

INFORME FINAL PROYECTO DE INVESTIGACION:

“Experiencia en el tratamiento con radioterapia conformacional y de intensidad modulada en pacientes con tumores de cabeza y cuello en el Instituto Nacional de Cancerología”

Jorge Andres Rugeles MIndiola

Universidad Militar Nueva Granada

Instituto Nacional de Cancerología

Junio 2015

INDICE:

1) RESUMEN- ABSTRACT	3
2) PALABRAS CLAVES	5
3) INTRODUCCION	
a. Problema	6
b. Objetivos	8
c. Marco teórico	9
d. Metodología	20
e. Resultados	34
f. Discusión	36
g. Conclusiones	39
4) TABLAS Y GRAFICAS	47
5) REFERENCIAS	

1) Resumen

Objetivo: Describir las características sociodemográficas, clínicas, complicaciones, supervivencia global y libre de enfermedad y adherencia al tratamiento en pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello, tratados con radioterapia externa técnica conformacional (3DCRT) o radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en el Instituto Nacional de Cancerología, entre el periodo de enero 1 del 2005 y diciembre 31 del 2012.

Métodos: Estudio de series de casos en pacientes con cancer de cabeza y cuello tratados con radioterapia externa tecnica 3D-CRT y de intensidad modulada (IMRT), se emplearon medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas y frecuencias simples y porcentajes para las variables categóricas. Para el análisis de supervivencia se empleó el método de Kaplan-Meier en la descripción de la supervivencia y el modelo de regresión de Cox para el análisis multivariable

Resultados: Se incluyeron 49 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que fueron atendidos entre enero de 2005 y diciembre 2012, y que fueron tratados con radioterapia con técnica conformacional (3DCRT) o radioterapia de intensidad modulada (IMRT), se observó adherencia en 85% de los pacientes, principalmente en aquellos tratados con IMRT (64,3 %) en comparación con los pacientes que recibieron terapia conformacional (37,7 %). Solo fueron analizados 32 pacientes (65,3 %) para la supervivencia libre de recaída, debido a que los 17 pacientes restantes no tenía información registrada en las historias clínicas. No fue posible calcular la mediana de supervivencia, la tasa de recaída fue de 4,6 por cada 1000/año (IC=95% 1,9 a 11,1).

Conclusiones: El seguimiento fue corto y limita la posibilidad de realizar comparaciones con series internacionales, las variables asociadas a peligro de muerte concuerdan con las reportadas en la literatura internacional, la única variable que presenta asociación estadística con la supervivencia es el estadio clínico global y en cuanto a la toxicidad se evidencia una tendencia a mayor toxicidad con técnica 3D-CRT por lo que se recomienda tratar a los pacientes con técnica IMRT para disminuir la toxicidad del tratamiento.

Abstract

Objective: To describe the sociodemographic and clinical characteristics, complications, and overall disease-free survival and adherence to treatment in patients with squamous cell cancer of the head and neck treated with conformal external radiotherapy technique (3DCRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the National Cancer Institute, between the period of January 1, 2005 and December 31, 2012.

Methods: case series study in patients with cancer of head and neck treated with external radiotherapy technique 3D-CRT and intensity modulated (IMRT), measures of central tendency and dispersion for simple numeric variables and frequencies and percentages were used for categorical variables. For the analysis of survival the Kaplan-Meier in the description of survival and Cox regression model for multivariate analysis was used

Results: 49 patients with head and neck were treated between January 2005 and December 2012 cancer were included, and were treated with radiotherapy with conformal technique (3DCRT) or intensity modulated radiation therapy (IMRT), adherence was observed in 85% patients, mainly in those treated with IMRT (64.3%) compared to

patients receiving therapy conformal (37.7%). Only 32 patients were analyzed (65.3%) for relapse-free survival, because the remaining 17 patients had no information recorded in medical records. It was not possible to calculate the median survival, relapse rate was 4.6 per 1,000 / year (95% CI = 1.9 to 11.1).

Conclusions: The follow-up was short and limited the possibility of making comparisons with international series, the variables associated with risk of death match those reported in international literature, the only variable that presented statistical association with survival is the global clinical stage and for toxicity is a tendency to increased toxicity with 3D-CRT technique so it is recommended to treat patients with IMRT technique to reduce treatment toxicity.

2) Palabras clave (DeCS): Neoplasias de Cabeza y Cuello; Radioterapia Conformal; Radioterapia de Intensidad Modulada

Keywords (MeSH): Head and Neck Neoplasms; Radiotherapy, Conformal; Radiotherapy, Intensity-Modulated

3.a) Problema:

Los tumores de cabeza y cuello son raros, a nivel mundial en el 2013 se diagnostican 54,000 casos causando 12,000 muertes (1).

Dentro del tratamiento de estos tumores se tiene como opciones terapéuticas: procedimientos quirúrgicos, radioterapia y quimioterapia que se indican en cada paciente dependiendo del estadio y estado funcional.

La mayoría de tumores en estadios tempranos son candidatos a cirugía con fines curativos, realizando posteriormente seguimiento clínico, con el fin de evaluar recaídas o la presencia de metástasis. En estadios avanzados, algunos pacientes no son candidatos a cirugía debido a un gran volumen tumoral o compromiso tumoral de estructuras vitales; para estos pacientes se tiene como estrategia terapéutica la indicación de tratamiento con radioterapia. Con la llegada de las técnicas conformacionales como la radioterapia conformacional en tercera dimensión (3DCRT) y la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), se ha observado una disminución en la morbilidad de los pacientes con preservación en la mayoría de sus funciones y con excelentes resultados a nivel de control local, supervivencia global y especialmente sin suspensiones de tratamiento.

Con este trabajo queremos mostrar los resultados de los pacientes irradiados entre el año 2005 y el año 2012 en el instituto nacional de cancerología con las diferentes técnicas de irradiación conformacional y describir la morbilidad asociada, la supervivencia y el control local de la enfermedad.

Debido a la baja incidencia de estos tumores y el número reducido de pacientes que reciben tratamiento con radioterapia, se considera necesario realizar una descripción de los resultados obtenidos en el instituto nacional de cancerología como centro de remisión y referencia oncológico. De igual forma el propósito de este estudio es comparar los datos de otras regiones del mundo con las obtenidas en el instituto nacional de cancerología para ver cuáles son los resultados locales y situarlos en el contexto internacional además a partir de este estudio se considera que se pueden desarrollar múltiples preguntas e hipótesis para investigaciones posteriores.

3.b) Objetivos:

Objetivo general

Describir las características sociodemográficas, clínicas, complicaciones, supervivencia global y libre de enfermedad y adherencia al tratamiento en pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello, tratados con radioterapia externa técnica conformacional (3DCRT) o radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en el Instituto Nacional de Cancerología, entre el periodo de enero 1 del 2005 y diciembre 31 del 2012.

Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello, que fueron tratados con radioterapia externa técnica conformacional o de intensidad modulada en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Describir frecuencia de presentación de las complicaciones tempranas y tardías asociadas al tratamiento con radioterapia 3DCRT o IMRT en pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello.
- Describir la proporción de pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello que finalizaron el tratamiento con radioterapia 3DCRT o IMRT.

Determinar la supervivencia global y libre de enfermedad de pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello tratados con radioterapia 3DCRT o IMRT.

3.c) Marco teórico:

Los tumores de cabeza y cuello es un término amplio que se utiliza para designar tumores epiteliales malignos de diferentes localizaciones que se originan en la superficie mucosa de diferentes estructuras entre las que se encuentran: los senos paranasales, la cavidad nasal, la cavidad oral, orofaringe, la faringe, y a laringe; más del 90% de los cánceres de cabeza y cuello son de histología escamocelular y representan la sexta causa más común de cáncer en el mundo con un diagnóstico de aproximadamente 630.000 casos nuevos anualmente y más de 350.000 muertes cada año.[1,2] Son más frecuentes en hombres que en mujeres y la incidencia y la distribución anatómica de los tienen una gran variación geográfica. Esta variación depende principalmente de factores demográficos asociados al desarrollo de cánceres de cabeza y cuello ya que dependen de hábitos de vida como el consumo de alcohol, cigarrillo y tabaco los cuales contribuyen a la aparición del 80% de los cánceres de cabeza y cuello. En países de alto riesgo como la India, Sri Lanka, o Pakistán el cáncer de cavidad oral es la causa más común de cáncer en mujeres y la tercera causa en hombres [2,3]. En Colombia se estima que anualmente se presentan 1962 casos por año de cáncer de cavidad oral y laringe que corresponden a una parte del grupo de los tumores de cabeza y cuello.[4] En los Estados Unidos los tumores de cabeza y cuello constituyen la octava causa más común de cáncer en los hombres con aproximadamente 53,600 pacientes nuevos diagnosticados cada año y una mortalidad estimada de 11,500 muertes anuales.[2]

La incidencia de los carcinomas escamocelulares de cavidad oral ha presentado una disminución en países desarrollados que coincide con la disminución del uso de productos derivados del tabaco.[5] En contraste hay un reciente aumento en la incidencia de tumores de la orofaringe el cual se atribuye a una asociación con el aumento de prevalencia de subtipos del virus del papiloma humano (VPH) en estas poblaciones. Los cánceres de cabeza y cuello asociados con VPH incluyen algunas localizaciones anatómicas específicas como la orofaringe la cual incluye el tercio posterior de la lengua, las amígdalas y las paredes laterales de la faringe.[2] Otras localizaciones como los dos tercios anteriores de la lengua, el piso de la boca, la mucosa bucal, éstas son sitios que no están relacionados con el desarrollo de neoplasias asociadas al VPH.[2] En 1980 solamente el 16% de los carcinomas de la orofaringe en los Estados Unidos eran VPH positivos, actualmente más del 75% de los tumores escamocelulares de la orofaringe son VPH positivos. [2,6]. La infección por VPH es responsable del aumento en más del 25% de los tumores escamocelulares de cabeza y cuello durante la última década, especialmente en hombres en edad media.[2,7] Actualmente la incidencia de cáncer de cabeza y cuello asociado a VPH es de 6.2 por 100.000 habitantes y de 1.4 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres respectivamente.[2,6]

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de cánceres escamocelulares de cabeza y cuello se encuentran diferentes factores como la localización geográfica, la dieta y hábitos alimenticios. Entre todos los factores etiológicos el consumo de cigarrillo, de tabaco en diferentes presentaciones y el alcohol son de los

principales factores etiológicos para el desarrollo del cáncer escamocelular de cabeza y cuello. El alcohol no se considera carcinogénico pero se considera que el consumo en exceso tiene un efecto usualmente sinérgico con el tabaco.[2,8] Aproximadamente el 25% de los pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello actualmente diagnosticado en los estados unidos no esta en relación con el consumo de tabaco ni de alcohol , en estos pacientes la infección por VPH especialmente serotpicos de alto riesgo como el 16,18,31 y 33 tienen un papel crucial en la patogénesis de los tumores escamocelulares de la orofaringe. El serotipo 16 se encuentra presente en el 90% de los pacientes con tumores escamocelulares de la orofaringe.[2,9] El cambio epidemiológico de la asociación de cáncer escamocelular asociado con alcohol y tabaco por el asociado a infección por VPH ha generado un aumento en la supervivencia global de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello debido a que los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello asociados con VPH muestran una supervivencia del 82% comparado con una supervivencia del 57% para los pacientes con tumores de cabeza y cuello asociados con el cigarrillo.[2,10] Otros factores que se han visto asociados para el desarrollo de tumores de cabeza y cuello son la exposición solar crónica, la inmunosupresión iatrogénica para trasplantes de órgano sólido o medula ósea, el antecedente familiar de carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, dietas bajas en antioxidantes y edad avanzada. También se ha visto una relación de otros síndromes asociados con un riesgo aumentado para el desarrollo de tumores escamocelulares de cabeza y cuello son el síndrome de Plummer-Vinson, la anemia de Fanconi y disqueratosis congénita.[2] El riesgo de desarrollar canceres de cabeza y cuello ocurre con

mayor frecuencias en pacientes de 50 años o mayores. El promedio del diagnóstico para pacientes fumadores con tumores de cabeza y cuello es de 60 años, para pacientes con cáncer asociado al consumo tabaco es de 78 años y para los carcinoma de cabeza y cuello asociados a VPH la edad de presentación es más temprana con una edad media de 58 para hombres y de 61 para mujeres.[2, 11] En los estados unidos los hombres afroamericanos tienen un incidencia mayor de cáncer asociado al tabaco que la observada en los caucásicos y en contraste los carcinoma relacionados con VPH son mas frecuentemente diagnosticados en hombres caucásicos.[2]

