

UNIVERSITAT DE BARCELONA  
DIVISIÓ DE CIÈNCIES DE LA SALUT  
Facultat d'Odontologia  
Departament d'Odontoestomatologia

**Tratamiento del cáncer de labio mediante braquiterapia de alta tasa de dosis**

Tesis presentada por  
FERNANDO FINESTRES ZUBELDIA  
para acceder al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Directores: Prof. Dr. José M<sup>a</sup> Conde Vidal y Prof. Dr. Benjamín Guix Melcior  
Barcelona, 2003



## AGRADECIMIENTOS

*Me siento muy agradecido a todas aquellas personas que de algún modo me han apoyado y alentado en la realización de esta tesis. Probablemente no todas figuran en esta página, pero sepan que les quedo igualmente reconocido.*

*Respetando un sentido cronológico de los acontecimientos, significo mi agradecimiento al Prof. Dr. D. Benjamín Guix Melcior quién hace muchos años tuve la suerte de que me llamara a su lado para, al principio, colaborar en los Cursos de Capacitación en Radioprotección que entonces dirigía y después, para aunar mi formación en radiología general y estomatología con la suya en oncorradioterapia. De ahí salieron nuestros moldes y esta tesis. Gracias Benjamín por abrirme las puertas de tu Servicio de Radioterapia.*

*También expreso mi agradecimiento a los Profesores Dr. D. José M<sup>a</sup> Conde Vidal y Dr. D. Benjamín Guix Melcior tanto por haber aceptado la dirección de esta tesis como por haberla desempeñado más allá de los límites de lo razonablemente esperado en un director de tesis. Si algún valor tiene este trabajo, desde luego no se debe a mí.*

*Estoy igualmente reconocido con el Dr. D. José R. Asiaín Larraz, cirujano de esta ciudad. Sus dibujos han contribuído ha enriquecer el contenido de este trabajo. La precisión de sus trazos con el lápiz sólo es comparable con la de su bisturí.*

*Agradezco la constante ayuda que me ha prestado mi suegro, el Dr. D. Luís Quinzaños de la Torre, internista de esta ciudad. Sin su colaboración este trabajo no sería el mismo. Gracias D. Luís. Además de su hija y las mías ya tenemos otra cosa en común.*

*Por último manifiesto públicamente mi agradecimiento a la Sra. Claudia Quinzaños de Visa, mí mujer. Su capacidad ha permitido que nuestras hijas apenas sintieran mi ausencia en tantos momentos, sobre todo los de este verano del 2002. En este sentido no quiero dejar de agradecer el esfuerzo y comprensión que ha realizado la menor de ellas, Pilar. Gracias Pilareta, papá te prometo que nunca más volverá a escribir ninguna otra tesis.*

*Una vez más, a todos, muchas gracias.*

*Barcelona, diciembre de 2002.*



## ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	Epidemiología.....	3
1.2	Resumen anatómico.....	9
1.3	Clasificación anatómica.....	10
1.4	Estadaje.....	12
1.4.1	Clasificación TNM.....	12
1.5	Clasificación histológica.....	20
1.6	Historia natural del cáncer de labio. Estado de la cuestión.....	21
1.6.1	Diagnóstico.....	22
1.6.2	Pronóstico.....	23
1.6.3	Tratamiento.....	23
1.6.3.1	Tratamiento de la enfermedad temprana.....	24
1.6.3.2	Tratamiento de la enfermedad avanzada.....	26
1.7	Radioterapia externa y braquiterapia.....	27
1.7.1	Modalidades de braquiterapia.....	27
1.7.2	Braquiterapia de carga diferidada.....	28
1.8	Aplicación de las radiaciones ionizantes en el cáncer de labio.....	31
1.9	Justificación del estudio.....	34
2.	OBJETIVOS e HIPÓTESIS.....	37
2.1	Objetivos.....	39
2.2	Hipótesis.....	40
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	41
3.1	Pacientes, ámbito y período de estudio.....	43
3.2	Protocolos asistenciales realizados.....	48
3.2.1	Protocolo diagnóstico.....	48
3.2.2	Protocolo terapéutico.....	49
3.2.2.1	Braquiterapia utilizada.....	50
3.2.2.2	Técnica de la braquiterapia ATD de contacto con moldes personalizados.....	51
3.2.2.3	Descripción de la visita de tratamiento.....	62
3.2.2.4	Cálculo de la dosis administrada.....	67
3.2.2.5	Tratamiento sistémico adyuvante.....	72
3.2.3	Protocolo de prevención frente a los efectos adversos de las radiaciones en la efera oral.....	72
3.2.4	Protocolo de seguimiento.....	75
3.2.4.1	Estimación de los efectos adversos.....	76
3.2.4.2	Estimación de efectos adversos tardíos.....	77
3.2.4.3	Estimación de la estética y función.....	87
3.3	Fuentes de información clínica y patológica.....	89
3.3.1	Variables incluidas.....	89
3.4	Métodos estadísticos.....	91
3.4.1	Estimación del tiempo de seguimiento.....	93
4.	RESULTADOS.....	95
4.1	Resultados.....	97
4.2	Descripción de los factores pronóstico hallados en nuestros pacientes.....	98
4.2.1	Pacientes con cirugía previa.....	98
4.2.2	Edad y sexo de nuestros pacientes.....	99
4.2.3	Sublocalización de las lesiones.....	100
4.2.4	Estadaje de la lesiones.....	101
4.2.5	Grado histológico de las lesiones.....	102
4.3	Determinación del seguimiento postirradiación.....	104
4.4	Relación del tamaño de la lesión con las complicaciones del tratamiento y con el grado de estética obtenido.....	106

4.5	Descripción de los hábitos tóxicos y exposición solar en nuestros pacientes.....	107
4.6	Descripción de las complicaciones obtenidas en nuestro tratamiento.....	111
4.6.1	Mucosítis.....	111
4.6.2	Úlcera .....	112
4.6.3	Eritema.....	113
4.6.4	Hiperpigmentación.....	113
4.6.5	Telangiectasia.....	114
4.6.6	Fibrosis.....	114
4.6.7	Atrofia.....	115
4.7	Relación entre los factores de riesgo de la enfermedad con la mucosítis...	117
4.8	Valoración estética y funcional.....	118
4.8.1	Relación entre antecedentes quirúrgicos y la valoración estética y funcional.....	119
4.9	Descripción de los acontecimientos de interés.....	121
4.10	Supervivencia libre de enfermedad.....	122
4.11	Expresión gráfica de los factores de riesgo en relación a la supervivencia global.....	123
4.11.1	Expresión cuantificada de la relación de los factores de riesgo expresados mediante variables ordinales con la supervivencia global.....	126
4.12	Relación de la edad con la supervivencia global.....	127
4.13	Supervivencia de causa específica.....	128
5.	DISCUSIÓN.....	129
5.1	Aspectos metodológicos y limitaciones del estudio.....	131
5.2	Ventajas de la braquiterapia de ATD .....	134
5.3	Aplicadores en braquiterapia.....	139
5.4	Efectos adversos.....	145
5.5	Estética y función.....	149
5.6	Remisión y control local.....	152
5.7	Enfermedad regional.....	158
5.8	Supervivencia global y libre de enfermedad.....	164
5.9	Segundos cánceres primarios.....	166
5.10	Resultados con otras terapias.....	168
6.	CONCLUSIONES.....	169
6.1	Conclusiones del estudio.....	171
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	173
7.1	Bibliografía.....	175
8.	ANEXO.....	197
8.1	Test Audit .....	199
8.2	Cuestionario de recogida de datos.....	201

# **1. INTRODUCCIÓN**





## **1.1 Epidemiología**

En España el cáncer es la segunda causa de muerte después de las enfermedades

cardiovasculares. El carcinoma de la mucosa labial es para la mayoría de autores (1-3) el más frecuente de los de la cavidad bucal representando cerca del 30% del total de cánceres de esta cavidad, seguido muy de cerca por el de la lengua, tanto, que autores como Rioboo (4) situaban en 1994 al cáncer de lengua en el primer lugar en orden a frecuencia, seguido eso sí, por el de labio.

La variabilidad del cáncer oral es alta atendiendo a condicionantes geográficos y socioeconómicos. Así, en la mayoría de países desarrollados representa el 5% de todos los tumores malignos, mientras que en el sur/sudeste de Asia alcanza el 30-40%. Francia, dentro del grupo de países desarrollados, es el que tiene mayor incidencia de cáncer de lengua, de la misma forma que Australia es el país de mayor incidencia para el cáncer de labio (5).

La incidencia del cáncer orofaríngeo en los últimos 20 años y en países desarrollados no se ha modificado significativamente, pero sí ha variado dependiendo de sublocalizaciones. Mientras que el cáncer faríngeo aumentó un 1% al año, el oral disminuyó un 0,4%. Para Hensiksen y cols. el cáncer de labio, al igual que todo carcinoma espino celular de la piel, tiene tendencia a aumentar su prevalencia hasta el punto que se ha calculado que el agotamiento de la capa de ozono en un 1% repercute en un aumento de su frecuencia en un 2% (6). Por otra parte Rioboo afirma este mismo año 2002 que en nuestro país la tasa de incidencia del cáncer oral de células escamosas (COCE) de labio está en disminución pese a que la población ha incrementado su exposición a las

radiaciones ultravioletas. El autor explica que dicha disminución puede obedecer al mayor uso de preparaciones farmacéuticas contra el sol, a la migración de la población de zonas rurales a urbanas y a la disminución en el consumo de tabaco, especialmente el de pipa.

La mortalidad atribuída al cáncer de labio, estudiada en Inglaterra, para el período comprendido entre 1901 y 1991, ha disminuído (7). Se estima una tasa global de curaciones del 80% a los 5 años cuando el paciente no presenta adenopatías, que desciende al 50% con metástasis ganglionares (8).

Para Menck y cols. en España, en cáncer de labio se registran aproximadamente 1,8 pacientes por 100.000 habitantes cada año (9), mientras que la incidencia de cáncer del conjunto de la cavidad bucal es de 12-15 casos/100.000 habitantes/año en varones y de 2-4 en mujeres (10). Para Rioboo la incidencia de esta enfermedad en nuestro país llega a 13,85 casos por 100.000 habitantes, siendo España, de acuerdo con su latitud geográfica, el de mayor tasa de incidencia de Europa (2). La distribución del cáncer de labio por regiones en España es muy variable, superando una tasa de incidencia en varones de 10/100.000/año en Andalucía (Granada) y en Aragón (Zaragoza) (2). En Australia, país de menor latitud que España, se describen tasas de 15 casos / 100.000 habitantes / año para varones y 4 /100.000 / año para mujeres. En este país, en los últimos 20 años se han diagnosticado unos 150 casos/año y la tendencia, descrita por Moore y cols. es hacía el aumento (5).

Según nuestro Centro Nacional de Epidemiología el número de defunciones atribuíbles a cáncer de labio en varones fue de 66 muertes en 1984, 83 en

1994 y 53 en 1998, y para los mismos años, en mujeres, fue de 12, 9 y 10, respectivamente (11).

La mayoría de estas lesiones ocurren en el labio inferior y el 95% en varones. Para García García y cols. constituye el 19% de todos los carcinomas orales en la población blanca de ojos azules que por su trabajo están muy expuestos al sol (12). La influencia de la luz solar sobre el desarrollo del cáncer cutáneo viene de antiguo, probablemente fue propuesta por primera vez por Thiersch en 1875 y Unnaen en 1894 (13).

Este tipo de lesión es rara en las personas de raza negra. Se cree que la melanina ejercería un papel protector, ya sea actuando como barrera física que bloquea el paso de los rayos UVB, o mediante la absorción química de las toxinas o cancerígenos que estos rayos producen. La longitud de onda cancerinógena de estas radiaciones "no ionizantes" (UVB) se sitúa entre los 280 y 320 nm (14). Los pacientes genéticamente susceptibles a desarrollar cáncer de piel después de importantes exposiciones solares (radiación ultravioleta), por ejemplo pacientes con xeroderma pigmentario, resultan también susceptibles en desarrollar cáncer de labio (15). Parece que la exposición a UVB genera un estado de inmunodepresión tal que se ha podido determinar en un estudio epidemiológico constituido por un grupo de 320.000 trabajadores a la intemperie, un aumento del riesgo a sufrir determinados cánceres tipo linfoma, leucemia, cáncer gástrico y cáncer de labio (16)

Otro importante factor etiológico, de semejante impacto al que ejerce sobre el cáncer del tracto aéreo digestivo superior, es el tabaco, fumado tanto en pipa como en cigarrillo (17, 7). Su incuestionable perjuicio se extiende más allá de la

etiología de nuestra enfermedad, llegando a influir en la producción de segundos tumores primarios. Los autores de este estudio dan como buena una tasa anual de segundos tumores primarios del 3 - 7%, que desciende unos 2 puntos en los no fumadores, según el tamaño inicial (18). Knutsson y cols. (19) determinan en su estudio epidemiológico que el cáncer de labio también puede considerarse como una enfermedad ocupacional de trabajadores a la intemperie, pues demuestra que este grupo es más fumador que el resto de la población, está más expuesto al sol y bebe más alcohol. En Costa Rica, en los recogedores de café se observa mayor incidencia de cáncer de piel y de labio que en el resto de la población. A los factores antes indicados ahora se ha de considerar otro, la acción de algunos pesticidas, depresores del sistema inmunológico (20). De nuestros pacientes, más del 50% estaban relacionados con el hábito tabáquico tanto por sí sólo como también conjuntamente con la exposición solar, la cual, como hemos dicho, representa el factor más importante, tanto para el labio como para el cáncer de piel en general (trabajo a la intemperie). En la lista de factores de riesgo para esta patología no debemos olvidar al alcohol. Para Rioboo el mecanismo de acción del alcohol no depende tanto del propio alcohol como de los factores carcinogénicos presentes que le acompañan (hidrocarburos policíclicos, nitrosaminas, etc.) así como de su poder disolvente de carcinógenos concomitantes y de la producción en su metabolismo de sustancias de alta capacidad tóxica, como el acetaldehído (21). De nuestros pacientes, también más del 50% resultaba relacionado con este hábito. Otro factor de riesgo constatado para el cáncer de labio se evidencia en pacientes inmunodeprimidos terapéuticamente por trasplante renal (22, 23)

y en general, pacientes receptores de órganos sólidos, sobre los que se conoce que tienen mayor riesgo en sufrir cáncer de piel de tipo no melanoma, y aún más si se exponen al sol (24), razón por la cual estos pacientes deben seguirse muy de cerca por el resto de sus vidas. También en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se ha observado mayor incidencia de nuestra enfermedad y en estos pacientes el tratamiento radioterápico ha resultado peor tolerado y con efectos agudos de mayor gravedad que en los pacientes no infectados (25). Frisch y cols. determinan que los cánceres que más genuinamente dependen del sistema inmunológico son el seminoma y el cáncer de labio (26), lo que nos explicaría su prevalencia en personas muy insoladas, bebedores de alcohol, trasplantados, manipuladores en contacto con pesticidas y, como no, en enfermos de SIDA.

Se ha constatado diferencia en la expresión de marcadores inmunohistoquímicos entre pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de labio respecto a un grupo control, sin cáncer. La p53 fue positiva en el 50% del grupo con cáncer de labio, frente al 20 % de positividad en el grupo control (27).

El paciente ya diagnosticado de carcinoma basocelular de piel (de cualquier localización, excluido labio) tiene mayor riesgo para segundos cánceres que la población en general. Para Milan y cols. el cáncer de labio ocupa el cuarto lugar en frecuencia como asiento de estos segundos tumores primarios, que por orden de mayor a menor pasamos a recordar: Cáncer de piel no melanoma, melanoma, glándulas salivales y labio (28). El problema que representan los segundos cánceres primarios no es pequeño. Su incidencia no

es despreciable y su comportamiento es peor que el de los primeros primarios, pues se ha contabilizado que generan más muertes que estos (29).

## 1.2 Resumen anatómico

El labio queda comprendido por el *musculus orbicularis oris* y se contornea por la unión del borde del bermellón con la piel. Este músculo, de forma elíptica, se dispone alrededor del orificio bucal, presidiendo su oclusión. Además de este, deben considerarse como integrantes del labio otros 10 músculos, que partiendo de diferentes regiones de la cara, van a insertarse en su contorno, a manera de rayos divergentes: son éstos, contando de arriba a bajo: 1º, elevador común del ala de la nariz y del labio superior; 2º, elevador propio del labio superior; 3º, canino; 4º, cigomático menor; 5º, cigomático mayor; 6º, bucinador; 7º, risorio; 8º, triangular de los labios; 9º, cuadrado de la barba; y 10º, músculo de la borla del mentón.

Además de las fibras transversales de este músculo y de las verticales, que como hemos dicho tienen diferentes procedencias y vienen a colocarse por delante del orbicular, se encuentran también, cerca de su borde libre, algunas fibras de dirección anteroposterior cuyo conjunto comprende el músculo compresor de los labios, designado por Krause como *musculus labbi propius*.

El aporte arterial viene dado por la arteria coronaria labial rama de la arteria facial y la inervación por el nervio facial (VII par). En la mitad superior (semiorbicular superior) por los filetes bucales superiores de la rama temporofacial; en su mitad inferior (semiorbicular inferior) por los filetes bucales inferiores de la rama cervicofacial. El drenaje linfático corre a cargo de las cadenas submandibular, submentoniana y subdigástrica.

### 1.3 Clasificación anatómica

En el labio (figura 1.1), la clasificación anatómica según la localización del tumor (30) es:

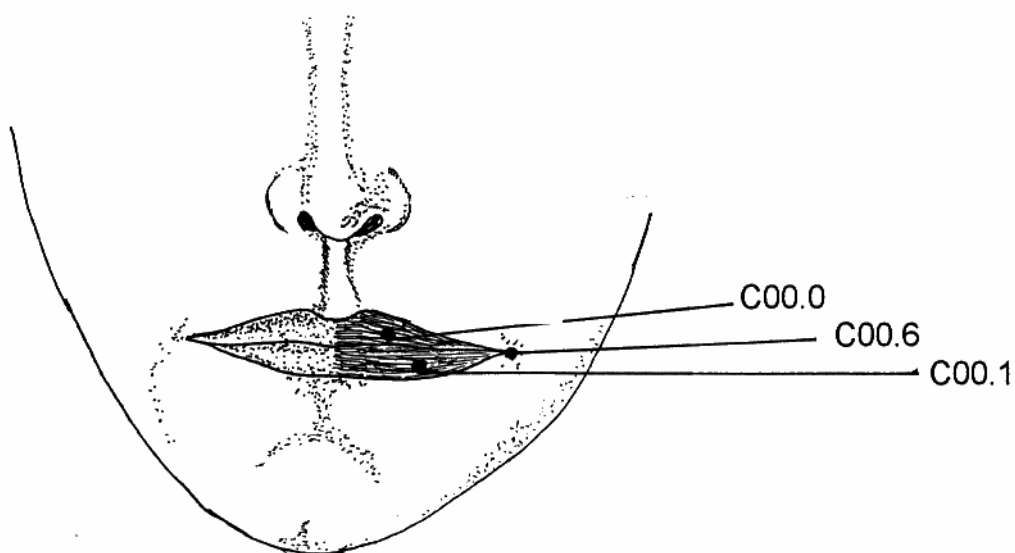


Figura 1.1. Representación de las principales sublocalizaciones del cáncer de labio.

Labio	C00 (excluye piel de labio)
Labio	C44 (incluye piel de labio)
Labio superior, parte externa	C00.0
Labio inferior, parte externa	C00.1
Mucosa del labio superior	
cara interna del labio superior	
frenillo del labio superior	C00.3
Mucosa del labio inferior	
cara interna del labio inferior	
frenillo del labio inferior	C00.4
Comisura labial	C00.6



Lesión solapada que comparte los límites

de 2 o más subcategorías del labio

C00.8

## 1.4 Estadiaje

El tratamiento del carcinoma epidermoide viene determinado por su estadiaje. Tanto la AJCC (American Joint Committee on Cancer) como la UICC (Union Internationale Contre le Cancer) siguen la clasificación TNM que reúne criterios anatómicos como la extensión local del tumor (T), la existencia de metástasis linfáticas regionales (N) y la existencia de metástasis a distancia (M). El estudio de paciente y tumor se completa con otros factores de valor pronóstico como el grado de diferenciación (G), factores propios del huésped en cuanto a su estado general y estilo de vida antes de recibir tratamiento y el patrón morfológico del tumor (exofítico, ulcerado e infiltrante), pues para muchos radioterapeutas, los tumores exofíticos (en coliflor) son más radiosensibles que los infiltrantes en profundidad.

### 1.4.1 Clasificación TNM

Debe determinarse antes de empezar cualquier tratamiento y se basa en la exploración clínica y exploraciones complementarias (diagnóstico por la imagen, endoscopia-panendoscopia). Como resultado de efectuar algún procedimiento quirúrgico, la clasificación clínica TNM (31) puede confirmarse o modificarse en algún aspecto, dada la información adicional obtenida del acto quirúrgico y estudio histológico de la pieza, conformando una nueva clasificación posoperatoria y anatomopatológica, la pTNM.

Parámetros TNM. Describimos a continuación la obtención de este estadiaje para los cánceres de labio, lo que permitirá encuadrar al paciente en 5 estadios.

T. tamaño del tumor.

Anotación TNM:

Tx No se dispone de información del tumor primitivo

T0 No hay evidencia del tumor primitivo

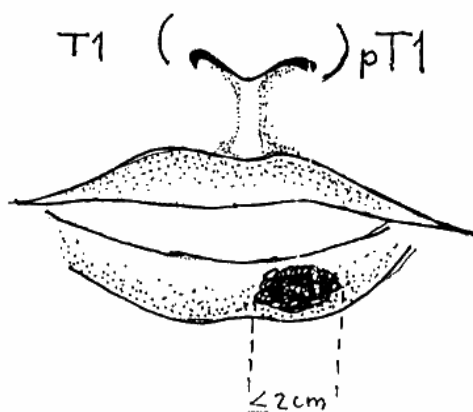
Tis Carcinma *in situ*

*Figura 1.1. Representación de las principales sublocalizaciones del cáncer de labio.*

T2 Diámetro superior a 2 cm. pero inferior a 4 cm (figura1.3)

T3 Diámetro superior a 4 cm (figura 1.4).

T4 Diámetro superior a 4 cm. con invasión a estructuras profundas (figura 1.5)



*Figura 1.2. Diámetro igual o inferior a 2 cm.*

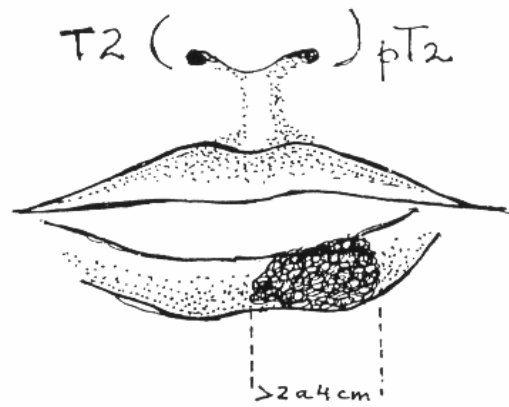


Figura 1.3. Diámetro superior a 2 cm. pero inferior a 4 cm.

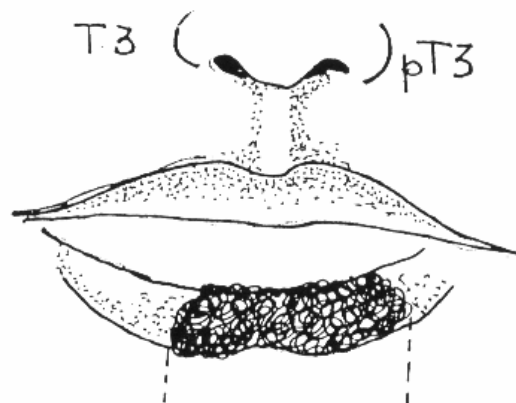
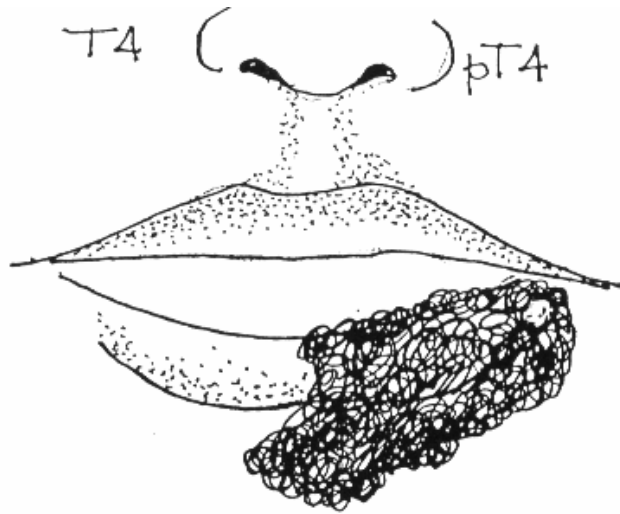


Figura 1.4. Diámetro superior a 4 cm.



