



TESIS DOCTORAL

**“INDICACIONES DE LA TOMOGRAFÍA
COMPUTERIZADA DE TÓRAX EN EL ESTUDIO DE
EXTENSIÓN DEL CÁNCER EPIDERMÓIDE DE
CABEZA Y CUELLO”**

Sevilla, 20 de enero de 2020

Jonathan Saavedra Bejarano

Especialista en Oncología Radioterápica

Dedicatoria:

A mis padres.

**Por confiar en mí y ofrecerme la oportunidad de desarrollarme
intelectualmente. Por aportarme siempre lo que he necesitado a pesar
de las dificultades. Por la educación y cariño que he recibido.
Por inculcarme la importancia de la humildad y trabajo continuo.
Eternamente agradecido.**

AGADECIMIENTOS:

Al Prof. Jerónimo Pachón Díaz por permitirme tenerle como director y tutor de este trabajo, así como agradecerle su tiempo dedicado para este fin.

Al Dr. Jerónimo Pachón Ibáñez, porque sin él este trabajo no hubiera sido posible. Por inculcarme la importancia del estudio continuo y de la investigación; necesaria para mejorar la práctica clínica diaria y aportarles a nuestros pacientes lo mejor de nosotros.

A la Prof. María Elisa Cordero Matía por su ayuda en este trabajo.

A mis compañeros de la UGC de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen Macarena por su apoyo durante el periodo de formación de mi especialidad; así como en el inicio de esta nueva etapa como Especialista en Oncología Radioterápica.

A mi pareja por su paciencia y comprensión durante la realización de este trabajo. Este trabajo supone muchas horas robadas a la vida personal, por lo que siempre te agradeceré tu empatía y apoyo incondicional.

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
CCC	Cáncer de Cabeza y Cuello
CE	Cáncer Epidermoide
CECC	Cáncer Epidermoide de Cabeza y Cuello
Cía	Cirugía
Cm	Centímetro
DE	Desviación Estándar
EEUU	Estados Unidos
Ej	Ejemplo
IC	Intervalo de Confianza
IgA	Inmunoglobulina A
M	Estadio metástasis a distancia
M0	Sin presencia de metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia
N	Estadio metástasis ganglios linfáticos regionales
NI	Nódulo pulmonar inespecífico
OMS	Organización Mundial de la Salud

OR	Odds Ratio
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
QT	Quimioterapia
RI	Rango Intercuartílico
RM	Resonancia Magnética
RT	Radioterapia
SCCHN	Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck
SEER	Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales de EEUU
T	Estadio según extensión neoplasia primaria
TAC	Tomografía Axial Computerizada
TC	Tomografía Computerizada
TNM	Sistema de estadificación según tumor primario, ganglios linfáticos regionales y metástasis a distancia por sus siglas en inglés (Tumor-Node-Metastasis)
UGC	Unidad de Gestión Clínica
UICC	Unidad Internacional contra el Cáncer
VEB	Virus Epstein Barr
VHC	Virus Hepatitis C

VHS **Virus Herpes Simple**

VPH **Virus Papiloma Humano**

INDICE

INDICE

- RESUMEN.....	21
1. Resumen.....	23
2. Abstract.....	24
- INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES DEL TEMA.....	27
1. Definición.....	29
2. Epidemiología.....	32
3. Factores de riesgo.....	34
4. Lesiones premalignas.....	41
5. Metástasis en el CECC.....	43
5.1. Generalidades.....	43
5.2. Capacidad metastásica.....	44
5.3. Factores de riesgo.....	48
6. Clínica.....	51
7. Diagnóstico.....	53
7.1. Diagnóstico de metástasis pulmonares.....	56
8. Clasificación.....	61
8.1. TNM 7ª Edición (2010).....	61
8.2. Definiciones TNM cavidad oral.....	64
8.3. Definiciones TNM nasofaringe.....	65
8.4. Definiciones TNM orofaringe.....	66
8.5. Definiciones TNM hipofaringe.....	67
8.6. Definiciones TNM laringe.....	68
a) Supraglotis.....	68
b) Glotis.....	68
c) Subglotis.....	69

9. Tratamiento.....	70
9.1. Tratamientos.....	70
9.2. Tratamiento local en pacientes metastásicos.....	72
- FUNDAMENTO.....	75
1. Fundamento y justificación del estudio.....	77
- HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	79
1. Hipótesis.....	81
2. Objetivos.....	82
2.1. Objetivo principal.....	82
2.2. Objetivos secundarios.....	82
- MATERIALES Y MÉTODOS.....	83
1. Tipo de estudio.....	85
2. Ámbito de estudio.....	85
3. Periodo de estudio.....	85
4. Criterios de inclusión.....	85
5. Criterios de exclusión.....	86
6. Tamaño muestral.....	86
7. Tratamientos antineoplásicos.....	86
8. Intervención.....	87
9. Seguimiento.....	87
10. Definiciones.....	88
11. Variables.....	90
12. Análisis estadístico.....	91
13. Consideraciones éticas.....	92
- RESULTADOS.....	93
1. Metástasis pulmonares al diagnóstico.	98
2. Nódulos pulmonares inespecíficos al diagnóstico.....	99
3. Metástasis pulmonares al finalizar el seguimiento.....	109

- DISCUSIÓN.....	117
1. Análisis de la serie de pacientes.....	120
2. Análisis de los posibles factores confundentes.....	120
3. Análisis de los objetivos propuestos.....	123
3.1. Metástasis pulmonares al diagnóstico.....	123
3.2. Nódulos pulmonares inespecíficos al diagnóstico.....	124
3.3. Metástasis pulmonares al finalizar el seguimiento.....	127
- CONCLUSIONES.....	131
- BIBLIOGRAFIA.....	135

RESUMEN

1. RESUMEN

Antecedentes. Actualmente, la incidencia de metástasis pulmonares y nódulos pulmonares inespecíficos publicadas en el momento del diagnóstico del Cáncer Epidermoide de Cabeza y Cuello (CECC) es variada; de igual forma el manejo terapéutico de los pacientes con dicho hallazgo en la TC de tórax al diagnóstico no está definido.

Métodos. Estudio retrospectivo de cohortes de pacientes con CECC para determinar la incidencia y los factores de riesgo para presentar metástasis pulmonares o nódulos pulmonares inespecíficos, así como el mejor tratamiento posible en estos pacientes. Se analizaron 200 pacientes con CECC tratados en los Servicios de Oncología Radioterápica de los Hospitales Universitarios de Sevilla entre enero de 2013 y diciembre de 2015. Se analizó la incidencia de metástasis pulmonares y nódulos pulmonares inespecíficos en función del sexo, edad, localización de la neoplasia primaria, el estadiaje T, N y el estadio; se ha realizado análisis bivariado y multivariado. Se analizó el tiempo hasta la conversión de metástasis de los nódulos pulmonares inespecíficos, así como la supervivencia global en función del tratamiento recibido mediante curvas de Kaplan-Meier.

Resultados. De los 200 pacientes, tan solo el 1% (n=2) fueron considerados metastásicos desde el diagnóstico del CECC. El 16% (n=32) presentaron nódulos pulmonares inespecíficos, siendo la hipofaringe un factor de riesgo independiente (OR: 9,104 [IC95% 1,291-64,188]; p=0,027). Solo el 31,25% de estos nódulos se convirtieron en metástasis. Al final del seguimiento tan solo el 6% (n=12) del total de la serie presentaron metástasis pulmonares, siendo factores de riesgo

independientes tanto el estadiaje N2 (OR: 20,478 [IC95% 2,149-195,141]; p=0,009) como la hipofaringe como localización de la neoplasia primaria (OR: 15,828 [IC95% 1,018-246,213]; p=0,049). La supervivencia fue mayor en los pacientes que recibieron tratamiento locorregional a pesar de ser metastásico.

Conclusiones. Las metástasis pulmonares al diagnóstico son infrecuentes. La hipofaringe y el estadio N2 son factores de riesgo independientes por lo que a estos pacientes se les debe solicitar TC de tórax al diagnóstico. Los nódulos pulmonares inespecíficos requieren una atención especial. La presencia de nódulos pulmonares inespecíficos o metástasis pulmonares no debe condicionar el tratamiento locorregional.

3. ABSTRACT

Background. Currently, the incidence of pulmonary metastases and nonspecific pulmonary nodules published at the time of diagnosis for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) is varied; likewise, the therapeutic management of patients with this finding in thoracic Computed Tomography (CT) at diagnosis is not defined.

Methods. Retrospective cohort study of patients with SCCHN to determine the incidence and risk factors for pulmonary metastases or nonspecific pulmonary nodules and the best possible treatment in these patients. We included 200 patients with SCCHN treated in the Radiation Oncology Services of the University Hospitals of Seville between January 2013 and December 2015. The incidence of pulmonary metastases and nonspecific pulmonary nodules was analyzed according to sex, age,

location of primary neoplasia, size, nodal status and stage; bivariate and multivariate analyses were performed. Time to metastatic conversion of nonspecific lung nodules was analyzed, as well as overall survival in function of the treatment received using Kaplan-Meier curves.

Results. Of the 200 patients, only 1% (n=2) were considered metastatic since the diagnosis of SCCHN. 16% (n=32) presented nonspecific pulmonary nodules, being the hypopharynx an independent risk factor (OR: 9,104 [95% CI 1,291-64,188]; p=0,027). Only 31.25% of these nonspecific nodules became metastatic. At the end of follow-up, only the 6% (n=12) of total serie had pulmonary metastases. Independent risk factors were both stage N2 (OR: 20.478 [95% CI: 2.149-195.141]; p=0,009) and hypopharynx location of primary neoplasia (OR: 15.828 [95% CI: 1.018-246.213]; p=0,049). Survival was greater in patients who received locoregional treatment despite being metastatic.

Conclusions. Pulmonary metastases at diagnosis are infrequent. The hypopharynx and N2 stage are independent risk factors, so these patients should be asked for chest CT at diagnosis. Nonspecific pulmonary nodules require special attention. The presence of nonspecific pulmonary nodules or pulmonary metastases should not condition the locoregional treatment.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES DEL TEMA

1. DEFINICIÓN

El cáncer de cabeza y cuello es una entidad heterogénea, la cual comprende neoplasias malignas que surgen por encima de los vértices pulmonares y por debajo de la base del cráneo. Según la American Joint Committee on Cancer (AJCC), la oncología de cabeza y cuello abarca los tumores malignos que surgen a partir de las mucosas de las siguientes localizaciones (1):

1. Tumores de cavidad oral

- a. Labios
- b. Mucosa oral
- c. Lengua
- d. Suelo de la boca
- e. Paladar

2. Tumores de faringe

- a. Nasofaringe
- b. Orofaringe
- c. Hipofaringe

3. Tumores de laringe

- a. Supraglóticos
- b. Glóticos

c. Subglóticos.

4. Tumores de senos paranasales

a. Maxilares

b. Etmoidales

c. Esfenoidal

d. Frontales.

5. Tumores de glándulas salivales mayores y menores

Según otros autores se describe como una entidad no específica que surge de distintas estructuras anatómicas como son los huesos craneofaciales, los tejidos blandos, las glándulas salivales, la piel y las membranas mucosas (2).

La gran mayoría (más del 90%) son carcinomas de células escamosas, por ello el término cáncer de cabeza y cuello a menudo se ha usado para describir todos los carcinomas que surgen del epitelio que recubre el tracto sinonasal, cavidad oral, faringe y laringe; y que muestran una diferenciación escamosa al microscopio. Estos difieren en función del sitio anatómico en el que se encuentran.

Estudios realizados en los últimos años indican que estos CECC pudieran no ser un grupo tan homogéneos como se suponía. Distintos perfiles genéticos en esta entidad permiten una diferenciación en distintos subtipos que difieren respecto a los factores de riesgo, patogénesis e incluso en el comportamiento clínico (2).

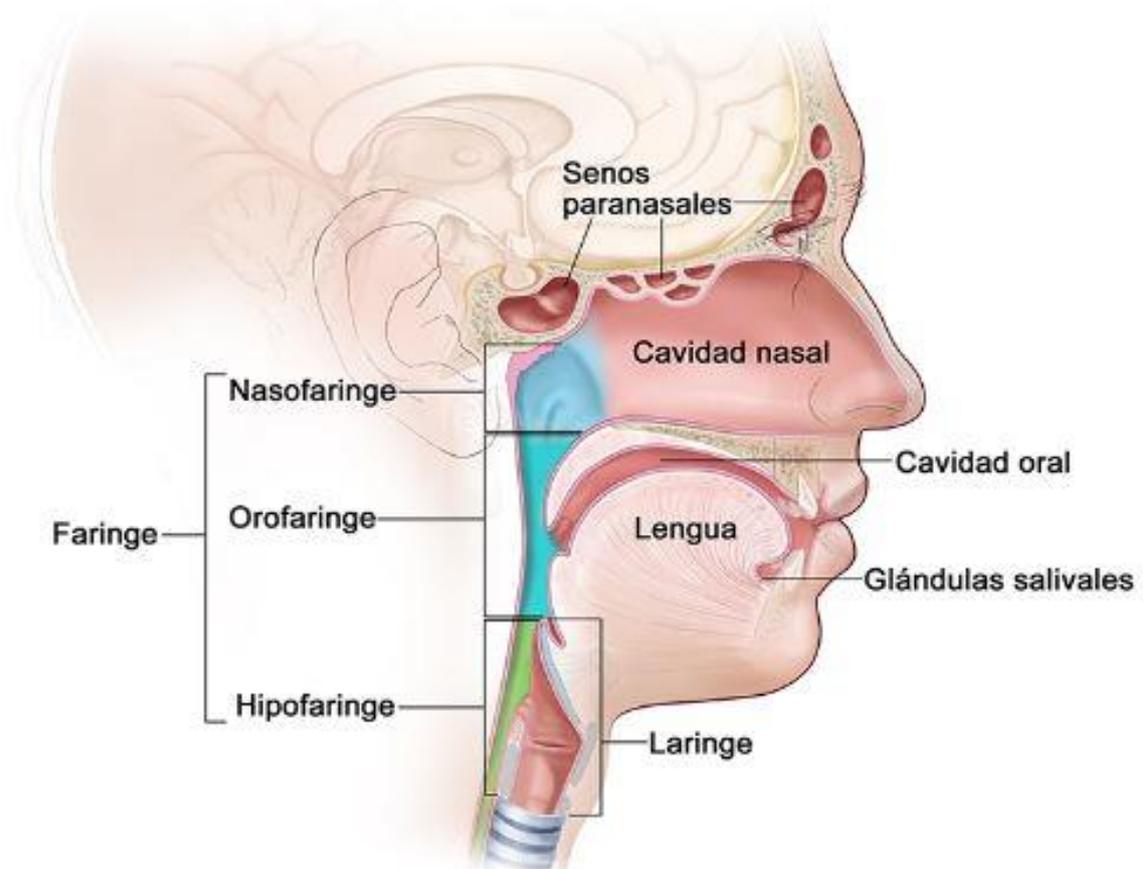


Figura 1. Anatomía de la localización de las neoplasias en la esfera de cabeza y cuello.

2. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer continúa suponiendo una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial. Según los últimos datos estimados dentro del proyecto GLOBOCAN y publicados por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) en septiembre de 2018; el número de casos continúa creciendo, de forma más significativas en países industrializados, habiendo aumentado de los 14 millones de casos en el mundo en 2012 a los 18,1 millones en 2018, elevándose a 9,6 millones el número de muertes. Las estimaciones para las próximas décadas orientan a que va a seguir aumentado el número de casos hasta los 29,5 millones en 2040 (Figura 2) (3).

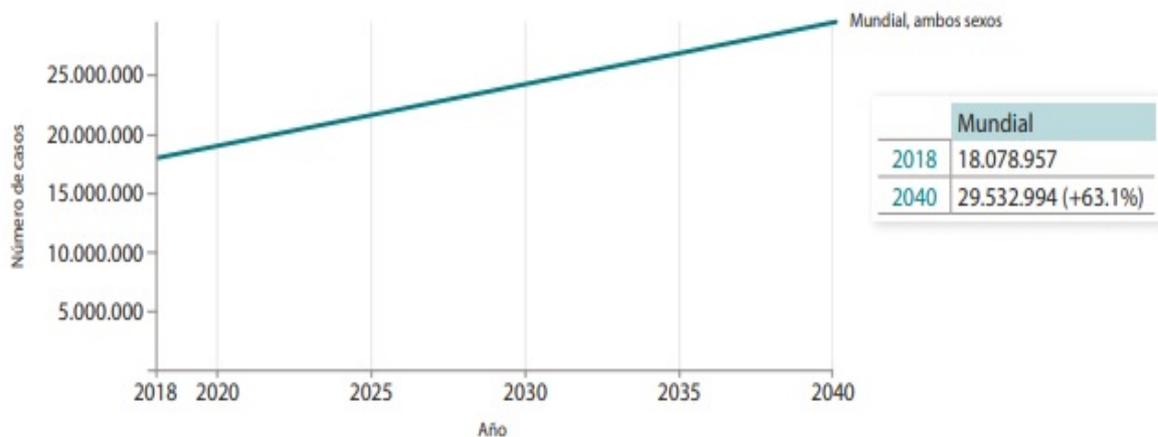


Figura 2. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el periodo 2018-2040, ambos sexos. Fuente: GLOBOCAN 2018 (3).

Uno de cada 5 hombres y una de cada 6 mujeres en el mundo desarrollan cáncer durante su vida; produciéndose la muerte cáncer específica en uno de cada 8 hombres y en una de cada 11 mujeres. La prevalencia a los 5 años, considerada el número de personas que viven a los 5 años al diagnóstico del cáncer se estima en 43,8 millones (3,4).

Se estima que casi la mitad de los nuevos casos de cáncer para ambos sexos y más de la mitad de las muertes por esta causa a nivel mundial en 2018 han ocurrido en Asia, en parte por ser una región que contiene casi el 60% de la población mundial.

Europa representa el 9,0% de la población mundial, pero representa el 23,4% de los nuevos casos de cáncer a nivel global y el 20,3% de las muertes por cáncer (3).

En España, desde hace ya muchos años, el cáncer supone una de las enfermedades con mayor importancia en salud pública; supone la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares, aunque, desde el año 2000, en los hombres supone la primera causa de muerte. En 2016, 3 de cada 10 defunciones en hombres y 2 de cada 10 en mujeres fueron debidas al cáncer. Se estima que para el 2019 el número de nuevos casos será de 277.234 de los que 161.064 serán hombres y 116.170 mujeres (5).

El cáncer de cabeza y cuello representa más de 650,000 casos al año a nivel mundial, así como en torno a 330.000 muertes por dicha causa (3). En Europa según la publicación EURO CARE-5, se estimaron unos 250.000 nuevos casos de cáncer de cabeza y cuello con una mortalidad causa específica en torno a las 63.500 para el año 2012 (6).

En España el cáncer de cabeza y cuello se estima que va a suponer 11.791 nuevos casos 8.980 serán hombres y 2811 serán mujeres, lo que supone una entidad importante dentro de la salud pública y privada de nuestro país (5). La incidencia será mayor en hombres que en mujeres con una proporción que oscila entre 2:1 y 4:1.

3. FACTORES DE RIESGO

Desde hace muchos años, ciertos factores de riesgos del cáncer epidermoide de cabeza y cuello son conocidos, como son el tabaquismo y el consumo de alcohol; en los últimos años se ha observado un aumento del número de casos de cáncer de nasofaringe relacionados con el virus de Epstein-Barr (VEB), así como un aumento en el número de cáncer de orofaringe relacionados con el Virus del Papiloma Humano (VPH) (7).

Se estima que más del 70% del cáncer epidermoide en la localización de cabeza y cuello es evitable con los cambios en el estilo de vida, en particular por la reducción efectiva de la exposición a factores de riesgo como fumar tabaco y beber alcohol (8-11). Fumar productos de tabaco como cigarrillos, puros o pipas es un factor de riesgo importante e independiente para padecer cáncer en esta localización. En la población fumadora, existe un riesgo de cáncer de 5 a 25 veces mayor que en la población no fumadora. La cantidad de cigarrillos fumados por día también se asoció con un riesgo mayor, llegando a multiplicarse por 13 en pacientes que fuman más de un paquete/día. La edad de comienzo (menores de 18 años) y la duración de exposición al hábito tabáquico (mayor de 35 años) también han demostrado ser factores de alto riesgo para presentar cáncer epidermoide de cabeza y cuello (12-14).