El reconocimiento temprano de síntomas y signos de los tumores escamocelulares de cabeza y cuello es importante para el diagnóstico temprano, no existen métodos de tamizaje sin embargo se han descrito formas de tamizaje poblacional con inspección visual de la cavidad oral en regiones de alto riesgo para desarrollo de cáncer de cavidad oral. [8,12] Para confirmar el diagnóstico siempre se necesita de una biopsia de la lesión. Las variantes histológicas del carcinoma escamoso de cabeza y cuello son raras e incluyen el subtipo verrucoso, basaloide, fusocelular y el carcinoma adenoescamoso. Los carcinomas pobremente diferenciados o indiferenciados de cabeza y cuello son manejados de una forma similar a los tumores escamocelulares. Un estadiaje adecuado es el indispensable para guiar posteriormente la toma de decisiones, los métodos de estadiaje incluyen el examen físico realizado por un cirujano de cabeza y cuello y exámenes imagenológicos que usualmente se corresponden a una tomografía

axial computarizada (TAC) de cuello, una resonancia magnética (RMN) o ambos. El sitio más frecuente de metástasis a distancias es el pulmón seguido de los nódulos linfáticos mediastinales, el hígado y el hueso; por esta razón dentro de los exámenes de rutina se necesita una imagen del tórax que pueda detectar metastastasis pulmonares y descartar la posibilidad de un segundo primario de origen pulmonar. La clasificación del Comité Americano de Cáncer es útil para estatificar los tumores y varia dependiendo de la localización del tumor. El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) en combinación con la TAC son más precisos que alguno de los métodos por separado para la detección de lesiones malignas en cabeza y cuello. En algunos pacientes se presenta una adenopatía tumoral sin un tumor primario aparente por eso en estos pacientes se requiere de evaluación endoscópica y biopsia del anillo de Waldeyer, amigdalectomía y un PET para identificar el primario oculto. En un 5% de los pacientes el cancer primario del tumor de cabeza y cuello puede permanecer desconocido.[8]

La cirugía es el estándar de tratamiento para los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello sin embargo esta es usualmente limitada por la extensión anatómica del tumor y el deseo de conseguir una preservación de la función del órgano. Con el uso de modernas técnicas quirúrgicas se ha aumentado substancialmente lo desenlaces funcionales favorables en pacientes que requieren extensos procedimientos quirúrgicos incluso en el contexto de cirugías de rescate.[8] No existen criterios de irreseabilidad definidos son embargo

usualmente se acepta que el compromiso de la arteria carótida, de la base del cráneo o de la musculatura prevertebral se consideran tumores irresecables.[8] El manejo quirúrgico permite lograr una estadificación patológica del tumor primario y de los ganglios regionales usualmente produciendo un aumento en el estadio inicial con la detección de micrometástasis en ganglios clínicamente negativos. Para tumores pequeños el abordaje transoral es aceptable para cánceres de la cavidad oral, faringe y laringe desarrollando cirugías con preservación de la función pueden lograrse con gran preservación del órgano comprometido y buenos resultados oncológicos. [8,13,14] Cuando la cirugía es el tratamiento primario la disección del cuello se realiza como parte del manejo quirúrgico sin embargo después del tratamiento con quimiorradioterapia primario la disección del cuello es usualmente recomendada cuando persiste enfermedad residual al final del tratamiento y es controversial en el contexto de una respuesta completa. La adopción de métodos menos mórbidos de disección cervical selectiva permiten obtener información valiosa para el estadiaje que guía la terapia y evalúa el pronóstico. La disección cervical selectiva es además una medida terapéutica razonable para el tratamiento de pacientes sin evidencia clínica de compromiso cervical en los cuales se puede encontrar micrometástasis hasta en 1/3 de los pacientes y en los pacientes con enfermedad clínica N1 en la ausencia de factores histológicos adversos. [8,15,16] La biopsia de ganglio centinela ha obtenido mayor atención por su habilidad de detectar metástasis nodales en carcinoma escamocelulares de cavidad oral y orofaringe y fue validada en un ensayo clínico del colegio americano de cirujanos oncólogos.[8]

La radioterapia es una parte integral del tratamiento de los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello ya sea como tratamiento primario o adyuvante en concomitancia de forma exclusiva. La radioterapia exclusiva resulta en alta tasa de control del tumor y tasa de curación para pacientes en estadio tempranos con cáncer de la glotis, de la base de la lengua y de las amígdalas.[8] Los avances en las imágenes y en las técnicas de entrega de la radiación han cambiado de manera sustancial la forma de tratamiento en los pacientes con tumores de cabeza y cuello. La planeación con TAC y la posibilidad de realizar fusión con las imágenes diagnósticas como TAC, RMN o PET permiten una mejor delimitación del tumor en 3 dimensiones. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) representa una forma avanzada en la entrega de radioterapia conformacional que permite la mayor protección de estructuras adyacentes considerados como órganos a riesgo lo que busca mantener y preservar la función de estos órganos cercanos a la lesión. Durante la IMRT un acelerador lineal se utiliza para producir múltiples haces de radiación con una intensidad optimizada que permita la entrega de alta dosis de radiación a un volumen específico mientras reduce la dosis y el efecto tóxico a las estructuras adyacentes. La radioterapia de intensidad modulada utiliza un sistema de planeación inverso que permite la protección de los tejidos sanos del daño crónico limitando la entrega de dosis en áreas como el tejido salival, el constrictor faríngeo o la mandíbula. Otra ventaja de esta técnica es que permite la entrega de un refuerzo integrado dentro del tratamiento lo cual permite evitar dificultades técnicas para la administración del refuerzo y acorta el tiempo

de duración total del tratamiento.[8] Anteriormente todos los pacientes con tumores de cabeza y cuello eran tratados con radioterapia mediante técnica convencional (2D), sin embargo este tratamiento generaba una gran toxicidad aguda y tardía retardando y dificultando la terminación de los tratamientos con la implementación de la radioterapia conformacional tridimensional y posteriormente con el uso de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) se logró disminuir los parámetros de dosis/volumen a las estructuras críticas (órganos a riesgo) logrando con ello un aumento en la calidad de vida y disminución de la xerostomía. (12-15)

La radioterapia para los tumores de cabeza y cuello es típicamente administrada en fracciones de 2 Gy durante 5 días a la semana para una dosis total de 70 Gy en 7 semanas. Dosis mayores por fracción se han utilizado con excelentes resultados en cánceres de laringe en estadios tempranos sin aumentar los efectos tóxicos tardíos. La radioterapia postoperatoria se prescribe hasta una dosis de 60 a 66 Gy, el incremento de la dosis hasta por menos 63 Gy mejora el control locoregional cuando la extensión extracapsular está presente. [8, 9] Las interrupciones del tratamiento de radioterapia o el retraso en el inicio de la radioterapia postoperatoria son potencialmente peligrosas porque permiten la repoblación de las células cancerígenas. Para adaptarse a la cinética celular y explotar las diferencias en la reparación del daño entre los tejidos sanos y las células tumorales los regímenes de fraccionamiento alterados de radioterapia se han introducido. Los dos fraccionamientos que han hecho posible múltiples fracciones por día y han sido probados son el hiperfraccionamiento y el fraccionamiento acelerado. [8,10]