*Figura 1.5. Diámetro superior a 4 cm. con invasión a estructuras profundas*

**N. metástasis ganglionares.**

Los tumores de cabeza y cuello metastatizan en las cadenas ganglionares regionales (figura 1.6). Según la localización del tumor, lo hará con preferencia en unas cadenas más que en otras. El tumor de labio inferior lo hace preferentemente en los ganglios submentonianos, submandibulares y el de labio superior, en la región periparotidea.

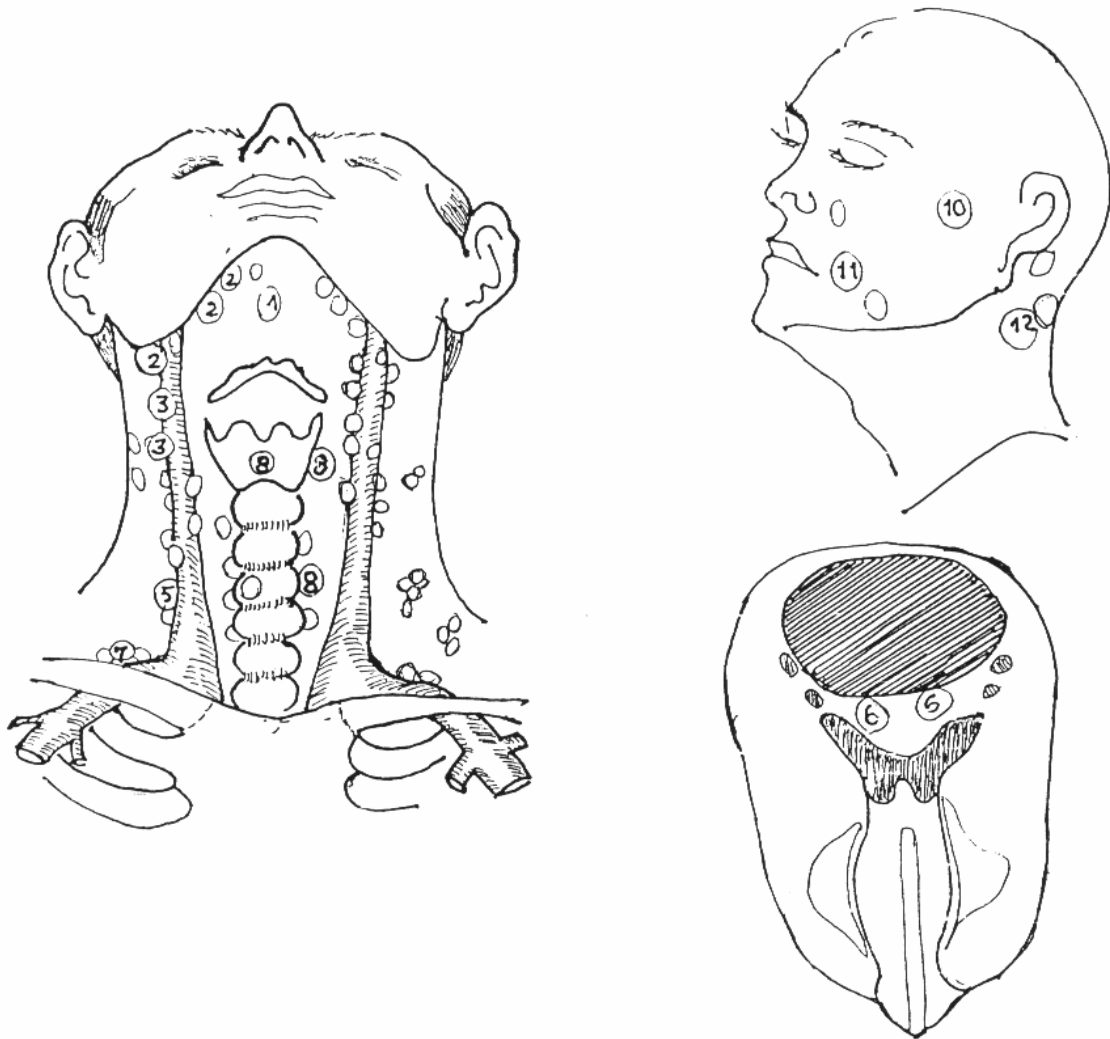


Figura 1.6. Representación esquemática de las cadenas ganglionares

Cadenas ganglionares de la región cervical:

- 1) Cadena submentoniana
- 2) Cadena submandibular
- 3) Cadena yugular profunda craneal
- 4) Cadena yugular profunda media
- 5) Cadena yugular profunda caudal
- 6) Cadena cervical superficial
- 7) Cadena supraclavicular

- 8) Cadena prelaríngea y paratraqueal
- 9) Cadena retrofaringea
- 10) Ganglios paratiroideos
- 11) Ganglios bucales
- 12) Ganglios retroauriculares y occipitales

Anotación TNM:

- Nx No se han determinado los ganglios regionales
- N0 No existen metástasis ganglionares
- N1 Metástasis en un único ganglio linfático homolateral de 3 cm. o menos en su dimensión mayor.
- N2 Metástasis en un único ganglio linfático homolateral de más de 3 cm; o múltiples ganglios homolaterales afectados pero ninguno mayor de 6 cm; o ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, pero ninguno mayor de 6 cm.
  - N2a Metástasis en un único ganglio linfático homolateral, cuya dimensión es mayor de 3 cm. pero menor de 6 cm.
  - N2b Metástasis en múltiples ganglios homolaterales, pero ninguno de ellos mayor de 6 cm.
  - N2c Metástasis múltiples bilaterales o contralaterales, pero ninguna de más de 6 cm. en su dimensión mayor.
- N3 Metástasis en un ganglio linfático de más de 6 cm.

Los ganglios en línea media se consideran homolaterales.

**M. metástasis viscerales.**

Anotación TNM:

- Mx No se ha determinado la presencia de metástasis a distancia
- M0 No existen metástasis a distancia.
- M1 Existen metástasis a distancia. La categoría M1 puede especificarse más con la siguiente notación:

Pulmón	PUL	Médula	MAR
Hueso	OSS	Pleura	PLE
Hígado	HEP	Peritoneo	PER
Cerebro	BRA	Piel	SKI
Linfáticos	LYM	Otras	OTH

Estadios. Establecidos ya los parámetros TNM, se encuadra al paciente en uno de los siguientes estadios.

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio IV	T4	N0/N1	M0
	cualquier T	N2/N3	M0
	cualquier T	cualquier N	M1



Una vez establecido el estadio en que se encuentra el paciente se aplicará el respectivo protocolo de tratamiento según características y disponibilidades terapéuticas.

## **1.5 Clasificación histológica**

El tipo más frecuente de cáncer de labio es el carcinoma escamoso. Menos frecuente es el carcinoma de células basales y mucho más raramente el carcinoma glandular salival. La mayor parte de los carcinomas epidermoides de labio son bien diferenciados (12). Las áreas de queilitis actínica muestran ortoqueratosis y paraqueratosis con distintos grados de atrofia, hiperplasia y displasia. La clasificación histopatológica "G" aplicada a los tumores de cabeza y cuello (excepto glándula tiroides) resulta como sigue (31):

- GX El grado de diferenciación celular no puede establecerse
- G1 Bien diferenciado
- G2 Moderadamente diferenciado
- G3 Poco diferenciado
- G4 Indiferenciado

## **1.6 Historia natural del cáncer de labio. Estado de la cuestión**

La lesión típica se presenta tanto de modo exofítico como ulcerativo, en el labio inferior. En general, la evolución clínica es lenta e indolora, con una mayor tendencia a la extensión lateral que a la invasión profunda. Cuando las lesiones son de evolución prolongada puede haber una considerable invasión de la musculatura del labio, la piel e incluso del maxilar inferior. Ocasionalmente estas lesiones están asociadas con dolor (síntoma tardío) y hemorragia. Las lesiones tienen un crecimiento lento. En su progresión puede asociarse con parestesia de la piel del mentón por afectación del nervio mentoniano rama del V par craneal. La progresión de la enfermedad a través del nervio mentoniano puede llegar al forámen mentoniano de la mandíbula, reabsorbiéndolo y consecuentemente agrandándolo, ensanchando incluso la parte interesada del trayecto del canal dentario inferior afectado, lo que justifica la ortopantomografía, como la de primera elección entre otras exploraciones diagnósticas mediante imágenes, pues con el paciente correctamente posicionado en el aparato, dichas estructuras suelen quedar incluidas en el pasillo de corte del ortopantomógrafo, razón por la cual se suelen observar nítidamente.

La extensión linfática es relativamente infrecuente, aproximadamente del 5-10% de los cánceres de labio manifiestan afectación ganglionar (32-34), típicamente en ganglios sumandibulares y submentonianos del mismo lado de la lesión, aunque a veces, en lesiones cercanas a la línea media lo hacen bilateralmente (35). La incidencia de metástasis depende del grado histológico y también, como veremos más adelante (apartado 6.6 de esta tesis), del modo

de invasión en profundidad de la lesión. El labio superior tiende a metastatizar antes que el inferior, por ejemplo en ganglios periparotideos y retroauriculares, además de los de la región submandibular.

### **1.6.1 Diagnóstico**

La presentación clínica del carcinoma labial incipiente puede mostrarse como una zona blanca, engrosada y localizada típicamente en labio inferior, a medio camino entre la comisura y la línea media. Puede estar recubierta total o parcialmente por una costra, que en lugar de curarse, persiste. También puede manifestarse como una úlcera que tampoco curará en tiempo prudencial. No es infrecuente la observación de una leucoplasia más o menos extensa en todo el bermellón labial. La palpación suele detectar una zona indurada en la perifería de la lesión. Al ir evolucionando, el tumor puede adoptar un patrón de crecimiento de tipo exofítico o ulcerativo.

De cualquier modo, la biopsia es la forma que lo identifica con seguridad. Permite diferenciar entre queilitis solar y un carcinoma epidermoide temprano. El liquen plano y el lupus eritematoso sistémico pueden producir lesiones erosivas que recuerdan las de carcinoma epidermoide y algunas lesiones de lupus eritematoso discoide puede degenerar en cáncer de labio (36). Su naturaleza transitoria y su distribución multifocal suelen dar la clave del diagnóstico diferencial. También el herpes simple labial recurrente puede producir lesiones costrosas o rezumantes de periodo evolutivo corto (12)

### **1.6.2 Pronóstico**

Depende fundamentalmente del tamaño de la lesión (37-39). Los cánceres T1 tienen una supervivencia del 90% a los 5 años. Los T2 de 84%, para el mismo período. Con metástasis linfáticas, la supervivencia disminuye en un 50%. Recientemente Veness y cols. establecen que la tasa de recidivas es del 5-20% con una mortalidad asociada del 5-10% (40). La invasión perineural con extensión al maxilar inferior a través del agujero mentoniano representa un signo de mal pronóstico (41) y la edad del paciente, adulto joven, también dada la mayor tendencia en metastatizar (42).

En general, los índices de supervivencia del carcinoma de labio superior no superan el 40% a los cinco años (35). Su mayor facilidad para dar metástasis, respecto al del labio opuesto, se justifica por poseer una red linfática más abundante.

### **1.6.3 Tratamiento**

Como veremos la diversidad del tratamiento del cáncer de labio es grande. La tendencia actual es la de seleccionar el modo terapéutico según lo avanzada que esté la lesión, razón por la cual vamos a distinguir los tratamientos de las etapas iniciales, de los destinados a lesiones más tardías.

### 1.6.3.1 Tratamiento de la enfermedad temprana

Están indicadas tanto la cirugía como la radioterapia. Lesiones displásicas como la queilitis actínica crónica y los carcinomas *in situ* pueden tratarse con bermellectomía con avances de colgajos de mucosa. Se trata del despegamiento de toda la mucosa húmeda del labio inferior para obtener un colgajo de avance que cubra la pérdida de sustancia del bermellón (1). Las lesiones que afectan menos del 30% del labio pueden researse con escisión en V y en lesiones más amplias se precisa reconstrucción mediante transposición de colgajos.

El compromiso fundamental en la solución quirúrgica radica en la reconstrucción, tanto estética como funcional. Devolver la competencia en la continencia es objetivo primordial. Para las lesiones que requieren resecciones de labio del 30-50% está indicada la técnica de Abbé-Estlander (33, 43, 44), a base de transposición de colgajo desde el labio opuesto no afecto. El colgajo de Abbé consiste en la obtención de un colgajo heterolabial pediculado en una arteria coronaria que reparará el defecto del lado opuesto al rotar 180°. La arteria labial es la fuente principal de irrigación. En la realización de esta técnica requieren una especial atención las suturas cutáneo mucosas, y la sutura alrededor del pedículo para no comprometer el aporte sanguíneo. En un segundo tiempo, al cabo de diez a catorce días, el pedículo es dividido. Su forma es variable, aunque generalmente es triangular o adopta una forma de escudo, según el área receptora. Puede originar secuelas cicatrizales importantes. Cuando el colgajo se emplea para reconstruir lesiones en comisura se llama colgajo de Abbé-Estlander (1). Cuando el tratamiento

requiere resecciones más amplias, del 50-75%, está indicada la técnica del colgajo avanzado de Karapandzic (45) la cual provee un esfínter oral competente respetando la integridad neurovascular aunque acorta significativamente la longitud del labio. En esta técnica se efectúan unas incisiones cutáneas y mucosas, identificando el sector más externo del músculo orbicular de los labios. A continuación se identifica el pedículo neurovascular, y se moviliza el músculo que se avanza para suturarlo con el contralateral. Otras técnicas intentan evitar el empequeñecimiento del estoma (46-48). Con la técnica de McGregor (49), basada en el colgajo clásico en abanico (*fan-flap*), se consigue la eliminación profiláctica del bermellón que queda tras la resección del tumor. Al igual que la técnica de Karapandzic, conserva la forma de la comisura, pero cambia la dirección de las fibras musculares afectando a la acción esfinteriana. La técnica de Webster, descrita para la reconstrucción del labio inferior, puede también utilizarse en el superior. El objetivo es evitar la tensión, mediante el diseño de los triángulos de Burow en número de cuatro. El bermellón puede reconstruirse con un colgajo lingual. Los resultados no son los deseados, y generalmente se obtiene un labio algo tenso con disminución de la continencia (50)

Como hemos dicho, la mayoría de carcinomas de labio T1-3 también pueden ser tratados con radioterapia. El tamaño y la localización del tumor parecen mostrarse como los factores decisivos en la selección del tratamiento. Se admite que si la lesión es muy pequeña y puede ser escindida fácilmente, sin secuelas funcionales ni estéticas, la cirugía sería el tratamiento de selección. Las lesiones de localización en las comisuras deberían ser irradiadas, evitando

secuelas quirúrgicas funcionales. En lesiones tempranas T1-2 ha quedado establecida la indicación de los implantes temporales de braquiterapia convencional, con una dosis total del orden de 6000 cGy y con una tasa de dosis aproximada de 40-60 cGy / h o, como veremos en este estudio, mediante braquiterapia de alta tasa de dosis desde la superficie cutánea con aplicador personalizado. Las lesiones T-3 pueden tratarse con radioterapia externa sólo o completada con braquiterapia. Dada la poco frecuente extensión linfática de estos tumores en estadios tempranos (en menos del 10% de los pacientes se observan metástasis linfáticas en el momento del diagnóstico) el tratamiento profiláctico sobre los ganglios linfáticos cervicales no es imprescindible.

### **1.6.3.2 Tratamiento de la enfermedad avanzada**

Los estadios III y IV suelen ser tratados con cirugía e irradiados después. A las opciones quirúrgicas reconstructivas antes citadas le siguen dosis de 6000 - 6300 cGy a razón de 180 a 200 cGy por fracción durante 6 a 7 semanas. Si existen metástasis linfáticas cervicales, estas deben ser resecaadas y posteriormente irradiadas. Si el paciente no presentaba metástasis inicialmente (N0) puede utilizarse la irradiación selectiva ganglionar o su disección, aunque ello comporta un aumento del riesgo a la extensión microscópica linfática posterior.

Los pacientes T1-3 intervenidos quirúrgicamente y con márgenes positivos pueden ser tratados tanto con braquiterapia exclusiva o además con radioterapia externa, con las dosis antes descritas.



## 1.7 Radioterapia externa y braquiterapia

En radioterapia existe una diversidad de fuentes y energías a utilizar en función del tipo de tumor, localización, profundidad, etc. Según la distancia de la fuente con respecto al tumor hablamos de radioterapia externa o de braquiterapia.

La braquiterapia constituye una modalidad de aplicación de la radiación en la que

la

distancia entre la neoplasia y la fuente de radiación es corta, variando entre 0 y 5 cm. Se trata de una irradiación cercana o de contacto. Inicialmente respondía a indicaciones cutáneas y endocavitarias. Mientras que la escuela francesa llama a esta especialidad Curieterapia, los países de habla inglesa utilizan el término de Braquiterapia (terapéutica cercana), para diferenciarlo de la radioterapia externa.

### 1.7.1 Modalidades de braquiterapia

**Intersticial.** Se utiliza este término si las fuentes radiactivas atraviesan el tejido tumoral.

**Endocavitaria.** Se refiere a la colocación de material radiactivo en la proximidad del tumor, aprovechando cavidades, orificios o conductos naturales.

**Plesioterapia.** La fuente radiactiva se dispone en contacto con el tumor cutáneo, colocada en un molde que se adapta a la zona a tratar, manteniendo su situación constante.

### 1.7.2 Braquiterapia de carga diferida

Los sistemas de carga diferida permiten poner en contacto la fuente con el tumor sin la intervención directa del profesional. Nuestros tratamientos son de carga diferida. En ningún momento nuestro personal entra en contacto con la fuente, ni aún para colocarla en la zona de interés. Sí coloca tubos de plástico, pero no el radionucleido, que se situará "solo".

En 1958 Ulrich K Henschke, siendo Jefe del Departamento de Radioterapia de la Universidad de Ohio introduce el uso clínico del Ir-192 y los métodos de carga diferida y de aplicación intersticial intraoperatoria (51).

Bernard Pierquin, ayudado por Daniel Chassagne, introducen en Francia el uso del Ir-192 y le dan la forma de horquillas que ya habían utilizado con el Au-198. Con la ayuda de los físicos A. Dutreix y G. Marinello desarrollan una escuela de métodos dosimétricos y preparaciones no radiactivas, llamado *Sistema París*. La escuela francesa de braquiterapia (curieterapia), con Chassagne al frente del servicio de *Curiethérapie* del Instituto Gustave-Roussy fue pionera, en Europa en la administración con carga diferida y con control remoto mediante un equipo de baja tasa de dosis (52), fabricado íntegramente en Francia (Curietron, CIS Bio International, Cedex, France).

En EE.UU., Basil Hilaris prosigue los trabajos de Henschke en el Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, difundiéndose una escuela de braquiterapia con carga diferida por todo el país. Gilbert H. Fletcher y Luis Delclós desarrollan en el M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, aplicadores uterinos con carga diferida, aplicadores vaginales y modifican algunas técnicas de Henschke.

El advenimiento de nuevos isótopos radiactivos artificiales, el perfeccionamiento de los métodos dosimétricos y de los conocimientos radiobiológicos, y la introducción de las técnicas de carga diferida que solventan problemas de radioprotección, han producido en las últimas décadas un resurgimiento de la braquiterapia, reuniendo características como:

- Tratamiento conservador del cáncer.
- Excelente control local.
- Mínimas secuelas.

A finales de 1960 se desarrollaron los sistemas que permitían cargas diferidas de radiación y a principios de los años ochenta se logró evitar la manipulación personal de la fuente con el perfeccionamiento de los sistemas de control remoto, con lo que la braquiterapia se ha enriquecido en seguridad y efectividad, volviendo a ser una parte destacada del *armamentarium* del radioterapeuta de hoy.

En clínica, los isótopos más frecuentemente utilizados en carga diferida por control remoto son el CO-60, el Ir-192 y el Cs-137. Tienen una actividad específica alta y una vida media larga.

En los últimos 20 años el instrumental utilizado en braquiterapia ha experimentado una notable renovación.

Antes, la fuente de radiación consistía en agujas o tubos que se insertaban o colocaban directamente en los tejidos a irradiar. En este sentido, ha supuesto un gran avance el desarrollo de la técnica de Ulrich Henschke, en la que la zona a irradiar es inicialmente atravesada por unas agujas huecas, de punta biselada para la mejor inserción, en sentido contrario, de un catéter de plástico que

discurre retrógradamente por el interior de la aguja, hasta salir por el extremo opuesto; situación esta que permite ya retirar la aguja dejando en su lugar el catéter plástico por el que progresará un alambre guía en cuyo extremo se sitúa la fuente que a una velocidad de desplazamiento adecuada discurre por el seno del tumor, administrando la dosis que interese (según cálculo de las curvas de isodosis y de acuerdo con el volumen tumoral), estando todo ello dirigido por control remoto y asistido por ordenador.

La combinación de agujas rígidas que hacen de guía, catéteres flexibles y botones de fijación en el extremo tumoral de los catéteres es una técnica desarrollada por Frank Ellis de la Universidad de Oxford y por Ulrich Henschke, del Centro del Cáncer Memorial- Sloan Kettering de Nueva York. Esta técnica hace posible la colocación de muchas fuentes, tanto percutáneas como intracavitarias, en quirófano, sin exposición a la radiación ni por parte del radioterapeuta ni del resto del personal colaborador, hecho que antes era impensable utilizando fuentes de carga inmediata.

## **1.8 Aplicación de las radiaciones ionizantes en el tratamiento del cáncer de labio**

La radioterapia se ha empleado desde hace muchos años en el tratamiento de estas lesiones con excelentes resultados (53-56). Su capacidad en tratar un área amplia con una mínima alteración de los tejidos sanos permite una alta probabilidad de curación con unos excelentes resultados estéticos. En el empleo de la radioterapia, deben considerarse parámetros técnicos tales como dosis total, dosis por fracción, tipo de haz de radiación empleado, utilización de bolus, y tamaño del área tratada, ya que tienen impacto sobre los resultados.

La radioterapia de los carcinomas cutáneos se ha efectuado generalmente, mediante rayos X de escasa energía (hasta 90 kV) o electrones de un acelerador lineal (53). En otras ocasiones han sido tratados mediante braquiterapia intersticial con fuentes de Iridio 192 que eran colocadas atravesando el volumen tumoral (56, 57) o moldes de cera con fuentes de rayos gamma (Ra, Co, Au, Rn, Cs) (58).

La radioterapia está bien aceptada por la mayoría de los pacientes, pues no impide el desarrollo de la actividad normal en régimen ambulatorio. Además no produce formación de queloides, ni cicatrices retráctiles ni ectropión. En evitación de las posibles secuelas quirúrgicas, la radioterapia está especialmente indicada en pacientes mayores de 50 años, precisamente la edad en que nuestra patología se hace más prevalente (59).

Los avances tecnológicos producidos en el campo de la braquiterapia han hecho posible disponer de equipos de carga diferida altamente precisos, dotados de fuentes radiactivas, generalmente Iridio 192, de pocos milímetros

de longitud y de alta actividad (60). Estos equipos de carga radiactiva diferida de alta tasa de dosis suelen suministrarse con programas informáticos específicos de planificación de tratamiento y de cálculo de la distribución de dosis, que permiten determinar con gran precisión los parámetros de tratamiento y las dosis recibidas en diferentes puntos (61-64). Además, incorporan sofisticados algoritmos de optimización de la distribución de dosis, lo que permite modificar la dosimetría, de modo que se adapte mejor al volumen a tratar, consiguiendo una distribución de dosis individualizada, ajustada a las necesidades de cada caso (63).