Dejar de fumar tabaco por un corto período de tiempo (de uno a cuatro años) da como resultado una reducción del riesgo de cáncer de cabeza y cuello de alrededor del 30% en comparación con pacientes fumadores, reduce el riesgo de cáncer de laringe en un 60% después de 10 a 15 años y después de 20 años puede reducir el riesgo de desarrollar cáncer de la cavidad oral al nivel de un nunca fumador (15).

Se ha observado que los fumadores pasivos pueden presentar un mayor riesgo de presentar cáncer de cabeza y cuello de 2 a 4 veces mayor que la población no expuesta debido a la interacción con la sensibilidad genética y otros factores de riesgo (16).

Los pacientes que continúan fumando durante tratamientos como la radioterapia además de ser más propensos a desarrollar complicaciones como osteorradionecrosis y precisar de reiterados ingresos hospitalarios; presentan un mayor riesgo de fallo en el control local (índice de riesgo 1.5) y la supervivencia (índice de riesgo 1.7). Existen pruebas más recientes que sugieren que el estado de fumador inicial al tratamiento es más importante, por lo que es deseable dejar de fumar previo a iniciar los tratamientos (15).

El alcohol es otro factor de riesgo independiente importante para el cáncer epidermoide de cabeza y cuello; con una fuerte relación dosis-respuesta. Además, el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer debido al alcohol parece ser dependiente de la dosis. Algunos estudios han informado un riesgo de 5 a 6 veces mayor de presentar dicha patología con una ingesta de alcohol superior a 50 g/día frente a menos de 10 g/día (17,18).

El consumo conjunto de alcohol y tabaco parecen tener un efecto sinérgico y multiplicativo sobre el riesgo de desarrollar cáncer de cabeza y cuello; este efecto es biológicamente posible, ya que el alcohol puede actuar como disolvente para los carcinógenos del humo del tabaco y hacer que la mucosa sea más permeable a estos carcinógenos; como resultado es probable pensar que las propiedades cancerígenas de ambos factores aumenten en presencia de la otra (8).

Los efectos beneficiosos de dejar el hábito alcohólico, sobre el riesgo de desarrollar cáncer de cabeza y cuello, solo se observa después de más de 20 años, cuando el nivel de riesgo alcanza el de los no bebedores (19).

Al igual que con el tabaco, los pacientes que continúan bebiendo alcohol durante o después de los tratamientos, además de tener una calidad de vida significativamente peor, tiene un impacto negativo en la supervivencia global (15).

Cada vez hay más pruebas de que ciertos virus forman parte de la carcinogénesis, llegando a alcanzar el 15% de la causa del total de los cánceres humanos diagnosticados en todo el mundo. Los estudios serológicos y epidemiológicos están proporcionando evidencia creciente de una asociación etiológica entre los virus y las neoplasias malignas de cabeza y cuello, entre los más frecuentes se encuentran el VEB y el VPH.

El VEB está presente en el 90% de la población adulta, su transmisión se realiza por saliva. Habitualmente su infección es asintomática o levemente sintomática en niños, pero en adolescentes o adultos jóvenes causa un síndrome llamado mononucleosis infecciosa. Una vez establecido el virus permanece latente, sin embargo, en algunas personas, el virus es capaz de causar cáncer en localización cabeza y cuello tanto como epidermoide como linfomas de células B y T (20).

Un gran número de estudios respaldan el papel del VEB como agente etiológico primario en la patogénesis del carcinoma nasofaríngeo, ya que es en esta localización donde el virus se aloja tras la primoinfección, habiéndose detectado tanto el ácido desoxirribonucleico (ADN) de dicho virus, como la expresión del gen del virus en lesiones precursoras y en células tumorales. También se ha observado que los pacientes con

carcinoma nasofaríngeo muestran respuestas serológicas específicas, particularmente anticuerpos de inmunoglobulina A (IgA) dirigidos contra el antígeno de la cápside viral del VEB (21).

Se ha observado que el hábito tabáquico puede producir la reactivación del virus que se mantenía latente, por lo que el tabaco además de ser un factor etiológico bien conocido por sí solo, puede favorecer la carcinogénesis por el VEB (22).

El carcinoma nasofaríngeo es una neoplasia poco común en la mayoría de las poblaciones, pero es una de las más frecuentes en el sur de China, parece que debido a la infección por VEB. En un estudio de 1328 pacientes con carcinoma nasofaríngeo indiferenciado de Hong Kong y el sudeste de China se detectó ácido ribonucleico (ARN) de EBV en el 91.5% de los casos (23).

El VPH como agente causal del carcinoma epidermoide (CE) de orofaringe y cavidad oral es cada vez más relevante gracias a la evidencia epidemiológica y molecular de este virus, en especial el subtipo-16. La infección se produce por transmisión sexual y está relacionada además con patologías genitales en ambos sexos que incluye el carcinoma de cérvix, vagina, vulva, pene y anal. Esta neoplasia se observa en hombres más jóvenes que no consumen tabaco ni alcohol (24). El tiempo entre la exposición al VPH y el desarrollo de cáncer orofaringe probablemente supere los 10 años (24,25).

A pesar de la disminución en el consumo de tabaco, lo que ha supuesto la disminución en la incidencia de los cánceres de laringe, hipofaringe y cavidad oral a partir de los años 80, se ha observado que la incidencia del carcinoma epidermoide de orofaringe inicialmente se mantuvo constante y

luego comenzó a aumentar, este aumento parece estar relacionado con el poder de carcinogénesis de este virus (24-26).

Estudios de los años 90 sugirieron que aproximadamente el 50% de los cánceres de orofaringe estaban relacionados con el VPH, mientras que estudios más recientes sugieren que este porcentaje aumenta hasta el 70-80% de los casos en América del Norte y Europa (27).

Otros virus como el Virus del Herpes Simple (VHS) o el Virus de la Hepatitis C (VHC) están menos correlacionados con el desarrollo de CECC, aunque hay evidencia de que los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (CCC) tienen niveles más altos de anticuerpos contra estos virus en comparación con el grupo control (28,29).

Otro hábito que ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para padecer CECC es mascar nuez de betel, el cual está muy extendido por el continente asiático. Los mecanismos de carcinogénesis son poco conocidos, existe evidencia de que dicho hábito altera el microambiente bacteriano oral; no obstante, que los cambios microbianos estén implicados en la carcinogénesis es solo especulativo y se precisa de una mayor investigación para discernir la importancia clínica de un microambiente oral y los mecanismos del desarrollo del CECC en los masticadores de nuez de betel. Los efectos parecen ser sinérgicos con el tabaco y el alcohol (30,31).

Durante las últimas dos décadas, se ha observado una prevalencia creciente del CECC en una población de pacientes no tradicional y con un bajo riesgo (≤ 45 años, no consumo de alcohol ni tabaco), como se ha comentado anteriormente un rápido aumento en el CECC asociado al VPH de alto riesgo es responsable de estos casos, aunque sigue habiendo un

subconjunto de pacientes independientes del VPH y que carecen de factores etiológicos identificables. En estos pacientes se ha estudiado la posible relación de ciertos determinantes genéticos y el CECC; y se ha objetivado ciertos polimorfismos genéticos en las enzimas reparadoras de ADN, polimorfismos metabólicos que influyen en la exposición a los carcinógenos del humo del tabaco y variaciones genéticas en otras vías que contribuyen en la carcinogénesis (32).

Pacientes con enfermedades hereditarias como la anemia de Fanconi presentan un alto riesgo de desarrollar un CECC (especialmente carcinomas orofaríngeos) en ausencia de otros factores de riesgo como el tabaco y el alcohol. Evidencia reciente sugiere la posibilidad de que el VPH puede estar implicado en la carcinogénesis de estos pacientes. Estos pacientes no toleran el cisplatino y suelen presentar toxicidad grave con la radioterapia. Otras enfermedades como la ataxia telangiectasia, el síndrome de Bloom y el síndrome de Li-Fraumeni también están relacionadas con un mayor riesgo de padecer CECC (15,32,33).

La inmunodepresión también se ha relacionado con el aumento de desarrollar CCC. En relación al SIDA, las neoplasias más frecuentes en cabeza y cuello incluye el sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin; aunque también existe un mayor riesgo de estas neoplasias relacionadas con el VPH (15).

Ciertas toxinas ocupacionales o ambientales han sido estudiadas por ser factores de riesgo para presentar CECC, entre ellas se encuentra: asbestos, pesticidas, fibras de vidrio, hidrocarburos aromáticos policíclicos, gas mostaza, plástico, caucho, formaldehido, etanol, agentes de limpieza. Relacionándose ciertos trabajos con un mayor riesgo de padecer esta

enfermedad como son los trabajadores textiles, de la madera, de cuero, pintura, mecánicos de automóviles, trabajo con cemento y trabajadores de metales (34,35).

4. LESIONES PREMALIGNAS

El desarrollo del CECC es un proceso de varias etapas que incluyen alteraciones genéticas, epigenéticas y metabólicas. Algunos de estas neoplasias se desarrollan a partir de lesiones premalignas, sin presentar la mayoría de los pacientes antecedentes de lesiones de este tipo. Una detección temprana en el proceso de carcinogénesis, como puede ser con la detección de lesiones premalignas puede disminuir significativamente la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. La leucoplasia y la eritroplasia son las 2 lesiones premalignas más comunes. (36-38)

La leucoplasia (lesión definida por la OMS como placa o placa blanquecina que no se puede caracterizar clínica ni patológicamente como ninguna otra actividad) no tiene características específicas y es solo un término clínico, observándose histopatológicamente una lesión hiperqueratósica con o sin displasia epitelial, la cual puede ser leve, moderada y grave. La presencia de displasia epitelial parece ser el estándar de oro para la detección de la transformación maligna de las lesiones (39), pero existen tres problemas respecto a esto: como el diagnóstico es subjetivo, no se puede estandarizar; no solo no todas las lesiones con displasia se convierten en lesiones malignas, si no que algunas de ellas incluso regresan y en algunos casos el carcinoma se desarrolla a partir de lesiones sin displasia epitelial. El riesgo de malignizar de estas lesiones aumenta significativamente entre pacientes de 60-70 años (40,41).

Entre los factores de riesgo de transformación maligna de las leucoplasias se encuentran el sexo femenino, la leucoplasia idiopática (no fumadores), mayor de 200 mm², larga duración, no homogénea, presencia

de candidiasis, ubicación en suelo de boca, lateral de lengua y labio inferior (40,41).

La segunda lesión premaligna más frecuente es la eritroplasia, es una lesión roja que puede ser plana o ligeramente elevadas con bordes irregulares. Se diagnostica cuando no se puede clasificar como otra condición clínica ni histopatológica. Las características histopatológicas incluyen la falta de queratinización superficial excesiva con cierto grado de displasia, pudiendo presentar carcinoma in situ o carcinoma epidermoide. La mutación TP53 se ha detectado en el 46% de las eritroplasias orales (42).

El liquen plano oral es una enfermedad inflamatoria crónica, la cual se sugiere que se trata de una enfermedad autoinmune mediada por células T y se comporta como lesión premaligna. La inducción de la apoptosis de las células basales del epitelio por las células T CD8+ es el posible mecanismo de desarrollo del liquen plano oral. La OMS considera que el liquen plano es una lesión precancerosa, especialmente en presencia de displasia, aunque existen autores que no opinan igual y postulan que no hay suficiente información sobre la transformación maligna de esta lesión, por lo que su potencial premaligno es controvertido (15,40).

Una revisión sistémica de la displasia oral de 992 pacientes mostro una transformación maligna en el 12,1% después de una media de 4,3 años después de la biopsia. El grado de displasia se relaciones de forma estadísticamente significativa con la transformación maligna ($p=0,008$); de igual forma las lesiones que no se extirparon demostraron una tasa de transformación considerablemente mayor que las que se extirparon ($p=0,003$) (39,43,44).

5. METASTASIS EN EL CECC

5.1. GENERALIDADES

El CECC puede considerarse una enfermedad predominantemente locorregional en la cual el control locorregional a los 5 años se limita al 50%, mientras que el control a distancia, es decir, la ausencia de metástasis a distancia es aproximadamente del 85%.

Habitualmente, la prevalencia y la incidencia de las metástasis a distancia del CECC se informan brevemente sin una metodología uniforme. Pero a pesar de ello hay varias razones por las cuales, las metástasis de este grupo heterogéneo de cánceres merecen una atención especial: la primera de ellas es debido a que el pronóstico en este estadio de la enfermedad es sombrío incluso con la mejor terapia sistémica, siendo la supervivencia global (SG) media de 10 meses desde el momento de su diagnóstico. Otra razón es que la proporción de pacientes con CECC metastásicos que fallecen debido a la enfermedad metastásica es de alrededor del 15-20% y por último, merecen una atención especial ya que las series de casos en autopsias apuntan a una incidencia de metástasis a distancia de 3 a 4 veces mayor que la reportada por series clínicas; por lo tanto se puede deducir que un mejor control locorregional y una mayor supervivencia podría conducir a una mayor incidencia de metástasis a distancia (45).

En comparación con otros tipos de cáncer, como el de mama o pulmón, la incidencia de metástasis en el CECC es baja, y dependiendo de la población varía entre el 3 y 50%; este amplio rango puede ser explicado por varios motivos: en primer lugar por la variabilidad de las características de la neoplasia (localización, estadio), por los distintos tratamiento realizados dentro de un campo multidisciplinar (tratamiento único: cirugía

o radioterapia; tratamiento combinado entre cirugía, radioterapia y quimioterapia), por la variabilidad temporal del diagnóstico de metástasis (al diagnóstico, durante la enfermedad o en la autopsia), por el control de la enfermedad a nivel locorregional o si por el contrario existe progresión a nivel local y por la duración del tratamiento (46).

Habitualmente estas metástasis son diagnosticadas durante el curso de la enfermedad. La prevalencia informada de las metástasis a distancias diagnosticadas en los pacientes con CECC al diagnóstico varía de 2 a 18% (47). Siendo los sitios más frecuentemente afectados por metástasis a distancia son el pulmón con aproximadamente el 70% de los casos, seguido del hueso con un 30% y el hígado con entre un 15 y 20% (45,46). Otros autores hablan de que la incidencia de neoplasias sincrónicas de pulmón y metástasis en los pacientes con CECC es del 3% (67).

5.2 CAPACIDAD METASTÁSICA

La metástasis es un proceso complejo que involucra a un grupo de genes que resultan en la reprogramación de una población discreta de células tumorales dentro del tumor primario. Las células tumorales metastásicas deben poseer la capacidad de penetrar del tumor primario a la circulación sistémica, sobrevivir en la circulación, extravasarse en un sitio distante y proliferar en un entorno hostil. Numerosos procesos celulares entre los que se encuentra la invasión, extravasación, circulación, proliferación y angiogénesis deben ser realizadas para establecer con éxito la enfermedad metastásica (48).

Históricamente se ha hablado de que los tumores surgían de múltiples mutaciones diferentes de la misma célula. Como el número de mutaciones se acumula; las células en última instancia y si no se consigue la reparación

de estas mutaciones ni la apoptosis, se convierten en “inmortales” y alcanzan la capacidad de iniciar el crecimiento sin control. A finales de la década de los 70, se propuso la teoría de las células madres del cáncer, las cuales tenían un papel fundamental en la producción de metástasis a distancia, teoría que ha ganado interés nuevamente debido a la identificación de células madres en neoplasias de órganos sólidos como la mama o el páncreas. Esta teoría se basa en la comprensión del desarrollo embrionario y la organogénesis derivada de células madres, donde unas células específicas son capaces de una división asimétrica que terminarán generando diversas células progenitoras responsables de la creación de órganos complejos y heterogéneos. De igual manera, esta teoría explica la existencia de una jerarquía celular, donde la célula madre es capaz de una división asimétrica no regulada, responsable de auto renovación y de la generación de una población diversa de células progenitoras diferenciadas, que pueden conllevar a la formación de un tumor heterogéneo. Según esta teoría de la que hablamos, este subgrupo de células es responsable del crecimiento y diseminación del tumor, mientras que sin células madres no es posible la regeneración de la progeie celular ni la creación del tumor (49).

Las células madres cancerígenas, las cuales se definen como aquellas subpoblaciones de células con alta capacidad de carcinogénesis, se describieron por primera vez en tumores malignos hematológicos en 1994 (50). Desde entonces se han identificado en múltiples tumores malignos de órganos sólidos utilizando marcadores celulares. En 2003 se publicó el primer estudio que demostró la presencia de células madres cancerígenas en el cáncer de mama, mediante la utilización de marcadores de expresión celular de CD44+ / CD24 – o bajo (51). Desde ese año se han identificados

estas células madres en neoplasias de órganos sólidos como el sistema nervioso central (SNC), páncreas, pulmón y colon (49).

En 2007 Prince publica el primer estudio en identificar una subpoblación de células tumorales en el CECC con fenotipos similares a células madres, basándose en la sobreexpresión del marcador celular CD44 y el aumento de la aldehído deshidrogenasa; esto marcó la primera identificación de células madres cancerígenas en el CECC como mediador de carcinogénesis, fallo del tratamiento locorregional y de la presencia de metástasis a distancia (52).

En el CECC, comprender los mecanismos celulares de invasión y producción de metástasis a distancia es fundamental para desarrollar nuevos diagnósticos y modalidades terapéuticas. Los experimentos in vivo confirman un mayor potencial metastásico en presencia de células madres cancerígenas en comparación con la no presencia de estas células. Clínicamente se ha demostrado que el enriquecimiento de estas células madres cancerígenas está relacionado con la enfermedad recurrente, el fracaso de los tratamientos y la presencia de metástasis a distancia (49).

En un estudio realizado por Davis et al tanto in vitro como in vivo (53), se utilizaron líneas celulares de distintos tumores de localización cabeza y cuello de pacientes del Hospital de la Universidad de Michigan. El 10-15% de las células con la expresión de CD44 más alta y más baja se recolectó para su uso.

En el modelo in vitro, se usaron cámaras de migración de Boyden de control para cuantificar la motilidad general de ambas poblaciones y cámaras de Boyden con Matrigel para cuantificar la invasión. Curiosamente para la mayoría de líneas celulares estudiadas con baja

expresión de CD44 invadieron a través del Matrigel de manera más eficiente que las células con alta expresión de CD44, este hallazgo podría atribuirse a muchos factores; primero puede deberse a las deficiencias del modelo experimental, que es una representación simplificada de un sistema complejo. Además, parece probable que Matrigel debido a los componentes del mismo, no sea un modelo apropiado para estudiar la proteína de superficie CD44; y por último puede estar limitado al usar un marcador de una sola célula para identificar estas células madres cancerígenas. Por el contrario, las células con alta expresión de CD44 migraron a través de las cámaras de control de manera mucho más eficiente en casi todas las líneas celulares y por lo tanto fueron más móviles.

En los modelos in vivo se inyectaron dichas células en torrente venoso de la cola de ratones. A los 2 meses de la inyección se sometieron a un estudio mediante bioluminiscencia y se observó que el ratón inyectado con células con alta expresión de CD44 tenía metástasis pulmonares bilaterales, mientras que el ratón al que se le inyectó células con baja expresión de CD44 no presentó ningún signo de enfermedad pulmonar (Figura 3).

Además, a los 6 meses fueron sacrificados y un patólogo confirmó la presencia o no de metástasis pulmonar. Tres de cuatro ratones inyectados con células con alta expresión de CD44 presentaron metástasis pulmonares, ninguno de los que se les inyectaron células con baja expresión de CD44 presentó metástasis pulmonares.

De forma general y con ambos métodos de detección de metástasis se obtuvieron que 4 de 5 ratones que se le inyectaron células madres cancerígenas presentaron metástasis pulmonares, mientras que los ratones que no se le inyectaron células madres cancerígenas no presentaron

metástasis pulmonares. Lo que sugiere fuertemente un alto potencial metastásico de las células con alta expresión de CD44.