Aproximadamente 1/3 de los pacientes con carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello se presentan con enfermedad en estadio I y II. Estos pacientes son tratados con cirugía o radioterapia con la intención curativa de la enfermedad la cual se obtiene en un 90% de los pacientes en el estadio I y cerca del 70% de los pacientes en estadio II.[8] En los estadios tempranos de cáncer de la cavidad oral se puede utilizar cirugía o radioterapia con una efectividad similar, sin embargo se prefiere el uso de cirugía ya que se evitan las posibles complicaciones tardías de la radioterapia y se logra una mejor estadificación. La radioterapia así como la cirugía abierta o endoscópica que preserva la laringe son tratamientos aceptables para el cáncer laringe en estadio temprano y la elección del tratamiento depende de la localización tumoral, la experiencia del centro y la preferencia del paciente.[8] Para tumores en estadios tempranos de la orofaringe y de la hipofaringe la radioterapia generalmente representa la primera opción ya que resulta en una tasa de curación comparable con la cirugía y usualmente esta asociada con menor morbilidad.[4,9,11]

La cirugía, la radioterapia y la quimioterapia son los pilares del tratamiento curativo de los pacientes con enfermedad localmente avanzada en estadios III o IV. Un gran avance en el tratamiento de estos pacientes es el tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitante tanto en pacientes que son llevados a cirugía y se administra el tratamiento de forma adyuvante como aquellos pacientes

que son llevados a tratamientos con quimioterapia y radioterapia concomitante sin cirugía. En los pacientes con enfermedad irreseccable y tumores avanzados la quimioradioterapia concomitante es el estándar de tratamiento con la excepción de pacientes con muy mal estado funcional o comorbilidades en las cuales no es posible el tratamiento con quimioterapia. Pacientes con carcinoma escamocelulares de cabeza y cuello desarrollan complicaciones agudas y tardías como resultado de su enfermedad y su tratamiento. Los efectos tóxicos agudos asociados con la radiación son: mucositis (la cual es severa en un 50% o más de los pacientes que reciben tratamiento concomitante con quimioradioterapia), aumento en las secreciones, disfagia, pérdida del sentido gusto, odinofagia, edema laríngeo y dermatitis [8,12,15]. El cuidado de soporte durante la quimioradioterapia es usualmente demandante e incluye cuidado de la piel, de mucosa oral, analgesia adecuada, hidratación endovenosa y nutrición enteral en ocasiones. La deglución y la calidad de vida usualmente mejoran en el primer año posterior al tratamiento pero la disfunción para la deglución puede ser permanente. [8,15] Otras complicaciones tardías que pueden presentarse son: radionecrosis, caries dentales, fibrosis del tejido celular subcutáneo, disfunción tiroidea, pérdida de la audición, estenosis esofágica o laringea y mielitis. La xerostomía es una de las complicaciones mas frecuentes en los pacientes tratados con tumores de cabeza y cuello la cual es moderada o severa en cerca del 60% de los pacientes. [16]

Se estima que un 50% de los pacientes con canceres avanzados de cabeza y cuello van a desarrollar recaídas locoregionales o a distancia las cuales

usualmente se producen dentro de los 2 primeros años posteriores al tratamiento, la primera opción de tratamiento en los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica es el tratamiento con quimioterapia. En algunos pacientes la cirugía es una opción curativa para los pacientes que presenten recaídas pequeñas susceptibles de manejo quirúrgico. La quimioterapia de elección es el cisplatino o el metotrexate como monoagentes.[8] En algunos pacientes se puede utilizar como tratamiento la reirradiación en combinación con quimioterapia que ha mostrado un aumento en la supervivencia libre de progresión con un perfil de toxicidad aceptable [17]

3.d) Metodología:

- Diseño del estudio:

Estudio observacional, retrospectivo, de tipo serie de casos.

- Pregunta de investigación:

¿Cuál es la experiencia en relación a los resultados de supervivencia global y libre de enfermedad, complicaciones y adherencia al tratamiento con radioterapia externa técnica conformacional (3DCRT) o radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de cabeza y cuello en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo entre enero de 2005 a diciembre de 2012?

- Definición de sujetos de estudio:

Población a estudio: Pacientes adultos con diagnóstico confirmado histopatológicamente de cáncer escamocelular de cabeza y cuello de cualquier estadio, tratados con radioterapia externa técnica conformacional (3DCRT) o radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en el Instituto Nacional de Cancerología, entre el periodo de enero 1 del 2005 y diciembre 31 del 2012.

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años.

- Pacientes con diagnóstico confirmado histopatológicamente de cáncer escamocelular de cabeza y cuello.
- Pacientes en cualquier estadio de la enfermedad.
- Pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia externa técnica conformacional (3DCRT) o radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en el Instituto Nacional de Cancerología.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que estén en tratamiento con re-irradiación.

Muestra: La muestra fue a conveniencia; se incluyeron a todos los pacientes que cumplan los criterios de elegibilidad, 42 pacientes en su totalidad.

Fuente de los datos

La fuente de información para detectar los casos serán los registros de pacientes que han recibido tratamiento con cualquier tipo de radioterapia en el Servicio de Oncología Radioterápica del Instituto Nacional de Cancerología en el periodo comprendido entre enero 1 del 2005 y diciembre 31 del 2012. A los pacientes obtenidos se les aplicará los criterios de elegibilidad. Quienes cumplan los criterios serán incluidos para el análisis posterior. En el anexo 1 se listan los pacientes a ser incluidos en este estudio.

- **Descripción de las intervenciones:** El presente estudio no contempla ningún tipo de intervención profiláctica o terapéutica, debido a que la información clínica de los pacientes será tomada de forma retrospectiva.

- Procedimientos

Una vez identificados los pacientes que se listan en el anexo 1, se revisará de nuevo si cumplen o no los criterios de elegibilidad. Toda la información propuesta en las variables, será extraída de la historia clínica de los pacientes, ya sea en formato físico o en el sistema de información de historias clínicas SAP. Si por algún motivo la información del tratamiento no está disponible en la historia clínica, se consultaran los registros de equipos y de pacientes que reposan en el Servicio de Oncología Radioterápica del Instituto Nacional de Cancerología.

En la historia clínica se revisarán las fechas para determinar, muerte del paciente, recaída y último seguimiento realizado al paciente dentro del Instituto Nacional de Cancerología. Para ampliar la fecha de seguimiento, se extraerá de la historia clínica, los datos de contacto telefónico para comunicarse con los pacientes o sus familiares.

Toda la información será registrada en un aplicativo (formulario) construido en Google Docs para que la recolección de los datos sea estandarizada.