Los tratamientos de braquiterapia de alta tasa de dosis se realizan en pocos minutos. Para los carcinomas de labio de profundidad menor a 6 mm no es necesaria la introducción de ninguna aguja vectorial en el interior del tumor, sino que la fuente radiactiva se puede alojar en un aplicador externo construido especialmente para cada paciente. La irradiación se realiza en unos pocos minutos, hecho que permite mantener la actividad diaria del paciente. Por otra parte, ofrecen una total radioprotección del personal profesionalmente expuesto, ya que son totalmente de carga radiactiva diferida, dando así cumplimiento a las cada vez más estrictas normas de radioprotección (61).

La radiobiología de la alta tasa de dosis hace que la diferencia de radiosensibilidad entre los tejidos sanos y los neoplásicos sea pequeña (61). Debido a ello los tratamientos con fuentes de alta actividad deben realizarse con especial precisión, tanto en el cálculo de la distribución de dosis y los tiempos de tratamiento como en el posicionamiento diario del aplicador y la fuente radiactiva. Para garantizar el constante cumplimiento de los parámetros

de tratamiento es necesario realizar de forma continua un estricto control de calidad (62, 64).

## 1.9 Justificación

La braquiterapia de *alta tasa de dosis* es una modalidad terapéutica relativamente novedosa.

Se han descrito aplicaciones de la misma en múltiples localizaciones, por ejemplo en próstata (65), mama (66), endometrio (67), bronquios (68), endovascular (69) etc. pero no en el labio. Últimamente han comenzado a publicarse los primeros resultados de esta técnica en diferentes lugares de la cavidad oral, por ejemplo en suelo de boca (70), lengua (71), mucosa palatina (72); pero siguen sin aparecer publicaciones en el labio. Ha sido a partir de las experiencias con esta técnica sobre superficies cutáneas, aplicadas por nuestro equipo de Oncología y Radioterapia (73, 74), que con las modificaciones oportunas en los moldes utilizados, hemos desarrollado la aplicación sobre el labio. En nuestra revisión pormenorizada de la literatura publicada no hemos encontrado, con esta técnica, a día de hoy, nada relativo a nuestro sujeto, el labio. Tampoco teníamos referencias previas, empleando alta tasa de dosis, acerca de la eficacia de las dosis tumoricidas necesarias ni de su morbilidad en el área de nuestro tratamiento. Si la aplicación de la ATD era posible en el labio, ajustar la "cantidad de medicamento y valorar sus efectos" han constituido los siguientes objetivos de este ensayo clínico. Para la aplicación de nuestro tratamiento hemos innovado unos aplicadores cutáneos cuya eficacia, junto a la del conjunto del tratamiento nos ha llevado a contar lo sucedido.

La posibilidad y valoración de otras modalidades terapéuticas para el cáncer de labio es conocida y está consolidada en la literatura médica, pero no con la aplicación de la ATD, para lo cual realizamos este estudio piloto. Teníamos



confirmación del correcto funcionamiento de los aplicadores cutáneos en el cáncer de piel, los cuales como sabemos, han permitido la aplicación de la ATD en múltiples localizaciones de esta patología, pero no en el labio, cuyo aplicador, modificación de los anteriores, debía cumplir con la doble función de situar la fuente y proteger las estructuras adyacentes, algunas tan radiosensibles como la mucosa oral y otras cuya irradiación comportaría graves consecuencias como la osteorradionecrosis. La supuesta ventaja de la aplicación de este método era predecible pues radica en la propia naturaleza del sistema de ATD. Lo que no teníamos pero pretendíamos era comprobar si esta técnica era efectivamente practicable en el labio. La descripción de este trabajo demuestra que sí, lo que resume el objetivo del estudio.

El hecho de haber seleccionado los estadios I y II de esta patología viene justificado porque ha sido la presentación más numerosa en nuestro grupo y también en la literatura publicada, por ejemplo: 98,5% en la serie de Antoniades y cols. (75), 95% en la serie de Fongione y cols. (76), 92,4% en la de Beauvois y cols. (77), 83,4% en la de Tombolini y cols. (78) y 78% en la de McGregor y cols. (79), dado que se trata de lesiones ostensibles, fáciles para el diagnóstico temprano y consecuentemente de rápido tratamiento. Por otra parte hemos seleccionado estadios iniciales porque a pesar de lo mucho que se ha escrito sobre ellos, aspectos tan fundamentales como la indicación de la modalidad terapéutica, por ejemplo quirúrgica o mediante radiaciones ionizantes, parecen aún controvertidos. En este sentido, De Visscher y cols. (80) intenta aclarar la cuestión publicando un artículo en el que compara los resultados obtenidos con cada uno de estos 2 tratamientos, quirúrgico y radioterápico (sólo 2 casos con

braquiterapia de baja tasa de un total de 90 casos irradiados mediante radioterapia externa) y en estadio I de esta patología. El escrito muestra que los resultados conseguidos son satisfactorios y parecidos para ambas terapias, destacando un poco la cirugía sobre la radioterapia (menor porcentaje de enfermedad regional), aunque el propio autor atribuye esta ligera ventaja a que a pesar de que todos los tumores eran estadio I, se seleccionaron para cirugía los más pequeños de ellos, mientras que en el grupo de los irradiados se concentraban los tumores de peor grado histológico (los más indiferenciados) y también los mayores, consolidados factores de valor pronóstico.

## **2. OBJETIVOS e HIPÓTESIS**



## **2.1 Objetivos**

- 1) Valorar la utilidad del tratamiento en los estadios iniciales de cáncer de labio mediante braquiterapia de alta tasa de dosis y el empleo de los nuevos aplicadores cutáneos.
- 2) Establecer la eficacia de las dosis terapéuticas administradas así como su posible morbilidad.

Para ello se valorarán los siguientes parámetros:

- a) Análisis del control local del tumor tratado.
- b) Análisis de la enfermedad regional y a distancia.
- c) Valoración de las dosis tumoricidas prescritas.
- d) Valoración de los efectos adversos del tratamiento.
- e) Valoración estética y funcional del tratamiento.
- f) Valoración de la idoneidad del nuevo molde utilizado.

## **2.2 Hipótesis**

- 1) Pensamos que el tratamiento de cáncer de labio para estadios I y II mediante braquiterapia de alta tasa de dosis resultará eficaz.
- 2) Sugerimos necesaria una dosis total tumoricida de 60 a 70 Gy administrada en fracciones de 180 cGy/día durante cinco días por semana.
- 3) Creemos que el empleo de los nuevos aplicadores cutáneos (moldes personalizados) resultará cómodo, adecuado y seguro para el correcto posicionamiento de la fuente en este tipo de tratamiento y su construcción no generará retraso en el inicio del tratamiento.
- 4) Opinamos que la radiación así administrada no generará efectos adversos significativos.
- 5) Como en la mayoría de casos de cáncer de labio tratados con radiaciones ionizantes, comprobaremos que nuestro tratamiento tampoco producirá alteraciones significativas ni estéticas ni funcionales.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**





### **3.1 Pacientes, ámbito y período de estudio**

Constituyen la base de este estudio prospectivo, 56 pacientes diagnosticados de cáncer de labio consecutivos en estadios iniciales I y II (T1 N0 M0 o T2 N0 M0) tratados con braquiterapia de alta tasa de dosis.

Todos los tratamientos fueron practicados en el Servicio de Radioterapia del Instituto Dexeus de Barcelona, durante el período comprendido entre febrero de 1992 y diciembre de 2000.

En cada caso se ha cumplimentado una ficha de recogida de datos especialmente diseñada para este trabajo (anexo 2), desde los obtenidos al principio, procedentes del interrogatorio de la historia clínica hasta los derivados de los últimos controles de seguimiento del paciente.

#### Criterios de inclusión:

Se incluyen en el estudio los cánceres de labio con los siguientes criterios de selección:

- 1) Informe histológico que confirma la presencia de carcinoma de labio.
- 2) En el momento del estudio, el estadiaje de los tumores debía ser T1 T2 N0, tributario a ser tratado con implantes en un solo plano.
- 3) El grosor del tumor no debe ser superior a 10 mm.
- 4) El paciente debe tener buen estado general (por encima de 70 en la escala de Karnofsky).
- 5) Ser tributario a tratamiento estandarizado.

Antecedentes tóxicos:

Para el estudio de los hábitos tóxicos de los pacientes (alcohol y tabaco), definimos como pequeño fumador aquel que lo hace por debajo de 5 cigarrillos o cigarros/día, fumador moderado el que consume de 5 a 10 cigarrillos o cigarros/día y gran fumador a partir de 10 cigarrillos o cigarros/día durante los 5 años anteriores al diagnóstico. Del total de fumadores 3 (8,8%) consumían puros y el resto (91,2%) cigarrillos.

El riesgo de producirse un carcinoma oral de células escamosas es mayor a medida que aumenta la cantidad de alcohol consumido, por lo que es conveniente conocer los grados de alcohol en función de la bebida consumida (21). Para ello aplicamos:

$$\text{Gap} = C \cdot G^{\circ} \cdot 0,8 / 100$$

Donde:

Gap = Gramos de alcohol puro

C = Cantidad de bebida alcohólica en mililitros

G° = Graduación de etanol de la bebida alcohólica

0,8 = Densidad del alcohol

En la práctica la determinación del tipo de bebedor viene dada por la cuantificación de su ingesta de alcohol. En nuestro interrogatorio determinamos de una manera general la antigüedad del bebedor, concretando más específicamente el período sobre el cual indagamos el consumo (último

año), la frecuencia del consumo (semanal) y la cantidad del consumo expresada en unidades de bebida estándar (UBE = 10 g de alcohol).

Una UBE equivale a:

- 1 vaso de cerveza de 5° (200 ml)
- 1 vaso de vino de 12° (100 ml)
- 1 vaso de aperitivo de 18° (100 ml)
- 1/2 copa de destilados de 40° (25 ml)

Una vez detectado el consumo de alcohol por parte del paciente mediante la anamnesis de la historia clínica, a los pacientes positivos se les ha pasado un cuestionario específico para el alcoholismo con el fin de detectar si su hábito es suficientemente importante como para comportar riesgo, determinando la notoriedad de este riesgo (Ver cuestionario de cribado AUDIT en anexo, punto 8.1).

Este cuestionario, auspiciado por la OMS y desarrollado por Daunders y cols. (81) detecta de forma fácil y temprana el consumo nocivo de alcohol. En España ha sido validado por diferentes autores con resultados confluyentes (82).

En el cuestionario AUDIT la sensibilidad y la especificidad varía en función de la población estudiada, que en pacientes mayores de 60 años son del 33% y 91%, respectivamente (83).

El cuestionario AUDIT, respecto a otros tests ofrece las ventajas de que identifica al bebedor de riesgo aún sin criterios de dependencia e incluye indicadores de consumo problemático (84).

Definimos como pequeño consumidor de alcohol aquel de menos de 2 unidades de alcohol/día. Es propio del consumidor prudente o *sensible drinking*

y corresponde a un consumo sensato o prudente de bebidas alcohólicas que alude a unas pautas de consumo de mínimo riesgo (85 - 87), que implican tanto un límite como una distribución semanal de la ingesta.

El consumo prudente se sitúa hasta el límite de las 21 unidades de alcohol (U) en el varón y hasta 14 U en la mujer, distribuidos durante la semana, de preferencia intercalando 2-3 días sin alcohol. La ingesta diaria no debería superar las 3 U en el varón, o las 2 U en la mujer.

No existe una única unidad internacional con idéntico contenido de alcohol puro. En Europa, la U equivale a 8-10 g con variaciones regionales. En España esta se aproxima a los 10 g y se identifica con un vaso estándar de vino, una cerveza o media copa de licor.

El riesgo aumenta cuando se rebasa el límite ya señalado de consumo prudente (88).

Definimos como consumidor medio el varón que consume hasta 50 U/semana (algo más de 40 g/día) o la mujer que consume hasta 35 U/semana (hasta 24 g/día). En este rango de consumo el riesgo puede estar tipificado como bajo, hasta 21 U/s y 35 U/s para mujer y hombre respectivamente, y como peligroso, a partir de él.

Establecemos el límite de gran bebedor el varón que consume más de 50 U/semana (más de 40 g/día) o la mujer que consume por encima de 35 U/semana (más de 24 g/día). El riesgo para este grupo se entiende que es elevado y perjudicial (89).

Hemos contabilizado la exposición solar de los 2 últimos años, definiendo exposición solar normal en nuestra latitud aquella a la que diferentes autores

aconsejan no sobrepasarla en cuanto a prevención del cáncer de piel se refiere (90, 91). Se trata pues de una exposición no superior a 3h/día, excluyendo las 6 horas centrales del mediodía, mientras que una exposición solar mayor de lo normal sería aquella superior a la citada anteriormente y con participación del mediodía, la cual por su extensión resulta propia de ocupaciones a la intemperie.

Antecedentes patológicos de interés:

Destacamos que de nuestros 56 pacientes tratados, 4 de ellos tenían antecedentes de carcinoma de células basales en piel de la cara (3 en región fronto temporal y 1 en nariz). Todos fueron tratados con cirugía obteniendo una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 100% a los 5 años.

### **3.2 Protocolos asistenciales realizados**

En todos los pacientes del estudio se aplicaron los mismos protocolos asistenciales de diagnóstico, tratamiento, prevención y seguimiento, los cuales fueron elaborados por el Comité de Tumores del Instituto Dexeus. Todos los pacientes suscribieron el respectivo consentimiento informado del tratamiento.

#### **3.2.1 Protocolo diagnóstico**

La mayoría de pacientes fueron remitidos al servicio de radioterapia ya diagnosticados y con el dictámen anatomopatológico. A 6 pacientes sin dicho dictámen se le practicó biopsia remitiendo el material al servicio de Anatomía Patológica.

Se practicó en todos los casos fotografía de la lesión previo tratamiento con braquiterapia y al finalizar este.

Para valorar la posible extensión linfática, en todos los pacientes se anotó el resultado de la palpación clínica cervical. En nuestra serie, ninguno presentaba, en el momento del examen inicial, positividad respecto a metástasis linfáticas. En 4 casos dudosos se practicó TC. cervical con contraste a fin de descartar o confirmar la sospecha. Dicha prueba determinó la negatividad en cada uno de estos 4 casos, atribuyendo el aumento del tamaño ganglionar cervical a proceso reactivo inflamatorio, pues no cumplían con los criterios de Mancuso para metástasis linfáticas (92).

En los casos T2 se pidió ortopantomografía a fin de descartar imagen de reabsorción o infiltrativa en mandíbula, especialmente en la vecindad del

foramen mentoniano (infiltración neural). En estos 7 casos, dicha exploración resultó negativa confirmando la ausencia de datos clínicos en la anamnesis

### **3.2.2 Protocolo terapéutico**

No todos los pacientes diagnosticados de cáncer de labio son tributarios de seguir una estrategia terapéutica a expensas de braquiterapia exclusivamente.

Se consideró que los pacientes podían efectuar dicho tratamiento en exclusiva si

presentaban tumores iguales o menores de 4 cm de diámetro y no se palpaban adenopatías cervicales (T1N0 y T2N0), o bien que estas fueran móviles y se descartara su malignidad mediante alguna de los siguientes estudios: Tomografía computarizada (TC) con material de contraste y/o citología por punción y aspiración con aguja fina (PAAF).

Se valoraron como "criterios de exclusión absolutos" para la práctica de nuestro tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis:

- a) Enfermedades óseas maxilares en las que la radioterapia queda contraindicada (Displasia fibrosa y enfermedad de Paget).
- b) Embarazo. El tratamiento conservador requiere la administración de elevadas dosis de radioterapia, terapéutica prescindible durante el embarazo debido a los efectos teratógenos de las radiaciones ionizantes sobre celularidad inmadura.
- c) Tamaño del tumor mayor de 4 cm de diámetro.

- d) Palpación de adenopatías cervicales y/o supraclaviculares móviles con criterios de malignidad al TC o con citología (+).
- e) No aceptación del paciente de los protocolos terapéuticos y de seguimiento.

El protocolo terapéutico incluye una visita clínica de control semanal durante el tiempo de irradiación y termina al concluir el tratamiento, iniciando entonces el protocolo de seguimiento.

### **3.2.2.1 Braquiterapia utilizada**

En todos los pacientes se practicó braquiterapia de alta tasa de dosis (ATD) con carácter radical. Todos los pacientes así tratados recibieron una dosis mínima de 60 Gy a 70 Gy en 33 a 40 fracciones de 180 cGy calculados a 5 mm de profundidad de la superficie cutánea, con corrección de la distribución de la dosis por optimización geométrica.

Dichas fracciones quedaban separadas entre sí un intervalo de tiempo de 24h. Las tasas de dosis en el punto de referencia para la ATD calculadas al inicio del tratamiento fueron de 0.99 - 3.4 Gy/mi según el periodo de desintegración en que se encontraba el radionucleido (mediana de 2.5 Gy/minuto). El término "alta tasa de dosis" se aplica cuando la tasa de dosis es superior a 12.0 Gy/h o su equivalente 0,20 Gy/mi (93).

Bajo toda el área del aplicador se consiguió una distribución de dosis uniforme en la superficie del aplicador y a 5 mm de profundidad, suficiente para la mayoría de carcinomas de células basales o escamosas pues infiltran en



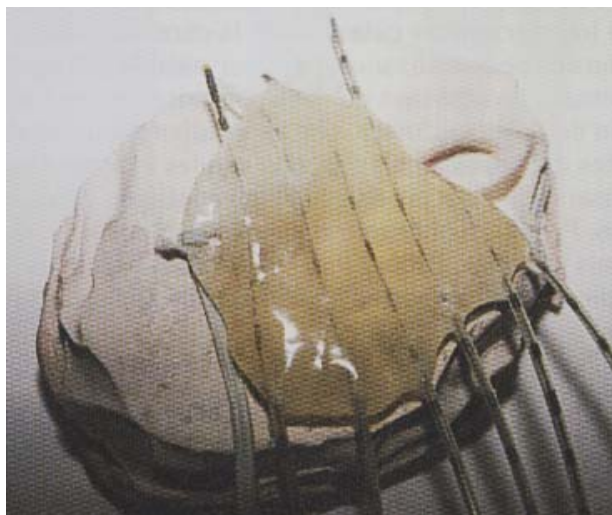
profundidad unos 2 a 5 mm (94). Las dosis máximas se situaron en las zonas más próximas a los tubos guía y las dosis mínimas, en el espacio equidistante a 2 tubos contiguos. La diferencia entre los puntos de máxima y mínima dosis nunca sobrepasó el 5% de la dosis prescrita.

### **3.2.2.2 Técnica de la braquiterapia ATD de contacto con moldes personalizados**

El principal utillaje empleado en nuestra técnica con ATD es un equipo de braquiterapia de ATD, Microselectron HDR (Nucletron, Veenendaal, The Netherlands) (figura 3.1) y los moldes personales para cada paciente (figura 3.2).



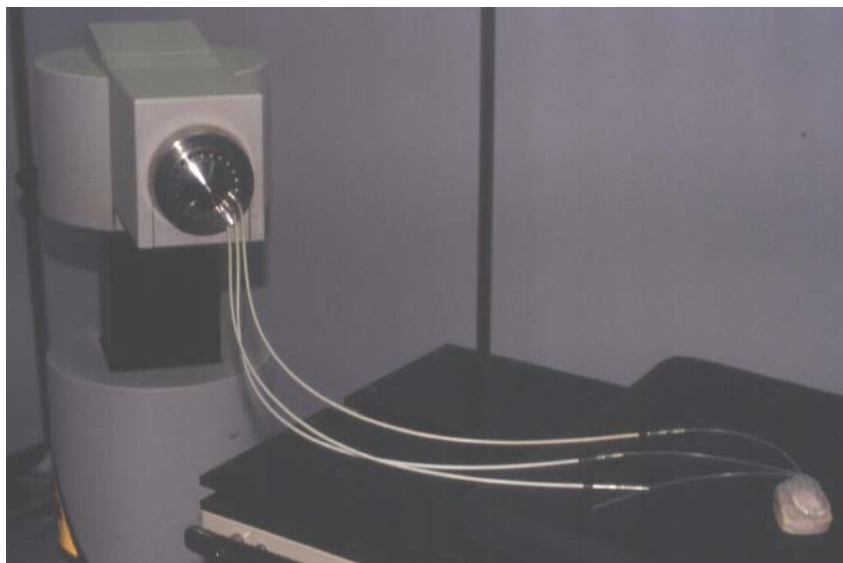
*Figura 3.1. Aparato de braquiterapia Microselectron®*



*Figura 3.2. Moldes personales para cada paciente*

a) Referente al aparato:

La fuente es de Iridio 192 de alta actividad (2 mm de longitud) que se sitúa en el extremo de un alambre acerado el cual, en reposo, se encuentra encerrado en un compartimento estanco a las radiaciones dentro del equipo. Este cofre está constituido por paredes de tungsteno o uranio empobrecido, de alto poder de absorción, de modo que alrededor de él, a un metro de distancia, la tasa de dosis aire-kerma no sea superior a  $1 \mu\text{Gy/hora}$ . En el momento de administrar el tratamiento, accionado por ordenador y con control remoto, sin la necesidad que persona ninguna actúe sobre él (carga diferida), se abre el compartimento y la guía de la fuente discurre, uno tras otro, por el interior de los canales del aparato que se continúan conectados con los tubos de plástico flexible, polipropileno, del aplicador o molde del lado del paciente. El aparato tiene 18 canales (figura 3.3), suficientes en número para ser conectados a los catéteres de plástico según los requerimientos del tratamiento (para los nuestros no hemos precisado más de 5, pero para otras localizaciones, próstata por ejemplo, se suelen necesitar de 10 a 15).



*Figura 3.3. El aparato dispone de 18 canales. En la imagen se observan sólo 3 conectados con los tubos de plástico de este caso.*

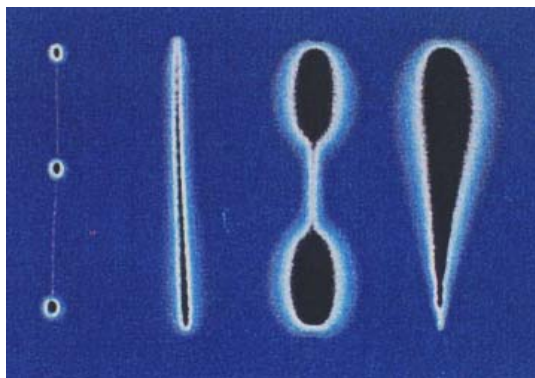
La fuente de I 192 es la utilizada en la mayoría de aparatos pues tiene mayor actividad (400 Ci/g) que otras (Co 60 o Cs 137) y sus dimensiones son las más pequeñas (diámetro de 0,6 a 1 mm), aunque su vida media es más corta (73,8 días) lo que obliga al recambio de fuente unas 3 o 4 veces por año (y ello encarece el tratamiento).

El conjunto del aparato pesa unos 200 Kg. Está provisto de batería que facilita su movimiento y asegura los automatismos en caso de corte de fluido eléctrico.

Como es comprensible, estos aparatos no pueden funcionar en habitaciones normales, desprovistas de barreras primarias. Se ha calculado que cuando el número de tratamientos no es superior a 2 por semana, pueden ser empleados en el bunker del acelerador lineal de electrones (radioterapia externa) y para una mayor demanda se hace imprescindible un bunker propio (lo que también encarece el tratamiento).

Se ha estimado (año 1992) que el costo en la adquisición de un aparato de este tipo, con el sistema de planificación de tratamiento es de unos 300.000 dólares, sin contar las obras ni el equipamiento necesario para su habitáculo, ni el servicio de mantenimiento, que incluídos cuatro recambios de la fuente ascienden a unos 30.000 dólares/año, ni tampoco gastos de personal (95).

En la braquiterapia intersticial de otras localizaciones (esta técnica es muy versátil y como hemos comentado en la justificación de esta tesis, puede tratar diferentes localizaciones) los tubos de plástico se colocan en el seno del volumen a tratar (tumor) y en nuestra técnica de contacto, quedan inmersos en el molde personalizado del paciente, en cantidad y distribución suficiente que abarque el área a tratar ya que la fuente progresará por cada uno de ellos, uno tras otro, a una velocidad no necesariamente constante y determinada por el ordenador, escalón por escalón, enlenteciéndola allá donde interese (a fin de evitar subtratamiento) y acelerándola también donde convenga (evita sobretratamiento) con objeto de conseguir mediante esta optimización geométrica, la más homogénea distribución de la dosis, pudiendo conformar volúmenes terapéuticos de muy diversas formas (figura 3.4) adecuados para adaptarse a cualquier forma de volumen blanco.