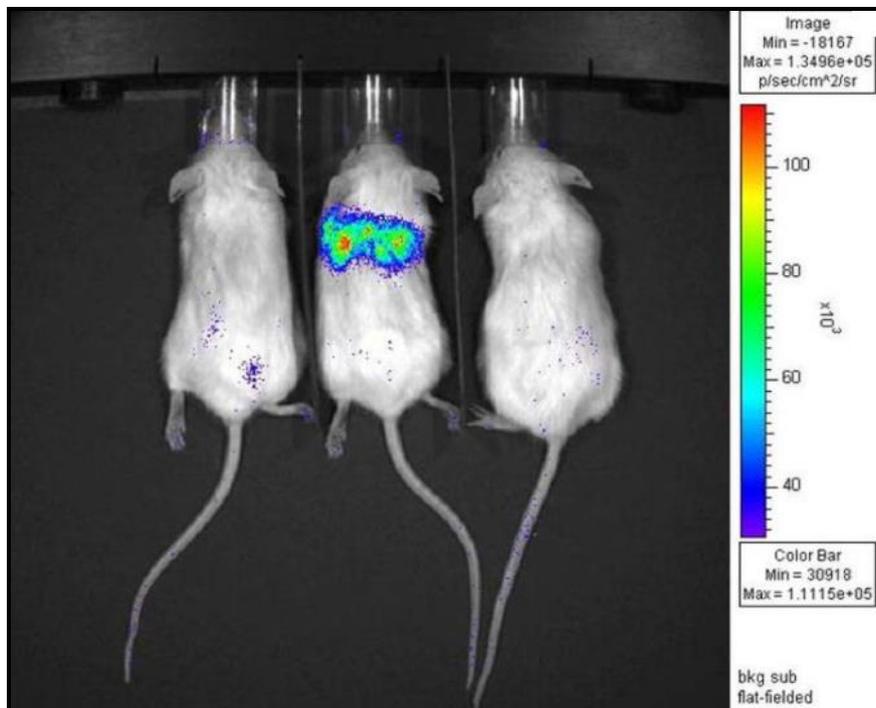


Figura 3. Modelo in vivo de metástasis. Imágenes de bioluminiscencia. A la izquierda, ratón inyectado con células con baja expresión de CD44; en medio, ratón inyectado con células con alta expresión de CD44; y a la derecha, sin inyectar células.

5.3 FACTORES DE RIESGO

Con la intención de aclarar las tasas tan dispares informadas sobre la incidencia de metástasis a distancia en el CECC tal y como se ha comentado con anterioridad y para determinar los factores de riesgo asociados a este estadio de la enfermedad, Kuperman et al notificaron en 2011 y utilizando la base de datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER por su siglas en inglés) de EE.UU., un total de 2.066 metástasis a distancia en 73.247 pacientes con

CECC en el momento del diagnóstico, lo que supone tan solo el 2.82%. Este número tan bajo de metástasis a distancia en pacientes con CECC no seleccionados, nos hace ver la necesidad de realizar una selección de pacientes basadas en factores de riesgo para padecer metástasis a distancia (47).

En este mismo análisis se objetivo el sitio del tumor primario como riesgo de metástasis a distancia, siendo la hipofaringe la localización con un porcentaje mayor con respecto a otras localizaciones, con unas tasas de menor riesgo en la localización de tumores de labio y glotis y con un riesgo intermedio en cavidad oral, orofaringe, supraglotis y subglotis.

El estadio ganglionar también mostró ser un riesgo para padecer metástasis a distancia, siendo estadísticamente significativo para los estadios N2 y N3 (47). Habiéndose igualmente observado en otros estudios anteriores la relación entre un mayor estadiaje N y la presencia de metástasis (54,55).

El tamaño de la lesión primaria también mostró una diferencia estadísticamente significativa para padecer metástasis a distancia. En otros estudios también se asoció el grado histológico de la neoplasia primaria como factor de riesgo para padecer metástasis a distancia (46,47).

Estos factores de riesgo conocido ya hace unos años han sido corroborados por estudios más recientes, y se han incluido otros factores de riesgos importantes para desarrollar metástasis a distancia. Los factores de alto riesgo se asocian a una incidencia acumulada a los 5 años de metástasis a distancia que oscila entre el 28 y el 63%, esta alta incidencia justifica el uso de estos factores de riesgo para la selección de pacientes que pueden beneficiarse de la detección de metástasis a distancia sin una carga ni uso

innecesarios de los recursos. Los factores de riesgo de tres o más metástasis en ganglios linfáticos, afectación ganglionar bilateral, ganglios linfáticos de más de 6 cm y metástasis ganglionar yugular bajo tienen una incidencia más alta de metástasis a distancia, siendo la afectación ganglionar bilateral el factor predictivo más fuerte.

La recidiva locorregional y el segundo tumor primario parecen ser factores de riesgo con una incidencia más baja de metástasis a distancia a los 5 años. Sin embargo, si la recurrencia locorregional la dividimos en recurrencia local y regional, la recurrencia regional sí que es un factor de alto riesgo de metástasis a distancia, mientras que la recurrencia local en sí no lo es (46,56).

6. CLÍNICA

La presentación clínica del CECC va a variar en función del sitio anatómico del tumor primario y de la afectación o no de ganglios linfáticos o estructuras vecinas (71):

- Tumores de la cavidad oral: los síntomas más frecuentes son el dolor o la aparición de aftas tanto a nivel lingual como a nivel de mucosa yugal que no curan con tratamiento local. Se puede presentar movilidad de piezas dentales, dentaduras que no se ajustan como de costumbre, sangrado, odinofagia, otalgia, disfagia y pérdida de peso. Muchos de estos pacientes presentan afectación ganglionar cervical y por lo tanto otro síntoma habitual es la palpación de nodulación a nivel cervical.
- Tumores de orofaringe: los síntomas más frecuentes en neoplasias de esta localización son la disfagia, odinofagia, apnea obstructiva del sueño, ronquidos, sangrados u otalgia. Los pacientes con VPH positivo, habitualmente se presenta con nodulación cervical como único síntoma.
- Tumores de nasofaringe: el síntoma más frecuente es la presencia de bultomas cervicales debido a que el 90% de estos pacientes presentan afectación ganglionar cervical. Los síntomas por el tumor primario pueden incluir dolor, obstrucción nasal o pérdida de audición y si su crecimiento ha infiltrado estructuras adyacentes puede conducir a afectación muscular y alteración de los pares craneales II a IV.

- Tumores de hipofaringe: habitualmente permanecen asintomáticos al inicio de la enfermedad, por lo que es una localización que tiene más probabilidad de ser diagnosticada en estadios avanzados de la enfermedad; de hecho, como se ha comentado con anterioridad, es la localización dentro de todas las de los CECC que presenta un mayor porcentaje de metástasis a distancia diagnosticada en el estudio de extensión que se realiza al diagnóstico de la enfermedad. Los síntomas locales suelen ser disfagia, odinofagia, otalgia, hemoptisis, disnea, pérdida de peso o palpación de nódulos a nivel cervical.

- Tumores de laringe: los síntomas van a depender de la sublocalización (supraglotis, glotis, subglotis). La afonía o ronquera puede ser el síntoma inicial de localización glótica, apareciendo más tardíamente la disfagia, otalgia, hemoptisis, estridor o tos crónica. Los tumores de localización supraglótica a menudo se diagnostican más tarde y se pueden presentar como obstrucción de las vías respiratorias o adenopatías cervicales palpables. Los tumores subglóticos primarios son raros y los pacientes suelen presentar estridor o disnea.

- Tumores senos paranasales: los síntomas más comunes de tumores en esta localización son la epistaxis y la obstrucción nasal unilateral, así como la rinorrea purulenta unilateral. El dolor facial o cefalea puede aparecer en etapas avanzadas de la enfermedad por presión del tumor primario o por infiltración de nervios o periostio.

7. DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de que un paciente presente una neoplasia de cabeza y cuello, debemos realizar una evaluación inicial, en la cual es importante la realización de una exhaustiva historia clínica, así como realizar inspección de cavidad oral y nasal con examen visual y/o palpación de las mucosas, paladar, dos tercios anteriores de lengua y base de lengua mediante examen con espejo o con laringoscopia flexible. Además, es importante la palpación de áreas ganglionares cervicales, así como preauricular, retroauricular y supraclavicular. La laringoscopia flexible es necesaria para el estadiaje local y descartar la existencia de otras lesiones.

El diagnóstico definitivo de cáncer se realiza mediante la toma de muestra de la lesión sospechosa y su análisis anatomopatológico, que nos dará el diagnóstico definitivo y nos aportará información sobre dicha lesión, la cual nos ayudará para tomar decisiones sobre la realización del estudio de extensión y nos ayudará a decidir la mejor opción terapéutica. Habitualmente se realiza biopsia con aguja fina (PAAF) la cual ha demostrado ser una técnica con una alta sensibilidad y especificidad; con una precisión de diagnóstico entre el 89 y el 98% (57).

Otro pilar importante en el estadiaje del CECC son las pruebas de imagen, las cuales en las últimas décadas se han desarrollado enormemente. Permite una estadificación precisa de la enfermedad lo que contribuye significativamente a tomar las decisiones para el manejo y el pronóstico, por lo que dentro de un equipo multidisciplinar, el radiólogo tiene un papel clave en este sentido, pudiendo ayudar al asesoramiento previo al tratamiento (58).

La función principal de la radiología tras la evaluación inicial y la confirmación histológica de la presencia de un CECC, es establecer con precisión la extensión de la enfermedad, tanto a nivel local, como la presencia o no de metástasis ganglionares cervicales o la presencia de metástasis a distancia. Las pruebas de imagen que habitualmente se solicitan son la TC, la resonancia magnética (RM) y la tomografía con emisión de positrones (PET)/TC. Con toda esta información, el cáncer podrá ser clasificado por el sistema TNM (por sus siglas en ingles tumour-node-metastasis). Esta clasificación se realiza actualmente mediante la última edición de la American Joint Commitee on Cancer (AJCC) que a día de hoy es la octava edición, publicada en 2017 (59); con una versión anterior (séptima versión) (70) utilizada para la clasificación de los pacientes de nuestro estudio ya que estos fueron diagnosticados y tratados entre 2013 y 2016.

La TC es la prueba de imagen más usada en el diagnóstico de los pacientes con CECC, siendo una técnica ampliamente disponible y establecida; la cual nos permite identificar las neoplasias de cabeza y cuello gracias a la visualización de la distorsión anatómica que produce la misma. Los avances tecnológicos han permitido la creación de TC multidetector el cual permite realizar un escaneo con un grosor de corte inferior a 1 mm. Habitualmente los cortes más usados en el día a día son de 3 mm, el cual es óptimo para el objetivo con el cual se realiza y a su vez la exploración es más rápida. Cortes con grosor superiores a 5 mm no ofrece una resolución suficiente, por lo que se deben evitar. Las imágenes obtenidas se deben reconstruir para poder valorar tanto en eje axial, como sagital y coronal. Se debe prestar especial atención tanto a los tejidos blandos como a las estructuras óseas.

Las imágenes nos permiten evaluar la enfermedad a distintos niveles (57,60):

- Tumor primario: la TC con contraste es el pilar para evaluar la enfermedad primaria, nos permite evaluar tanto el tamaño de la lesión como la posible invasión tanto local profunda como de estructuras adyacentes. Además, es una técnica con una gran precisión para valorar la infiltración tanto de cartílago como de estructuras óseas. En muchos casos tras la realización de la TC se produce un cambio en el estadiaje local que se había realizado con la exploración física. La RM proporciona mejor definición de los tejidos blandos en comparación con la TC, proporcionando información complementaria a esta. Además, no se ve afectada por la presencia de implantes metálicos, material que produce distorsión en la imagen de la TC, y por lo tanto en neoplasias de cavidad oral puede ser la técnica de elección en los pacientes con implantes metálicos dentales. La RM es superior a la TC para la evaluación de la diseminación perineural y la invasión de la base del cráneo, siendo esta prueba de imagen la recomendada por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN por sus siglas en inglés) para evaluar la erosión de la base del cráneo (60).
- Ganglios linfáticos: la afectación ganglionar regional puede ser evaluada mediante TC o RM que son técnicas complementarias, aunque por disponibilidad en los centros y por tiempo de duración de las exploraciones, la TC parece ser la técnica de elección. La evaluación de los ganglios linfáticos mediante TC se basa principalmente en el tamaño y en la aparición de novo de estos para diferenciar los ganglios no metastásicos de los sí

metastásicos. Los ganglios linfáticos patológicos se definen radiológicamente como los que tienen un tamaño mayor a 10 mm, en este sentido existe cierta controversia de cómo debe medirse, siendo la medición del eje corto la que se considera más precisa y efectiva. Otras características que definen a los ganglios linfáticos como patológicos son que presenten necrosis central o pérdida de hilio graso. La TC también es sensible para la detección de la diseminación extracapsular del tumor (60-63).

- **Metástasis a distancia:** la incidencia informada es variable, pudiendo llegar hasta un 50% de los pacientes teniendo en cuenta cualquier momento de la enfermedad y suponiendo entre el 2 y el 18% en los pacientes de reciente diagnóstico, esta variación se debe a los factores de riesgo para padecer metástasis descritos en el apartado con el mismo nombre (46,47). Las metástasis a distancia al diagnóstico habitualmente son asintomáticas y los sitios más frecuentes de presentación es en los pulmones, seguidos de hueso e hígado (45,46). Siendo la TC la prueba de imagen más solicitada por su alta disponibilidad en los centros hospitalarios como su coste en comparación con otras pruebas como la PET/TC.

7.1. DIAGNOSTICO METÁSTASIS PULMONARES

Durante muchos años se usó la radiografía simple de tórax, la fosfatasa alcalina sérica y las pruebas de función hepática para la detección de metástasis a distancia en los sitios más frecuentes de aparición de las mismas, pero estas pruebas son poco sensibles para dicho diagnóstico (65).

Hoy en día gracias a la presencia en nuestros hospitales de TC multicorte que han reemplazaron a las de un único corte desde la década de 1990, nos proporciona realizar escaneos con una mayor brevedad y disminuye la distancia entre los cortes lo que da como resultado más detalles de lesiones más pequeñas. Diversos estudios han demostrado que la TC de tórax es superior a la radiografía de tórax en la detección de metástasis pulmonares (65).

El aumento continuo al acceso a la TC y la mayor calidad de esta, ha permitido identificar un mayor número de nódulos pulmonares. Se piensa que la incidencia de estos nódulos pulmonares está entre el 11 y el 33% en pacientes de alto riesgo (66). Muchos de estos pacientes son fumadores y como tal, tienen un mayor riesgo de tener nódulos pulmonares (67). Se ha informado que en hasta el 51% de los pacientes fumadores mayores de 50 años presentan nódulos en el parénquima pulmonar cuando se le ha realizado una TC de tórax (68).

La frecuencia de nódulos pulmonares en los pacientes con CECC es desconocida, por lo que la falta de evidencia específicas de los mismos unida a la variabilidad del porcentaje de pacientes con CECC que padecen metástasis a distancia, no existen pautas concretas de a cuáles de estos pacientes se debe solicitar TC de tórax como estudio de extensión al diagnóstico, habiendo disparidad de opiniones (64-68).

Algunas guías de práctica clínica de importante impacto como la NCCN hace mención a realizar estudio de imagen de tórax para la detección de las metástasis pulmonares, sin llegar a referir cuando se debe realizar, si se debe hacer radiografía de tórax o TC (aunque como se acaba de comentar hay estudios desde hace más de una década que demuestra la

mayor sensibilidad de la TC frente a la radiografía), tampoco cuando se debe realizar ni a que pacientes con CECC en función de las características de su enfermedad se debe realizar como estudio de extensión inicial (60). Sin embargo, la *British Thoracic Society* (BTS) recomienda la realización de TC de tórax a todos los pacientes diagnosticados de CECC (67).

Los nódulos pulmonares se definen como estructuras redondeadas bien o mal delimitadas que aparecen como opacidad focal, tradicionalmente definidas como menores a 3 cm y rodeados de pulmón aireado.

La Sociedad Fleischner en 2005 publicó recomendaciones al respecto al seguimiento de los nódulos pulmonares. En 2017, la BTS publicó una nueva guía, que a diferencia de documentos anteriores incluía guías diseñadas para aplicarse a grupos de pacientes con cáncer.

Cuando se encuentra un nódulo pulmonar en cualquier paciente, la evaluación del mismo debe ir dirigida a determinar si ese nódulo es maligno o no, es decir, determinar el nivel de sospecha de malignidad. Los pacientes mayores y fumadores tienen un mayor riesgo de malignidad. Radiológicamente, el aumento del diámetro del nódulo, así como la espiculación del mismo, la afectación pleural y la localización del lóbulo superior también son predictivos de malignidad.

Las decisiones que se tomen sobre la investigación y el manejo cuando existen varios nódulos, deben basarse en las características del de mayor tamaño. La BTS basa su guía en el tamaño del nódulo y en los factores de riesgo mencionados en el párrafo anterior (67).

De forma general a los nódulos mayores de 5 mm y con factores de riesgo antes mencionados se le debe realizar reevaluación. El tiempo de la

misma va a depender del tamaño del nódulo, de esta forma para nódulos de 5 a 6 mm se debe realizar nueva TC al año, para nódulos de 6 a 8 mm a los 3 meses. Para que se considere aumento significativo con respecto al tamaño previo se debe cumplir que el tamaño haya aumentado al menos un 25%. Si el nódulo es mayor a 8 mm y con factores de riesgo se debe seguir investigando con otros métodos como el PET/TC, que en esta situación tiene una sensibilidad y especificidad del 94% y el 86% respectivamente. Los nódulos sub-sólidos también requieren una evaluación especializada ya que aunque son menos comunes, estas lesiones son más propensas a ser malignas aunque con un menor grado de agresividad.

La BTS informa que más del 10% de estos pacientes con CECC serán diagnosticados de nódulos pulmonares durante el tratamiento de su neoplasia primaria. En algunas regiones de Escocia, para los pacientes con CECC que presentan nódulos pulmonares, se siguen las indicaciones de la BTS, lo que conllevará a la realización de PET/TC a un porcentaje de pacientes previo al tratamiento del tumor primario, lo que puede a su vez conllevar una extensión a nivel local. Por lo tanto, a los nódulos de < 5 mm no se le hace seguimiento, los nódulos mayores de 5 mm y con factores de riesgo de malignidad deben ser estudiados como se ha descrito con anterioridad. Estos casos son complejos siempre deberían ser debatidos en el equipo multidisciplinar que valora a los pacientes con CECC.

A los pacientes que presentan nódulos, pero sin factores de riesgo de malignidad, se le puede programar TC de reevaluación cuando finalice el tratamiento único de su neoplasia primaria, ya sea cirugía sola, radioterapia (RT) sola o radio-quimioterapia (RT-QT). Para los pacientes que se les ofrece cirugía seguida de RT o quimioterapia (QT) adyuvante; aquellos que se les ofrece QT de inducción seguida de RT-QT o RT-QT + cirugía de

rescate, se puede plantear evaluar nuevamente el/los nódulos mediante TC entre las fases del tratamiento. Esto es importante en los nódulos entre 6 y 8 mm, ya que en estos sí que se puede objetivar un aumento en 3 meses. Para pacientes con nódulos que no se modifican en la primera TC de control se le repetirá a los 12 meses. En caso de progresión, se debe reevaluar al paciente y ofrecer la mejor opción terapéutica (67).

Aunque el riesgo de presentar una neoplasia inducida por la radiación es bajo, no es insignificante; y en la literatura se habla que aproximadamente el 1,5% al 2% de todos los cánceres en los Estados Unidos pueden ser atribuibles a la radiación de los estudios de TC, por lo que este riesgo potencial debe tenerse en cuenta frente a los beneficios que se desean obtener con esta prueba de imagen, y no debemos solicitar dicha prueba de imagen si no creemos en un beneficio claro para el paciente (69).