- Variables

Variable	Definición	Tipo	Nivel Operativo
Formulario Número	Número secuencial de la recolección de historias.	No aplica	No aplica

Variable	Definición	Tipo	Nivel Operativo
Fecha de recolección	Fecha en la cual se diligencia el formulario de recolección.	No aplica	dd/mmm/aaaa
<i>Características demográficas</i>			
Historia clínica	Número del Registro de Admisión del INC. Es de 6 dígitos, en caso de ser menos, se anteponen uno o dos "0" a la izquierda.	No aplica	Número de registro de seis dígitos
Edad	Años cumplidos al momento del diagnóstico teniendo en cuenta la fecha de nacimiento del paciente.	Cuantitativa discreta	Número de años
Sexo	Sexo biológico del paciente.	Nominal	1. Masculino 2. Femenino

Variable	Definición	Tipo	Nivel Operativo
Características clínicas			
Localización del tumor	Sitio anatómico en que se ubica el CEC. (múltiple selección)	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nasofaringe. 2. Cavidad oral. 3. Orofaringe. 4. Primario desconocido. 5. Tracto sinusal 6. Glándulas salivares. 7. Laringe e hipofaringe
Estadio	Estadio de la enfermedad en el momento de la valoración pre-radioterápica, según la AJCC.	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. I 2. IA 3. IB 4. II 5. IIB 6. III 7. IIIA 8. IIIB 9. IV 10. IVA

Variable	Definición	Tipo	Nivel Operativo
			11. IVB 12. Sin información 13. Otra (¿Cuál?)
Cirugía	Ejecución o no de cirugía antes del tratamiento radioterápico.	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
<i>Características del tratamiento radioterápico</i>			
Tipo de técnica	Tipo de técnica utilizada para realizar el tratamiento radioterápico.	Cualitativa nominal	1. Conformacional 2. IMRT
Fecha de inicio de tratamiento	Fecha en el cual se inició el tratamiento radioterápico al paciente.	No aplica	dd/mmm/aaaa
Fecha de finalización del tratamiento	Fecha en el cual finalizó el tratamiento radioterápico al paciente.	No aplica	dd/mmm/aaaa

Variable	Definición	Tipo	Nivel Operativo
Duración del tratamiento	Diferencia en días entre la fecha en el cual finalizó e inicio el tratamiento.	Cuantitativa continua	Días de tratamiento
Energía	Cantidad de energía en megavoltios utilizada para el tratamiento radioterápico.	Cuantitativa continua	Energía en megavoltios
Dosis total	Cantidad de radiación total suministrada en grados Geys (Gy) al paciente durante su tratamiento.	Cuantitativa continua	Dosis en Gy
Dosis fraccionamiento	Cantidad de radiación fraccionada suministrada en grados Geys (Gy) al paciente.	Cuantitativa continua	Dosis en Gy

Variable	Definición	Tipo	Nivel Operativo
Adherencia	Asistencia a todas las sesiones propuestas para el tratamiento radioterápico.	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
		Cualitativa nominal	1. Baja adherencia 2. Muerte previa 3. Morbilidad aguda 4. Abandono del tratamiento 5. Progresión 6. Otras (¿Cuál?)
<i>Complicaciones agudas del tratamiento radioterápico</i>			
Pérdida de peso	Presencia y grado de severidad de pérdida de peso durante el tratamiento radioterápico.	Cualitativa ordinal	0. No 1. Leve 2. Moderada 3. Severa
Mucositis	Presencia y grado de	Cualitativa	0. No

Variable	Definición	Tipo	Nivel Operativo
	severidad de mucositis durante el tratamiento radioterápico.	ordinal	1. Leve 2. Moderada 3. Severa
Radiodermatitis	Presencia y grado de severidad de radiodermatitis durante el tratamiento radioterápico.	Cualitativa ordinal	0. No 1. Leve 2. Moderada 4. Severa
Xerostomía	Presencia y grado de severidad de xerostomía durante el tratamiento radioterápico.	Cualitativa ordinal	0. No 1. Leve 2. Moderada 3. Severa
<i>Complicaciones crónicas del tratamiento radioterápico</i>			
Disfagia	Presencia y grado de severidad de disfagia un mes después del tratamiento radioterápico.	Cualitativa ordinal	0. No 1. Leve 2. Moderada 3. Severa

Variable	Definición	Tipo	Nivel Operativo
Osteonecrosis	Presencia y grado de severidad de osteonecrosis, un mes después del tratamiento radioterápico.	Cualitativa ordinal	0. No 1. Leve 2. Moderada 3. Severa
Osteomielitis	Presencia y grado de severidad de osteomielitis, un mes después del tratamiento radioterápico.	Cualitativa ordinal	0. No 1. Leve 2. Moderada 3. Severa
Xerostomía	Presencia y grado de severidad de xerostomía, un mes después del tratamiento radioterápico.	Cualitativa ordinal	0. No 1. Leve 2. Moderada 3. Severa
Fibrosis	Presencia y grado de severidad de fibrosis, un mes después del	Cualitativa ordinal	0. No 1. Leve 2. Moderada

Variable	Definición	Tipo	Nivel Operativo
	tratamiento radioterápico.		3. Severa
Telangectasias	Presencia y grado de severidad de telangectasias, un mes después del tratamiento radioterápico.	Cualitativa ordinal	0. No 1. Leve 2. Moderada 3. Severa
Fístulas	Presencia y grado de severidad de fístulas, un mes después del tratamiento radioterápico.	Cualitativa ordinal	0. No 1. Leve 2. Moderada 3. Severa
<i>Características del seguimiento</i>			
Respuesta clínica	Tipo de respuesta en el último control médico oncológico del paciente.	Cualitativa nominal	1. Parcial 2. Total
Fecha de último		No aplica	dd/mmm/aaaa

Variable	Definición	Tipo	Nivel Operativo
seguimiento	Fecha en el cual se realizó el último seguimiento al paciente, registrado en la historia clínica o en la llamada telefónica realizada al paciente.		
Estado vital	<p>Estado vital del paciente en el último control de seguimiento del paciente.</p> <p>Debido a que en el seguimiento de los pacientes no es posible determinar si lo pacientes cuentan o no con la enfermedad, los investigadores</p>	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vivo 2. Muerto 3. Perdida de seguimiento

Variable	Definición	Tipo	Nivel Operativo
	consideraron el estado vital como vivo o muerto en el último seguimiento.		
Recaída	Presencia o no de recaída del paciente tratado con radioterapia, según lo definido y consignado en la historia por el médico oncólogo tratante.	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Si
Fecha de la recaída	Fecha en el cual se realizó el diagnóstico de recaída al paciente, registrado en la historia clínica.	No aplica	dd/mmm/aaaa

- Plan de análisis:

Las variables serán analizadas de forma descriptiva. Las variables categóricas nominales y ordinales se resumirán mediante distribuciones de frecuencias

absolutas y relativas. Con respecto a las variables continuas se utilizarán medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se validará el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilks de las variables cuantitativas.

Para calcular la supervivencia global se utilizará la prueba de Kaplan-Meier. El evento se define como muerte, el tiempo 0 será la fecha de finalización del tratamiento con radioterapia y la fecha al evento será la fecha de último seguimiento del paciente dentro de la consulta clínica realizada.