*Figura 3.4. Gracias a la fuente puntual móvil se pueden conformar volúmenes terapéuticos de muy diversas formas*

b) Referente al molde personalizado:

En su descripción debemos considerar dos partes, una que llamamos intraoral y la otra, extraoral. Todos los moldes extraorales se han confeccionado en acrílico transparente y en un laboratorio de prótesis dental debidamente registrado en Barcelona con el nombre de Protolab ®.

El molde intraoral está realizado directamente por el profesional sobre el paciente (figura 3.5). El material empleado es una masilla fotopolimerizable, Voco®. Su consistencia permite moldearlo y adaptarlo al relieve oclusal de la arcada del paciente correspondiente al labio a tratar (superior o inferior) . Una vez conseguida la forma adecuada se fragua directamente en boca mediante luz halógena, de uso común en odontoestomatología (figura 3.6).



Figura 3.5. Aplicador Intraoral. Obsérvese el detalle de algunas láminas de plomo.



Figura 3.6. Realización del molde intraoral en paciente y fotopolimerización.

Colocado en boca, por delante, en la zona de canino a canino resulta fácil incluir una láminas de plomo que totalicen 5 mm de espesor, adaptándolas en el receso vestibular hasta su fondo, justo por detrás de la zona a tratar y con el suficiente grosor para que colocada *in situ* vestibulice el labio con la intención de separarlo de su natural apoyo, los dientes y hueso alveolar de la arcada subyacentes. Hacia distal (región de molares), una porción de este material fotopolimerizable suficientemente alta (3 mm aproximadamente) impide que el paciente no pueda completar el movimiento de cierre de boca, así que el labio y la completa arcada opuesta se separen también de la fuente (figura 3.7).



. Figura 3.7. Con el aplicador colocado la zona a tratar se separa del resto de tejidos sanos adyacentes.

En resumen, la función de esta parte intraoral es:

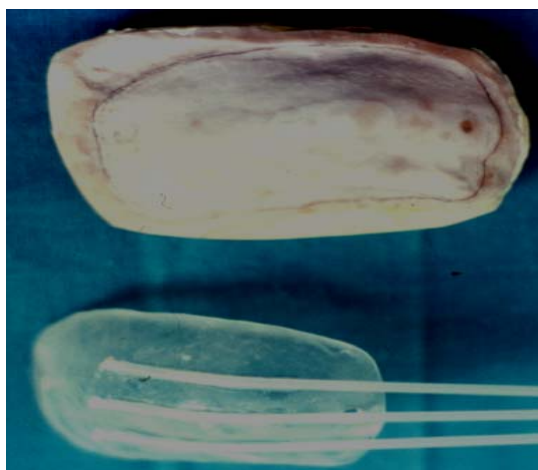
- a) Situar el labio a tratar en idéntica posición cuantas veces el paciente se coloque correctamente esta férula en boca. La forma de la arcada y el relieve oclusal representan la llave para asegurar la adaptación inequívoca.
- b) Servir de soporte para la barrera radioprotectora (lámina de plomo).
- c) Separar el labio a tratar de los dientes y/o hueso subyacentes.
- d) Separar el labio a tratar del opuesto.

Esta operatoria se realiza en una visita, con un tiempo estimado de 15 minutos.

En caso que el paciente fuera portador de prótesis removible hemos actuado como si de su dentadura natural se tratara, adaptando nuestro molde a la

prótesis del paciente y en el supuesto de que careciera de dientes y de prótesis (un caso de nuestra cohorte) hemos practicado la misma técnica adaptándola a sus rodetes gingivales.

El molde extraoral es el verdadero aplicador del tratamiento (figura 3.8). Para su confección debemos tomar medidas de la superficie de la zona a tratar previamente colocado el molde intraoral en boca. Practicamos la impresión con siliconas de condensación de textura masilla, por ejemplo Optosil®, de la casa Bayer, adaptándola al labio y zona circundante. El vaciado (relleno de la impresión con yeso piedra) da lugar a un modelo réplica de los relieves cutáneos y labio a tratar (figura 3.8), de modo que sólo queda encargarse al laboratorio la confección del aplicador, en material acrílico, sobre el cual se labran los surcos separados unos 8 mm entre sí, donde se implantarán los tubos de plástico, guías de la fuente.



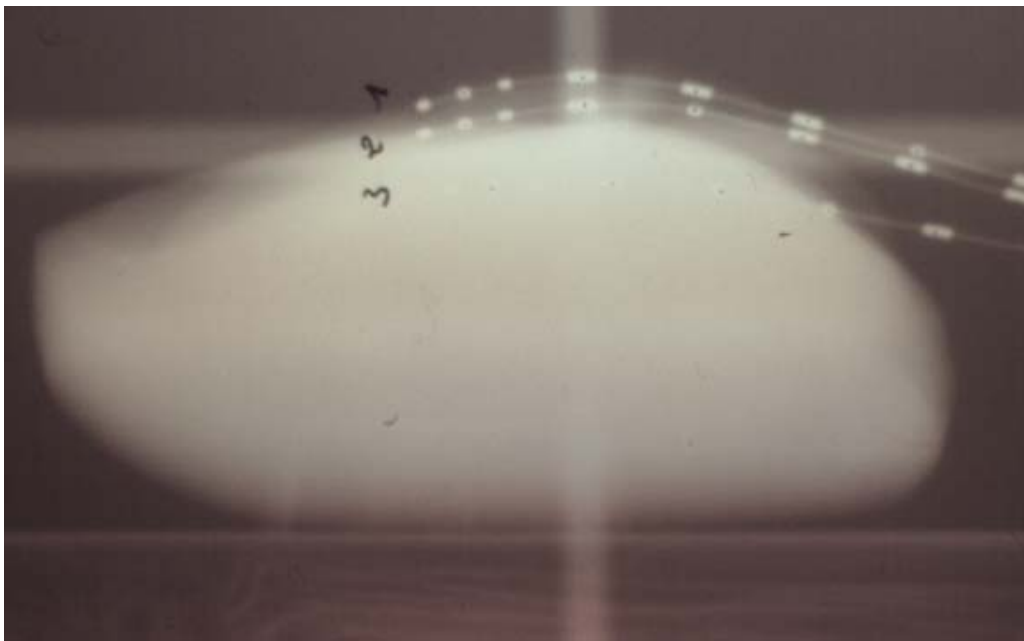
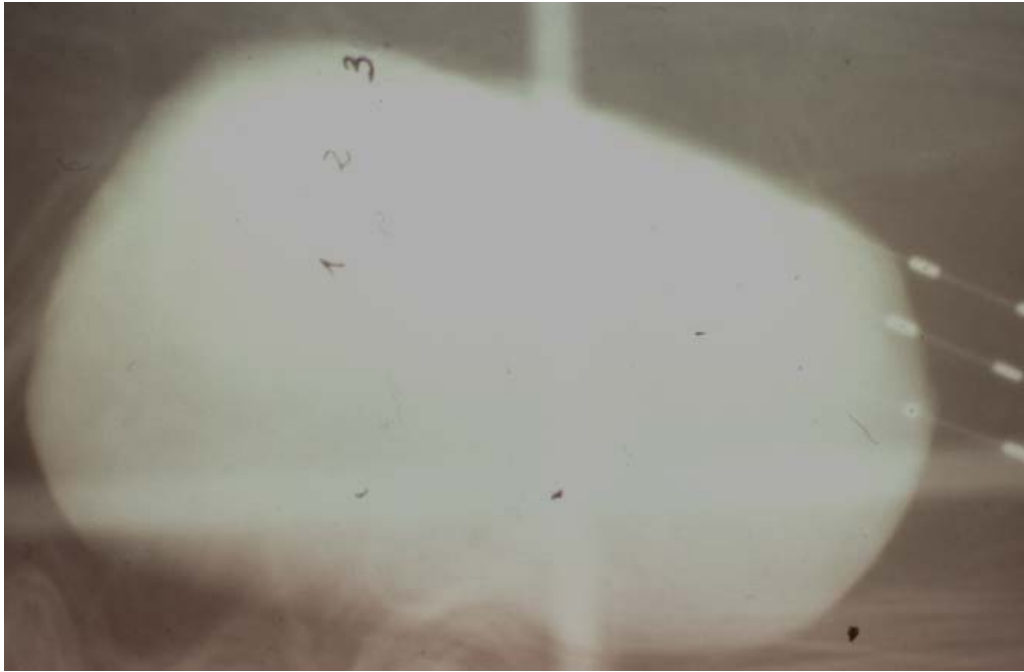
*Figura 3.8. Arriba se aprecia el molde de yeso de la superficie a tratar y abajo el aplicador extraoral.*

Dibujamos las características del aplicador sobre el modelo de yeso, su forma y extensión, la disposición de los surcos que albergarán los tubos de plástico, lo más paralela posible de acuerdo con la disposición recomendada por el

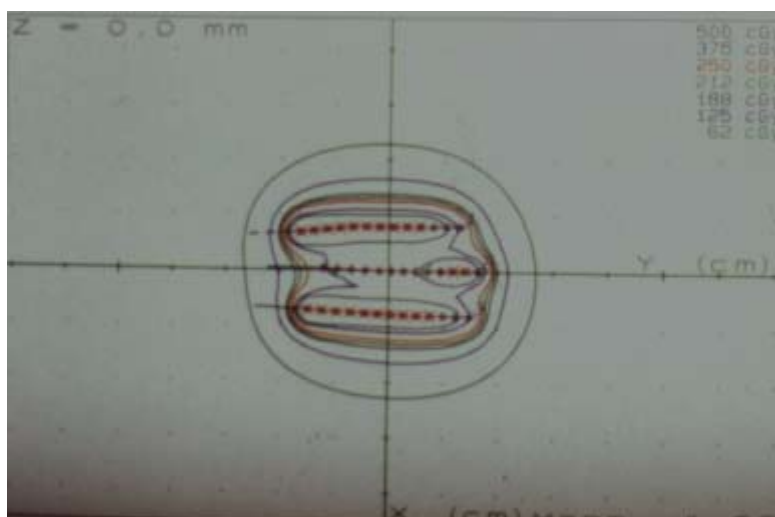


Sistema París (96), la distancia entre tubos (siempre a 8 mm uno de otro), el número de tubos (de acuerdo con las dimensiones del volumen blanco y su margen de seguridad) y damos instrucciones de su grosor (de 3 a 5 mm según tamaño, para lograr un cierto efecto bolus en la distribución de la dosis). En los extremos laterales de este molde extraoral, unas asas prestan inserción a sendos tirantes elásticos que rodeando la cabeza del paciente sujetan el aplicador en la misma posición durante el tratamiento y en cada fracción. El relieve de la superficie cóncava del aplicador, réplica de la superficie a tratar, asegura la correcta correspondencia del aplicador con la lesión cada vez que se procede al tratamiento y la transparencia del material facilita y confirma su colocación sobre el tumor.

Sobre cada aplicador extraoral, precisamente por servir de soporte a los tubos de plástico y subsidiariamente a la fuente, se practican radiografías ortogonales (dos dimensiones) con simuladores metálicos graduados de la fuente radiactiva (figuras 3.9 y 3.10) a fin de introducir los datos necesarios para su digitalización y su conversión en 3 dimensiones en el sistema de planificación de tratamiento (PLATO). A continuación se calculan los parámetros de tratamiento mediante el software de planificación 3D (PLATO, Nucletron Int. BV.) y se determina la distribución de la dosis en curvas de isodosis (figuras 3.11 y 3.12 ).



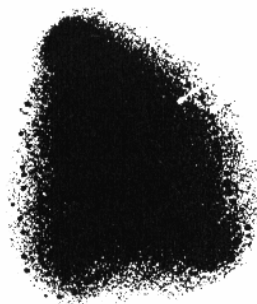
*Figuras 3.9 y 3.10. Radiografías ortogonales del aplicador extraoral correspondiente a la figura 3.8*



*Figuras 3.11 y 3.12. Dosimetría en dos de los tres planos del espacio.*

Antes de realizar el tratamiento sobre paciente se practicaba una prueba con el aplicador sobre el molde de yeso y se obtuvo una autorradiografía para archivo de la verificación (figura 3.13). El conjunto del procedimiento de construcción del aplicador individualizado, cálculo de los parámetros de tratamiento y verificación de la dosimetría se realizó en 3 días, requiriendo tan sólo una visita previa con el paciente, en la que se confecciona el molde intraoral y se toma medida para la realización, en laboratorio, del aplicador extraoral. La inmensa mayoría de nuestros tratamientos han comenzado dentro de los 6 siguientes

días a contar desde la primera visita (fines de semana incluídos), lo que no supone demora, sobre todo si este tiempo se aprovecha además para efectuar las medidas profilácticas que requiera la boca del paciente, a fin de evitar en la mayor medida posible, efectos adversos de la radiación.



*Figura 3.13. Autorradiografía correspondiente al aplicador de la figura 3.2.*

### **3.2.2.3 Descripción de la visita de tratamiento**

1º) Recepción del paciente:

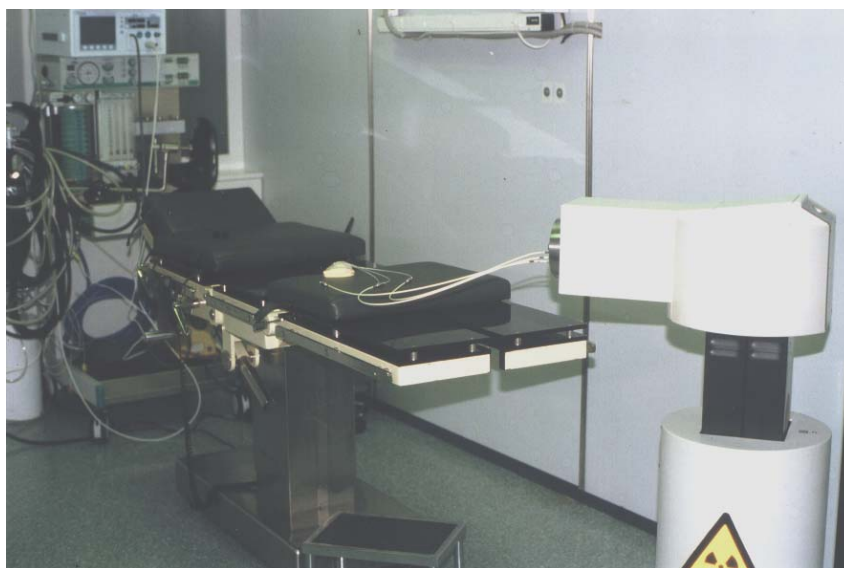
El paciente acude en el bunker del Servicio de Radioterapia donde se le colocan los moldes (primero el intraoral y luego el extraoral) personalizados. Con ellos, adopta una posición estable y cómoda que le permita recibir el tratamiento sin movimientos, normalmente en decúbito supino o reclinado sobre camilla.

2º) Colocación del molde personalizado:

En primer lugar se coloca el radioprotector de mordida (aplicador intraoral) y después se ajusta el aplicador extraoral justo por encima de la superficie a tratar cuya transparencia, como hemos dicho, confirmará la idoneidad de su posición. Finalmente se le sujeta, fijándolo con los elásticos.

3º) Conexión de los tubos de plástico del molde con los canales del aparato:

Con el molde colocado en posición se conectan los tubos de plástico (un máximo de 5 para el tamaño de los tumores de nuestro trabajo incluido el margen de seguridad respectivo) con los correspondientes canales que dispone el aparato (figura 3.14).



*Figura 3.14. Conexión del aplicador con tres canales del Microselectron® canales.*

Comprensiblemente, el número de tubos de plástico depende de la extensión del tumor. Tal disposición se logra con exactitud en el laboratorio protésico de confección de dichos moldes.

4º) Irradiación:

Hasta este momento el paciente era portador de simples tubos de plástico mientras que la fuente se encontraba en el interior del equipo, aunque ya conectados los canales con los tubos de plástico. Hasta este momento pues, la presencia de personas no estaba restringida a los efectos de protección

radiológica. El paciente estaba controlado y acompañado en todo momento por el personal profesional respectivo pues no representaba irradiación. Paciente y equipo se encuentran ya conectados en la misma sala, el bunker. Concluidos los procedimientos antes citados, el personal se retira a la sala de comando, contigua y con control audio/video (figura 3.15), y procede a iniciar la irradiación.



*Figura 3.15. Sala de control.*

En este momento, por control remoto sale del aparato Microselectron® una sonda acerada de las mismas características (peso y dimensiones) que la que lleva en su extremo la fuente activa, pero aquella, a diferencia de la que irradia, es inactiva aunque discurre de la misma manera que lo hiciera la activa. Su función es la de confirmar la normal progresión por el primer tubo de polipropileno asegurándose que no exista ningún impedimento o curvatura excesiva para su tránsito. En caso de detención de la fuente inactiva, automáticamente se anula todo el procedimiento y se corrige la acodadura que impide el normal tránsito de la fuente, suavizándola. Se comprende ahora que las fuentes más pequeñas, como las que empleamos, de I-192, resulten ventajosas sobre las algo más largas, pues las pequeñas progresan mejor por

curvaturas de radio menores, acomodándose mejor a los imperativos anatómicos del tratamiento, mientras que las mayores, de Co 60 por ejemplo, se detendrían. Por lo tanto, si efectivamente la vía es normalmente transitable (sin marcadas acodaduras), la fuente simuladora (la inactiva) se retrae, poniéndose en marcha la progresión de la sonda activa. Esta, una vez hecho este primer recorrido se retrotrae automáticamente hacía el interior del aparato para dar la vez a que la inactiva inicie el recorrido por el segundo tubo de plástico (esta vez sale del aparato por su segundo canal), la cual, otra vez, si constata normalidad en su progresión da lugar a que la activa inicie su recorrido por este segundo tubo y así sucesivamente hasta completar con los tubos que era portador el paciente. La fuente radiactiva discurre por cada uno de los tubos insertados, escalón tras escalón, a intervalos de 2,5 mm, con una velocidad variable, de acuerdo a la distribución homogénea de la dosis. Esta optimización geométrica se determina previamente y como hemos dicho, mediante el cálculo de los parámetros de tratamiento con el *software* de planificación en 3D (PLATO, Nucletron Int. BV.). De hecho, este cálculo queda impreso en la tarjeta personal de tratamiento del paciente. Antes de cada fracción es mandatorio introducir en la consola central dicha targeta, sin la cual no se pone en marcha el aparato, y en ella vienen marcados los parámetros de tratamiento para cada fracción, tiempos de tránsito de la fuente por cada canal, incluidos pequeños incrementos de fracciones de segundo necesarios para compensar e igualar todas las dosis, de acuerdo con la natural y paulatina pérdida de actividad de la fuente durante el transcurso del tiempo de tratamiento, dada su vida media.

5º) Final de la visita:

El tiempo total de visita suele estimarse en unos 10 minutos aproximadamente, incluidos los propios de la irradiación (no más de 3 minutos). Terminada la visita y con la fuente encerrada en el compartimento bunker del equipo, el personal asistencial puede entrar en el recinto donde se encuentra el paciente, desconectar sus tubos de plástico con los canales del equipo y retirarle el molde y el protector. El paciente ya no representa fuente de irradiación ninguna, a diferencia del tratamiento con baja tasa de dosis, de irradiación continua, de manera que puede continuar su vida de relación de modo normal, como cualquier otro tratamiento ambulatorio.



#### 3.2.2.4 Cálculo de la dosis administrada

Para el cálculo de la dosis administrada se utiliza un paquete informático, *Radiotherapy Workbench* (97), que facilita la equivalencia de la dosis total y dosis/fracción a partir de datos mejor conocidos y más experimentados clínicamente, empleados en la radiación de baja tasa. Este *software* emplea las fórmulas matemáticas del Modelo Lineal Cuadrático (MLC) el cual permite la determinación del cálculo del control local del tumor y el cálculo de las complicaciones en los tejidos normales.

#### MODELO LINEAL CUADRÁTICO:

La curva de supervivencia celular para mamíferos puede describirse como :

$$\log e^n = D_q/D_0$$

lo que proporciona comprensión y permite cierta predicción acerca de la radiosensibilidad de los tejidos irradiados.

En los años 70, Frank Ellis (98 -100) aportó los cálculos necesarios para desarrollar el primer programa predictivo de respuestas biológicas en relación con diferentes programas de fraccionamiento de la dosis. Se denominaba sistema NSD y en la actualidad está en desuso. Independizaba con claridad el tiempo total de tratamiento del número de fracciones. No relacionaba el tamaño de la fracción ni la tasa de dosis con los efectos de la radiación tempranos y tardíos.

Desde 1980 el sistema NSD ha sido sustituido por el modelo lineal cuadrático (MLC) el cual permite la determinación de los efectos tempranos y tardíos.

Hendry y Thames en 1987 (101) y Fowler en 1989 (102), determinan el modelo lineal cuadrático, así:

$$S(D) = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

donde S es la fracción de supervivencia celular a la dosis D que depende de dos tipos de lesiones combinadas entre sí. La muerte celular directa por la simple exposición a la radiación (término lineal) y la debida a dos distintas interacciones con la materia (término cuadrático), por lo tanto la ecuación del modelo lineal cuadrático puede escribirse:

$$S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

donde se relaciona fracción de supervivencia (S) con la dosis administrada (D).

La expresión gráfica de S(D) sería:

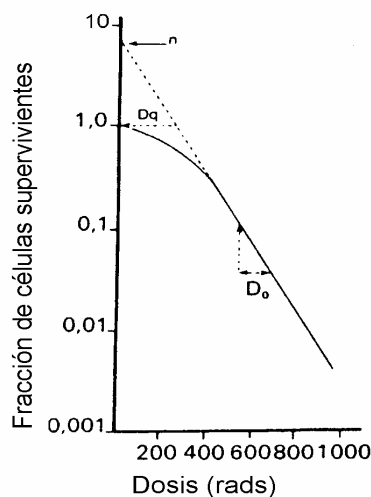


Figura nº.3.16. Curva de supervivencia celular representada en una escala semilogarítmica.

donde (S) obtendría un valor máximo (100%) para D=0, disminuyendo progresivamente hasta alcanzar un valor 0 sólo para D = ∞.

Para estudiar los efectos de las radiaciones sobre las células se recurre a cultivos celulares, en los que se realiza un conteo de las células que sobreviven a la acción de distintas dosis de radiación. Ello permite hablar de la *fracción de supervivencia celular*, que, como es lógico, disminuye cuando aumenta la dosis de radiación absorbida por el cultivo. La curva de respuesta celular es de carácter exponencial, debido al carácter probabilístico de la interacción de las radiaciones con la materia. En el eje Y (ordenadas) se representa la fracción de supervivencia, en escala logarítmica (número de células supervivientes por el número total de células). En el eje X, horizontal (abscisas), se representa la dosis de radiación, a escala normal.

La forma de esta curva de supervivencia (se trata de células de mamíferos) viene dada por la necesidad efectuar varias lesiones en las células para que estas mueran. Si existiese únicamente un blanco y con una lesión se produjese la muerte celular, la curva sería exponencial pura. La región en hombro significa que si se producen lesiones subletales, estas pueden ser reparadas.

En la curva de supervivencia celular se distinguen 3 parámetros:

a) Dosis quasi umbral ( $D_q$ ). Representa la amplitud de la región en hombro de la curva de supervivencia celular. Es la dosis a partir de la cual la curva se hace exponencial y significa la medida de la cantidad de radiación a partir de la cual con sólo 1 impacto en el blanco, la célula morirá. Visto de otro modo significa la cantidad de reparación de que es capaz de poner en marcha la célula frente a un determinado daño sufrido.

b) Número de extrapolación (n). Se obtiene prolongando hacía arriba la región exponencial hasta cruzarse con el eje de ordenadas. Representa el número de blancos de cada célula que deben recibir impactos para producir su muerte. En los mamíferos oscila entre 2 y 10. Es una medida del tamaño del hombro.

c) Inverso de la pendiente de la curva exponencial ( $D_0$ , 1/pendiente). Es equivalente a la dosis que inactiva a todas las células menos el 37%. En el hombre toma el valor entre 1 y 2.2 Gy. Por lo tanto representa una medida de la radiosensibilidad de la célula (dosis letal media). Cuanto menor sea, mayor radiosensibilidad celular existirá.

La existencia de un lapso de tiempo entre una irradiación y la siguiente permite intervenir el factor de reparación celular en mayor o menor medida según el tiempo que dispone para hacerlo, incrementando la supervivencia S por reducción del término cuadrático en un valor (G).