8. CLASIFICACIÓN

8.1. TNM 7ª Edición (2010) (70)

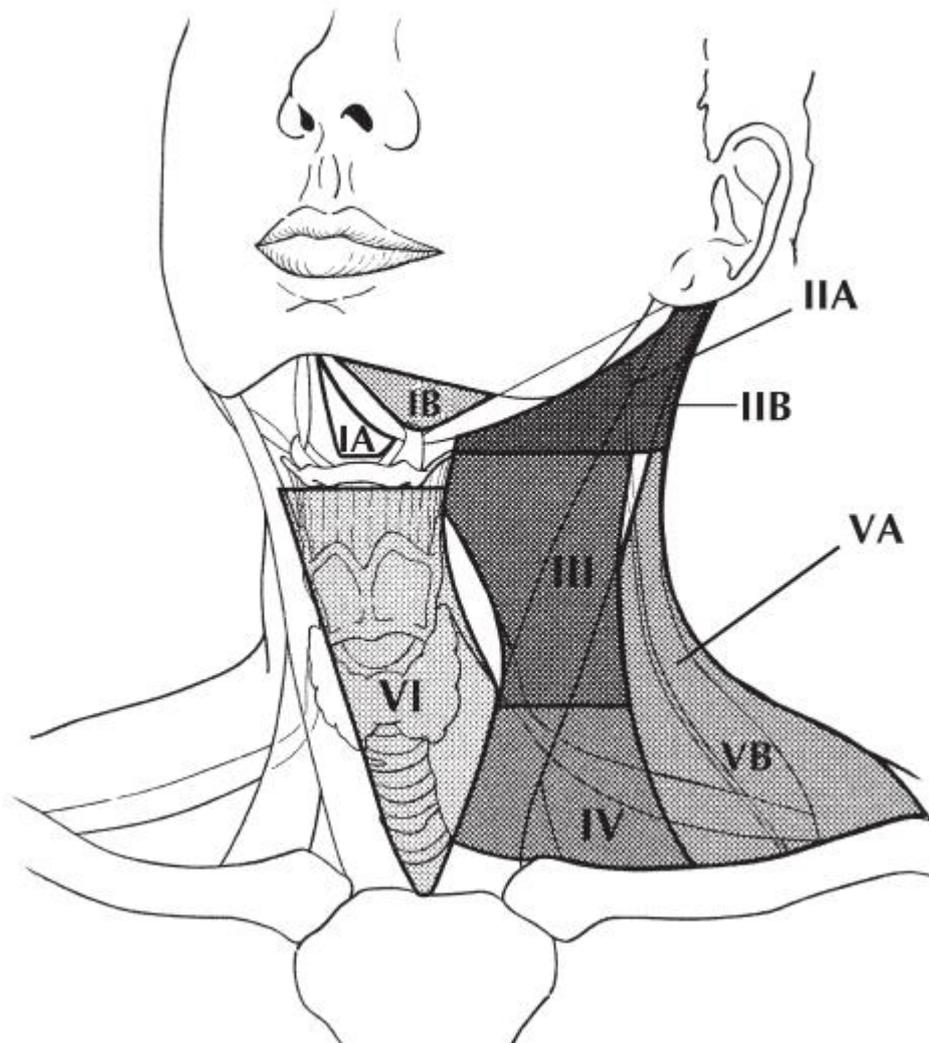
El sistema de estadificación TNM por sus siglas en inglés (Tumor-node-metastasis) fue descrito por Pierre Denoix en los años 40. La Unidad Internacional contra el Cáncer (UICC) adaptó el método y lo publicó en 1968 para 23 localizaciones corporales. Desde entonces, las ediciones publicadas han presentado muchos cambios y revisiones, en especial en cabeza y cuello, donde se incluyen localizaciones anatómicas muy variadas y donde aparecen tumores de muy diversas histologías, comportamientos clínicos y pronósticos. La séptima edición del sistema de clasificación TNM se publicó por la AJCC en enero de 2010.

Las categorías T, N y M deben definirse como “la mejor estimación posible de la enfermedad antes del primer tratamiento”, mediante examen clínico y por pruebas de imagen como puede ser la TC, RM, PET-TC, ecografía y endoscopia.

Las clasificaciones T indican la extensión de los tumores primarios; habitualmente similares, pero difieren en detalles específicos para cada localización de la neoplasia primaria.

La clasificación N para las metástasis de los ganglios linfáticos regionales es uniforme para todas las localizaciones, excepto para tiroides y nasofaringe, en donde es exclusiva y se basa en el comportamiento y el pronóstico de la neoplasia. Esta clasificación ganglionar es tan importante para predecir el pronóstico del paciente que deben evaluarse para cada paciente y neoplasia. Estos ganglios linfáticos pueden subdividirse en distintos sublocalizaciones anatómicas específicas y agruparse en siete

niveles para facilitar la estadificación y descripción del estadiaje N; se muestra en la siguiente imagen.



La clasificación M se realiza tras la realización del estudio de extensión mediante las distintas pruebas de imagen. Como se ha comentado con anterioridad los sitios más frecuentes de presentación son en los pulmones, seguidos de hueso e hígado. Las metástasis de los ganglios linfáticos mediastínicos se consideran metástasis a distancia, excepto los ganglios

linfáticos pretraqueales, paratraqueales y del surco esofágico, que se extienden desde el nivel de la muesca supraesternal hasta el tronco arterial braquiocefálico.

El TNM de las distintas sublocalizaciones que se incluyen en nuestro estudio se detalla a continuación en el Anexo I (70):

8.2. Definiciones TNM cavidad oral (Anexo I)

- Tumor primario (T)

Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor
T2	Tumor de más de 2 cm y menos de 4 cm en su dimensión mayor
T3	Tumor de más de 4 cm en su dimensión mayor
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada* El tumor invade estructuras adyacentes como el hueso cortical – mandíbula o maxilar superior-, musculatura profunda lingual –extrínseca: geniogloso, palagloso, estilogloso- seno maxilar, piel de la cara
T4b	Enfermedad local muy avanzada El tumor invade espacio masticador, apófisis pterigoides o base de cráneo y/o rodea la arteria carótida interna

*Nota: una erosión superficial del hueso o alveolo dental en un tumor primario de reborde alveolar no es suficiente para clasificar el tumor como T4.

- Ganglios regionales (N)

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

- Metástasis a distancia (M)

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

- Estadios TNM

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

8.3. Definiciones TNM nasofaringe

- Tumor primario (T)

Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor confinado a la nasofaringe, o tumor que se extiende a orofaringe y/o cavidad nasal sin extensión parafaríngea*
T2	Tumor con extensión parafaríngea*
T3	Tumor invade estructuras óseas de la base del cráneo y/o senos paranasales
T4	Tumor con extensión intracraneal y/o invasión de nervios craneales, hipofaringe, orbita o con extensión a la fosa infratemporal/espacio masticador

*Nota: Extensión parafaríngea denota infiltración posterolateral del tumor.

- Ganglios regionales (N)

Nx	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
N0	No metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis en un ganglio ipsilateral de 6 cm o menos de diámetro, por encima de fosa supraclavicular y/o ganglio unilateral o bilateral retrofaringeo de 6 cm o menos de diámetro máximo*
N2	Metástasis en ganglios bilaterales de 6 cm o menos, por encima de fosa supraclavicular*
N3	Metástasis en un ganglio de más de 6 cm y/o en fosa supraclavicular*
N3a	Mayor de 6 cm de diámetro
N3b	Extensión a la fosa supraclavicular

*Nota: ganglios en línea media son considerados ganglios ipsilaterales.

- Metástasis a distancia (M)

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

- Estadios TNM

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

8.4. Definiciones TNM orofaringe

- Tumor primario (T)

Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor
T2	Tumor de más de 2 cm y menos de 4 cm en su dimensión mayor
T3	Tumor de más de 4 cm en su dimensión mayor o extensión a la superficie lingual de epiglotis
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada* El tumor invade la laringe, músculo extrínseco de la lengua, pterigoideo medial, paladar duro o mandíbula*
T4b	Enfermedad local muy avanzada El tumor invade el músculo pterigoideo lateral, lateral de la nasofaringe o base de cráneo o engloba arteria carótida

*Nota: la extensión de la mucosa a la superficie lingual de la epiglotis en tumores primarios de la base de la lengua y la vallécula, no constituye una invasión de la laringe.

- Ganglios regionales (N)

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

*Nota: las metástasis en el nivel VII son consideradas nódulos metastásicos regionales.

- Metástasis a distancia (M)

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

- Estadios TNM

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

8.5. Definiciones TNM hipofaringe

- Tumor primario (T)

Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado a una sublocalización de la hipofaringe y de 2 cm o menos en su dimensión mayor
T2	Tumor invade más de una sublocalización de la hipofaringe o una localización adyacente, o de más de 2 cm y menos de 4 cm en su dimensión mayor sin fijación de la hemilaringe
T3	Tumor de más de 4 cm en su dimensión mayor o fijación de la hemilaringe o extensión a esófago
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada* El tumor invade cartílago tiroideos o cricoide, hueso hioide, glándula tiroideos o tejidos del compartimento central*
T4b	Enfermedad local muy avanzada El tumor invade la fascia prevertebral, engloba la arteria carótida o involucra estructuras mediastínicas

*Nota: los tejidos del compartimento central incluye músculos prelaríngeos y grasa subcutánea.

- Ganglios regionales (N)

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

*Nota: las metástasis en el nivel VII son consideradas nódulos metastásicos regionales.

- Metástasis a distancia (M)

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

- Estadios TNM

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

8.6. Definiciones TNM laringe

- Tumor primario (T)

a) Supraglotis

Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	El tumor se limita a un solo subsitio de la supraglotis, con movilidad conservada de las cuerdas vocales
T2	El tumor invade la mucosa de más de un subsitio adyacente de la supraglotis o glotis o región fuera de la supraglotis (ej. mucosa de la base de la lengua, vallécula, pared medial del seno piriforme) sin fijación de la laringe
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invasión de algo de lo siguiente: área retrocricoidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico, y/o capa interna del cartílago tiroides
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada El tumor invade a través del cartílago tiroides y/o invade tejidos más allá de la laringe (ej. tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo los músculos extrínsecos profundos de la lengua, músculos infrahioideos, tiroides o esófago)
T4b	Enfermedad local muy avanzada El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida o invade estructuras mediastínicas

b) Glotis

Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado a una cuerda vocal (T1a) o las dos cuerdas vocales (T1b), pudiendo comprometer la comisura anterior o posterior, con movilidad normal
T2	Tumor que se extiende a la supraglotis y/o subglotis, y/o con alteración de la movilidad de la cuerda vocal
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invasión del espacio paraglótico y/o erosión mínima del cartílago tiroides (ej. corteza interna)
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada El tumor invade a través del cartílago tiroides y/o invade tejidos más allá de la laringe (ej. tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo los músculos extrínsecos profundos de la lengua, músculos infrahioideos, tiroides o esófago)
T4b	Enfermedad local muy avanzada El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida o invade estructuras mediastínicas

c) Subglotis

Tx	Datos insuficientes para evaluar el tumor primario
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado a la subglotis
T2	Tumor que se extiende a la(s) cuerda(s) vocal(es) con movilidad normal o alterada
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada El tumor invade el cartílago cricoides o tiroides y/o invade tejidos más allá de la laringe (ej. tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo los músculos extrínsecos profundos de la lengua, músculos infrahioideos, tiroides o esófago)
T4b	Enfermedad local muy avanzada El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida o invade estructuras mediastínicas

- Ganglios regionales (N)

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

- Metástasis a distancia (M)

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

- Estadios TNM

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

9. TRATAMIENTO

9.1. TRATAMIENTOS

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello debe tener un enfoque multidisciplinar, en el que esté presente especialistas en otorrinolaringología, oncología médica, oncología radioterápica, cirugía maxilofacial, radiodiagnóstico, anatomía patológica, cirugía plástica y reparadora.

El mejor tratamiento posible para el paciente va a depender de la extensión de la enfermedad y de la localización del tumor primario; de una forma general podemos dividir el tratamiento en (60,71,72):

1. Enfermedad localizada (estadio I o II): 30-40% de los CECC. Estos pacientes habitualmente son tratados con cirugía o radioterapia (RT) con intención curativa, con resultados similares de control local, la decisión del tratamiento dependerá de la localización del tumor primario, la accesibilidad quirúrgica del tumor, la morbilidad del paciente y de las consecuencias funcionales y morbilidad tras el tratamiento. En algunos pacientes, tras la cirugía es necesario el tratamiento con RT o RT+QT (radio-quimioterapia) si existen márgenes cercanos o positivos, o existen otros factores que aumente el riesgo de recurrencia local como puede ser la afectación ganglionar no diagnosticada antes de la intervención. La supervivencia global a los 5 años en estos estadios es del 70% al 90%.

2. Enfermedad localmente avanzada (estadio III o IV): el CECC presenta alto riesgo de recurrencia local y metástasis a distancia. Por ello el tratamiento debe ser más intensivo que en estadios I y II, requiriéndose en la mayoría de los casos tratamientos combinados. El posible tratamiento va

a depender de la localización del tumor primario y la extensión de enfermedad, así como los factores del propio paciente como son la edad, comorbilidades y las preferencias de este sobre el tipo de tratamiento. Además, se debe tener especial atención en las consecuencias funcionales y la morbilidad producida tras los tratamientos administrados.

Los tratamientos posibles incluyen cirugía primaria seguida de RT adyuvante o RT-QT concomitante de forma adyuvante, QT (quimioterapia) neoadyuvante previa a cirugía, RT-QT concomitante con intencionalidad curativa o QT de inducción seguida de RT o RT-QT concomitante.

3. Enfermedad metastásica: en los pacientes en los que presentan enfermedad a distancia el tratamiento principal recomendado ha sido el tratamiento sistémico exclusivo mediante la administración de QT, siendo posible en función de la respuesta al tratamiento sistémico la aplicación de tratamiento local, bien sea mediante cirugía o mediante la administración de RT. Desde hace unos años y en publicaciones recientes ciertos autores apoyan el tratamiento locorregional de estos pacientes además del tratamiento sistémico si no existe una excesiva carga tumoral fuera de la localización del tumor primario, ya que existe evidencia emergente de que el tratamiento locorregional para estos pacientes puede mejorar los resultados de los mismos en comparación con la terapia sistémica sola.

9.2. TRATAMIENTO LOCAL EN PACIENTES METASTÁSICOS

Como hemos comentado anteriormente, en la gran mayoría de las neoplasias, la presencia de metástasis a distancia indica un estado de la enfermedad incurable con un mal pronóstico (en algunas neoplasias como el CECC) a corto plazo. Sin embargo existen estudios que demuestran que el tratamiento locorregional añadido al tratamiento sistémico para estos pacientes con presencia de metástasis a distancia, pudiera mejorar la supervivencia en comparación con la administración de la terapia sistémica exclusiva. Esta mejoría de resultados tras el tratamiento locorregional añadido al tratamiento sistémico se ha podido ya observar en neoplasias primarias de riñón, próstata, vejiga o en el cáncer de pulmón de células pequeñas. (73-77).

Esta mejoría en la respuesta parece estar relacionada con la disminución de la carga tumoral, lo que produce la reducción de subclones en las células neoplásicas y por tanto disminuye la liberación de células tumorales al sistema circulatorio por parte de la enfermedad a nivel locorregional y la siembra de células tumorales a distancia. Además, se produce una reducción en la producción de los factores de crecimientos y citoquinas; y una alteración del microambiente inmunitario (78,79).

Aunque lo anteriormente reflejado puede conducir al beneficio de estos pacientes, no debemos olvidar que los pacientes con CECC la fuente principal de morbilidad y mortalidad es a menudo la progresión locorregional incluso para aquellos pacientes con metástasis a distancia. Esto es debido a que la progresión locorregional de esta enfermedad se pueden ver afectados órganos que controlan funciones basales para la

supervivencia como pueden ser la respiración, deglución, el habla o la función nerviosa. De ahí, la importancia en estos pacientes en la prevención de la morbilidad y la mortalidad en dicho nivel a pesar de ser pacientes con metástasis a distancia.

Existen estudios recientes en el que se ha estudiado si la administración de terapia local similar a la que se administra con intención curativa añadida al tratamiento sistémico en pacientes con CECC y enfermedad metastásica a distancia, se asociaba con una mejor supervivencia en comparación con los pacientes que solo recibieron tratamiento sistémico.

Un estudio publicado en 2017 (72) en el que se incluyeron 3.269 pacientes con CECC y metástasis a distancia en diversas localizaciones, determinaron la supervivencia de estos pacientes en función de los tratamientos recibidos. Realizaron tres tratamientos posibles, pero todos los pacientes recibieron tratamiento sistémico; el primero de ellos consistía en terapia local de alta intensidad, la cual se definió: 1) la administración de RT con una dosis igual o mayor a 60 Gy (ya que se trata de la dosis más baja que generalmente se usa para el tratamiento de pacientes con CECC y con intención curativa), 2) la realización de una cirugía oncológica de la neoplasia primaria, 3) ambas. El segundo tratamiento posible sería la terapia local de menor intensidad, la cual consistiría en la administración de RT con dosis inferior a 60 Gy o bien un procedimiento quirúrgico limitado. Y el tercer tratamiento posible fue solo el tratamiento sistémico, sin ningún tratamiento a nivel local.

En los resultados de este estudio se observó que los pacientes con CECC que presentaban metástasis a distancia y los cuales recibieron además del tratamiento sistémico, un tratamiento local de alta intensidad

(bien mediante RT o cirugía) presentaron una mejoría en cuanto a supervivencia global en comparación con los pacientes que había recibido tratamiento sistémico solo o tratamiento local de menor intensidad asociado al tratamiento sistémico.

FUNDAMENTO

1. FUNDAMENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El CECC supone una importante entidad tanto a nivel mundial como nacional, con un elevado número de muertes por esta casusa, siendo una patología en la que su tratamiento y seguimiento engloba varias especialidades médicas. El estadiaje inicial de estos pacientes es de vital importancia para el paciente, ya que en función del mismo se realizará el plan terapéutico más apropiado. El hallazgo de nódulos pulmonares en los pacientes con CECC al diagnóstico según la literatura no es infrecuente.

Los nódulos pulmonares representan un desafío para todos los profesionales involucrados en su diagnóstico y en su manejo. El aumento continuo en las últimas décadas en el acceso a la realización de TC y, así mismo, la mejoría continua de la calidad de imagen de éstas a la hora de detectar lesiones de menor tamaño, ha permitido identificar un mayor número de nódulos pulmonares en los pacientes con CECC. La prevalencia de estos nódulos pulmonares en pacientes con CECC se encuentra entre el 11 y el 33%.

Aunque desde el año 2017 existe un documento creado por la *British Thoracic Society* (BTS) para el manejo de los nódulos pulmonares inespecíficos en pacientes con una neoplasia maligna conocida; los datos en los que se basa este documento son limitados en cuanto a pacientes con CECC, ya que solo 182 pacientes presentaban neoplasias de cabeza y cuello.

En la actualidad no existe un consenso en cuanto a que pacientes con CECC y con qué características de la propia neoplasia sería recomendable solicitar TC de tórax en el estudio de extensión que se realiza en el momento de diagnóstico. Desde la publicación del documento de la BTS

para el manejo de nódulos pulmonares en el año 2017, la guía del Reino Unido para cáncer de cabeza y cuello recomienda realizar TC de tórax a todos los pacientes diagnosticados de CECC; sin embargo, las guías norteamericanas de la NCCN solo hacen referencia a la realización de estudio de tórax, sin definir qué tipo de prueba de imagen, ni tampoco si a todos los pacientes o a un grupo en función de localización, estadiaje T o N.

Nuestra experiencia clínica nos hace pensar que la mayoría de los nódulos pulmonares inespecíficos objetivados en pacientes recién diagnosticados de un CECC no se transformarán en metástasis a lo largo del seguimiento; por lo tanto, es muy importante no catalogarlos como metastásicos, dado que su mayor beneficio será el control de la enfermedad a nivel locorregional.

Ello es particularmente importante desde la publicación de resultados en los que se ha demostrado que en pacientes con CECC y metástasis a distancia, la realización de un tratamiento locorregional intensivo produce una mayor supervivencia en estos pacientes. Por lo que nos planteamos que en pacientes con metástasis pulmonares en los que no existan contraindicaciones para la realización de un tratamiento con intención curativa sobre la enfermedad locorregional, como por ejemplo un mal *performance status*, son candidatos a recibir dicho tratamiento, además del tratamiento sistémico.

Esto nos hace ser especialmente cautos a la hora de considerar a un paciente como CECC metastásico por la presencia de algún nódulo pulmonar, ya que parece haber un beneficio con la realización de un tratamiento locorregional con intención curativa.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

HIPOTESIS

Por todo lo anteriormente mencionado y basándonos en la importancia de la TC de tórax como estudio de extensión en pacientes con CECC, nos planteamos las siguientes hipótesis:

1. La incidencia de nódulos inespecíficos pulmonares y metástasis pulmonares en pacientes con CECC difiere en función de las características de los pacientes.
2. La incidencia de nódulos inespecíficos pulmonares y metástasis pulmonares en pacientes con CECC difiere en función de las características de la neoplasia, como la estadificación TNM, el estadio o la localización del tumor primario.
3. La realización de la TC de tórax como estudio de extensión al diagnóstico posiblemente no es precisa para todos los pacientes con CECC.
4. Un porcentaje elevado de los nódulos pulmonares inespecíficos detectados en la TC del estudio de extensión nunca serán considerados metastásicos.
5. La supervivencia puede diferir en función de la presencia de metástasis de pulmón y nódulos pulmonares inespecíficos.
6. La actitud terapéutica puede verse influenciada en función de los hallazgos en la TC de tórax al diagnóstico.
7. La supervivencia de los pacientes con metástasis pulmonares y nódulos pulmonares inespecíficos difieren en función del tratamiento recibido.

OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Describir la incidencia de metástasis pulmonares y nódulos pulmonares inespecíficos en pacientes diagnosticados de CECC en nuestro medio.