La supervivencia libre de recaída, será calculada entre el tiempo 0 definido como la fecha de finalización de la radioterapia, el evento será la documentación clínica o por otro método de recaída de la enfermedad, y la fecha al evento será la fecha donde se realiza el diagnóstico de recaída.

Para ambas funciones de supervivencia se censuraran los pacientes en la última fecha de seguimiento en el instituto o en la fecha en que se realizó la llamada telefónica, si no han presentado el evento (muerte o recaída).

El análisis estadístico de la información será realizada en el software STATA 11.0 licenciado para el Instituto Nacional de Cancerología.

3.e) Resultados:

Se incluyeron 49 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que fueron atendidos entre enero de 2005 y diciembre 2012, y que fueron tratados con radioterapia con técnica conformacional (3DCRT) o radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la edad promedio de los pacientes fue $59,6 \pm 15,6$ años, el 65% de los pacientes fueron hombres. Las características clínicas y de tratamientos diferentes a radioterapia de los pacientes se describen en la tabla 1.

Con respecto al tratamiento radioterápico, 32 pacientes (65,3%) recibieron IMRT y 17 pacientes (34,7%) recibieron tratamiento con técnica conformacional. Todos los pacientes recibieron tratamiento con energía de 6 megavoltios. La mediana de dosis total de radioterapia recibida fue de 66 Gy (rango 33 a 72 Gy), con una mediana de dosis de fraccionamiento de 2 Gy (rango 1,8 a 2,5 Gy).

Se observó adherencia en 85% de los pacientes, principalmente en aquellos tratados con IMRT (64,3 %) en comparación con los pacientes que recibieron terapia conformacional (37,7 %). Asimismo, en el 15 % de los pacientes que no fueron adherentes, se observó el mismo comportamiento, la mayoría (71,4 %) habían sido tratados con IMRT y solo 28,6 % con terapia conformacional. No fue posible obtener información acerca de las causas de la no adherencia de los pacientes.

En nueve pacientes (18 %) fue suspendido el tratamiento con radioterapia. Entre las causas de suspensión se encontraron baja adherencia, muerte previa, morbilidad aguda, abandono del tratamiento, progresión y otras causas.

Las comorbilidades tanto agudas como crónicas asociadas al tratamiento tanto con radioterapia conformacional e IMRT se describen en la tabla 2. El 100 % de los pacientes tratados con terapia conformacional presentaron algún tipo de complicación aguda independiente de su grado de severidad y 93,8 % de los pacientes que recibieron IMRT. No hubo presencia de osteonecrosis y osteomielitis como complicaciones crónicas.

El 62,5 %, 59,4 % y 12,5 % de los pacientes tratados con IMRT y el 52,9 %, 70,6% y 23,5 % tratados con terapia conformacional presentaron complicaciones leves, moderadas y severas, respectivamente.

En la tabla 3 se presenta la respuesta clínica de los pacientes con tumores de cabeza y cuello tratados con IMRT o radioterapia conformacional.

La proporción de mortalidad en este grupo de estudio fue de 49,8%. La mediana de seguimiento de los pacientes fue 3,3 años (rango 0,3 a 7,7 años) en el grupo de pacientes con terapia conformacional y 1,8 años (rango 0,1 a 5,6 años) en el grupo de pacientes tratados con IMRT. La supervivencia global acumulada a dos y cinco años fue 72,5 % y 55,9 % en el grupo de terapia conformacional y, 58,4 % y 53,5 en el grupo de IMRT, respectivamente (figura 1).

Solo fueron analizados 32 pacientes (65,3 %) para la supervivencia libre de recaída, debido a que los 17 pacientes restantes no tenía información registrada en las historias clínicas. No fue posible calcular la mediana de supervivencia, la tasa de recaída fue de 4,6 por cada 1000/año (IC=95% 1,9 a 11,1) (figura 2).

3.f) Discusión:

Se realizó una serie de casos en pacientes con diagnóstico oncológico de cáncer escamocelular de cabeza y cuello tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia con radioterapia externa mediante dos técnicas, radioterapia 3D-conformacional e IMRT, desde la perspectiva metodológica se encuentra una baja probabilidad de haber cometido sesgos de selección pues se incluyeron todos los pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad a partir de una fuente de información confiable. La mediana de seguimiento fue de 3,3 años con rangos variables entre 0,3 a 7,7 años lo que puede constituir una fuente de error además se encontró limitaciones en cuanto a los resultados debido al bajo reporte de toxicidad y complicaciones clínicas en las historias clínicas.

Existen varios factores que impactan los resultados de tratamiento, dado a que existe una relación con el tratamiento local y el pronóstico, los más relevantes son el tamaño tumoral, compromiso ganglionar, metástasis a distancia, comorbilidad y estadio clínico global.(10-12)

En el estudio se encontró una amplia proporción de casos en estadios avanzados (51%) considerando que en el Instituto Nacional de Cancerología se ofrece el tratamiento a una población vulnerable observando una remisión tardía que impacta negativamente en el pronóstico y por el bajo nivel socio-educativo de los participantes se observa una baja adherencia por las toxicidades y complicaciones del tratamiento sin embargo desde la implementación de la técnica de IMRT se observa una tendencia a una menor toxicidad al tratamiento y una

mayor adherencia al tratamiento comparado con la técnica 3D-CRT sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global a los 5 años de seguimiento.

En el registro de la información concerniente a los factores de riesgo y a la adherencia se evidencio limitación en la recolección de los datos y más aun en cuanto a la toxicidad del tratamiento relacionado con la radioterapia, esto debe ser mejorado considerando que el Instituto Nacional de Cancerología es el centro de referencia a nivel nacional y es necesario conocer esta información para tomar conductas en beneficio de los pacientes, además es la principal institución en donde se realiza la formación académica especializada para el manejo de pacientes con cáncer.

A pesar de que los datos no son comparables por el tiempo de seguimiento y que a 5 años solo se analizaron 32 debido a que en el resto no se registro la información en la historia clínica es probable que los pacientes que murieron a causa de la enfermedad hayan presentado recaídas no identificadas. Los datos de supervivencia global y libre de enfermedad son similares, dado que la mayoría de las mortalidades se encontraron asociadas a la enfermedad y se ajustan a las reportadas en la literatura. (13 -15)

El factor pronóstico que demostró mayor consistencia tanto en supervivencia global como libre de enfermedad fue el estadio clínico que evidencia mayores probabilidades de supervivencia para pacientes en estadios tempranos.

Los otros factores que demostraron asociación con la supervivencia global fueron la presencia de compromiso ganglionar y grado de diferenciación celular, lo cual es congruente con los hallazgos de la literatura (16,17) y se observa una tendencia a menor toxicidad en el brazo de los pacientes tratados con técnica IMRT.