Así: 
$$S(D) = e^{-(\alpha D + G\beta D^2)}$$

Por tanto, volviendo al cálculo de la dosis a administrar, el fundamento del *Radiotherapy Workbench* (RW) es igualar los parámetros conocidos en la BTD (tiempo de exposición, tasa de dosis, dosis por fracción y tiempo entre fracciones) con los desconocidos de la ATD, para un mismo efecto biológico, de manera que:

$$DEB(BTD) = DEB(ATD)$$

siendo DEB: dosis efectiva biológica

A tal efecto en el RW los autores seleccionan, para los tejidos de respuesta rápida, unos determinados valores (tabla 3.1) dentro del rango teóricamente aceptado de los mismos (tabla 3.2) haciendo lo propio para los tejidos de respuesta lenta (tablas 3.3 y 3.4 respectivamente). Este trabajo verifica clínicamente, de acuerdo con los valores asumidos, la bondad de este método de conversión.

Tabla 3.1. Valores seleccionados para los tejidos de respuesta rápida

PARAMETRO	DESCRIPCIÓN	VALOR
$\alpha$	Término lineal	$0,3\text{Gy}^{-1}$
$\beta$	Término cuadrático	$0,3\text{Gy}^{-2}$
$\alpha/\beta$	Razón alfa beta	10Gy
$T_{1/2}$	Tiempo medio de reparación subletal	0,75 h.
$T_{pot}$	Tiempo de duplicación celular del tumor	150 h.

Tabla nº 3.2. Valores límite para los tejidos de respuesta rápida

PARAMETRO	Límite inferior	Límite superior
$\alpha$	$0,3\text{Gy}^{-1}$	$1\text{Gy}^{-1}$
$\beta$	$0,003\text{Gy}^{-1}$	$0,3\text{Gy}^{-2}$
$\alpha/\beta$	7 Gy	25Gy
$T_{1/2}$	0,1 h.	10 h.
$T_{pot}$	0	(sin límite)

Tabla nº 3.3. Valores seleccionados para los tejidos de respuesta lenta.

PARAMETRO	DESCRIPCIÓN	VALOR
$\alpha$	Término lineal	$0,07\text{Gy}^{-1}$
$\beta$	Término cuadrático	$0,017\text{Gy}^{-2}$
$\alpha/\beta$	Razón alfa beta	4Gy
$T_{1/2}$	Tiempo medio de reparación subletal	0,75 h.

Tabla n° 3.4. Valores límite para los tejidos de respuesta lenta

PARAMETRO	Límite inferior	Límite superior
$\alpha$	0,1Gy-1	1Gy <sup>-1</sup>
$\beta$	0,01Gy-1	0,1Gy <sup>-2</sup>
$\alpha/\beta$	1 Gy	6 Gy
$T_{1/2}$	0,1 h.	10 h.

En la tabla n° 3.5 se indica el número de tubos de plástico utilizados en nuestro tratamiento.

Tabla n° 3.5. Características del tratamiento en este estudio.

<b><u>ATD</u></b>	
N° de Tubos	de 2 a 5
Tasa de dosis	0.99-3.40 (Gy/min)

### 3.2.2.5 Tratamiento sistémico adyuvante

En ningún caso de este estudio se administró quimioterapia.

### 3.2.3 Protocolo de prevención frente a los efectos adversos de las radiaciones en la esfera oral

Cada paciente de este estudio fue sometido a un proceso de información exhaustivo que además de describir parámetros propios de tratamiento y de pronóstico, lo hace también respecto a todas aquellas medidas y actitudes encaminadas a mejorar la tolerancia del mismo, disminuyendo en lo posible los efectos adversos.

Para ello, se informó en primer lugar sobre la necesidad de abandonar todo hábito tóxico-irritativo. El alcohol y el tabaco, que quizás influyeron en la génesis de su enfermedad, fueron eliminados.

También se informó de la necesidad de mantener un excelente estado higiénico de la boca con el fin de prevenir sobreinfecciones en un terreno susceptible a ello. Recomendámos el uso de cepillos suaves e instruimos en la técnica del cepillado en dientes, mucosas y lengua.

Los geles a utilizar eran de alta concentración de flúor. Los enjuagues, con una frecuencia de 1/12h y a expensas de soluciones que sin ser irritantes para la mucosa (solución no alcohólica), fuesen antisépticas, alcalinizando el medio oral y diluyendo las mucosidades acumuladas, por ejemplo diluciones acuosas de bicarbonato sódico (103). La clorhexidina en dilución acuosa representó un colutorio antibacteriano eficaz, pues inhibía la formación de placa sin ser irritante.

Si el paciente presentaba sequedad y deshidratación en la piel de los labios se indicó el empleo de vaselina neutra.

En los pocos casos que por el estado dental era aconsejable la práctica de alguna exodoncia en prevención de recidivas inflamatorias, de acuerdo con la mayoría de autores (104-106) se respetó un plazo mínimo de dos semanas antes de proceder a la irradiación. Nunca se utilizó anestésia infiltrativa ni tampoco vasoconstrictores en la misma y siempre se realizó cobertura antibiótica dos días antes de la exodoncia y hasta 3 días después de la misma, con tetraciclinas, a razón de 500 mg cada 6 h. Se practicó rutinariamente alveoloplastia con sutura para facilitar un buen cierre de la herida. El carácter

"práctico" con el que se indicaron las exodoncias hizo que estas se realizaran sobre aquellos elementos dentales que presentaban moderadas o graves lesiones careosas o periodontales, sobre todo en los dientes más cercanos al volumen tumoral, a fin de eliminar potenciales focos sépticos y asegurarnos que en la boca del paciente no surgieran complicaciones, al menos un año después de terminar la radioterapia.

En los pacientes portadores de prótesis removibles, antes del tratamiento se indagaba acerca de su funcionamiento y buena adaptación pues los desajustes y parafunciones sobre una mucosa hipotéticamente inflamada deben evitarse (107, 108). En 9 casos hemos acondicionado un rebasado o una base blanda con Viscogel® según la cantidad y calidad del soporte mucoso del paciente.

Referente a la prevención de la osteorradionecrosis, mucosítis y caries dental, en todos los tratamientos se realizó la interposición de barrera radioprotectora (lámina de plomo de 5mm de espesor) conforme con la descripción de los moldes personalizados.

De acuerdo con la ley del coeficiente de absorción lineal de Bragg y Pierce, la absorción que ofrece este "escudo" es directamente proporcional a su número atómico (el del plomo) elevado al cubo. Además, la separación del labio producida por el grosor de nuestros moldes hace que la dosis en los tejidos normales adyacentes sea muy inferior a la calculada en el volumen a tratar, en razón a la ley del inverso del cuadrado de la distancia. Esta doble función de nuestros moldes personalizados, separación de la fuente e incorporación de barreras radioprotectores, sigue pautas establecidas por diferentes autores



(109 - 111). Así, con esta doble función Cameron y cols. (109), en su estudio de moldes para el cáncer de labio tratado con braquiterapia de BTD determinaron mediante dosimetría termoluminiscente que la dosis transmitida al hueso alveolar era tan sólo del 8% y la transmitida al labio opuesto (en su estudio el superior), era el 4%.

### **3.2.4 Protocolo de seguimiento**

Desde el final de cada tratamiento se inicia el seguimiento de los casos registrando los principales acontecimientos de interés, que fueron:

1. Aparición de efectos adversos debidos al tratamiento (para valorar la morbilidad del tratamiento).
2. Aparición de recidiva local (para el análisis de supervivencia libre de recidiva local).
3. Aparición de la enfermedad específica, ya fuera local, regional o a distancia (para el análisis de la supervivencia libre de enfermedad).
4. Muerte debida al cáncer de labio (para el análisis de la supervivencia causa específica).
5. Muerte por cualquiera que sea la causa (para el análisis de supervivencia global) Las fuentes de información para realizar el seguimiento fueron el Servicio de Radioterapia del Instituto Dexeus, seguimiento telefónico, Padrón Municipal de habitantes de la ciudad de Barcelona.

El procedimiento para realizar el seguimiento fue el siguiente: El 31 de diciembre de 2000 se decidió dar por cerrado el seguimiento. En dicha fecha

estaba actualizado mediante los registros que constaban en la unidad de patología cutánea de la Fundación IMOR el 87% del seguimiento de los pacientes y se decidió actualizar los restantes mediante llamada telefónica al médico que controlaba al paciente y en caso de no encontrarlo o que no supiera nada del paciente, se llamó directamente al paciente. El padrón Municipal de habitantes resultó útil en 3 casos de pacientes residentes en Barcelona sobre los que no se sabía nada en los últimos 2 años. Mediante el mismo se actualizaron estos casos sólo para el análisis de supervivencia, ya que en el Padrón no constaba, obviamente, información sobre recidivas locoregionales y/o metástasis. Hay que hacer constar que estos casos (actualizados a partir de la fecha final de cierre del estudio) fueron censurados con fecha 31/12/00, a no ser que hubieran presentado uno de los acontecimientos de interés de estudio con fecha anterior a esta, registrando para dicho acontecimiento la fecha real correspondiente y para el estudio de su supervivencia, la fecha de cierre del estudio, 31/12/00, y su estado vital, vivo.

#### **3.2.4.1 Estimación de los efectos adversos**

Distinguimos los efectos adversos del tratamiento en tempranos (durante y hasta 6 meses después de concluída la irradiación) y tardíos (a partir de los 6 meses de terminado el tratamiento radioterápico).

Para la detección de los acontecimientos de interés durante el período de irradiación hemos determinado un seguimiento clínico semanal.

La primera visita de este seguimiento coincide con la primera de la irradiación de modo que nos ocupamos de situar al paciente en el bunker donde recibirá el tratamiento, haciéndonos acompañar por el técnico en radioterapia, a quien instruimos referente a la posición más idónea que debe adoptar el paciente (generalmente estirado en una camilla) para recibir el tratamiento. También instruimos en la colocación del molde sobre la zona a tratar, remarcando la necesaria coincidencia y repetibilidad de su posición con las marcas anatómicas y/o dibujadas en el paciente, y en la cuidadosa conexión de los tubos de plástico con los canales respectivos del aparato. La mayoría de los posteriores controles de este período se efectúan en el despacho médico, aunque esporádicamente los realizamos en el propio bunker, comprobando la correcta aplicación del tratamiento.

A medida que progresa el tratamiento detectamos cambios inflamatorios de moderada intensidad que no suelen requerir más tratamiento que la aplicación tópica de algún antiinflamatorio no esteroideo.

En estas visitas controlamos e insistimos sobre la aplicación de medidas higiénicas orales.

#### **3.2.4.2 Estimación de los efectos adversos tardíos**

Una vez los pacientes concluyeron el protocolo terapéutico del tratamiento conservador para el cáncer de labio, se programan para realizar controles periódicos bajo el siguiente régimen: El 1º control se realizaba a las 2 semanas de haber concluido el tratamiento (corresponde al primero que hace referencia la tabla nº 7); el 2º control a los 15 días del primero; el 3º a los 3 meses del final

del tratamiento. Posteriormente, los controles, en la mayoría de casos se espaciaban más tiempo entre sí; de manera que en condiciones normales, el 4º control sucedía a los 6 meses de haber concluído la braquiterápia y es el primero que por definición puede detectar efectos tardíos; el 5º control se realiza al finalizar el primer año postratamiento. Durante el segundo año de haber concluído el tratamiento, los controles se sucedían semestralmente y desde el término de éste en adelante, cada doce meses. Dicho seguimiento anual del paciente persiste de por vida, que en nuestro estudio tiene como fecha límite diciembre del año 2000. De acuerdo con este protocolo, durante el seguimiento se solicitaban, según los casos, las pruebas y exploraciones que muestra la tabla 3.6:

**Tiempo en meses**

	<b>1/2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>24</b>	<b>36</b>	<b>48</b>	<b>60</b>
<b>Exploración Clínica</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Analítica (1)</b>		+								
<b>Ortopantomografía, TC, RM (2)</b>					+					
<b>Punción citología (3)</b>										
<b>Gammagrafía ósea (4)</b>										
<b>Ecografía hepática (4)</b>										

*Tabla 3.6. Controles periódicos realizados al término del tratamiento de braquiterapia con ATD de labio.*

- (1) En la primera visita se solicita hemograma completo, VSG, pruebas para el perfil hepático y renal. Estas analítica se repite al 1º mes de seguimiento y no se vuelve a solicitar si el resto del clínico resulta normal.

- (2) Se solicita ortopantomografía rutinariamente a los 12 meses; La TC o RM sólo en casos selectivos, según criterio clínico.
- (3) Se solicita punción/citología en aquellas adenopatías que presentan criterios de malignidad clínicos y/o radiográficos (TC o RM).
- (4) Se solicitan sólo cuando la clínica y/o la analítica general así lo aconsejan.

La tolerancia de los tejidos normales a la radioterapia es el factor limitante más importante en la administración de dosis tumorocidas. Mientras que los efectos agudos (aparecen durante los 6 primeros meses después de la irradiación) son fácilmente detectados en el seguimiento terapéutico del paciente, la morbilidad tardía (a partir de los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento, a veces años después) resulta el elemento crítico en la dosis de la irradiación. La disparidad entre la intensidad de los efectos agudos y tardíos, y la dificultad en predecirlos nos han condicionado a realizar seguimientos pos tratamiento precisos y largos.

Para la cuantificación de la morbilidad del tratamiento hemos utilizado la escala SOMA-LENT (112) establecida en 1995 por los principales grupos de investigación en oncología y radioterapia, el EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) y el RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*). El sistema SOMA-LENT es pues el resultado de una colaboración internacional (113-118) cuyas organizaciones responsables (EORTC y RTOG) constituyeron en su momento grupos de trabajo específicos con la finalidad de actualizar los sistemas existentes de

evaluación de la morbilidad en tejidos sanos y así lograr la mejor estandarización posible en el registro de datos descriptivos de la toxicidad del tratamiento.

El motivo de la aplicación de esta nueva escala radica en que SOMA-LENT (*Subjective/Objective/Management/Analytic-Late Effects of Normal Tissues*) constituye una evaluación que no se limita a una simple descripción de los efectos adversos morfológicos y objetivos que suceden a nivel de los tejidos normales, sino que además cuantifica el impacto funcional y subjetivo de dichas complicaciones en la calidad de vida del paciente.

**El sistema de evaluación S.O.M.A.**

S.O.M.A comprende 4 dominios: Evaluaciones subjetivas (S), objetivas (O), tratamientos complementarios que requieren las alteraciones generadas (M) y exámenes complementarios de dichas alteraciones (A). Cada uno de estos dominios quedan puntuados de tal modo que permita la valoración fácil entre cada una de esta partes. La puntuación se realiza desde el punto de vista del paciente (subjetivo), del médico (objetivo), desde el punto de la eficacia terapéutica necesaria para restablecer la normalidad (manejo objetivo de la complicación) y desde el punto de vista que aportan los datos analíticos objetivos que caracterizan la alteración.

Dicha puntuación se establece en 4 grados, del 1 al 4, ya que el grado 0 significa ausencia de toxicidad y el 5 la muerte del paciente o la pérdida del órgano o estructura (Tabla 3.7).

Tabla 3.7. Gradación de los efectos adversos en cuatro dominios

	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>Subjetivo</b>	Molestias discretas	Molestias	Alteración del día a día	Mayor alteración
<b>Objetivo</b>	Síntomas menores	Síntomas medios	Síntomas severos	Disfunción irreversible
<b>Manejo</b>	No precisa trat.	Sólo trat. conservador	Trat. más agresivo	Terapéutica mayor
<b>Análítica</b>	*	*	*	*

(\*) Exámenes complementarios correspondientes a la estructura o función del órgano correspondiente, alterados de menos a más según el grado de 1 a 4.

La valoración de los efectos adversos tardíos en el ámbito de cada tabla es *buena* si no se generan tales efectos o como máximo lo hacen con la levedad suficiente que no sobrepasen el grado 1, en cada uno de los dominios; es *regular* si para algún dominio puede decirse que el efecto llega a una intensidad de grado 2; y basta que en un dominio la intensidad llegue al grado 3 para que valoremos la tolerancia al tratamiento en el ámbito de la tabla respectiva como *mala*.

De las 38 tablas establecidas en dicho sistema SOMA-LENT, hemos seleccionado las anatómicamente más relacionadas con el área de tratamiento, que son: Piel y tejido subcutáneo (tabla 3.8), dientes (tabla 3.9), mucosa oral (tabla 3.10) y hueso mandibular (tabla 3.11).





Sistema SOMA-LENT. Tabla 3.8.

**Piel y Tejido subcutáneo**

	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>Signos Subjetivos</b>				
Piel rugosa	Asintomática	Sintomática	Necesidad constante de curas Dolor	Lesión invalidante
Alteraciones de sensibilidad	Hipersensibilidad, prurito	Dolor intermitente		
<b>Signos Objetivos</b>				
Edema	Presente, asintomático	Disfunción mínima	Disfunción moderada	Gran disfunción
Alopecia	Escasez de cabellos	Alopecia definitiva, en placas	Alopecia definitiva, completa	
Hiper/hipopigmentación	Transitoria, ligera			
Úlcera/necrosis		Permanente y marcada	Afectación de planos subcutáneos	
Telangiectasis	Limitada a la epidermis	Afectando la dermis	Severas	Denudación ósea
Fibrosis/cicatriz	Mínimas	Moderadas	Disfunción moderada	
Atrofia/retracción	Asintomática Asintomática	Disfunción mínima Disfunción mínima	Disfunción moderada	Gran disfunción Gran disfunción
<b>Manejo</b> Tratamiento para:				
Sequedad de piel				
Alteraciones sensitivas		Tratamiento médico intermitente	Tratamiento médico más largo o permanente	
Úlcera				Cirugía
Edema				Cirugía
Fibrosis/cicatriz				Cirugía
<b>Analítica</b>				
Exploraciones funcionales				
Fotografías en color	Valorar modificaciones del aspecto	Valorar modificaciones del aspecto	Valorar modificaciones del aspecto	Valorar modificaciones del aspecto

Sistema SOMA-LENT. Tabla 3.9.

Tabla para Dientes

	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>Signos subjetivos</b> Dolor	Ocasional, mínimo	Intermitente, tolerable	Tenaz, intenso	Rebelde, insoportable
<b>Signos Objetivos</b> % de dientes alterados o que faltan	< 25%	De 26 a 50%	De 50 a 75%	> 75%
<b>Manejo</b> <i>Tratamiento del dolor</i>	Ocasionalmente analgésicos morfínicos	no Habitualmente analgésicos morfínicos	no Habitualmente analgésicos morfínicos	analgésicos Exodoncia
De la caries	Fluorizaciones	Tratamiento conservador	Exodoncias puntuales	Exodoncia completa
<b>Analítica</b> Rx dentales Test de vitalidad Percusión Movilidad	Valoración de Dolor provocado	la progresión	de las alteraciones	dentales

Sistema SOMA-LENT. Tabla 3.10.

Tabla para la Mucosa Orofaringea

	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>Signos Subjetivos</b>				
Dolor	Ocasional,mínimo	Intermitente, tolerable	Persistente, intenso	Insoportable
Disfagia	Dificultad a deglutir alimentos sólidos	Dificultad a deglutir alimentos triturados	Requiere alimentación líquida	Deglución imposible
Disgeusia	Ocasional	Intermitente	Persistente	
<b>Signos Objetivos</b>				
Aspecto de la mucosa	Atrofia en placas o telangiectásia	Atrofia, telangiectásia o úlceras superficiales	Úlcera profunda	Úlcera profunda hasta hueso o cartilago
Perdida de peso	< del 5%	entre 6 y 10%	entre 11 y 15%	>del 15%
<b>Manejo</b>				
Tratamiento analgésico	Ocasionalmente, analgésicos no morfínicos	Toma regular de analgésicos no morfínicos	Toma regular de analgésicos morfínicos	Cirugía
Úlcera		Detersión	Antibióticos o antioxidantes	Cirugía
Disfagia	Modificación del régimen alimenticio	Analgésicos no morfínicos	Analgésicos morfínicos	Sonda nasogástrica o cirugía
Disgeusia	Pequeñas modificaciones del régimen alimenticio (supresión de ácidos)	Pequeñas modificaciones del régimen alimenticio (alimentación semi triturada)	Modificaciones importantes del régimen alimenticio (alimentación triturada)	modificaciones muy importantes del régimen alimenticio (alimentación líquida)
<b>Analítica</b>				
Fotografía en color	Valoración de la modificación del aspecto			
Citología, histología e imágenes diagnósticas	Eliminar recidiva tumoral			
Tratamiento antifúngico de prueba	Eliminar candidiosis			

Sistema SOMA-LENT. Tabla 3.11.

Tabla para la Mandíbula

	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>Signos Subjetivos</b>				
Dolor	Ocasional, mínimo	Intermitente, tolerable	Tenaz, intenso	Rebelde, intolerable
Masticación		Dificultad con los alimentos sólidos	Dificultad con los alimentos triturados La prótesis se hace insoportable	
Tolerancia a prótesis removible		La prótesis genera molestias	Gran dificultad en la alimentación	
Trismus	Mínimo	Dificultad mínima en la alimentación		La nutrición por boca resulta insuficiente
<b>Signos Objetivos</b>				
Denudación ósea		< 2 cm	>2 cm o secuestro limitado	Fractura
Trismus		Separación entre arcadas de 1 a 2 cm	Separación entre arcadas de 0,5 a 1 cm	Separación entre arcadas < de 0,5 cm
<b>Manejo o Tratamiento</b>				
Del dolor	Ocasionalmente analgésicos morfínicos	no Toma habitual de analgésicos morfínicos	no Toma habitual de analgésicos morfínicos	Cirugía
De la denudación ósea		Antibióticos	Desbridamiento, Oxígeno hiperbárico	Resección
Del Trismus y masticación		Alimentación triturada	Alimentación líquida, antibióticos y miorelajantes	Sonda gastroenterostomía nasogástrica,
<b>Analítica</b>				
Ortopantomografía, TC.	Sin alteraciones significativas	Signos de desmineralización o condensación	o Secuestro	Fractura

### 3.2.4.3 Estimación de la estética y función.

La valoración de la alteración estética y funcional (continencia) se graduó en términos ordinales como buena, regular y mala. Ambas se determinaron dentro del primer semestre del seguimiento. Para ello se recogió la anotación (tabla de seguimiento efectos tardíos) de 2 observadores que comparasen el estado estético y de función antes y después del tratamiento (figura 3.17).

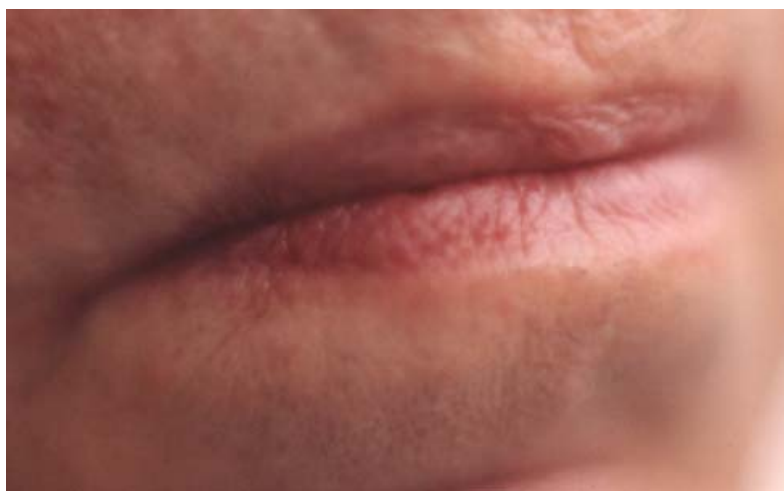


Figura 3.17. Cuatro meses después del tratamiento.

El resultado estético era *bueno* cuando la simetría del labio tratado era completa teniendo en cuenta los posibles antecedentes quirúrgicos del paciente y cuando no se evidenciaban telangiectasias, ni cambios en la normal pigmentación ni fibrosis. Consideramos estética *regular* cuando existía moderada asimetría o discretos cambios de pigmentación de la piel o pequeñas zonas con telangiectasias y/o alopecia; y definimos de resultado estético *malo* la presencia de importante asimetría labial, retracciones cutáneas o cambios importantes en la pigmentación de la piel.