Objetivos secundarios

1. Describir la incidencia de metástasis pulmonares y nódulos pulmonares inespecíficos en pacientes con CECC en función de la edad y el sexo de los pacientes, la localización del tumor primario, así como del estadiaje TNM y del estadio.
2. Estimar que características de los pacientes y/o del tumor primario sugieren que se debe solicitar TC de tórax al diagnóstico.
3. Analizar si los nódulos pulmonares inespecíficos detectados en la TC del estudio de extensión son posteriormente considerados metastásicos durante su seguimiento.
4. Analizar la supervivencia en función de la presencia de metástasis de pulmón y nódulos pulmonares inespecíficos.
5. Analizar el cambio de actitud terapéutica o no en función del diagnóstico de nódulos inespecíficos o metástasis pulmonares.
6. Analizar la supervivencia de los pacientes con metástasis pulmonares y nódulos pulmonares inespecíficos en función del tratamiento recibido.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio

Estudio de cohortes retrospectivo de pacientes consecutivos con CECC para conocer las indicaciones de una intervención diagnóstica.

2. Ámbito de estudio

Pacientes con CECC de la provincia de Sevilla tratados en los Servicios de Oncología Radioterápica de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío.

3. Periodo de estudio

Pacientes con primera visita en los servicios anteriormente nombrados desde enero de 2013 a diciembre de 2015.

4. Criterios de inclusión

- Pacientes con CECC, entendiéndose como tales aquellos que padecen neoplasias de los senos paranasales, cavidad nasal, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe supraglótica, glótica y subglótica, así como de cavidad oral; los cuales se agruparán, para su análisis, en los siguientes subgrupos en función de la localización: cavidad oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe.

- Anatomía patológica de muestra obtenida mediante biopsia, diagnóstica de carcinoma epidermoide.

- Mayores de 18 años.

- Tener tomografía computerizada de tórax como estudio de extensión realizado al diagnóstico.

5. Criterios de exclusión

- Los tumores de piel, sistema nervioso, esófago cervical y tiroides.
- Tumores de glándula salival, aunque se consideran cáncer de cabeza y cuello.
- Alergia o contraindicación a contraste yodado.
- Presentar una neoplasia previa.

6. Tamaño muestral

Se han incluido 200 pacientes con CECC de cabeza y cuello. Las variables fueron analizadas de la base de datos interna SOR (Servicio de Oncología Radioterápica) del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen Macarena, de la base de datos del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen del Rocío y de las estaciones clínicas de los hospitales públicos de la provincia de Sevilla.

7. Tratamientos antineoplásicos

- El esquema de irradiación fue de 2 Gy/día, 2.25 Gy/día ó 2.3 Gy/día, 5 fracciones a la semana, hasta alcanzar la dosis prescrita, la cual es de 60-69 Gy, según indicación terapéutica.
- Los distintos esquemas terapéuticos fueron: radioterapia, radioquimioterapia concomitante, radioterapia más cetuximab concomitante, quimioterapia de inducción seguida de radioquimioterapia concomitante, radioterapia con finalidad adyuvante a la cirugía, radioquimioterapia concomitante con finalidad adyuvante a la cirugía.

- El esquema de quimioterapia concomitante ha consistido en:
 - Cisplatino 100 mg/m² los días 1, 22 y 43 de la irradiación.
- El esquema de cetuximab concomitante ha sido:
 - Cetuximab 400 mg/m² la semana previa a la radioterapia, seguido de 250 mg/m² semanalmente durante la irradiación.
- El esquema de quimioterapia de inducción ha consistido en:
 - Cisplatino 100 mg/m², docetaxel 75 mg/m² y 5-fluoracilo 1000 mg/m² por 3 ciclos cada 21 días, seguido de radioquimioterapia con el mismo esquema de concomitancia anteriormente reseñado.

8. Intervención

A todos los pacientes se les solicitó una TC de tórax con contraste al diagnóstico, previa al inicio de cualquier esquema terapéutico. Los pacientes recibieron el tratamiento en función de la decisión de los Comités de Tumores de Cabeza y Cuello, los cuales siguen el mismo protocolo unificado en los hospitales de Sevilla (81, 82).

9. Seguimiento

Los pacientes han sido seguidos un mínimo de 3 años. A aquellos pacientes con metástasis pulmonares o nódulos inespecíficos, se les solicitó una TC de tórax junto con la TC de cara y cuello para valorar la respuesta tras la finalización del tratamiento, la cual, según las guías de práctica clínica está indicada realizar habitualmente a partir del tercer mes (60) y,

posteriormente, de forma anual o antes si existe aparición de clínica sospechosa. A los pacientes que no presentaron nódulos ni metástasis pulmonares en la TC de diagnóstico se les solicitó TC de tórax según la existencia de clínica de nueva aparición.

10. Definiciones

El estadiaje de estos pacientes se realizó según TNM de la AJCC (7^a Ed) (70) (Anexo 1). Entendiéndose de forma global, ya que aunque cada sub-localización dentro del CECC tiene su estadificación, estas suelen ser similares; los estadios I y II son aquellos estadios que implican una enfermedad local T1 o T2 y sin afectación a nivel ganglionar (N0), a excepción de la nasofaringe que se considera estadio II a los T2N1 (afectación de 1 ganglio unilateral de 6 cm o menor, por encima de fosa supraclavicular y/o ganglios unilaterales o bilaterales retrofaríngeos). Por el contrario, los estadios III y IV incluyen pacientes con enfermedad local al menos T3 y/o con afectación ganglionar regional.

Según los hallazgos de la TC de tórax al diagnóstico, los pacientes se clasificaron como: M0 si no presenta metástasis ni nódulos inespecíficos, M1 si presenta metástasis pulmonar, considerado como maligno aquel nódulo con aumento de su diámetro así como la forma espiculada del mismo; de igual forma son predictivos de metástasis aquellos con afectación pleural o los localizados en lóbulos superiores. O podrán ser considerados NI si se objetiva algún nódulo pulmonar inespecífico y por tanto sin características de malignidad, el cual sea subsidiario de seguimiento mediante misma técnica de imagen (67).

La supervivencia global se calculó a partir de la fecha de validación del informe de anatomía patológica, en el que se confirma la existencia de carcinoma epidermoide.

Para medir el nivel funcional de los pacientes en términos de su capacidad para cuidarse a sí mismo, la actividad diaria y la capacidad física (caminar, trabajar, etc.), en oncología suele usarse la escala de rendimiento de ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) la cual clasifica a los pacientes en 5 grados (83):

- 0 Paciente asintomático. Es capaz de realizar trabajos y actividades de la vida diaria.
- 1 Restringido en actividad física extenuante, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa, trabajo de oficina.
- 2 Capaz de caminar y de autocuidado pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más del 50% de las horas de vigilia.
- 3 Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más del 50% de las horas de vigilia.
- 4 Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla.
- 5 *Exitus letalis*.

11. Variables

- Las variables independientes que se han analizado son:

- a) Sexo.
- b) Edad (años). Dado que tras la revisión bibliográfica hemos observado que habitualmente existe una mayor incidencia de nódulos indeterminados en pacientes con una edad mayor, esta variable fue dicotomizada. Tomamos como punto de corte la mediana de edad de los pacientes de nuestra muestra; formándose así dos grupos, uno de ellos de pacientes con una edad menor a la mediana y otro grupo de pacientes con igual o mayor edad a la mediana.
- c) Localización de la neoplasia primaria.
- d) El estadiaje T y N.
- e) El estadio.
- f) Actitud terapéutica.
- g) Esquema terapéutico aplicado a la curación del cáncer de cabeza y cuello.

- Las variables dependientes han sido:

- a) Incidencia de nódulos pulmonares inespecíficos.
- b) Incidencia de metástasis pulmonares.
- c) Tiempo hasta la aparición de metástasis pulmonares.

d) Supervivencia global.

e) Cambios de actitud terapéutica.

12. Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables indicadas, las cuales se exponen tanto en valor absoluto como en frecuencias (%) para variables cualitativas. Las variables cuantitativas se exponen con medias y desviación estándar (DE) o mediana con rango intercuartílico (RI).

Se ha realizado posteriormente un análisis bivalente de las variables categóricas mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson y de las variables continuas mediante la prueba de la t de Student o el análisis de la varianza (ANOVA) cuando se compararon más de dos variables.

Para realizar el análisis bivalente se ha usado una tabla de 2x2 tanto para la variable sexo, la variable edad \geq mediana y la variable estadio local-avanzado. Para la variable sitio de la neoplasia primaria y estadio se ha utilizado tabla de 2x5; y para las variables estadiaje T y estadiaje N tabla de 2x4.

Se ha realizado un análisis multivariante para conocer los factores asociados independientemente a la aparición de nódulos pulmonares inespecíficos o metástasis pulmonares mediante un modelo de regresión logística tipo introducir. Los resultados del mismo se informarán como OR e IC95%.

Tanto para el análisis bivalente como para el multivariante se ha tomado como referencia tanto en las variables sexo, edad \geq mediana, y sitio de la neoplasia primaria, aquella categoría dentro de las mismas con una

incidencia menor de eventos estudiados, siendo para el sexo la categoría mujer, <61 años en la variable edad \geq mediana y cavidad oral para la variable sitio de la neoplasia primaria. En cuanto a las demás variables se ha tomado como referencia aquella categoría que supone una carga tumoral menor; siendo para el estadiaje T la categoría T1, N0 para la variable estadiaje N, estadio I en la variable estadio y estadio local (I+II) para la variable estadio local-avanzado.

La supervivencia global se analizó mediante el estudio de Kaplan-Meier y las diferencias de supervivencia mediante el test de Log-Rank.

Un valor de $p < 0,05$ se ha considerado significativo.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS (versión 22.0, Chicago, IL, USA).

13. Consideraciones éticas

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío, con fecha 16 de octubre de 2019.

RESULTADOS

RESULTADOS

Se incluyeron 200 pacientes con CECC diagnosticados y tratados en los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío, de Sevilla.

En nuestra serie, 121 pacientes (60,5%) fueron tratados en el Hospital Universitario Virgen Macarena y 79 pacientes (39,5%) fueron tratados en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. El 86,5% de nuestros pacientes fueron hombres y el 13,5% mujeres; con una edad media global al diagnóstico de 61,5 años (DE 10,9 años) y una mediana de edad de 61 años (RI 16 años). La mediana de edad fue muy similar en ambos sexos, siendo para el hombre de 61,0 años (RI 15 años) y para la mujer de 60,0 años (RI 24 años). Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1 y se describen a continuación:

La localización más frecuente del tumor primario fue la laringe presentándolo el 47,5% de los pacientes (n=95), seguido de la orofaringe con un 21,5% (n=43), la cavidad oral un 15,5% (n=31), la hipofaringe un 8% (n=16), y el sitio menos frecuente fue la nasofaringe con un 7,5% (n=15).

Según la clasificación TNM séptima edición, que considera la afectación local, ganglionar y metastásica, el 20% (n=40) de los pacientes eran estadio T1, el 22,5% (n=51) estadio T2, el 23% (n=46) estadio T3 y 31,5% (n=63) estadio T4. En cuanto a la afectación ganglionar cervical, el 47,5% (n=95) no presentaban afectación a este nivel y por lo tanto fueron N0, el 10,5% (n=21) fue N1, con un 36% (n=72) de los pacientes siendo N2 y tan solo un 6% (n=12) fueron clasificados como N3. En cuanto al estadiaje M, tan solo el 1,0% (n=2) de los pacientes fueron considerados metastásicos al presentar en la TC de tórax realizada como estudio de

extensión al diagnóstico, algún nódulo pulmonar con características claras de metástasis, por lo que el 99,0% (n=198) de los pacientes fueron considerados M0.

El estadio más frecuente en nuestra serie fue el estadio IVA con 96 pacientes suponiendo el 48,0%, seguido del estadio III con un 20,0% (n=40) de los casos, el estadio II con un 13,0% (n=26), el estadio I con un 12,5% (n=25) y con menos del 10% de los casos, el estadio IVB con un 5,5% (n=11) y el estadio IVC con un 1,0% (n=2).

Tabla 1. Características de los pacientes y de las neoplasias.

CARACTERISTICAS	N (%)
Sexo n (%)	
Hombre	173 (86,5)
Mujer	27 (13,5)
Edad media (DE) (años)	61,5 (10,9)
Edad mediana (RI) (años)	61,0 (16)
Hombre	61,0 (15)
Mujer	60,0 (24)
Localización del carcinoma	
Cavidad oral	31 (15,5)
Nasofaringe	15 (7,5)
Orofaringe	43 (21,5)
Hipofaringe	16 (8,0)
Laringe	95 (47,5)
Estadaje T	
T1	40 (20,0)

T2	51 (25,5)
T3	46 (23,0)
T4	63 (31,5)
Estadaje N	
N0	95 (47,5)
N1	21 (10,5)
N2	72 (36,0)
N3	12 (6,0)
Estadaje M	
M0	198 (99,0)
M1	2 (1,0)
Estadio	
I	25 (12,5)
II	26 (13,0)
III	40 (20,0)
IVA	96 (48,0)
IVB	11 (5,5)
IVC	2 (1,0)

Tras la realización de la TC de tórax al diagnóstico, tan solo uno de los pacientes de nuestro estudio fue diagnosticado de una neoplasia sincrónica pulmonar con histología de adenocarcinoma. Esta paciente fue considerada como M0 ya que no presentaba ningún otro nódulo sospechoso de malignidad ni nódulos inespecíficos.

En los 200 pacientes se realizó el análisis bivalente para relacionar la presencia de nódulos pulmonares inespecíficos o metástasis tanto al

diagnóstico como durante el seguimiento con las distintas variables independientes.

Además, en cuanto a los estadios, estos se agruparon en dos grupos. Un primer grupo en el que se incluyeron los pacientes estadios I y II, y por lo tanto considerados estadios locales; y un segundo grupo en el que se incluyeron los pacientes estadios III y IV, considerados estadios avanzados.

1. Metástasis pulmonares al diagnóstico.

El 1% (n=2) de nuestros pacientes fueron considerados metastásicos desde el diagnóstico. Ambos pacientes fueron varones y con una edad menor a la mediana de la población de estudio (< 61 años). Uno de los pacientes se trataba de una neoplasia de cavidad oral T2 N2 y el otro una neoplasia en nasofaringe T3 N3.

El paciente con metástasis pulmonares diagnosticadas en la TC de tórax al diagnóstico y con neoplasia en nasofaringe estadio T3 N3 solo recibió tratamiento sistémico y no recibió tratamiento local debido a la presencia de una gran carga tumoral. Su supervivencia fue de 7 meses, con presencia tanto de metástasis como de enfermedad local a su fallecimiento. El otro paciente con metástasis diagnosticada desde la TC al diagnóstico con neoplasia en cavidad oral estadio T2 N2, recibió cirugía seguida de RT más QT adyuvante. Falleció a los 6 meses por progresión a nivel de las metástasis pulmonares con respuesta completa a nivel de la enfermedad locorregional.

2. Nódulos pulmonares inespecíficos al diagnóstico.

En el 16% (n=32) de los pacientes de nuestro estudio se objetivaron en la TC de tórax realizada al diagnóstico algún nódulo pulmonar considerado como inespecífico (NI) y subsidiario de seguimiento mediante nueva TC como así aconsejaban en los informes por el servicio de radiodiagnóstico.

En el análisis bivalente no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables independientes analizadas. Sin embargo, se observó una tendencia a una mayor frecuencia de nódulos pulmonares en hombres que en mujeres, estando estos presentes en el 16,8% de los hombres y en el 11,1% de las mujeres. También se objetivó un mayor porcentaje de nódulos pulmonares en pacientes con 61 años o más, 18% frente al 14% en menores de 61 años.

El sitio del tumor primario con mayor incidencia de nódulos inespecíficos fue la hipofaringe presentándolo el 31,3%, seguido de la laringe con un 21,1%. En la orofaringe, nasofaringe y cavidad oral la incidencia fue inferior al 10%. Dentro del estadiaje T, los pacientes T3 presentaron mayor incidencia de nódulos pulmonares con un total de 10 casos lo que supuso el 21,7% de los pacientes, seguido de los pacientes T4 con 11 casos, 17,5%. En cuanto al estadio N, los estadios N1 con 4 pacientes (19%) y N2 con 13 pacientes (18,1) fueron los que presentaron mayor frecuencia de nódulos pulmonares. En cuanto al estadio se agruparon en dos grupos, un primer grupo en el que se incluía los pacientes estadios I y II; y un segundo grupo en el que se incluyeron los pacientes estadios III y IV; observándose en este segundo grupo un riesgo mayor en cuanto a la presencia de nódulos pulmonares, presentándolo un 17,4% en comparación con el 11,8% (Tabla 2).

Tabla 2. Variables asociadas a los nódulos pulmonares inespecíficos al diagnóstico. Análisis bivariante.

VARIABLES	Nódulos pulmonares inespecíficos al diagnóstico N (%)		p
	NO	SI	
Sexo			
Hombre	144 (93,2)	29 (16,8)	0,456
Mujer	24 (88,9)	3 (11,1)	
Edad ≥ mediana (años)			
≥61 años	82 (82,0)	18 (18,0)	0,440
<61 años	86 (86,0)	14 (14,0)	
Sitio neoplasia primaria			0,059
Cavidad oral	29 (93,5)	2 (6,5)	0,083
Hipofaringe	11 (68,8)	5 (31,3)	
Orofaringe	39 (90,7)	4 (9,3)	0,176
Nasofaringe	14 (93,3)	1 (6,7)	0,305
Laringe	75 (78,9)	20 (21,1)	0,064
Estadiaje T			0,438
T1	34 (85,0)	6 (15,0)	0,162
T2	46 (90,2)	5 (9,8)	
T3	36 (78,3)	10 (21,7)	0,226
T4	52 (82,5)	11 (17,5)	0,702

Estadaje N			0,779
N0	81 (85,3)	14 (14,7)	
N1	17 (81,0)	4 (19,0)	0,687
N2	59 (81,9)	13 (18,1)	0,552
N3	11 (91,7)	1 (8,3)	0,455
Estadio			0,535
I	21 (84,0)	4 (16,0)	
II	24 (92,3)	2 (7,7)	0,215
III	31 (77,5)	9 (22,5)	0,210
IVA	81 (83,5)	16 (16,5)	0,853
IVB	11 (91,7)	1 (8,3)	0,455
Estadio local-avanzado			0,339
Local (I + II)	45 (88,2)	6 (11,8)	
Avanzado (III + IV)	123 (82,6)	26 (17,4)	

En cuanto al análisis multivariante, tan solo la variable localización de la neoplasia en hipofaringe se asoció independientemente a presentar un mayor riesgo de nódulos pulmonares inespecíficos (OR: 9,104 [IC95% 1,291-64,188]; p=0,027) (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis multivariante de la incidencia de nódulos pulmonares inespecíficos al diagnóstico.

VARIABLES	p	OR (IC95%)
Sexo hombre	0,934	1.060 (0,270-4,160)
Edad ≥ 61 años	0,462	1,351 (0,606-3,012)
Sitio neoplasia primaria	0,063	
Cavidad oral		
Hipofaringe	0,027	9,104 (1,291-64,188)
Orofaringe	0,729	1,377 (0,226-8,381)
Nasofaringe	0,949	1,088 (0,082-14,458)
Laringe	0,074	4,304 (0,867-21,375)
Estadiaje T	0,636	
T1		
T2	0,237	0,441 (0,113-1,713)
T3	0,809	0,861 (0,255-2,907)
T4	0,737	0,812 (0,240-2,743)
Estadiaje N	0,366	
N0		
N1	0,486	1,653 (0,402-6,794)
N2	0,147	2,010 (0,782-5,165)
N3	0,510	0,457 (0,044-4,699)

En cuanto al tratamiento recibido el 96,9% (n=31) de los pacientes con nódulos pulmonares inespecíficos al diagnóstico recibieron tratamiento a nivel locorregional con intención curativa a pesar de la presencia de dichos nódulos. El tratamiento que con mayor frecuencia se administró fue: RT de forma concomitante con cisplatino en el 34,4% (11 pacientes), seguido de RT concomitante con cetuximab en el 29,1%, RT exclusiva en el 21,9% (7 pacientes), cirugía seguida de RT exclusiva en el 6,3% (2 pacientes) y un 3,1% (1 paciente) recibieron cirugía seguida de RT y cisplatino o QT con intención neoadyuvante seguida de RT. Tan solo el 3,1% (1 paciente) de nuestra serie no se consideró candidato a recibir tratamiento curativo, al tratarse de un paciente con 65 años y un ECOG 3 (Figura 4).