3.g) Conclusiones:

El seguimiento fue corto y limita la posibilidad de realizar comparaciones con series internacionales, las variables asociadas a peligro de muerte concuerdan con las reportadas en la literatura internacional, la única variable que presenta asociación estadística con la supervivencia es el estadio clínico global y en cuanto a la toxicidad se evidencia una tendencia a mayor toxicidad con técnica 3D-CRT por lo que se recomienda tratar a los pacientes con técnica IMRT para disminuir la toxicidad del tratamiento.

4) Tablas y graficas:

Tabla 1. Características clínicas y otros tratamientos de pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia con técnica conformacional (3DCRT) o radioterapia de intensidad modulada (IMRT) (n=49).

	n (%)
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	
Nasofaringe	9(18,4)
Orofaringe	8(16,3)
Cavidad Oral	7(14,3)
Primario desconocido	6(12,2)
Orbita	6(12,2)
Cavidad nasal y senos paranasales	5(10,2)
Otros	5(10,2)
Laringe y hipofaringe	6(6,1)
ESTADIO CLÍNICO	
I	2(4,1)
II	4(8,2)

III	7(14,3)
IV	17(34,7)
IVA	5(10,2)
IVB	3(6,1)
Sin información	11(22,5)
CIRUGÍA	23(46,9)
QUIMIOTERAPIA	28(57,1)

Tabla 2. Comorbilidades agudas y crónicas en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia con técnica conformacional (3dcrt) o radioterapia de intensidad modulada (IMRT)

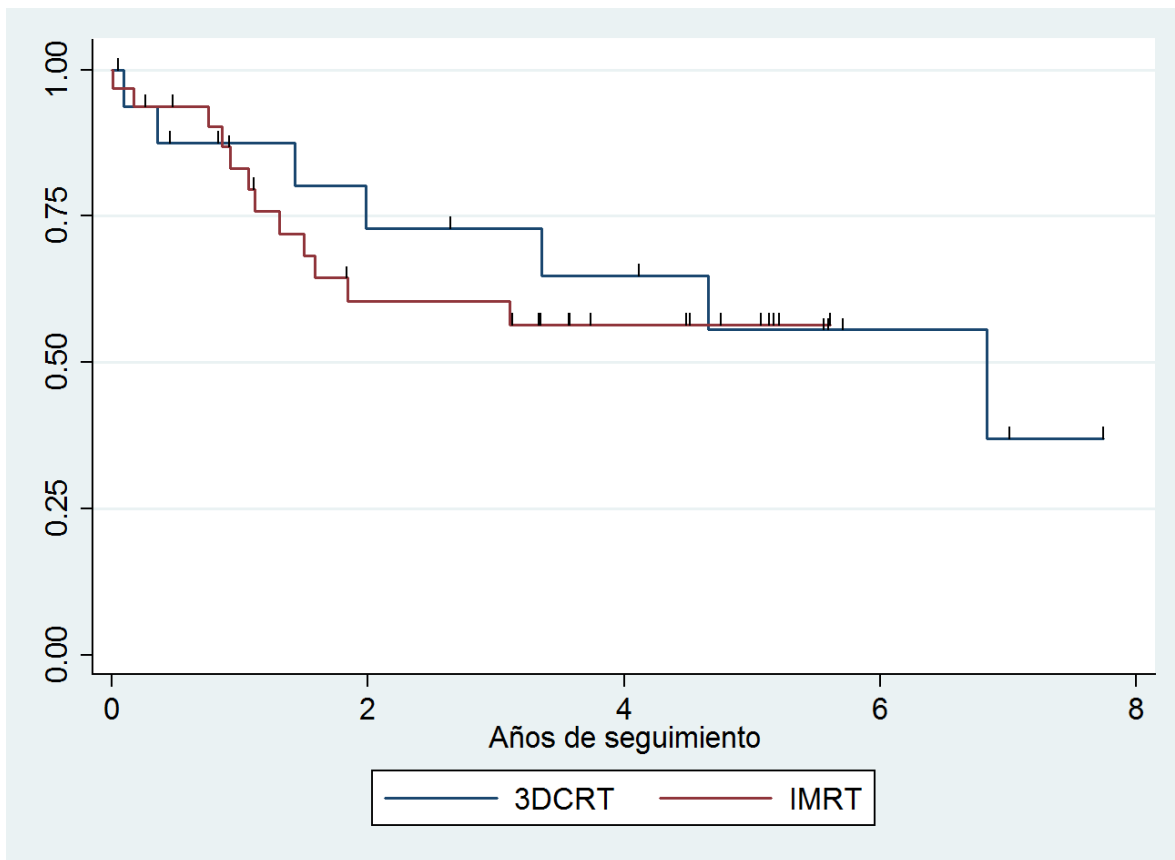
	TOTAL (n=49) n(%)	RADIOTERAPIA CONFORMACIONAL (3DCRT) (n=17)	RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT) (n=32)
COMPLICACIONES AGUDA			
Pérdida de peso			
<i>Leve</i>	10(20,4)	5(29,4)	5(15,6)
<i>Moderada</i>	7(14,3)	1(5,9)	6(18,8)
<i>Severa</i>	2(4,1)	2(11,8)	-
Mucositis			
<i>Leve</i>	18(36,7)	6(35,3)	12(37,5)
<i>Moderada</i>	10(20,4)	4(23,5)	6(18,8)
<i>Severa</i>	2(4,1)	-	2(6,3)
Radiodermatitis			

	TOTAL (n=49) n(%)	RADIOTERAPIA CONFORMACIONAL (3DCRT) (n=17)	RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT) (n=32)
<i>Leve</i>	15(30,6)	4(23,5)	11(34,4)
<i>Moderada</i>	23(46,9)	10(58,8)	13(40,6)
<i>Severa</i>	3(6,1)	2(11,8)	1(3,1)
Xerostomía			
<i>Leve</i>	3(6,1)	-	3(9,4)
<i>Severa</i>	1(2,0)	-	1(3,1)
COMPLICACIONES CRÓNICAS			
Disfagia	19(38,8)	7(41,2)	12(37,5)
Xerostomía	13(26,5)	5(29,4)	8(25,0)
Fibrosis	13(26,5)	3(17,7)	10(31,3)
Telangiectasias	3(3,1)	1(5,9)	2(6,3)
Fistulas	1(2,0)	1(5,9)	-

Tabla 3. Tipo de respuesta clínica en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia con técnica conformacional (3dcrt) o radioterapia de intensidad modulada (IMRT)