La valoración de la funcionalidad del labio venía descrita por el propio paciente, quién conocía bien la existencia o no de alguna limitación funcional como beber con normalidad, soplar, silbar, sorber, o alguna dificultad en la pronunciación de las consonantes labiales. Ahí los observadores se limitaban a atender el relato del paciente, verificando el grado de alteración y la formación de asimetría en movimientos labiales simples como la prensión, biprotusión, oclusión fuerte de la boca, en reposo (entre abierta) y en máxima apertura, valorando en nada, poco o mucho el grado de alteración y consecuentemente la estimación del grado de función postterapéutico: *bueno, regular y malo*, respectivamente.

### 3.3 Fuentes de información clínica y patológica

La principal fuente de información clínica y patológica del estudio fue la historia clínica del paciente. Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio archivadas en el Departamento de Radioterapia del Instituto Dexeus por donde pasaron para orientación diagnóstico-terapéutica todos los pacientes de este estudio y se practicaron los posteriores controles periódicos. Se revisó el informe anatomopatológico de todos los pacientes, prestando especial atención a la descripción del grado histológico de diferenciación (119).

La información fué recogida en un impreso estructurado (Anexo).

#### 3.3.1 Variables incluidas

Las variables de las que se recogió información se agruparon de la siguiente manera:

1.- *Identificación y datos del paciente*: Número de identificación del paciente (historia clínica del Servicio de Radioterapia del Instituto Dexeus), nombre y apellidos, dirección, teléfono, fecha de nacimiento (día/mes/año), procedencia, historia personal de cáncer, antecedentes patológicos y hábitos tóxicos.

2.- *Datos patológicos y del estadio*: localización (en relación con otros cánceres de la esfera oral), tamaño, invasión de ganglios patológica, diagnóstico y grado histológico del tumor.

3.- *Datos del tratamiento*: Braquiterapia intersticial con ATD. (fechas, nº de fracciones, dosis administradas).

4.- *Datos del seguimiento (acontecimientos de interés)*: aparición de complicaciones (fecha y especificación), resultado estético del tratamiento (malo/regular/bueno), resultado funcional (malo, regular, bueno), aparición de recidivas (localización, fecha aparición, método diagnóstico, tratamiento efectuado y fecha, diagnóstico histológico), aparición de metástasis (localización, fecha aparición, método diagnóstico, tratamiento efectuado y fecha, diagnóstico histológico), fecha del último control y estado vital en el último control (vivo sin especificar, vivo libre de enfermedad, vivo con recidiva local, o con metástasis, o ambas, o fallecido por la enfermedad o por cualquier otra causa).



### **3.4 Métodos estadísticos**

La variable dependiente de estudio fue la supervivencia para cada uno de los acontecimientos de interés del estudio (supervivencia libre de recidiva local, supervivencia libre de enfermedad, y supervivencia a los 5 años).

Se utilizó la prueba del Chi cuadrado sobre las tablas de contingencia como método para el contraste de la hipótesis de independencia entre dos variables categóricas.

Se estudió previamente la normalidad de las variables en cada grupo mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Cuando la distribución de la variable continúa para cada grupo no se ajustaba a la distribución normal, se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

En el estudio estadístico hemos considerado un valor  $\alpha$  (probabilidad de incurrir en error de tipo I) del 95%, por tanto consideramos estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ .

Hemos utilizado el test de Mann - Whitney en el estudio de la relación entre mucosítis y los factores de riesgo porque la mucosítis la expresamos como variable binaria, mientras que los factores de riesgo los expresamos como variables ordinales.

El análisis de supervivencia de los distintos acontecimientos de interés del estudio se realizó mediante el método de Kaplan-Meier (120). Dicha curva de supervivencia permite describir la evolución de un grupo de personas desde un estado inicial hasta un estado terminal, mediante la representación gráfica de las proporciones de supervivencia para diferentes intervalos de tiempo.

La proporción acumulada  $S(t)$  de supervivencia estima la posibilidad de que una persona de la población estudiada sobreviva durante un intervalo de tiempo superior a  $t$  y se calcula por métodos no paramétricos. Los más utilizados son el método de Kaplan-Meier y el método actuarial. El método actuarial suele utilizarse cuando se estudian poblaciones muy grandes, agrupando los tiempos de supervivencia individuales en intervalos (121). En este estudio se estimó la probabilidad de supervivencia a los 5 años de seguimiento. Este método permite estimar la *probabilidad acumulada de supervivencia* en el tiempo  $t_i$ , a partir del producto de las estimaciones de las probabilidades condicionadas de supervivencia correspondientes a los diferentes tiempos definidos por cada uno de los pacientes, es decir, la probabilidad de sobrevivir en un tiempo  $t_i$  si ha sobrevivido hasta un tiempo  $t_{i-1}$ :

$$S(t_i) = S(t_{i-1}) \times S(t_i/t_{i-1})$$

Este método tiene la ventaja de utilizar toda la información disponible, puesto que agrupa el tiempo de seguimiento en intervalos fijos (como ocurre con el método actuarial). Cada fallecimiento da lugar a un intervalo diferente. Es la forma más adecuada de estimar la supervivencia cuando existen muchos casos censurados (vivos o perdidos al finalizar el estudio), considerando que éstos están sometidos al riesgo de fallecer para todo el intervalo que dura su historia, hasta que ocurre otro fallecimiento. Por otro lado, la representación gráfica de la curva de supervivencia de Kaplan-Meier indica exactamente el estado de los sujetos en el momento del análisis.

### **3.4.1 Estimación del tiempo de seguimiento.**

Para calcular el tiempo de seguimiento de cada paciente (tiempo desde que entra en el estudio hasta su abandono, ya sea por recidiva local, evidencia de enfermedad, muerte o por censura, se precisan tres requisitos (122): 1) Un tiempo de origen bien definido, 2) una escala de medida del tiempo que va pasando y 3) una definición clara de fallo (“failure”) y de censura (“censure”).

La fecha de entrada al estudio varía en cada paciente, y corresponde a la fecha del diagnóstico histológico. La fecha de término del seguimiento también es variable. Todos los pacientes vivos fueron censurados con la misma fecha : 31 de diciembre de 2000. Para los fallecidos se les registró la fecha de defunción. Para los pacientes perdidos se les aplicó la fecha de censura a partir de su último control.

El tiempo de seguimiento se calculó restando la fecha de salida del estudio (31/12/00, o la correspondiente por defunción o por pérdida) de la fecha de inicio del estudio (fecha del diagnóstico histológico) y se contabilizó este tiempo en meses de seguimiento.

Para la estimación y cálculo del seguimiento de la supervivencia libre de recidiva local y de la supervivencia libre de enfermedad se utilizó la misma metodología descrita anteriormente, pero tomando como acontecimiento de interés la recidiva local o la presencia de enfermedad, en lugar de la muerte.



## **4. RESULTADOS**



#### **4.1 Resultados**

A continuación se exponen los resultados de la investigación realizada.

En el primer apartado se exponen los resultados del estudio de los principales factores de riesgo de la enfermedad para luego averiguar su relación con los resultados obtenidos. Después se describen las complicaciones obtenidas con nuestro tratamiento y los resultados estéticos, funcionales y los acontecimientos de interés durante el seguimiento.

Finalmente se presenta la supervivencia libre de enfermedad local, la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global de los pacientes a los 3 y 5 años y la supervivencia de causa específica del cáncer de labio.

## 4.2 Descripción de los factores pronóstico hallados en nuestros pacientes

Desde febrero de 1992 y octubre de 1999 fueron remitidos al Servicio de Radioterapia del Instituto Dexeus para ser irradiados mediante braquiterapia de alta tasa de dosis un total de 56 pacientes afectos de cáncer de labio.

### 4.2.1 Pacientes con cirugía previa

Del los 56 pacientes, 22 (39,2%) habían sido tratados previamente con cirugía (figura 4.1) y remitidos después para su posterior irradiación por presentar recidiva local o márgenes positivos en la pieza operatoria y el resto, 34 tumores (60,7%), sin tratamiento previo ninguno, así que la braquiterapia de alta tasa de dosis fue el tratamiento de primera intención, siendo el único tratamiento oncológico que se practicó en estos pacientes.

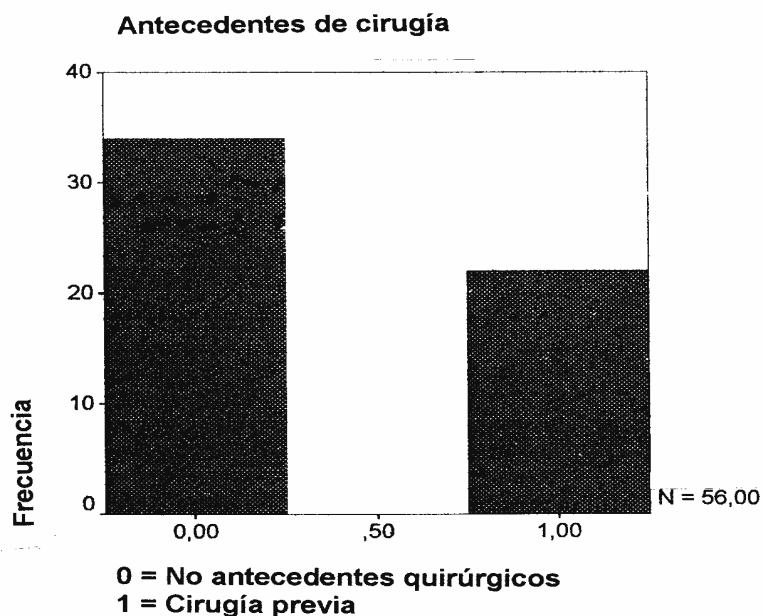


Figura 4.1. Distribución de cirugía previa de la lesión



#### 4.2.2 Edad y sexo de nuestros pacientes

Nuestro grupo de pacientes (figuras 4.2 y 4.3) estaba constituido por 51 varones (91,1%) y 5 hembras (8,9%), cuyas edades en el momento de la historia clínica estaban comprendidas en el rango de los 48 y 91 años, 75% por encima de 60 años y 32% por encima de los 70 años. La desviación estándar es de 8,85 lo que hace que la edad del 95% de nuestra cohorte en el momento de su inclusión en el estudio estuviera comprendida entre los 48,8 años y los 84 años, siendo la edad media de 66,36 años, la mediana de 67 años y la moda también de 67 años.

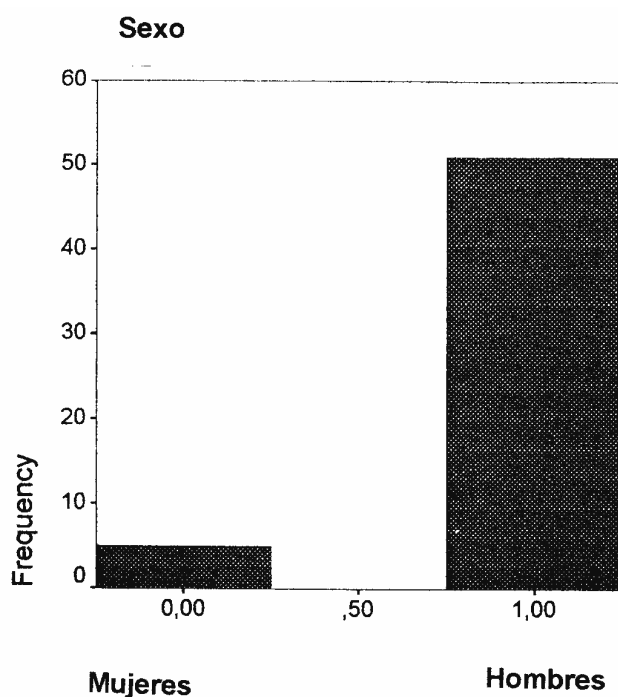


Figura 4.2. Distribución de nuestros pacientes según sexo

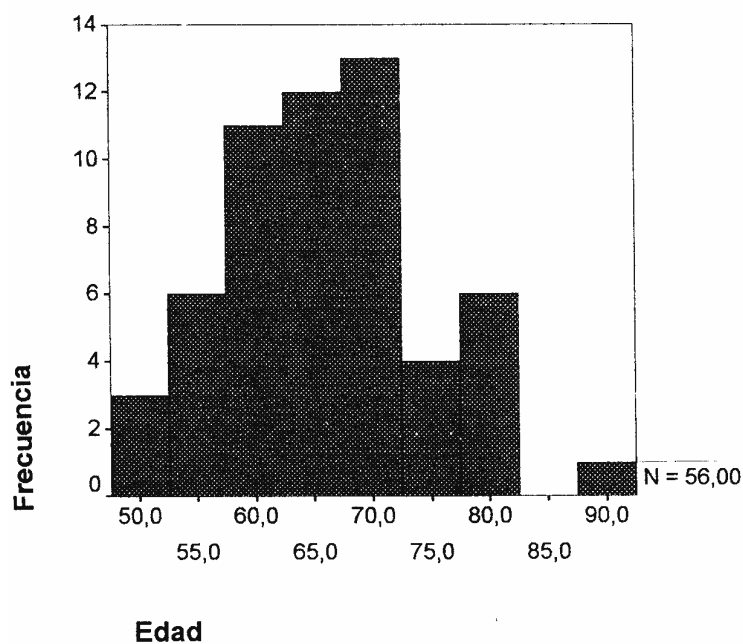


Figura 4.3. Distribución de nuestros pacientes según edad

#### 4.2.3 Sublocalización de las lesiones

La mayoría de los pacientes, 51 (91%) casos, presentaba como localización el labio inferior, 3 (5,3%) casos en labio inferior y comisura y 2 (3,5%) lo hacía en el labio superior, ambos en el lado derecho (figura 4.4). De la localización inferior, 33 (58,9%) pertenecían al lado izquierdo, 13 (23,2%) al lado derecho y el resto, 8 casos (14,2%) en la zona central.

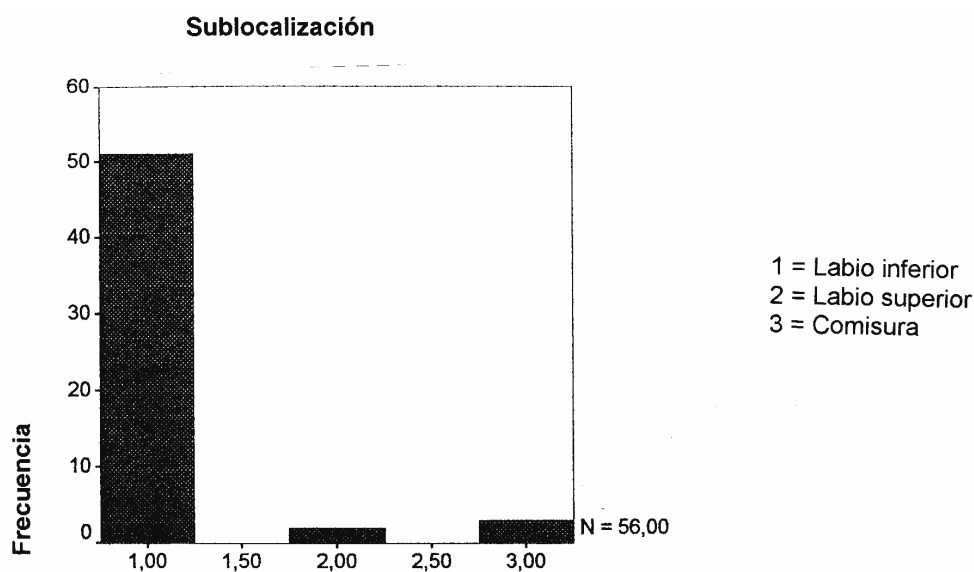


Figura 4.4. Distribución del cáncer de labio según localización

#### 4.2.4 Estadía de las lesiones

De acuerdo con la última edición (quinta) publicada en lengua inglesa de la clasificación TNM de tumores malignos, edición revisada en 1997 (UICC), los 56 casos fueron catalogados como estadios I (T1 N0 M0) y II (T2 N0 M0); con T1 clínico en 49 casos (87.5%). El resto, 7 casos (12.5%), eran T2 (figura 5.6). En el momento del inicio del tratamiento todos los pacientes eran N0. La mayoría de la lesiones, 38 (67,8%) ofrecían en el momento de la historia clínica un tamaño comprendido entre los 8 y 17 mm, una media de 14,46 mm, mediana de 14,00 mm, moda de 8mm y el rango de los tamaños encontrados fue del 6 - 36 mm, distribuidos de acuerdo con la gráfica de la figura 4.5.

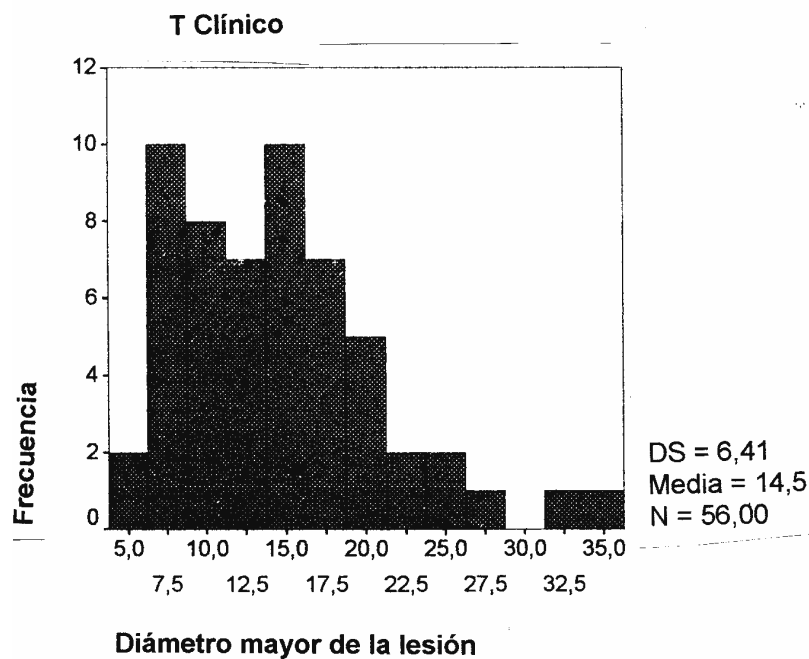


Figura 4.5. Distribución del tamaño (en mm) de nuestras lesiones.

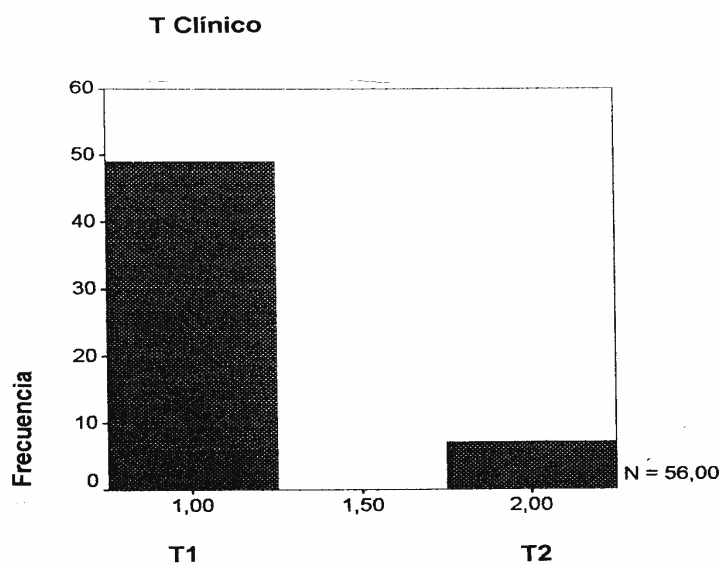


Figura 4.6. Distribución del T clínico en nuestros pacientes.

#### 4.2.5 Grado histológico de las lesiones

El estudio histológico reveló que 51 (91,07%) tumores pertenecían al grupo de carcinomas escamosos, mientras que el resto 5 (8,9%) fueron considerados

carcinomas basocelulares. Los grados de diferenciación celular se establecieron de acuerdo con la gradación semicuantitativa de Anneroth (119). De los 56 casos confirmados como carcinomas escamosos, 27 (48,2%) eran bien diferenciados; 16 (28,6%) moderadamente diferenciados, 9 casos (16,1%) pobremente diferenciados y en el resto, 4 casos (7,1%), no constaba este parámetro.

### **4.3 Determinación del seguimiento postirradiación**

A partir de enero de 1992, cada caso fue entrando en el estudio con fecha diferente según su acontecimiento diagnóstico. El estudio se cerró con fecha diciembre de 2000, a la que llegaron, por diferentes razones, 37 (66%) pacientes. Esto determina diferentes duraciones del seguimiento, obteniéndose un seguimiento mínimo común a todos de 13 meses y máximo, en sólo un caso, de 106 meses. Llegaron a realizar seguimiento de 36 meses (3 años), 37 (66%) pacientes y seguimiento de 60 meses (5 años), 11 (19,6%) pacientes.

Tabla nº 4.1. Casuística del estudio.

<b>Características</b>		
<b>Nº de casos</b>		56
<b>Con cirugía previa</b>		22
<b>Sin cirugía previa</b>		34
<b>Edad</b>	Rango	48-91
	Media	66,36
	SD	8,85
	mediana	67
	moda	67
<b>Sexo</b>	Hombre	51
	Mujer	5
<b>Localización</b>	Labio inferior	51
	Labio inferior y comisura	3
	Labio superior	2
<b>Diámetro máx. (en mm)</b>	<= de 10	18
	de 10 a 20	31
	de 20 a 30	7
	moda	8
	mediana	14,00
	media	14,46
<b>Seguimiento (en meses)</b>	Rango	13-106
	Media	46,48
<b>Grado diferenciación</b>	Bien diferenciado	27
	Moderadamente diferenciado	16
	Poco diferenciado	9
	No establecido	4

La tabla nº 4.1 muestra características de los pacientes seleccionados, de las lesiones y el seguimiento realizado.

#### 4.4 Relación del tamaño de la lesión con las complicaciones del tratamiento y con el grado de estética obtenido

No hemos observado influencia significativa entre el tamaño del área de tratamiento y las complicaciones del tratamiento.

Para estimar la posible influencia del tamaño de la lesión (T1 o T2) sobre los parámetros antes descritos hemos utilizado el test de Chi cuadrado con el fin de observar si se obtienen valores de  $p < 0,05$  lo que implicaría una diferencia significativa y por tanto positividad respecto a la capacidad de influir. El grado de estética observado en el período comprendido entre los tres y los seis meses de seguimiento presenta valores de los que sí hemos extraído  $p < 0,05$  en dicha valoración estética, de modo que el tamaño sólo influye en esta, de manera que a menor tamaño mejor estética conseguida (tabla 4.2). De 49 pacientes con T1, se obtiene un sólo caso con valoración estética regular y los 48 restantes, con valoración estética buena o excelente; mientras que de los 7 casos con T2, dos presentaron valoración estética regular y los 5 restantes, buena o excelente.

Tabla nº 4.2. Significación estadística de diferentes factores en la valoración estética

<i>Factores de riesgo</i>	<i>Valor de p</i>
Mucosítis	0,622
Úlcera	0,376
Telangiectasia	0,327
Grado de diferenciación	0,433
Valoración estética	0,004

En la tabla 4.2 se observa que sólo el valor de  $p$  correspondiente a la valoración estética es inferior a 0,05, por tanto con significación estadística



#### 4.5 Descripción de los hábitos tóxicos y exposición solar en nuestros pacientes

En todos los casos se ha determinado los antecedentes de hábitos tóxicos (consumo de tabaco y alcohol) y la exposición solar previa (tabla nº 4.3), de lo que resulta:

- 34 (60.7 %) de los pacientes de este estudio han fumado en los últimos 5 años. De estos 34 ninguno era fumador de cigarros puros, 3 eran fumadores de pipa y la mayoría, 31(91%), consumían cigarrillos (figura 5.7). En nuestro estudio hemos contabilizado 7(12,5%) pacientes como fumadores de menos de 5 cigarrillos/día, 15 (26,7%) fumaban de 5 a 10 cigarrillos/día y 12(14,2%) lo hacían por encima de los 10 cigarrillos/día (figura 4.8). Estas cantidades venían siendo las habituales que recordaban los pacientes para los últimos 5 años, pero la mayoría de ellos sobrepasaba este tiempo como fumador activo.