La supervivencia media global de los pacientes con nódulos pulmonares inespecíficos fue de 40,5 meses (DE 24,8 meses), siendo en los pacientes que recibieron tratamiento con intención curativa de 41,7 meses (DE 24,3 meses); la supervivencia fue de solo 5 meses en el paciente que recibió tratamiento paliativo ($p < 0,05$) (Figura 5).

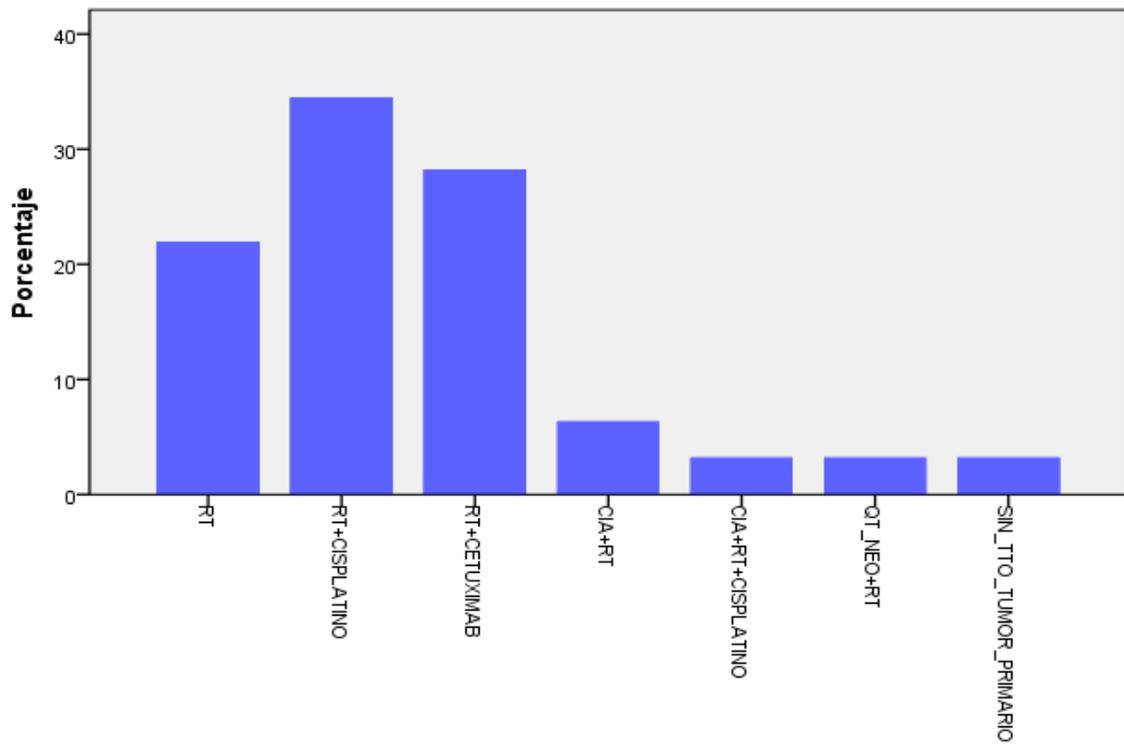


Figura 4. Tratamiento realizado en los pacientes con nódulos pulmonares inespecíficos detectados en la TC al diagnóstico.

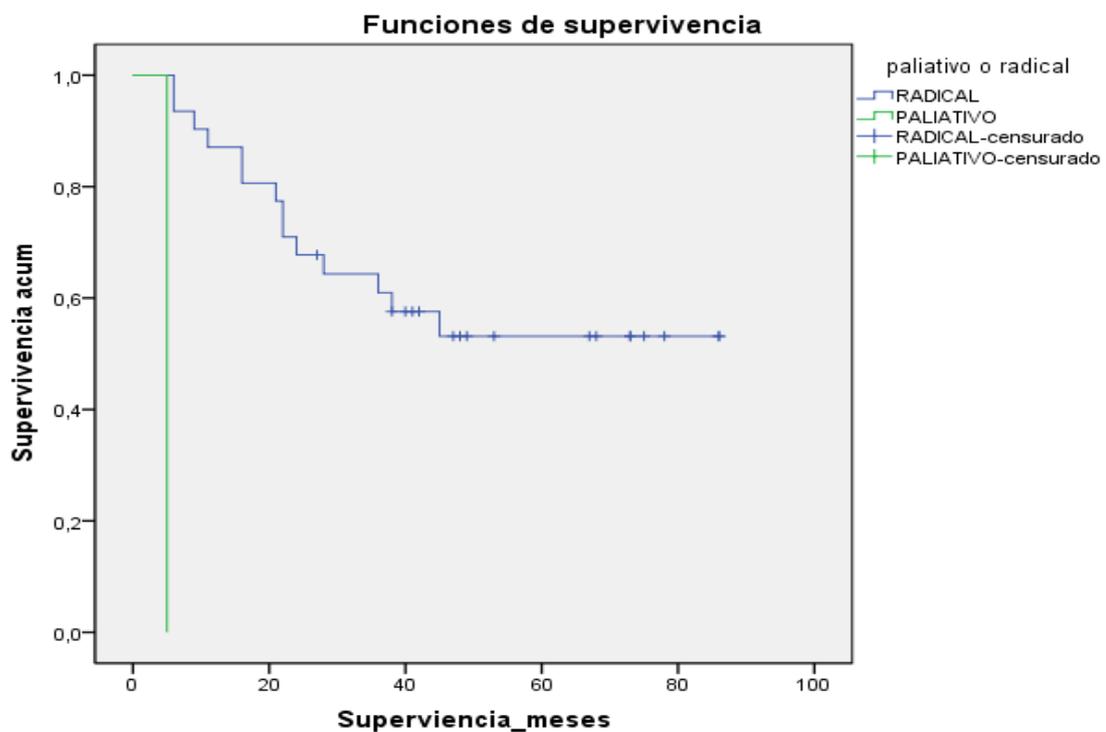


Figura 5. Supervivencia de los pacientes con nódulos pulmonares inespecíficos en función del tratamiento recibido.

Durante el seguimiento, de los 32 pacientes con nódulos pulmonares inespecíficos al diagnóstico de su CECC, el 50% de ellos (16 pacientes) fueron finalmente estadificados como M0 (sin metástasis pulmonar) tras la realización de la TC de control, la cual tendría que haberse realizado al menos un año posterior a la TC de diagnóstico, y en la cual esos nódulos no se hubieran modificados o hubieran desaparecido. El 31,25% de estos pacientes con nódulos inespecíficos (10 pacientes) fueron posteriormente diagnosticados como M1 (metástasis pulmonares). En 3 pacientes (9,37%) no se realizó TC de control al año debido a fallecimiento y por lo tanto continuaron considerándose nódulos inespecíficos (NI); y tres de los pacientes (9,37%) fueron diagnosticados de segunda neoplasia pulmonar (Figura 6).

Por lo tanto, tras el seguimiento de estos pacientes con nódulos pulmonares inespecíficos, no se produjo esta conversión en el 68,75% (22 pacientes) y si se dio en el 31,25% (10 pacientes) (Figura 7).

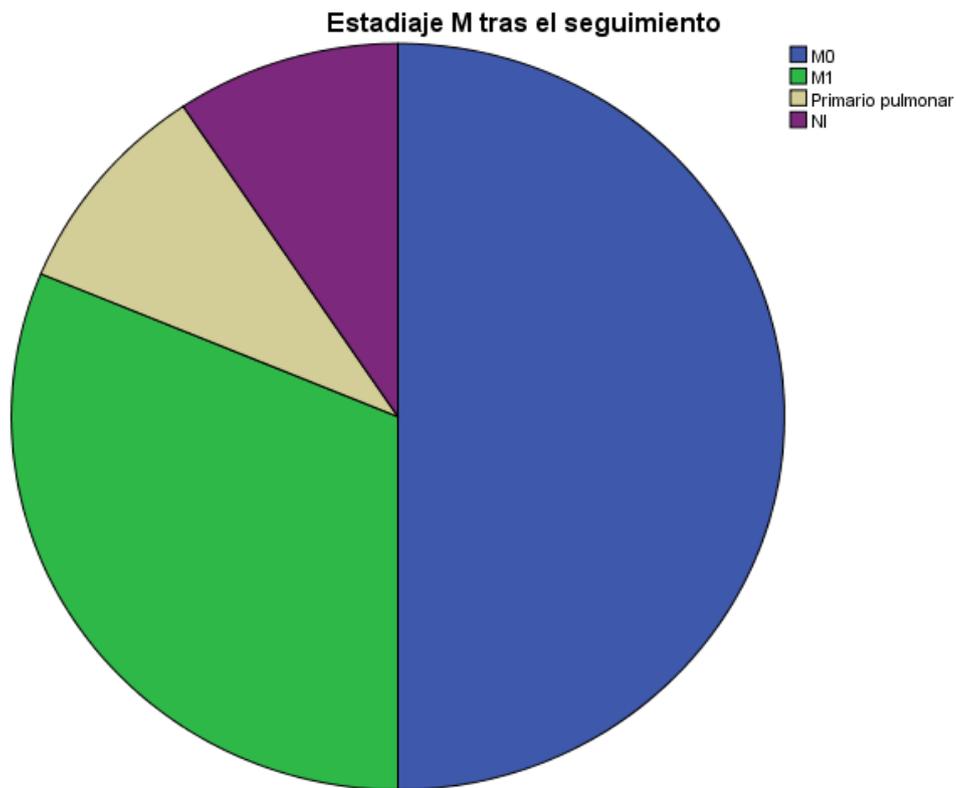


Figura 6. Estadíaie M tras el seguimiento de los nódulos pulmonares inespecíficos

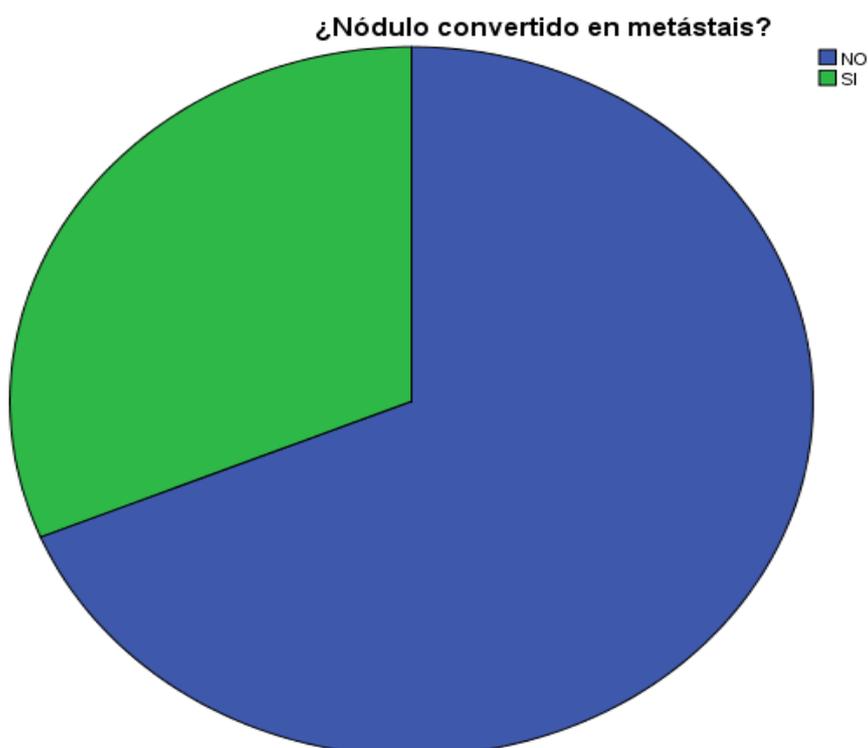


Figura 7. Nódulos pulmonares inespecíficos convertidos en metástasis.

La localización de la neoplasia primaria de los 10 pacientes con nódulos pulmonares inespecíficos que desarrollaron metástasis pulmonares durante su seguimiento fue: laringe en 5 de los casos, hipofaringe en 3 casos y orofaringe en 2 de estos pacientes.

En cuanto al estadiaje T, dos de los pacientes fueron T1, dos T2, uno T3 y cinco eran T4. En el estadiaje N, uno de los pacientes fue N0, uno N1, siete pacientes fueron N2 y uno N3.

Todos fueron estadios avanzados III o IV. 8 pacientes fueron estadio IVA, uno IVB y otro III. Los 10 pacientes fueron varones y 6 de ellos presentaban al diagnóstico de su neoplasia de CECC una edad igual o superior a la mediana de edad.

En cinco de los pacientes las metástasis pulmonares se diagnosticaron en el primer año desde el diagnóstico, dos de los pacientes se diagnosticaron tras más de 30 meses de seguimiento; y los 3 restantes a los 14, 18 y 22 meses. La media de tiempo hasta la detección de la metástasis fue de 15,7 meses (DE 11,5 meses), con una mediana de 11,5 meses (RI 18,3 meses).

En cuanto al tratamiento de estos pacientes con nódulos pulmonares inespecíficos al diagnóstico de su CECC y diagnosticados de metástasis pulmonares durante su seguimiento, todos los pacientes habían recibido tratamiento con intención curativa. Dos habían recibido RT exclusiva, dos cirugías con RT adyuvante, tres RT y cetuximab; y tres pacientes recibieron RT y cisplatino (Figura 8).

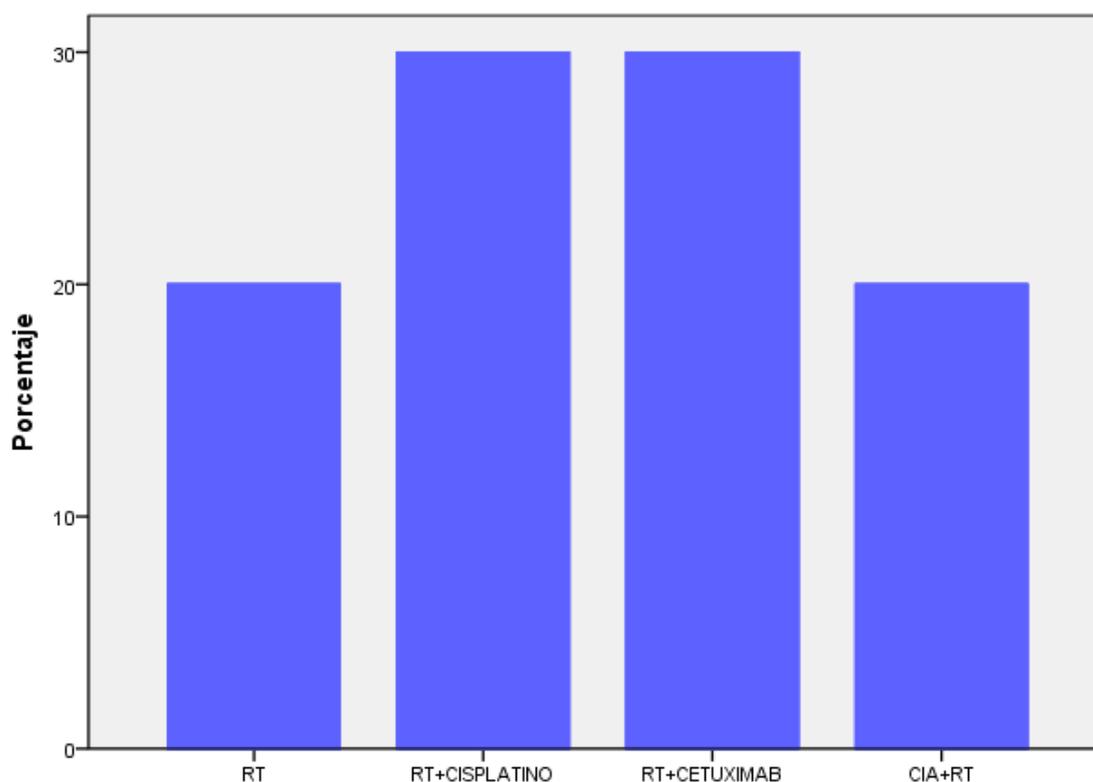


Figura 8. Tratamiento recibido por los pacientes con nódulos inespecíficos detectados en la TC al diagnóstico y convertidos en metástasis.

De estos 10 pacientes, 9 de ellos han fallecido y un paciente continúa sin enfermedad a nivel local tras 38 meses desde el diagnóstico del CECC. De los fallecidos, 7 fallecieron tanto con enfermedad metastásica como con enfermedad a nivel local.

La supervivencia media de los pacientes con nódulos pulmonares inespecíficos y que tras el seguimiento se confirma la presencia de metástasis a dicho nivel fue de 24,4 meses (DE 13,2 meses); y la supervivencia media de los pacientes con nódulos inespecíficos en los que no se confirmó la presencia de metástasis fue de 57,8 meses (DE 25,3 meses) ($p < 0,05$) (Figura 9).

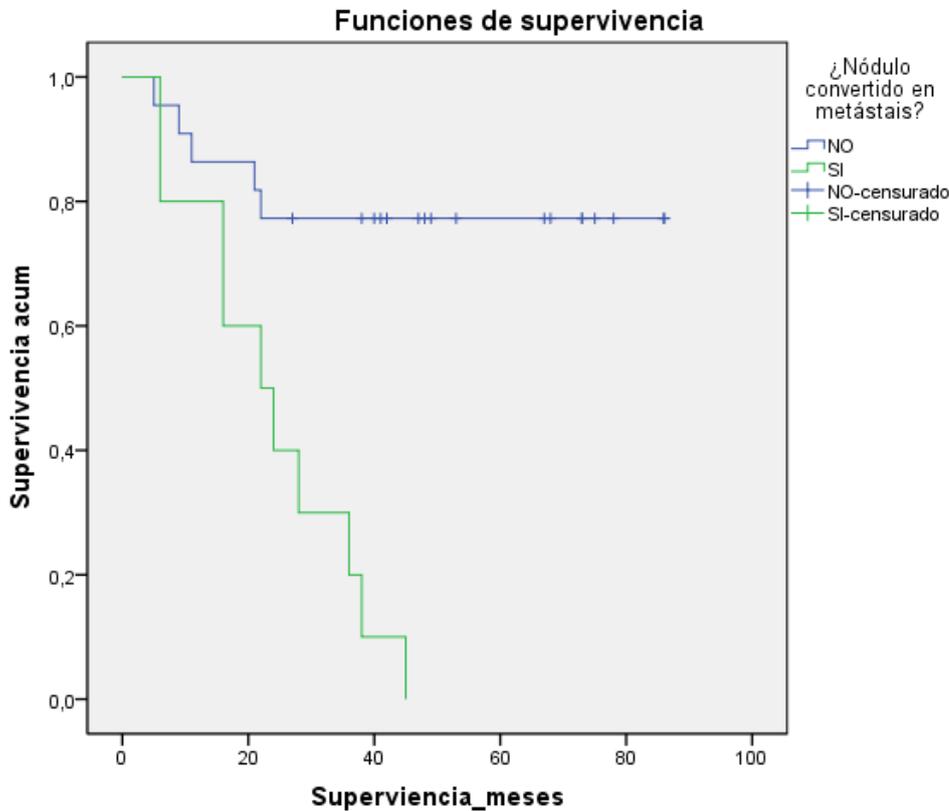


Figura 9. Supervivencia de los pacientes con nódulos pulmonares inespecíficos al diagnóstico en función de si fueron finalmente considerados M1 o M0.

3. Metástasis pulmonares al finalizar el seguimiento.

Tras finalizar el seguimiento de nuestro estudio, el 6% (n=12) de los pacientes de nuestro estudio finalmente presentaron metástasis a nivel pulmonar, dos pacientes (1%) diagnosticados en la TC de tórax que se realizó como estudio de extensión al inicio y 10 pacientes (5%) diagnosticados durante el seguimiento tras la realización de TC de tórax periódicas por haber presentado nódulos pulmonares inespecíficos.

En el análisis bivalente se observa que existe una asociación entre el N y presentar metástasis a nivel pulmonar (p=0,019). Siendo para los

pacientes N2 una incidencia de metástasis pulmonares del 11,1% ($p=0,022$), diez veces mayor que los pacientes N0 (1,1%). Para los N3 existe una incidencia aún mayor 16,7%, aunque esto no fue estadísticamente significativo ($p=0,109$).

En cuanto a la localización solo se asoció con lesión en hipofaringe ($p=0,025$), presentándolas el 18,8% de estos pacientes, lo que supone más del doble de la siguiente localización de mayor incidencia que fue la nasofaringe con un 6,7%, seguida de laringe con un 5,3%, orofaringe 4,7% y cavidad oral con un 3,2%.

En cuanto al estadio T, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo los T4 los que presentaron una mayor frecuencia metástasis pulmonar, presentándolas el 7,9%.

