *Head Neck* 2010;32:14-17