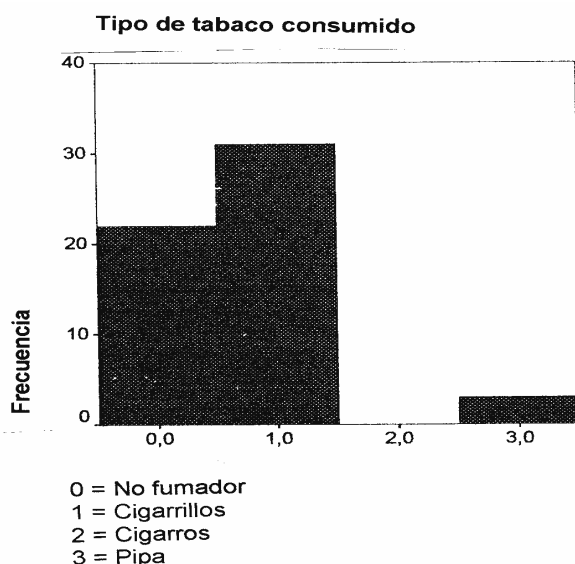


Figura 4.7. Distribución del tipo de tabaco consumido

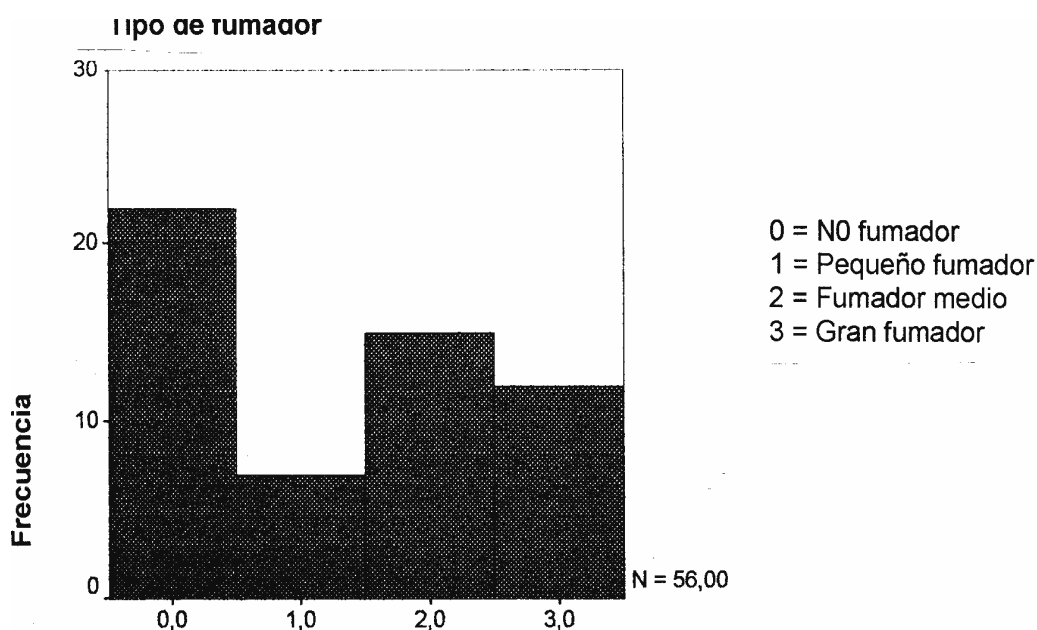


Figura 4.8 . Magnitud del hábito tabáquico en nuestros pacientes

- 29 (51,7%) de todos los pacientes han ingerido alcohol en alguna medida a lo largo del último año. La mayoría de estos pacientes recordaba que este hábito estaba asumido también en los últimos 5 años. De nuestra cohorte, 12 (21,4%) lo hacían moderadamente y de acuerdo con la literatura respectiva, sin riesgo para su salud. El resto de los bebedores, 17 (30,3% de nuestros pacientes), bebían en mayor cantidad lo que ofrecía ya un riesgo moderado (10 pacientes) y un gran riesgo para su salud en tres pacientes (figura 4.9).

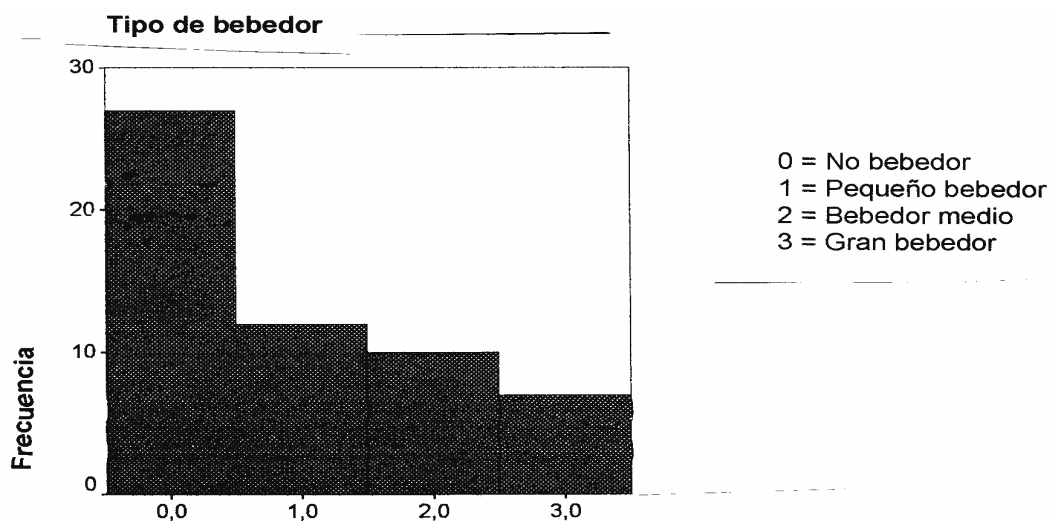


Figura 4.9. Distribución de ingesta alcohólica en nuestro grupo de pacientes

- En nuestra cohorte hemos detectado que 36 (64,2%) de todos los pacientes se han expuesto como mínimo 3 horas diarias al sol, durante los 2 últimos años (figura 5.10), aunque la mayoría de ellos recuerda que este factor sucedía con una antigüedad mayor de 5 años. De estos pacientes 8 (22,2%) se exponían sólo unas 3 h/día y 21 (58,3%) lo hacían entre 4 y 5 h/día. El resto, 7 (19,4%), sufrían grandes exposiciones de más de 6 h/día. La mediana es de 4h.

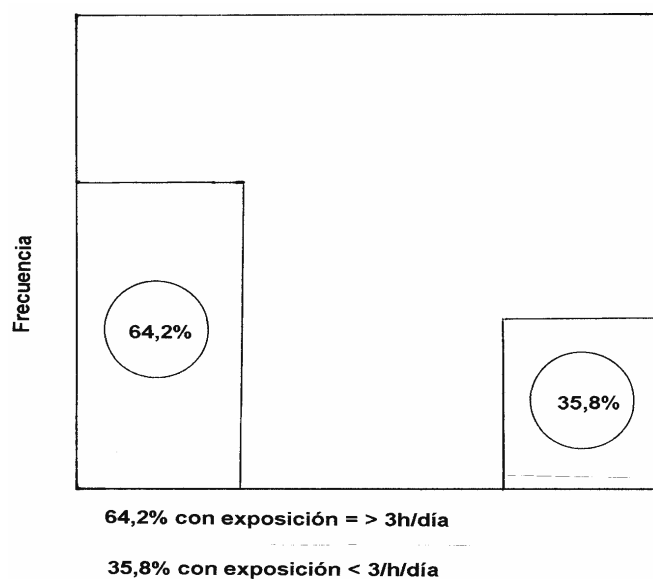


Figura 4.10. Exposición solar de nuestros pacientes

- De la estimación conjunta de los pacientes que fumaban y bebían se desprende que 23 (41,1%) de todos los pacientes de nuestro estudio fumaban y bebían conjuntamente.
- Algo más de la mitad de nuestra cohorte tenía antecedentes positivos para el tabaquismo y la exposición solar conjuntamente.
- El 30,3% de nuestros pacientes eran bebedores en alguna medida con antecedentes de exposición solar.
- Los 2 hábitos nocivos citados más la exposición solar concurrían en el 25% de nuestros pacientes.

*Tabla nº 4.3 Principales factores de riesgo*

<b><u>FACTORES DE RIESGO</u></b>	<b>NINGUNO</b>	<b>PEQUEÑO</b>	<b>MEDIO</b>	<b>GRANDE</b>
TABACO	22(39%)	7(12,5%)	15(26,7%)	12(14,2%)
ALCOHOL	27(48,24%)	12(21,4%)	10(17,8%)	7(12,5%)
EXPOSICIÓN SOLAR	14(25%)	36(64,2%)		
1+2	<b>23(41,1%)</b>			
1+3	<b>29(51,7%)</b>			
2+3	<b>17(30,37%)</b>			
1+2+3	<b>14(25%)</b>			

*La tabla nº 4.3 cuantifica en nuestros pacientes los principales factores de riesgo de la enfermedad.*

#### **4.6 Descripción de las complicaciones obtenidas en nuestro tratamiento**

Durante el seguimiento se han ido registrando las complicaciones derivadas del tratamiento, tanto las precoces como las tardías.

De las tablas SOMA-LENT reseñadas en el anexo, la escasa morbilidad del tratamiento ha limitado su utilización a dos de ellas, correspondientes a la mucosa orofaríngea y a la piel y tejido subcutáneo pues ni hueso ni dientes han sido asiento de complicación ninguna. El grado de las complicaciones aparecidas ha sido leve o moderado, correspondiendo al grado 1 y 2 respectivamente en la escala SOMA-LENT, en consecuencia la tolerancia al tratamiento fue buena o excelente en los pacientes de nuestra serie. No hubieron complicaciones severas tardías al tratamiento.

##### **4.6.1 Mucosítis**

Se han producido 4 (7,1%) casos de mucosítis (figura 5.11), localizados en la mucosa labial adyacente a la zona a tratar, con extensión hasta fondo de vestíbulo. El área afecta corresponde a la zona de tratamiento y no ha sobrepasado los 4 cm de extensión más allá de los límites de la zona de tratamiento. De los 4 pacientes que presentaron mucosítis, en 2 de ellos se estimó oportuno acortar el tratamiento cuando la dosis total sobrepasaba 60 Gy, debido a úlcera asociada. El grado de afectación en estos 2 pacientes llegó al 2 en la tabla correspondiente de la escala SOMA-LENT, mientras que

en los otros 2 casos de mucosítis sin úlcera asociada, las lesiones correspondían a grado 1.

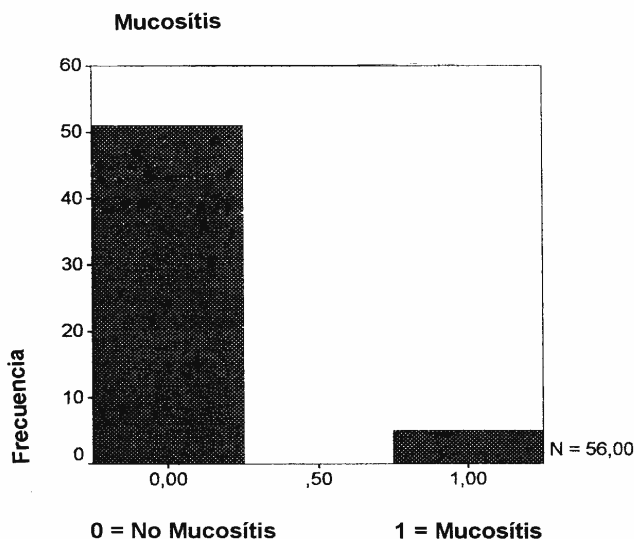


Figura 4.11. Distribución de la mucosítis en nuestros pacientes

#### 4.6.2 Úlcera

Se han obtenido 4 (7,1%) casos con úlcera (figura 5.12). Los 4 con grado 2 sobre la escala Soma-Lent. De estos 4 casos, 2 han sido reseñados en el párrafo anterior pues acompañaban a la mucosítis antes descrita. En los otros 2 casos, localizados sobre el labio afecto, la úlcera es epitelial y llega a la dermis. Esto motivó la interrupción temporal del tratamiento una o dos semanas hasta su completa reepitelización, tras lo cual se reinició la braquiterapia hasta su completa consecución. Dicha complicación se ha dado sobre casos T1 y el tamaño de estas úlceras nunca fue superior a 5 mm. Ocurrió siempre a partir de los 50 Gy administrados.

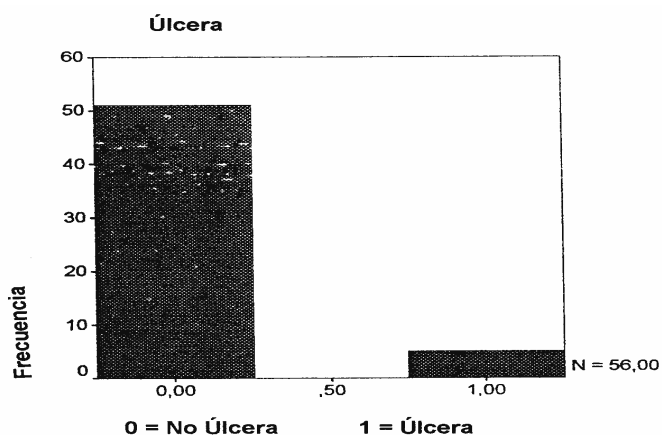


Figura 4.12 . Distribución de úlcera en nuestros pacientes

#### 4.6.3 Eritema

En todos los casos (100%) se presentó reacción epidérmica eritematosa de moderada o mediana intensidad. A los 3 meses de terminado el tratamiento apenas era perceptible y a los 6 meses todos los casos se habían normalizado.

#### 4.6.4 Hiperpigmentación

En 4 casos (7,1%) la piel correspondiente a la zona tratada aumentó moderadamente su normal pigmentación de modo reversible (figura 4.13), y en el primer control anual posterior al tratamiento se normalizó en los 4 casos.

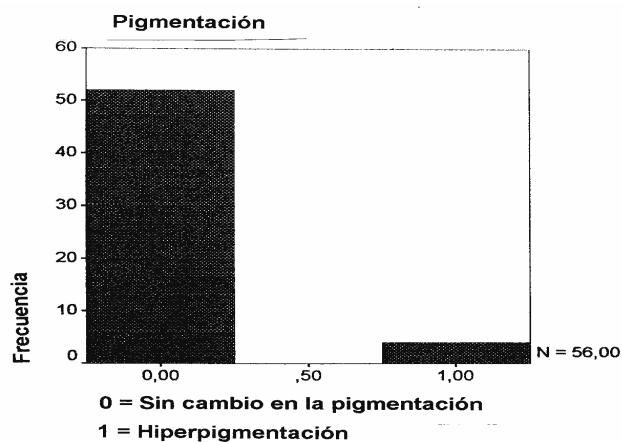


Figura 4.13. Cambios de pigmentación en nuestros pacientes.

#### 4.6.5 Telangiectasia

Los 2 (3,5%) casos de telangiectasia se detectaron entre los 3 y 5 meses después de concluído el tratamiento. De intensidad inicialmente leve se han ido evanesciendo lentamente a lo largo del tiempo, de manera que en el control de los 2 años posteriores al tratamiento, aún se aprecian aunque de manera más sutil.

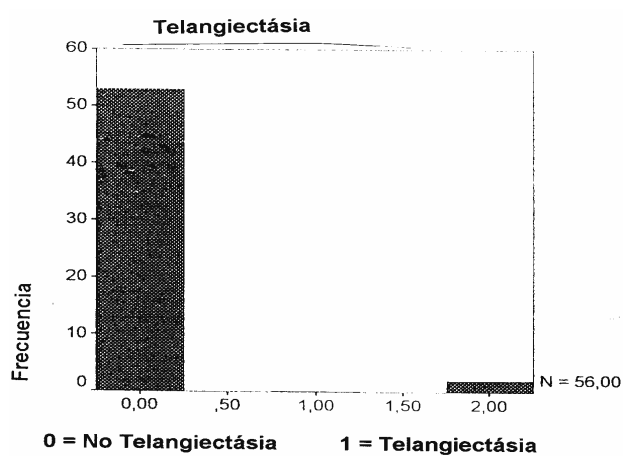
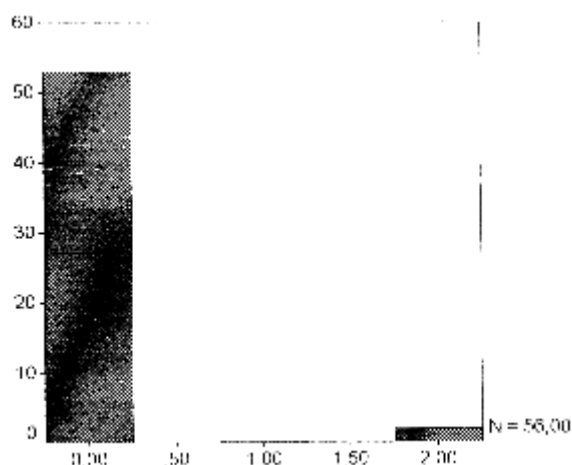


Figura 4.14. Representación gráfica de telangiectasia en nuestros pacientes

#### 4.6.6 Fibrosis

En 2 (3,5%) casos la zona del bermellón labial tratada aparece más pálida y de consistencia algo más indurada que el resto del labio. Dicha alteración se continúa pocos mm con la piel cutánea adyacente al labio, también algo más clara y más tensa, de manera que todo el conjunto adopta un aspecto fibrótico cicatricial poco marcado. Esta alteración fue más ostensible a los 6 meses que al año de haber concluído el tratamiento, la cual en este momento se manifestaba de modo discreto.





*Figura 4.15. Representación gráfica de fibrosis en nuestros pacientes.*

#### **4.6.7 Atrofia**

Los 2 (3,5%) casos de atrofia derivan de casos antes citados con la complicación de úlcera, siendo la atrofia la evolución que ha tomado la úlcera (figura 5.16). Los cambios tróficos de la zona los describimos como la expresión mínima y muy delgada de un epitelio de revestimiento que corresponde a la parte más central de la zona tratada, justo donde se situaba el cráter ulceroso. Dicha zona aparece pues sutilmente epitelizada, de aspecto brillante, más claro y algo más deprimida que el resto de los tejidos adyacentes. Aún así, en estos 2 casos los cambios son leves y su gradación corresponde al 1. Al año de seguimiento, en los 3 casos apenas se observó variación.

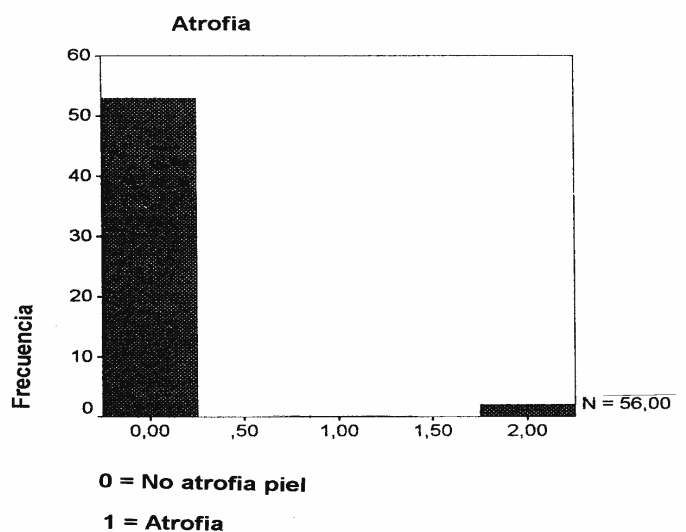


Figura 4.16. Representación gráfica de atrofia

Tabla nº 4.4. Resumen de las complicaciones de nuestro tratamiento

COMPLICACIONES	Nº	Localización	Grado
Mucosítis	2	*	1
"	2	**	2
Úlcera	4	Área tratada	1
Eritema	56	Área tratada	1
Pigmentación	4	Área tratada	1
Telangictasia	2	Área tratada	1
Fibrosis	2	Área tratada	1
Atrofia	2	Área tratada	1

\* Mucosa labial

\*\* Mucosa labial y fondo de vestíbulo

La tabla nº 4.4 agrupa todas las complicaciones derivadas de nuestro tratamiento.

#### 4.7 Relación entre los factores de riesgo de la enfermedad con la mucosítis

Para averiguar si los factores edad del paciente, grado histológico de la lesión, cantidad de tabaco fumado, cantidad de alcohol ingerido y cantidad de exposición solar guardan relación con la mucosítis hallada, hemos utilizado el test de Mann-Whitney el cual permite determinar el valor de  $p$ , de modo que para aquellos factores que den un valor de  $p > 0,05$ , no existen diferencias significativas y por lo tanto el factor no influye en la mucosítis. Por contra, aquellos factores que determinen un valor de  $p < 0,05$  sí son capaces de influir en la mucosítis.

El valor  $p$  para todos los factores antes indicados siempre ha sido  $p > 0,05$  y por lo tanto ningún de estos factores estudiados ha influido en la aparición de mucosítis.

*Tabla nº 4.5 Relación de los factores de riesgo de la enfermedad con la mucosítis*

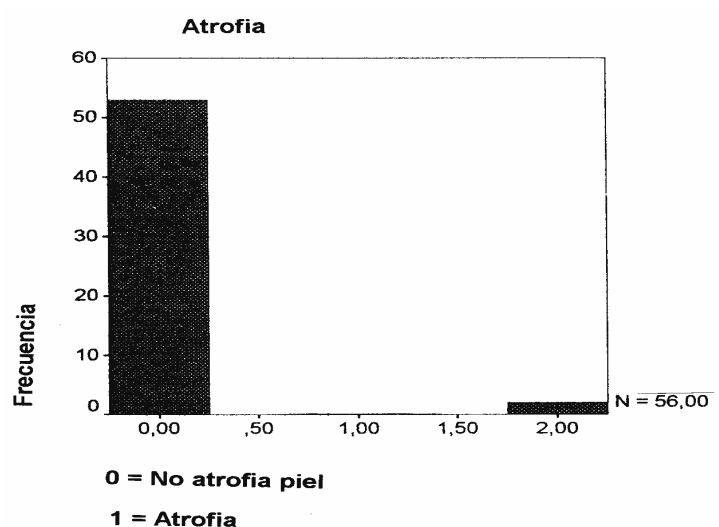
<i>Factores de riesgo</i>	<i>Valor de p</i>
Edad	0,532
Grado histológico	0,276
Cantidad de tabaco	0,933
Cantidad de alcohol	0,325
Exposición solar	0,230

*En la tabla 4.5 se observa que ningún valor de  $p$  es inferior a 0,05.*

#### 4.8 Valoración estética y funcional

##### A los 3 meses del tratamiento:

Los resultados estéticos se clasificaron como buenos o excelentes (grado 0 en nuestra clasificación) en 52 (92,8%) casos y regular (grado 1) en los 4 restantes (figura 4.17).



*Figura 4.17. Correcta estética en el 92,8% de los pacientes valorados dentro de los 3 primeros meses postratamiento.*

##### A los 6 meses del tratamiento:

La valoración estética de 55 pacientes (98,2%) fue considerada excelente (no secuelas de tratamiento) o buena (mínimas secuelas). Únicamente un paciente tuvo resultado estético desfavorable (regular).

Cabe mencionar que tanto la valoración estética como la funcional realizadas durante el periodo de seguimiento de los pacientes participaron 2 observadores llegando a una decisión consensuada en la valoración no cuantitativa (bueno, regular y malo son parámetros ordinales), lo que hace que estos resultados

resulten menos fiables que aquellos basados exclusivamente en datos cuantitativos.

No existieron modificaciones en la clasificación estética entre las observaciones realizadas a los 6 y 12 meses.

En todos los casos el resultado de la valoración funcional fue buena o excelente (grado 0 en nuestra clasificación) a los 3 meses de concluído el tratamiento.

#### **4.8.1 Relación entre antecedentes quirúrgicos y la valoración estética y funcional**

También hemos utilizado el test de Mann-Whitney para averiguar si los antecedentes quirúrgicos practicados en 22 casos (exéresis escisional) han influído en la valoración estética y funcional de estos casos.

Como resultado obtenemos un valor  $p > 0,05$  para los dos supuestos y por lo tanto el antecedente quirúrgico no ha influído en la valoración estética ni funcional.