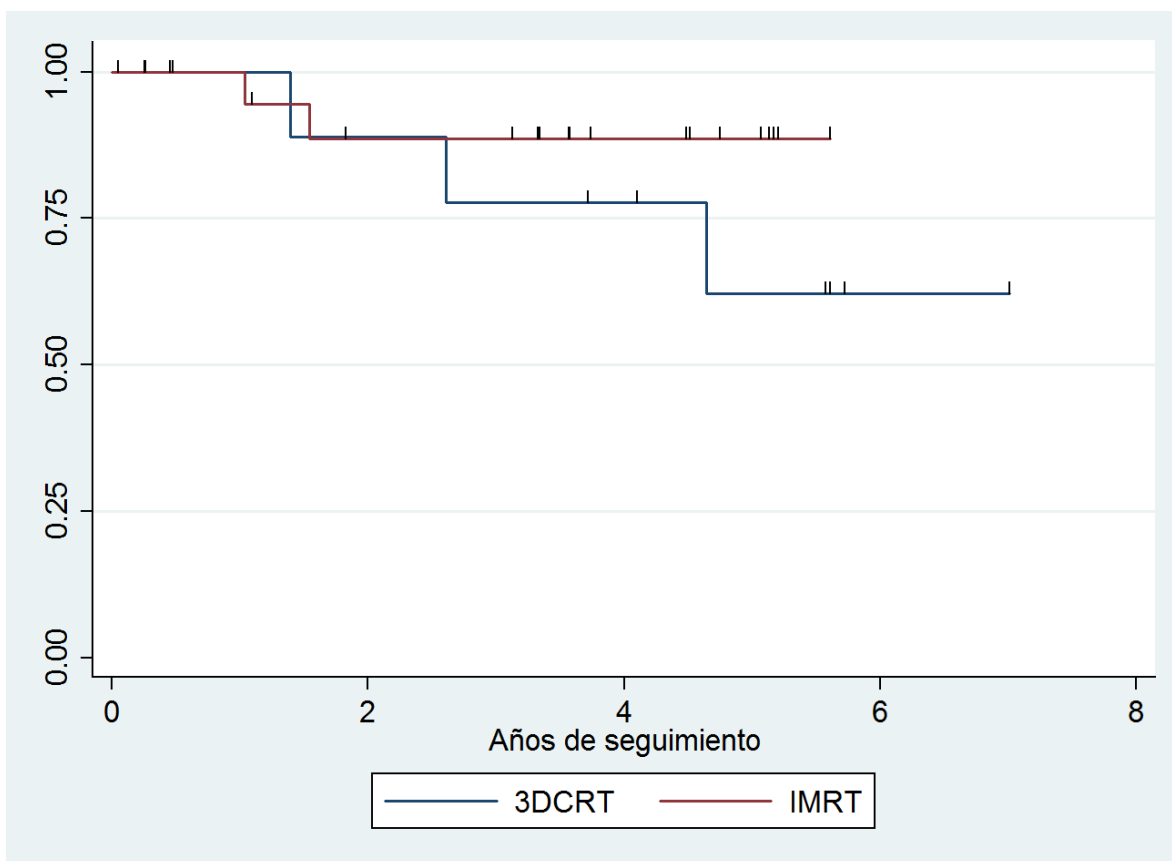
Tipo de respuesta	TOTAL (n=49) n(%)	RADIOTERAPIA CONFORMACIONAL (3DCRT) (n=17)	RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT) (n=32)
Completa	23 (46,9)	7 (41,2)	16 (50,0)
Parcial	6 (35,3)	5 (50,0)	11 (22,5)
Progresión	4 (8,2)	-	4 (12,5)
Persistencia	5 (10,2)	2 (11,8)	3 (9,4)
Sin información	6 (12,2)	2 (11,7)	4 (12,5)

Figura 1. Supervivencia global por método Kaplan-Meier en pacientes con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia con técnica conformacional (3DCRT) o radioterapia de intensidad modulada (IMRT) (n=49).



La proporción de mortalidad en los pacientes tratados con técnica conformacional fue 35% (n=7) y 13% (n=13). La supervivencia global acumulada a dos y cinco años en terapia conformacional fue 72,5% y 55,9%, respectivamente; y la técnica IMRT, 58,4% y 53,5%, respectivamente.

Figura 2. Supervivencia libre de recaída por método Kaplan-Meier en pacientes con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia con técnica conformacional (3DCRT) o radioterapia de intensidad modulada (IMRT) (n=32).



La proporción de supervivencia libre de recaída en pacientes tratados con técnica conformacional fue 27,3% (n=3) y 9,5% (n=2). La supervivencia global acumulada a dos y cinco años en terapia conformacional fue 77,8% y 63,6%, respectivamente; y la técnica IMRT, 88,2% y 88,2%, respectivamente.

5) Referencias:

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74–108.
2. Vigneswaran N, Williams MD. Epidemiologic Trends in Head and Neck Cancer and Aids in Diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014 May;26(2):123-41. doi: 10.1016/j.coms.2014.01.001.
3. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009; 45(4–5):309–16.
4. Pardo C, Cendales R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. Bogotá; Instituto Nacional de Cancerología; 2010
5. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer* 2007;110(7):1429–35
5. Argiris A, Karamouzis MV, et al. Head and neck cancer. *Lancet* 2008 May 17;371(9625):1695-709. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60728-X.
6. Tribius S, Bergelt C. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treat Rev.* 2011;37:511-519.

7. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al; PARSPORT trial management group. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12:127-136.
8. Eisbruch A, Harris J, Garden AS, et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:1333-1338.
9. Lee IJ, Koom WS, Lee CG, et al. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:1084- 1091.
10. Cooper JS, Farnan NC, Asbell SO, Rotman M, Marcial V, Fu KK, McKenna WG, Emami B. Recursive partitioning analysis of 2105 patients treated in Radiation Therapy Oncology Group studies of head and neck cancer. *Cancer.* 77 (1996)(9):1905-11.
11. Guo CB, Ma DQ, Zhang KH. Nutritional status of patients with oral and maxillofacial malignancies. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994 Jun;52(6):559-62.
12. Campana J, Meyers A. The surgical management of oral cancer. *Otolaryngology Clinics of North America* 39 (2006) 331–348.

13. Zackrisson B, Mercke C, Strander H, Wennerberg J, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in head and neck cancer. *Acta Oncol.* 2003;42(5-6):443-61.
14. Lin D, Cohen S, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Otolaryngology Clinics of North America* 38 (2005) 59–74.
15. Yao M, Epstein J.B., et al. Current surgical treatment of squamouscell carcinoma of the head and neck . *Oral Oncology* 43(2007) 213– 223.
16. Pignon J.P., Bourhis J, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data . *Lancet* 355 (2000) 949–55.
17. Tromp D. Xavier D.R., et al. Patient and tumour factors associated with advanced carcinomas of the head and neck. *Oral Oncology* 41 (2005) 313–319.