Destacar que todos los pacientes que presentaron metástasis pulmonares en algún momento de su enfermedad fueron varones, lo que supuso que el 6,9% de los mismos presentaron dicho hallazgo en la TC de tórax, sin encontrarse ninguna metástasis pulmonar en las mujeres.

En cuanto al estadio, local *versus* avanzado, los 12 pacientes con metástasis pulmonares tuvieron estadios III o IV, siendo estadísticamente significativo ($p=0,037$), presentando metástasis el 8,1% de los pacientes con estadio avanzado (Tabla 4).

Tabla 4. Factores de riesgo de metástasis pulmonares tras el seguimiento. Análisis bivariante.

VARIABLES	Metástasis pulmonares tras seguimiento N (%)		p
	NO	SI	
Sexo			
Hombre	161 (93,1)	12 (6,9)	0,158
Mujer	27 (100,0)	0 (0,0)	
Edad ≥ mediana (años)			
≥61 años	94 (94,0)	6 (6,0)	1,000
<61 años	94 (94,0)	6 (6,0)	
Sitio neoplasia primaria			0,260
Cavidad oral	30 (96,8)	1 (3,2)	0,025
Hipofaringe	13 (81,3)	3 (18,8)	
Orofaringe	41 (95,3)	2 (4,7)	0,674
Nasofaringe	14 (93,3)	1 (6,7)	0,910
Laringe	90 (94,7)	5 (5,3)	0,676
Estadíaaje T			0,877
T1	38 (95,0)	2 (5,0)	0,627
T2	48 (94,1)	3 (5,9)	
T3	44 (95,7)	2 (4,3)	0,443
T4	58 (92,1)	5 (7,9)	0,481
Estadíaaje N			0,019
N0	94 (98,9)	1 (1,1)	0,801
N1	20 (95,2)	1 (4,8)	
N2	64 (88,9)	8 (11,1)	0,022
N3	10 (83,3)	2 (16,7)	0,109

Estadio				0,078
I	25 (100,0)	0 (0,0)		
II	26 (100,0)	0 (0,0)		0,167
III	39 (97,5)	1 (2,5)		0,297
IVA	88 (90,7)	9 (9,3)		0,058
IVB	10 (83,3)	2 (16,7)		0,109
Estadio local-avanzado				
Local (I + II)	51 (100,0)	0 (0,0)		
Avanzado (III + IV)	137 (91,9)	12 (8,1)		0,037

En el análisis multivariante, los pacientes con neoplasia en hipofaringe tuvieron de forma estadísticamente significativa un mayor riesgo de presentar metástasis pulmonares (OR: 15,828 [IC95% 1,018-246,213]; $p=0,049$).

De igual forma, los pacientes con estadiaje N2 también presentaron un mayor riesgo de presentar metástasis a dicho nivel (OR: 20,478 [IC95% 2,149-195,141]; $p=0,009$) (Tabla 5).

De los 12 pacientes con metástasis pulmonares, el 91,7% de ellos (11 pacientes) recibieron en el momento del diagnóstico del CECC tratamiento locorregional con intención curativa. Solo el 8,3% (un paciente) no recibió tratamiento con intención curativa.

Los tratamientos que con mayor frecuencia se realizaron en estos pacientes fue RT en combinación con cisplatino y cetuximab, con un 25%, seguidos de RT exclusiva y cirugía seguida de RT adyuvante, ambos en el 16,7%, y el 8,3% de los pacientes recibieron tratamiento con cirugía seguida de RT y cisplatino adyuvante (Figura 10).

Tabla 5. Análisis multivariante de la incidencia de metástasis pulmonares tras el seguimiento.

VARIABLES	p	OR (IC95%)
Edad ≥ 61 años	0,998	1,002 (0,274-3,667)
Sitio neoplasia primaria	0,263	
Cavidad oral		
Hipofaringe	0,049	15,828 (1,018-246,213)
Orofaringe	0,784	1,422 (0,115-17,614)
Nasofaringe	0,625	2,158 (0,099-47,116)
Laringe	0,289	3,467 (0,349-34,479)
Estadiaje T	0,877	
T1		
T2	0,627	0,590 (0,070-4,979)
T3	0,443	0,403 (0,039-4,123)
T4	0,481	0,479 (0,062-3,704)
Estadiaje N	0,056	
N0		
N1	0,386	3,796 (0,186-77,452)
N2	0,009	20,478 (2,149-195,141)
N3	0,073	12,009 (0,795-181,439)

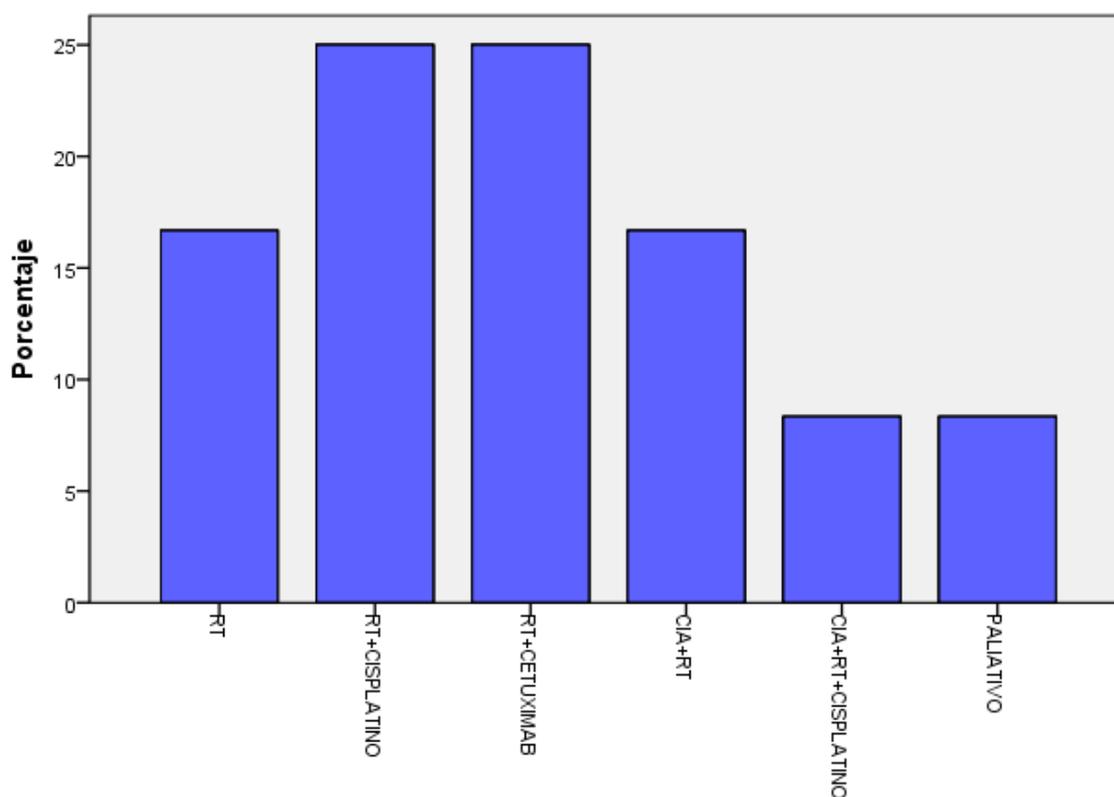


Figura 10. Tratamiento de los pacientes con metástasis pulmonares detectadas tanto al diagnóstico como durante el seguimiento de los nódulos inespecíficos.

La supervivencia media global de los 12 pacientes con metástasis pulmonares fue de 20,8 meses (DE 13,7 meses), siendo la media de 22,1 meses (DE 13,6 meses) para los pacientes tratados con intención curativa y de 7 meses para el paciente tratado con intención paliativa (Figura 11).

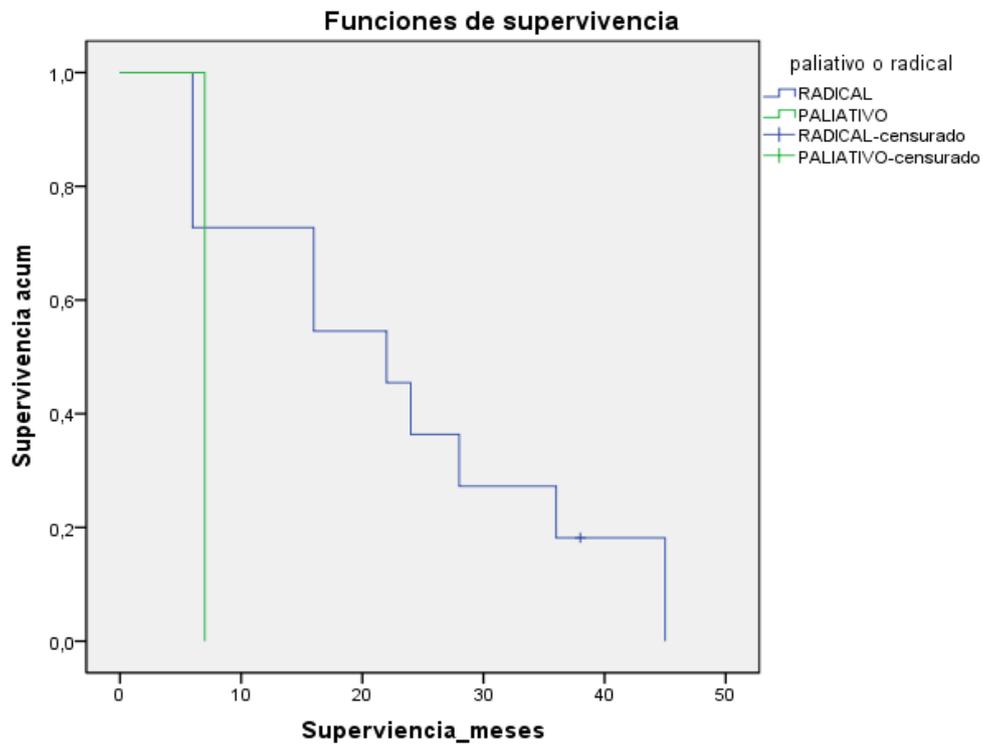


Figura 11. Supervivencia de los pacientes con metástasis pulmonares detectadas tanto al diagnóstico como durante el seguimiento en función del tratamiento recibido.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Las incidencias de metástasis y de nódulos pulmonares inespecíficos en pacientes con CECC publicadas, varían ampliamente. Dada la gran heterogeneidad de este tipo de neoplasias; las tasas de metástasis o nódulos inespecíficos podrían verse influenciada por la localización del tumor primario, así como el estadiaje en el que se realice el diagnóstico y por la población de estudio.

Los factores de riesgo relacionados con presentar metástasis a distancia en estos pacientes no están claramente establecidos. En general, se conoce que los pacientes con un estadio más avanzado de la enfermedad, tienen un mayor riesgo de metástasis a distancia.

Nuestro estudio trata de informar de la incidencia de nódulos pulmonares inespecíficos y metástasis a dicho nivel en los pacientes con CECC, así como de informar que factores de riesgo tanto del tumor como de estos pacientes se relaciona con el hallazgo de estos nódulos inespecíficos y metástasis.

De igual forma tratamos de informar de la incidencia de transformación de nódulos pulmonares inespecíficos detectados al diagnóstico a metástasis pulmonares, tras el seguimiento de los mismos mediante TC de control.

Nuestra experiencia clínica nos ha hecho pensar que la presencia de nódulos pulmonares inespecíficos o incluso la presencia de metástasis a distancia con baja carga tumoral, no debe descartar el tratamiento a nivel locorregional. Actitud que dentro de la oncología parece estar tomando importancia en los últimos años en distintas patologías oncológicas, debido a la disminución de células tumores viables y por lo tanto disminución del

número de células tumorales circulantes, las cuales pueden conllevar a una diseminación tumoral acelerada.

Nos gustaría hacer hincapié al hecho de que actualmente y tras la búsqueda bibliográfica realizada para este trabajo, no hemos encontrado publicado ningún estudio que valore conjuntamente tanto los factores de riesgo de los pacientes con CECC asociados a la presencia de nódulos pulmonares inespecíficos y metástasis pulmonares, la actitud terapéutica a seguir en estos pacientes y la supervivencia en función del tratamiento administrado.

1. Análisis de la serie de pacientes

Los pacientes incluidos en nuestra serie, han sido representativos de la población normal que padece neoplasias de cabeza y cuello. Con una mayor incidencia en hombre que en mujeres, aunque en la última década se ha observado una mayor incidencia de esta patología en mujeres debido al cambio en distintos hábitos que suponen factores de riesgo para padecerla, como puede ser el tabaquismo o el consumo de alcohol (5). De igual forma, tanto la edad media de la población de nuestra serie, como la sublocalización de las neoplasias son coincidentes con lo publicado en la literatura; siendo la laringe la más frecuente en nuestro estudio, presentándola casi la mitad del total de nuestra muestra 47,5% (3).

2. Análisis de los posibles factores confundentes

Antes de analizar los resultados encontrados en los distintos objetivos, debemos tener en cuenta las siguientes consideraciones.

Los pacientes con metástasis pulmonares son considerados estadio IVC, en los resultados descriptivos de nuestro estudio fueron considerados como tal; aunque para la realización del análisis estadístico de la incidencia de metástasis pulmonares los pacientes metastásicos fueron estadificados únicamente, teniendo en cuenta la afectación locorregional, ya que considerarlos estadio IVC es sinónimo de presencia de metástasis y esto puede conllevar a resultados confusos.

Otra consideración a tener en cuenta, es el número de pacientes N3 dentro de nuestra muestra. Estos pacientes fueron menos (n=12) en comparación con N2 (n=72). Esto es un dato importante ya que existen estudios en los que se relaciona la presencia de metástasis en los pacientes que presentan una mayor afectación ganglionar regional (47,54,55); y por lo tanto una mayor incidencia de metástasis en pacientes N3 que en los N2.

Debida a la baja incidencia de metástasis en el momento del diagnóstico del CECC, con una incidencia publicada entre el 2 y el 18% en cualquier localización (47) y por tanto, una incidencia menor si nos referimos únicamente a metástasis a nivel pulmonar, siendo esta en nuestra serie del 1%, consideramos no realizar análisis estadístico para M1 pulmonar al diagnóstico, realizándose dicho análisis estadístico para el conjunto de metástasis pulmonares tanto al diagnóstico como detectadas durante el seguimiento (realizado por la presencia de nódulos pulmonares inespecíficos).

Debemos tener en cuenta que existe la duda de que ciertos nódulos pulmonares inespecíficos pudieran ser metástasis milimétricas, las cuales aún no presentan ni un tamaño ni características morfológicas suficientes para ser consideradas como metástasis por imagen de TC.

En cuanto al tratamiento administrado a los pacientes de nuestro estudio, no creemos que haya existido sesgo, ni haya podido influir en los resultados, en función del hospital, ya que la decisión de dicho tratamiento se realizó tras valoración en un comité multidisciplinar, existiendo un mismo protocolo unificado en los hospitales públicos de Sevilla.

En todos los pacientes de nuestro estudio y siempre que las características de los pacientes y de la neoplasia lo permitiera, se administró un tratamiento locorregional con intención curativa, tanto en los pacientes con nódulos pulmonares inespecíficos detectados en la TC de diagnóstico ya que si finalmente dichos nódulos no eran metástasis milimétrica se les estaba privando a los pacientes de un tratamiento curativo y de igual forma, la misma intención del tratamiento se realizó en los pacientes con metástasis pulmonares, ya que la práctica clínica diaria y la bibliografía (72), orientan a una menor supervivencia de los pacientes tratados exclusivamente con tratamiento paliativo, ya fuese quimioterapia paliativa o medidas de soporte en comparación con los pacientes a los cuales se les administraba tratamiento locorregional curativo. Lo cual se ha publicado en el interesante estudio de Zumsteg et al (72) en el que se demuestra una mayor supervivencia de los pacientes con CECC metastásicos tratados con tratamiento locorregional curativo (cirugía o dosis de radioterapia mayor de 60 Gy) añadido al tratamiento sistémico en comparación con los tratados exclusivamente de forma sistémica.

3. Análisis de los objetivos propuestos

Tras la finalización de nuestro estudio y el análisis de los resultados obtenidos, nos gustaría resaltar que las hipótesis formuladas se confirmaron mediante los objetivos propuestos.

3.1 Metástasis pulmonares al diagnóstico.

Como objetivo principal propuesto, en cuanto a la descripción de metástasis pulmonares, así como de nódulos pulmonares inespecíficos en pacientes diagnosticados de CECC, encontramos tasas de incidencia similares a las publicadas en la literatura.

Como hemos comentado anteriormente, las tasas sobre la incidencia de metástasis en cualquier localización al diagnóstico del CECC se encuentran entre el 2 y el 18% (59), siendo el pulmón la localización más frecuente de las mismas y lo que motivó que en nuestro estudio nos centráramos en las metástasis pulmonares. La incidencia en nuestra serie de metástasis en dicha localización al diagnóstico fue tan solo del 1% (n=2), incidencia baja, aunque de vital importancia, ya que la presencia de metástasis conlleva habitualmente un pronóstico sombrío con una supervivencia global media de 10 meses.

Los dos pacientes considerados metastásicos desde el diagnóstico fueron estadios avanzados IV, dato que coincide con la bibliografía y que parece estar justificado por la alta carga tumoral a nivel locorregional, lo que conlleva a una mayor liberación al torrente sanguíneo de células tumorales. Uno de los pacientes presentaba una neoplasia de cavidad oral T2 N2 y el otro paciente una neoplasia de nasofaringe T3 N3. A uno de

ellos sí que se le pudo administrar tratamiento locorregional ya que no presentaba una excesiva carga tumoral metastásica, aunque la supervivencia de ambos fue de 6 y 7 meses, lo que confirma el mal pronóstico descrito de los pacientes con metástasis a distancia.

3.2 Nódulos pulmonares inespecíficos al diagnóstico.

En cuanto a la incidencia de nódulos pulmonares inespecíficos al diagnóstico del CECC, las distintas publicaciones hablan de una incidencia que varía entre el 11% y el 33% de los pacientes (66). En nuestro estudio la tasa de nódulos inespecíficos pulmonares fue del 16%, coincidiendo con las escasas publicaciones existentes sobre dicho hallazgo.

Al analizar la relación entre la presencia de nódulos pulmonares inespecíficos y las características de los pacientes y de la neoplasia, ninguna de las características mostró diferencias para presentar dichos nódulos, resultado que puede estar influido por el número de pacientes incluidos en nuestro estudio.

Hemos observado una mayor incidencia de nódulos inespecíficos en pacientes varones en comparación con mujeres (16,8% vs. 11,1%). Dado que esta incidencia es informada en porcentajes en cada sexo, no se ve influida por el hecho de que exista una mayor incidencia de CECC en hombres que en mujeres.

Igualmente, en pacientes con una edad mayor se observó una incidencia de nódulos mayor que en pacientes más jóvenes, 18% y 14% respectivamente; en nuestro estudio realizamos la edad de corte teniendo en cuenta la edad mediana de la población de estudio, siendo esta de 61 años.

Esto se relaciona con lo publicado en la literatura, en donde se hace referencia a que los nódulos pulmonares son más frecuentes en pacientes con mayor edad (68), aunque la diferencia observada no fue estadísticamente significativa en nuestro estudio.

En cuanto a la relación entre la localización del tumor primario, fue hipofaringe la sublocalización con un mayor porcentaje de nódulos inespecíficos, presentándolos uno de cada tres pacientes con esta sublocalización. Esta diferencia si fue estadísticamente significativa en el análisis multivariante de nuestro estudio (OR: 9,104 [IC95% 1,291-64,188]; $p=0,027$). La laringe fue el segundo sitio de la neoplasia primaria con un mayor riesgo de presentar nódulos inespecíficos, presentándolo uno de cada cinco pacientes con CE de laringe.

Los pacientes T3 y T4 igualmente presentaron una mayor incidencia de nódulos inespecíficos. En cuanto al estadiaje N, nos llamó la atención que no apreciamos diferencias importantes entre los distintos subgrupos. Estadificándolos sí fue más frecuentes en estadios avanzados III o IV, respecto a estadios locales I o II; 17,4% y 11,8% respectivamente.

El tratamiento que se les ofrece a estos pacientes con nódulos inespecíficos requiere de una gran atención por parte de los profesionales, ya que la mayoría de nódulos no serán considerados metastásicos nunca y la supervivencia de los mismos va a depender de ello. De forma global, la supervivencia difiere de forma importante en función de si recibe o no tratamiento locorregional con intención curativa. Siendo de casi 50 meses para los que sí lo reciben ($n=31$), en comparación con los 5 meses del único paciente ($n=1$) con nódulo inespecífico de nuestro estudio tratado solo con tratamiento paliativo ($p<0,05$).

La tasa de malignidad de estos nódulos pulmonares inespecíficos en nuestra serie no superó el 50%, concretamente fue del 31,25% (n=10). A su vez la mitad eran neoplasias de laringe (n=5), un 30% de hipofaringe (n=3) y un 20% de orofaringe (n=2). Todos fueron pacientes varones y de igual forma todos estadios avanzados III o IV, hecho que coincide con el estudio de Green R et al, publicado en 2017, en el que evaluaron a 400 pacientes con CCC y en el que informan de que un estadio avanzado es un predictor de malignidad de nódulos pulmonares inespecíficos y en el que recomiendan realizar prueba de imagen de seguimiento a todos los pacientes con CCC y que presenten nódulos pulmonares independientemente del tamaño (80).

Esta recomendación no coincide con las pautas de la *British Thoracic Society* (BTS), desde donde se recomienda la realización de pruebas de imagen de seguimiento de los nódulos pulmonares inespecíficos en función de ciertas características de los mismos como son el tamaño, la espiculación del mismo, la afectación pleural y la localización en el lóbulo superior; características predictivas de malignidad según su última guía publicada en 2017 (67).

Sin embargo, dicha sociedad sí que recomienda la realización de TC de tórax a todos los pacientes recién diagnosticados de CECC.

Excepto a un paciente, que debido al estado general que presentaba (ECOG 3) no se pudo realizar tratamiento con intención curativa, los demás pacientes de nuestra serie con nódulos pulmonares inespecíficos si que recibieron tratamiento con intención curativa a nivel locorregional.

La supervivencia global de estos pacientes con nódulos inespecíficos y que no acaban siendo metástasis difiere de forma estadísticamente

significativa de los que si se convierten, con una diferencia de más de 30 meses. Por lo que, la presencia de nódulos pulmonares inespecíficos al diagnóstico de los pacientes con CECC no debe influir en la decisión terapéutica inicial, ya que tomar la decisión de realizar tratamiento exclusivamente paliativo puede condenar la supervivencia del paciente tanto si finalmente no se convierte en metástasis, como si lo hace; coincidiendo con el estudio de Zumsteg ZS et al, publicado en 2017, en el que concluyen la mejoría en la supervivencia global de los pacientes tratados de forma curativa versus a los tratados de forma paliativa (72).

Además, observamos que el paciente al cual no se administró tratamiento con intención curativa y aunque no se confirmó la presencia de metástasis pulmonar por fallecimiento, la supervivencia fue de 5 meses, corroborando la importancia del tratamiento local, ya que por su localización, la enfermedad local puede limitar la supervivencia de los pacientes con CECC.

3.3 Metástasis pulmonares al finalizar el seguimiento.

Tras finalizar el seguimiento de los pacientes de nuestra serie, finalmente el 6% de los mismos presentaron metástasis pulmonares. Bien fueran diagnosticadas al inicio o bien tras el seguimiento realizado en los pacientes con nódulos pulmonares inespecíficos.

Incidencia concordante con lo publicado en la literatura, donde se describe una incidencia heterogénea que varía entre el 3 y el 50% en cualquier localización. Dicha incidencia no es desdeñable, aunque en comparación con la incidencia de metástasis a distancia de otras neoplasias

es baja. Este rango tan amplio puede estar justificado por la gran variabilidad de las características de las neoplasias de CCC, así como por los tratamientos recibidos y la respuesta a nivel locorregional a los mismos (46).

En la literatura se informa como factores de riesgos relacionados con presentar metástasis a distancia en estos pacientes y en relación al sitio del tumor primario, que la hipofaringe es la sublocalización con una mayor tasa en comparación con otras (47). En nuestro estudio, hemos observado igualmente que la hipofaringe es la localización de la neoplasia primaria con mayor riesgo de metástasis pulmonares, concretamente con un riesgo 15 veces mayor que la localización con menor riesgo, que es la cavidad oral y confirmándose en el análisis multivariante, que es un factor de riesgo independiente para presentar metástasis pulmonares ($p=0,049$). Creemos que esta mayor incidencia de estas neoplasias pudiera estar relacionada con el drenaje linfático y por el sistema circulatorio que permite la vascularización de dicha zona.

Todos los pacientes de nuestro estudio que han sido diagnosticados de metástasis pulmonares fueron hombres, este dato de no haber ninguna mujer diagnosticada de metástasis pulmonar puede estar en relación con un mayor número de pacientes varones en nuestra muestra.

El tamaño tumoral también se ha relacionado en varios estudios y de forma estadísticamente significativa con la presencia de metástasis a distancia (46,77). En nuestro estudio, los pacientes con estadio T4 fueron los que presentaron una mayor incidencia de metástasis pulmonares y por lo tanto resulta coincidente con lo descrito, ya que el estadiaje T involucra entre otras características el tamaño de la neoplasia primaria

La presencia de una afectación ganglionar extensa, representada con el estadiaje N, se ha relacionado con un mayor riesgo de presentar metástasis a distancia, especialmente los pacientes N2 y N3 (47). En el análisis bivalente de nuestro estudio se pudo observar que el estadiaje N es un factor de riesgo independiente para presentar metástasis pulmonares ($p=0,019$), concretamente los pacientes N2 ($p=0,022$). Como se comentó con anterioridad, la baja incidencia de pacientes N3 en nuestra serie puede justificar la no significación estadística de estos pacientes a pesar de presentar una incidencia mayor que los N2. En el análisis multivariante, el estadiaje N no consiguió la significación estadística de ser un factor de riesgo independiente para presentar metástasis pulmonares, pero sí que presenta una tendencia a la significación ($p=0,056$); presentando los pacientes N2 un riesgo 20 veces mayor ($p=0,009$) y los N3 de 12 veces mayor ($p=0,073$) respecto a no presentar afectación ganglionar (N0). Por consiguiente, todos los pacientes que presentaron metástasis pulmonares en algún momento del estudio fueron estadios avanzados III o IV.

Estos datos apoyan la necesidad de solicitar TC de tórax al diagnóstico en los pacientes con neoplasia de hipofaringe y en los pacientes N2.

El tratamiento curativo a nivel locorregional se realizó en todos los pacientes metastásicos excepto en un paciente diagnosticado desde el inicio y con una gran carga tumoral metastásica, el cual recibió tratamiento paliativo.

En la supervivencia de estos pacientes de nuestra serie con metástasis pulmonares, se pudo observar al igual que lo publicado en 2017 por Zumsteg ZS, et al (72); que los pacientes que recibieron tratamiento locorregional con intención curativa además del tratamiento sistémico,

presentaron una supervivencia global mayor que aquellos pacientes que tan solo recibieron tratamiento paliativo, 22,7 meses vs 7 meses. Esto parece estar en relación con la reducción de la carga tumoral que se produce especialmente a nivel locorregional y por lo tanto invita a plantear tratamiento locorregional con intención curativa en pacientes con metástasis pulmonares y baja carga tumoral a distancia.

En los pacientes con CECC no es infrecuente la presencia de segundas neoplasias pulmonares sincrónicas, ya que comparten factores de riesgo como son el tabaquismo, estando descrita una incidencia del 3%. En nuestro estudio solo un paciente fue diagnosticado de una segunda neoplasia pulmonar sincrónica al diagnóstico del CECC y otros tres pacientes fueron diagnosticados durante el seguimiento que se realizó por la presencia de nódulos inespecíficos en la TC de tórax al diagnóstico, lo que supone finalmente un 2% de nuestra serie. Todos los pacientes por lo tanto fueron considerados como M0 y se beneficiaron del tratamiento locorregional con intención curativa.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El 16% de los pacientes con CECC presentaron nódulos pulmonares inespecíficos en la TC de diagnóstico, siendo más frecuentes en pacientes varones y de mayor edad.
2. Las metástasis pulmonares en los pacientes con CECC son poco frecuentes, con una incidencia del 1% en el momento del diagnóstico y del 6% durante el seguimiento.
3. La localización en la hipofaringe y la afectación ganglionar N2 se asocian significativamente con la presencia de metástasis pulmonares.
4. A los pacientes con neoplasia de hipofaringe y estadio N2 se les debe solicitar TC de tórax al diagnóstico, como estudio de extensión.
5. La hipofaringe es, igualmente, la única localización relacionada de manera significativa con la presencia de nódulos pulmonares inespecíficos en el momento del diagnóstico.
6. La tasa de malignidad de los nódulos pulmonares inespecíficos fue aproximadamente de casi un tercio de los casos, siendo la laringe, hipofaringe y orofaringe las sublocalizaciones con mayor incidencia.
7. La supervivencia de los pacientes con nódulos inespecíficos en el momento del diagnóstico, y con diagnóstico final de metástasis, es más de 30 meses menor que en los pacientes en los que los nódulos continuaron siendo inespecíficos.

8. La supervivencia de los pacientes en los que se realizó tratamiento locorregional fue de aproximadamente dos años en los pacientes con nódulos pulmonares con diagnóstico final de metástasis y de casi 5 años en los pacientes con nódulos inespecíficos en el momento del diagnóstico, que permanecieron como tales.
9. La presencia de metástasis pulmonares y nódulos pulmonares inespecíficos en el momento del diagnóstico no debe influir en la decisión terapéutica, debiendo recibir tratamiento locorregional por presentar mayor supervivencia.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Lydiatt WM, Patel SG, O`Sullivan B, *et al.* Head and neck cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eight edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(2): 122-37.
2. Pai SI, Westra WH. Molecular Pathology of Head and Neck Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Annu Rev Pathol.* 2009; 4:49-70.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6):394-424.
4. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol.* 2006; 24(14):2137-50.
5. Red Española de Registros de Cancer. REDECAN. [Online].; 2019. Available from: <http://www.redecan.org>.
6. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, *et al.* Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer.* 2015; 51:2130-43.
7. Broccolo F, Ciccarese G, Rossi A, *et al.* Human papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr virus (EBV) in keratinizing versus non-keratinizing squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Infect Agent Cancer.* 2018; 13:32.

8. Dhull AK, Atri R, Dhankhar R, *et al.* Major Risk Factors in Head and Neck Cancer: A Retrospective Analysis of 12-Year Experiences. *World J Oncol.* 2018; 9(3):80-4.
9. Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, *et al.* Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer.* 2014; 14:187.
10. Poschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol.* 2004; 39(3):155–65.
11. Boing AF, Antunes JL, de Carvalho MB, *et al.* How much do smoking and alcohol consumption explain socioeconomic inequalities in head and neck cancer risk? *J Epidemiol Community Health.* 2011; 65(8):709–14.
12. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, *et al.* Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol.* 2013; 178(5):679-90.
13. Lewin F, Norell SE, Johansson H, *et al.* Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer.* 1998; 82(7):1367-75.
14. Andre K, Schraub S, Mercier M, *et al.* Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1995; 31B(5):301-9.

15. Shaw R, Beasley N. Aetiology and risk factors for head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016; 130(S2):S9-S12.
16. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, *et al.* Environmental tobacco smoking, mutagen sensitivity, and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9(10):1043-9.
17. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, *et al.* Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(10):777-89.
18. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, *et al.* Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study in Uruguay. *Oral Oncol.* 1998; 34(2):99-104.
19. Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, *et al.* Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol.* 2010; 39(1):182–96.
20. Prabhu SR, Wilson DF. Evidence of Epstein-Barr Virus association with head and neck cancers: a review. *J Can Dent Assoc.* 2016; 82:g2.
21. Raghupathy R, Hui EP, Chan AT. Epstein-Barr virus as a paradigm in nasopharyngeal cancer: from lab to clinic. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:149-53.

22. Xu FH, Xiong D, Xu YF, *et al.* An epidemiological and molecular study of the relationship between smoking, risk of nasopharyngeal carcinoma, and Epstein-Barr virus activation. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(18):1396-410.
23. Huang WB, Chan JYW, Liu DL. Human papillomavirus and World Health Organization type III nasopharyngeal carcinoma: Multicenter study from an endemic area in Southern China. *Cancer* 2018; 124(3):530-6.
24. Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(12).
25. Kreimer AR, Johansson M, Waterboer T, *et al.* Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31(21):2708-15.
26. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M *et al.* Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers - United States, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67(33):918-24.
27. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, *et al.* Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(4):440-51.
28. Gondivkar SM, Parikh RV, Gadbail AR, *et al.* Involvement of viral factors with and neck cancers. *Oral Oncol.* 2012; 48(3):195-9.

29. Mahale P, Sturgis EM, Twardy DJ, *et al.* Association Between Hepatitis C Virus and Head and Neck Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(8).
30. Hernandez BY, Zhu X, Goodman MT, *et al.* Betel nut chewing, oral premalignant lesions, and the oral microbiome. *PLoS One.* 2017;12(2).
31. Guha N, Warnakulasuriya S, Vlaanderen J, *et al.* Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: a meta-analysis with implications for cancer control. *Int J Cancer.* 2014; 135(6):1433-43.
32. Gingerich MA, Smith JD, Michmerhuizen NL, *et al.* A Comprehensive Review of Genetic Factors Contributing to Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Development in Low-Risk, Non-Traditional Patients. *Head Neck.* 2018; 40(5):943-54.
33. Velleuer E, Diethich R. Fanconi anemia: young patients at high risk for squamous cell carcinoma. *Mol Cell Pediatr.* 2014; 1(1):9.
34. Pinar T, Akdur R, Tuncbilek A, *et al.* The relationship between occupations and head and neck cancers. *J Natl Med Assoc.* 2007; 99(1): 64, 68-71.
35. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, *et al.* Oral cáncer: Etiology and risk factors: A review. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2016; 12(2):458-63.
36. Woolgar JA, Triantafyllou A. Squamous cell carcinoma and precursor lesions: clinical pathology. *Periodontol 2000.* 2011; 57(1):51–72.
37. Hsue SS, Wang WC, Chen CH, *et al.* Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up

- study based in a Taiwanese hospital. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36(1):25–9.
38. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin.* 2002; 52(4):195–215.
39. Jordan RC, Macabeo-Ong M, Shiboski CH, *et al.* Overexpression of matrix metalloproteinase-1 and -9 mRNA is associated with progression of oral dysplasia to cancer. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(19):6460–5.
40. Irani S. Pre-Cancerous Lesions in the Oral and Maxillofacial Region: A Literature Review with Special Focus on Etiopathogenesis. *Iran J Pathol.* 2016; 11(4):303-22.
41. Bagan J, Scully C, Jimenez Y, *et al.* Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. *Oral Dis.* 2010; 16(4):328–32.
42. Cui JJ, Han XL, Wang WM. Expression and significance of p53 and mdm2 in patients with leukoplakia cancer. *Asian Pac J Trop Med.* 2013; 6(10):831–4.
43. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, *et al.* Treatment and follow-up of oral dysplasia – a systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2009; 31(12):1600–9.
44. Ho MW, Field EA, Field JK, *et al.* Outcomes of oral squamous cell carcinoma arising from oral epithelial dysplasia: rationale for monitoring premalignant oral lesions in a multidisciplinary clinic. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 51(7):594–9.
45. Duprez F, Berwouts D, De Neve W, *et al.* Distant metastases in head and neck cancer. *Head and Neck.* 2017; 39(9):1733-43.

46. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, *et al.* Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. *Oral Oncol.* 2012; 48(9):775-9.
47. Kuperman DI, Auethavekiat V, Adkins DR, *et al.* Squamous cell cancer of the head and neck with distant metastasis at presentation. *Head Neck.* 2011; 33(5):714-8.
48. Bhave SL, Teknos TN, Pan Quintin. Molecular parameters of head and neck cancer metastasis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2011; 21(2):143-53.
49. Chinn SB, Darr OA, Peters RD, *et al.* The role of head and neck squamous cell carcinoma cancer stem cells in tumorigenesis, metastasis, and treatment failure. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012; 3:90.
50. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, *et al.* A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature.* 1994; 367(6464):645-8.
51. Al-Hajj M, Wicha M, Benito-Hernandez A, *et al.* Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003; 100(7):3983-8.
52. Prince M, Sivanandan R, Kaczorowski A, *et al.* Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104(3): 973-8.

53. Davis SJ, Divi V, Owen JH, *et al.* Metastatic potencial of cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136(12):1260-6.
54. de Bree R, Duerloo EE, Snow GB *et al.* Screening for distant metastasis in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2000; 110(3 Pt 1):397–401.
55. Houghton DJ, McGarry G, Stewart I, *et al.* Chest computerized tomography scanning in patients presenting with head and neck cancer. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998; 23:348–50.
56. Peters TT, Senft A, Hoekstra OS, *et al.* Pretreatment screening on distant metastases and head and neck cancer patients: Validation of risk factors and influence on survival. *Oral Oncol.* 2015; 51(3):267-71.
57. Tandon S, Shahab R, Benton JI, *et al.* Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: comparison with a systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2008; 30(9):1246-52.
58. Burkill GJ, Evans RM, Raman VV, *et al.* Modern Radiology in the Management of Head and Neck Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016; 28(7):440-50.
59. Amin Mahul. *AJCC Cancer Staging Manual Eighth Edition.* American Joint Committee on Cancer. 2017.
60. Network, N.C.C. Head and Neck Cancer (version 2.2019). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/head-and-neck.pdf.

61. Lewis-Jones H, Colley, Gibson D. Imaging in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laringol Otol.* 2016; 130(S2):S28-S31.
62. Hoang JK, Vanka J, Ludwig BJ, *et al.* Evaluation of cervical lymph nodes in head and neck cancer with CT and MRI: tips, traps, and a systematic approach. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200(1):W17-25.
63. Sun J, Li B, Li CJ, *et al.* Computed tomography versus magnetic resonance imaging for diagnosing cervical lymph node metastasis of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2015; 8:1291-313.
64. Loh KS, Brown DH, Baker JT, *et al.* A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. *Head Neck.* 2005; 27(11):990-4.
65. Libby D.M, Smith J.P, Altorki N.K, *et al.* Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest.* 2004; 125(4):1522–9.
66. Al-Ameri A, Malhotra P, Thygesen H, *et al.* Risk of malignancy in pulmonary nodules: a validation study of four prediction models. *Lung Cancer.* 2015; 89(1):27-30
67. Green R, King M, Reid H, *et al.* Management of pulmonary nodules in head and neck cancer patients-Our experience and interpretation of the British Thoracic Society Guidelines. *Surgeon.* 2017; 15(4):227-30.
68. Beech TJ, Coulson C, Najran P, *et al.* How good is a chest CT scan at predicting the risk of pulmonary metastatic disease in patients with head

- and neck cancer? A retrospective observational study. *Clin Otolaringol.* 2010; 35(6):474-8.
69. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007; 357(22):2277-84.
70. Edge S.B, Byrd D.R, Compton C.C *et al.* *AJCC Cancer Staging Manual.* Seventh Edition. 2010.
71. Hansen E, Roach III M. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology.* 2018.
72. Zumsteg ZS, Luu M, Yoshida EJ, *et al.* Combined high-intensity local treatment and systemic therapy in metastatic head and neck squamous cell carcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2017; 123(23): 4583-93.
73. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, *et al.* Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9962):36–42.
74. Carneiro A, Baccaglioni W, Glina FPA, *et al.* Impact of local treatment on overall survival of patients with metastatic prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol.* 2017; 43(4):588-99.
75. Hanna N, Sun M, Meyer CP, *et al.* Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study. *J Clin Oncol.* 2016; 34:3267–75.

76. Parker CC, James ND, Brawley CD, *et al.* Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2018; 392:2353-66.
77. Seisen T, Sun M, Leow JJ, *et al.* Efficacy of high-intensity local treatment for metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a propensity score-weighted analysis from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol*. 2016; 34:3529–36.
78. Andree KC, Abali F, Oomens L, *et al.* Self-Seeding Microwells to Isolate and Assess the Viability of Single Circulating Tumor Cells. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3). pii:E477.
79. Comen E, Norton L, Massagué J. Clinical implications of cancer self-seeding. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8(6):369–77.
80. Green R, Macmillan MT, Tikka T, *et al.* Analysis of the incidence and factors predictive of outcome in patients with head and neck cancer with pulmonary nodules. *Head Neck*. 2017; 39(11):2241-48.
81. Protocolo asistencial en Carcinoma Epidermoide de Cabeza y Cuello. Servicios de Oncología Médica y Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen Macarena, Hospital Universitario Virgen del Rocío y Hospital Universitario Virgen de Valme. Enero 2013.
82. Protocolo asistencial en Carcinoma Epidermoide de Cabeza y Cuello. Servicios de Oncología Médica y Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen Macarena, Hospital Universitario Virgen del Rocío y Hospital Universitario Virgen de Valme. Enero 2015.

83. Oken M, Creech R, Tormey D, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5:649-55.