*Tabla nº 4.6. Significación estadística de la cirugía previa en la valoración estética.*

<i>Factor de riesgo</i>	<i>Valor de p</i>
Cirugía	0,065

*En la tabla 4.6 se observa que el valor de p para el antecedente quirúrgico es algo superior a 0,05 en referencia a la valoración estética.*

*Tabla nº 4.7. Significación estadística de la cirugía previa en la valoración funcional.*

<i>Factor de riesgo</i>	<i>Valor de p</i>
Cirugía	1,000

*En la tabla 4.7 se observa que el valor de p para el antecedente quirúrgico es sensiblemente superior a 0,05 en referencia a la valoración funcional.*

#### 4.9 Descripción de los acontecimientos de interés

- Al terminar el tratamiento:

Todos los pacientes fueron remisión completa de su tumor. La remisión completa macroscópica del tumor se alcanzó antes de finalizar el tratamiento en 54 casos, y en 6 de estos pacientes, antes de terminar la 4ª semana de tratamiento. En 2 pacientes, entre 8 y 12 semanas tras tratamiento.

- Con 3 años de seguimiento:

Se contabilizan 36 pacientes con una antigüedad de seguimiento de 36 meses o superior. De estos, 31 (86,1%) con estado vital vivo y libre de enfermedad, 2 (5,5%) vivos con enfermedad regional, otros 2 habían fallecido por enfermedad intercurrente y 1 censurado o perdido sobre el cual no hemos podido recabar información de su estado.

- Al final del estudio:

Llegaron al final del estudio, 31 de diciembre de 2000, 37 (66%) pacientes, con un seguimiento medio de 52,5 meses y un rango de 13-106 meses.

Todos estos pacientes que llegaron al final del estudio, 37 (66%) se encontraban vivos y libres de enfermedad, incluidos los 2 sobre los que se había detectado enfermedad metastásica regional, pues la disección ganglionar quirúrgica selectiva había eliminado dicha patología. De los 19 restantes, 14 pacientes habían fallecido por enfermedad intercurrente y 5 son casos censurados o perdidos sobre los cuales no hemos podido recabar información de su estado en el momento final del estudio.

#### 4.10 Supervivencia libre de enfermedad

Dentro de un período relativamente temprano del seguimiento (en los 10 primeros meses) 2 casos evolucionan presentando metástasis linfática. Estos dos acontecimientos influyen en la gráfica utilizada para la supervivencia libre de enfermedad del método de Kaplan y Meier (Kaplan - Meier - 1958) determinando un descenso escalonado (figura 4.18) que indica que la supervivencia acumulada ha disminuído, primero al nivel del 0,98 y después, para la segunda metástasis, al 0,96; para luego continuar completamente horizontal, es decir que la supervivencia acumulada de libre de enfermedad (sin metástasis) permanece entonces invariable, en el nivel del 96%.

Figura 4.18. Supervivencia libre de enfermedad de nuestros pacientes.

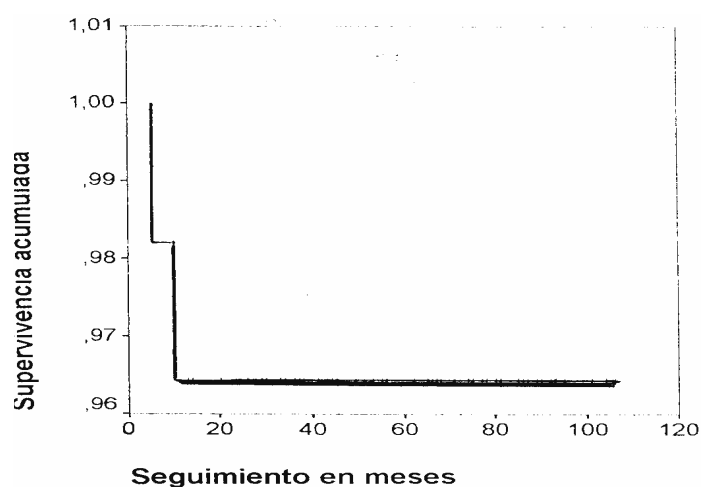


Figura 4.18. A partir del décimo mes del seguimiento cuantificamos el período libre de enfermedad en el 96,4%, cantidad que ha permanecido invariable hasta el final.



#### 4.11 Expresión gráfica de los factores de riesgo en relación a la supervivencia global

Definimos supervivencia global al tiempo de vida del paciente transcurrido desde el diagnóstico histológico hasta la muerte del paciente por cualquier causa ( de Visscher - 1996).

Mediante el método de Kaplan-Meier se ha calculado la influencia de los tamaños de la lesión (T1 y T2), el hábito de fumar, la ingesta de alcohol, la edad del paciente, el grado histológico y la exposición solar con la supervivencia global.

Resultados:

a) Los T1 muestran supervivencias más prolongadas que los T2 (figura 4.19)

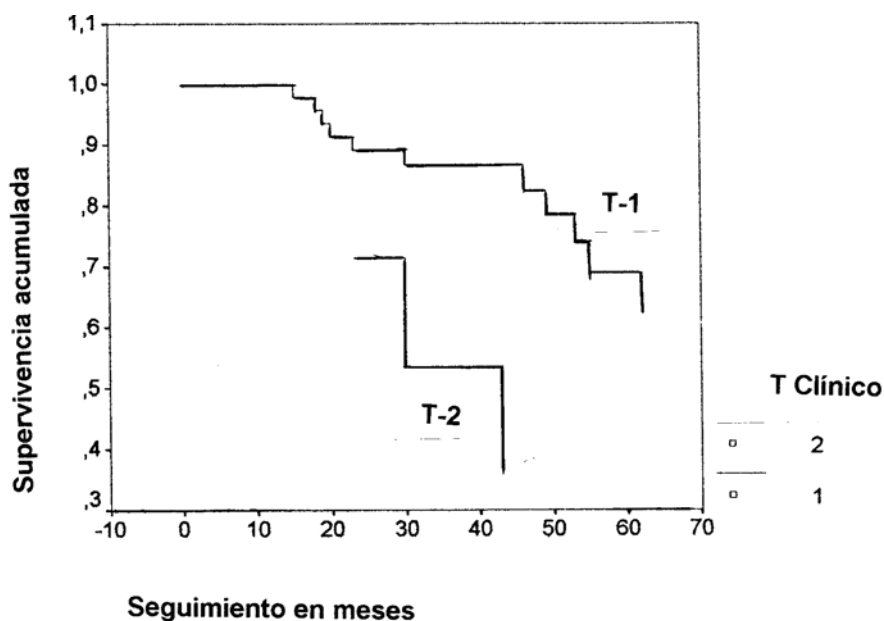
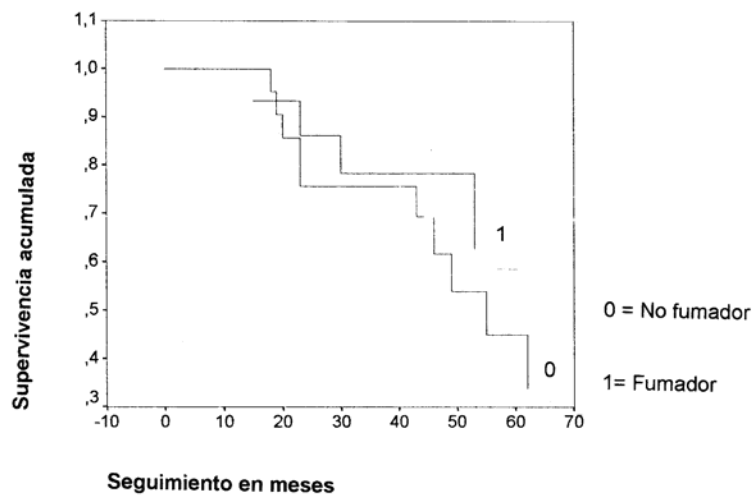


Figura 4.19. La supervivencia global de los pacientes con T2 no sobrepasa los 45 años, mientras que los T1 sobrepasan los 60 años.



b) Los no fumadores muestran supervivencias globales más prolongadas (figura 4.20)

Figura 4.20. Los pacientes con hábito tabáquico de grado medio han tenido una supervivencia global más corta que los no fumadores.

c) Los pacientes sin hábito de ingesta de alcohol presenta supervivencias más prolongadas (figura 4.21)

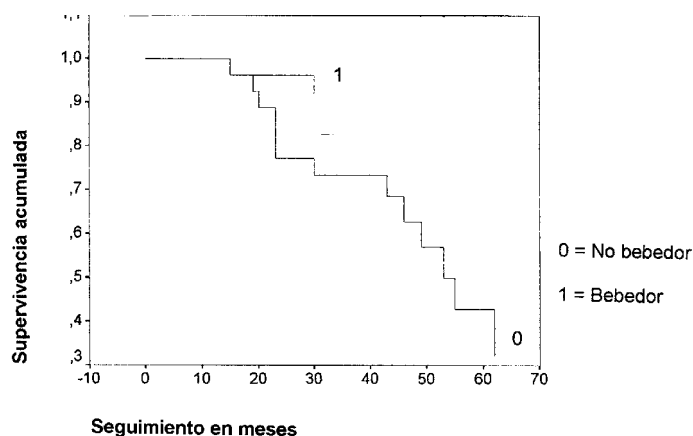


Figura 4.21. La curva de supervivencia global de no bebedores se muestra dos veces más prolongada que la de los bebedores.

d) Los pacientes más jóvenes fallecen antes (figura 4.22)

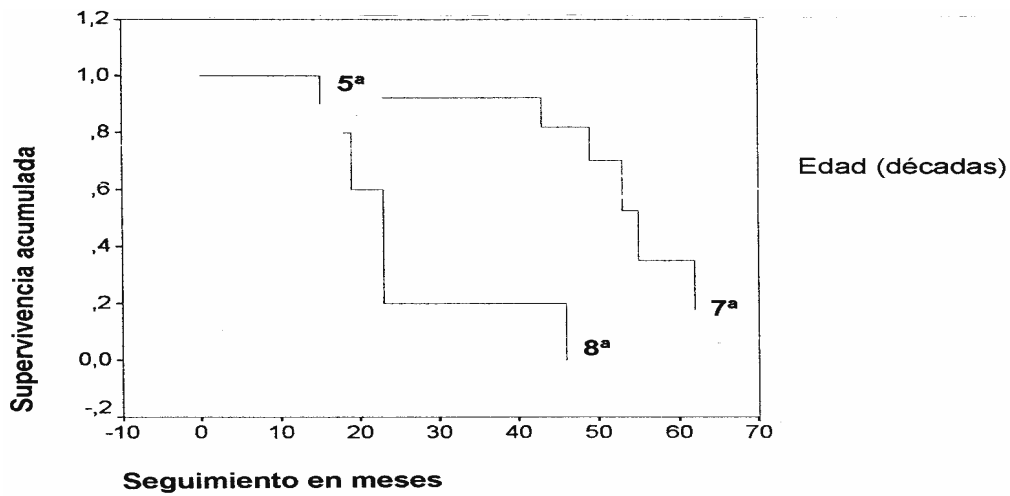


Figura 4.22. Los pacientes de la 5ª década son los que tienen supervivencias globales más cortas y los de 7ª década más largas. Entre ambas se representa la de los octogenarios.

e) No hay correspondencia entre el grado histológico y las muertes acontecidas por enfermedad intercurrente (figura 4.23)

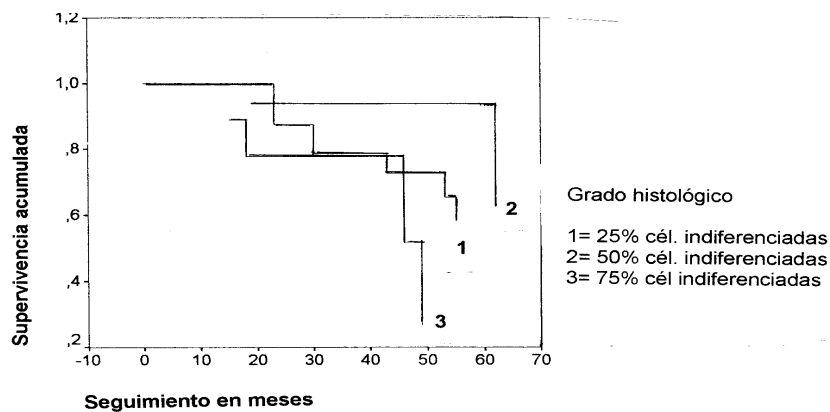


Figura 4.23. No aparece una relación secuencial entre los grados histológicos y la supervivencia global, aunque el grado 3 presenta una supervivencia global menor que los grados 1 y 2.

f) Los pacientes con antecedentes de exposición tienen una supervivencia global más prolongada que los que no tenían este factor de riesgo (figura 4.24)

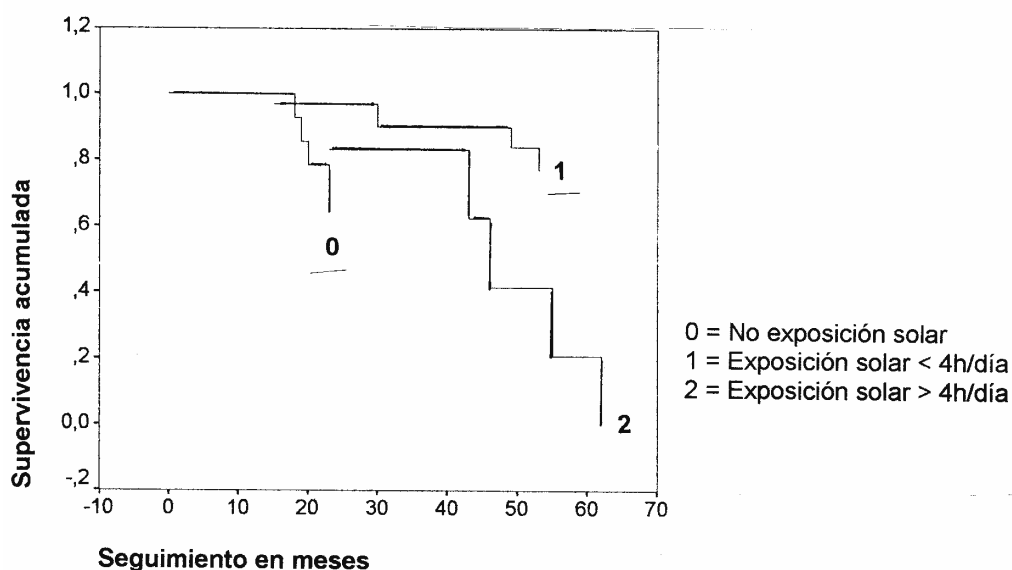


Figura 4.24. La muerte por causa intercurrente acontece antes en los pacientes sin exposición solar.

#### 4.11.1 Expresión cuantificada de la relación de los factores de riesgo expresados mediante variables ordinales, con la supervivencia global

Hemos comprobado la significación de las tendencias observadas en las gráficas anteriores mediante el test de Spearman. Encontramos un valor de  $p$  superior a 0,05 en todos los casos y consecuentemente no se encuentra relación significativa estadística entre la supervivencia global (variable cuantitativa) y el grado histológico, la cantidad de tabaco, la cantidad de alcohol y la exposición solar (variables ordinales) en nuestra muestra.

Tabla nº 4.8. Significación estadística de los factores de riesgo con la supervivencia global

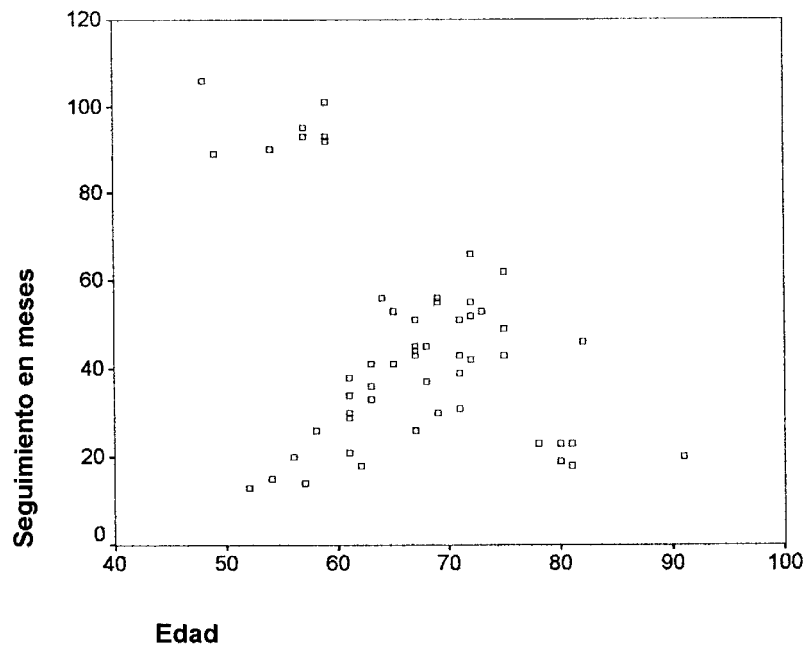
Variables ordinales	Valor de $p$
Grado histológico	0,371
Cantidad de tabaco	0,646
Cantidad de alcohol	0,600
Exposición solar	0,113

En la tabla 4.8 se observa que ningún valor de  $p$  es inferior a 0,05.

#### 4.12 Relación de la edad con el tiempo de seguimiento

Para establecer dicha correlación, entre dos variables cuantitativas, hemos utilizado el test de Pearson, observando que en este caso, la edad del paciente sí guarda una relación el seguimiento efectuado, pues resulta un valor de 0,004 menor de  $p < 0,01$ ; por tanto estadísticamente significativo (figura 5.25)

Figura 4.25. Correlación entre tiempo de seguimiento y edad de los pacientes.



#### **4.13 Supervivencia de causa específica**

Ningún paciente de nuestra serie ha fallecido por causa atribuible a su cáncer de labio, por lo tanto la supervivencia de causa específica en este estudio llega al 100%.

## **5. DISCUSIÓN**





### **5.1 Aspectos metodológicos y limitaciones del estudio**

Antes de entrar a discutir los principales resultados del estudio parece apropiado considerar algunas limitaciones derivadas de los sesgos de información, selección de los pacientes y su seguimiento. Ningún estudio puede ser mejor que la calidad de los datos que ha obtenido y en los que basará el análisis, los resultados y las conclusiones (123).

La principal fuente de información del estudio fue la historia clínica. La extracción de esta información es una de las actividades más complicadas y difíciles de la investigación clínicoepidemiológica y requiere de frecuentes valoraciones subjetivas por parte del revisor (124). En este estudio, toda la información fue obtenida por un solo médico con el objeto de homogenizar al máximo los criterios subjetivos y mejorar la consistencia de datos. Para realizar esta tarea se utilizó un impreso estructurado (Anexo) que permitió recoger la información de una forma ordenada, secuencial y lógica y que minimizó la pérdida de información por parte del revisor.

En cuanto a la validez de la información que consta en la historia clínica, por lo que respecta al proceso diagnóstico y terapéutico, hay que tener presente que si bien los datos que el médico hace constar en la historia clínica son posiblemente los más válidos y fiables, los procesos del diagnóstico y tratamiento pueden variar dependiendo de factores como la edad de la paciente, el estado de salud, actitudes familiares, etc. En principio, en el presente estudio no hay factores añadidos que hayan podido contribuir a aumentar la variabilidad tanto en el proceso diagnóstico como terapéutico de los pacientes incluidos, ya que todos siguieron los mismos protocolos

asistenciales en cuanto a orientación diagnóstica y todos recibieron idéntico tratamiento para su dolencia (braquiterapia de alta tasa de dosis mediante moldes personalizados). Por otro lado hay que considerar la propia naturaleza de los datos recogidos. La mayoría pueden calificarse como fiables por tratarse de datos objetivos (tamaño de la lesión, grado de una complicación, cantidad de exposición solar, o de tabaco fumado, o de alcohol ingerido, etc.

Por el contrario, puede aumentar la posible variabilidad del informe anatomopatológico el hecho de que si bien en todos constaba inequívocamente el diagnóstico de carcinoma de labio, el hecho de que dichos estudios fueran practicados por diferentes patólogos puede restar fiabilidad a otros datos complementarios del dictámen, como por ejemplo el grado histológico.

Referente a la selección de los casos se incluyeron en el estudio todos los pacientes remitidos al Servicio de Radioterapia del Instituto Dexeus (desde el mes de febrero de 1992 hasta diciembre de 2000) para tratamiento del cáncer de labio mediante braquiterapia de alta tasa de dosis. En ningún caso se dejó de incluir ningún paciente (por el motivo que fuera), ya que no se presentaron pacientes portadores de algún criterio de exclusión para el tratamiento (reseñado en la sección 3). Este aspecto es importante por cuanto se refiere a la representatividad y por consiguiente a la validez externa o generabilidad de los resultados obtenidos. En muchos estudios retrospectivos realizados sobre el tratamiento del cáncer de labio incluyen series de pacientes tratados con diferentes técnicas radioterápicas, factores a tener en cuenta a la hora de comparar resultados.

Por lo que respecta al seguimiento de los pacientes se intentó que fuese lo más actualizado posible sin dar posibilidad en el diseño a sesgos debidos a una determinación diferencial del estado vital de los pacientes (por ejemplo, haciendo un mayor o menor esfuerzo en la determinación del estado vital) según determinadas características del paciente, como la edad, lugar de residencia, tiempo transcurrido desde el último control, etc. Cabe mencionar que en este estudio se determinan 3 estados vitales y 2 seguimientos: el tener recidiva local o no, el estar libre de enfermedad o no, el estar vivo o no, con sus respectivos tiempos de seguimiento, a los 3 años del diagnóstico y al cerrar el estudio (31 de diciembre de 2000).

## **5.2 Ventajas de la braquiterapia de ATD aplicada en el labio**

A medida que se ha extendido la aplicación de esta terapia se han añadido nuevas ventajas (tabla 5.1) a las inicialmente descritas por Basil S Hilaris en 1994. Probablemente la versatilidad de la técnica es una de sus más importantes características. Ella es la que permite tratar regiones anatómicamente tan diferentes de las que en principio estaba destinada, cuello de útero, como las superficies cutáneas y ahora el labio. Las aplicaciones sobre estas regiones, en lesiones cuya extensión sobrepasaba a la de los pequeños aplicadores metálicos estándar (aplicador de Brock) no podían ser tratadas así, como tampoco aquellas cuya superficie no era plana, dado que los aplicadores convencionales eran planos. Con la producción de aplicadores adaptados a estas formas y extensiones comenzaron a adivinarse nuevas ventajas a esta técnica.

La braquiterapia de ATD hace posible adaptar al máximo la irradiación al volumen blanco. Ninguna otra técnica de irradiación lo hace tan eficazmente. En la braquiterapia de BTD depende del tamaño predeterminado por el fabricante de las agujas u horquillas utilizadas, de modo que por no quedarnos cortos en el volumen irradiado, al escoger el siguiente formato, fácilmente sobreirradiaremos tejido sano. Con radioterapia externa tampoco seremos capaces de conformar el volumen blanco de modo tan preciso que con braquiterapia de ATD, aún empleando sofisticados colimadores mediante sistemas multiláminas.

En braquiterapia la menor distancia de la fuente al tumor permite incluir el volumen blanco más certeramente en la isodosis de referencia, siempre que la

fuelle permanezca cercana a la lesión. Para contrarrestar dicha servidumbre, la actual radioterapia externa incorpora sistemas de planificación del tratamiento que delimitan el volumen blanco a partir del volumen tumoral apreciado en imágenes seccionales, siendo en el simulador donde se situarán las coordenadas de centraje y posición del paciente, teóricamente repetibles con las del aparato de irradiación. Con todo, la precisión del volumen blanco se mide en centímetros, mientras que la mayor adaptación al tumor de la braquiterapia de ATD lo hace en milímetros, todavía superior a la precisión de la braquiterapia de BTD, pues esta no se puede adaptar tanto a la forma del tumor ya que la fuente es fija y está incluida en agujas rígidas, no tubos de plástico flexible como en la ATD.

Si por alguna razón fuera preciso variar la distribución de la dosis, con la braquiterapia de ATD es posible y fácil realizarlo con sólo modificar el tiempo en que la fuente permanece en cada una de las posiciones activas, aún cuando los tubos de plástico estuvieran ya insertados intersticialmente o fijos en un determinado aplicador. En la braquiterapia de BTD esto comportaría la nueva recolocación de las agujas vectrices.

Otra ventaja de la irradiación con fuente móvil es la posibilidad de evitar, mediante dicho movimiento, la producción de zonas sobre o subtratadas. En braquiterapia convencional ello se reduce a la acertada disposición espacial que el radioterapeuta tenga en el momento de la inserción de las agujas en la lesión, operatoria necesariamente rápida en beneficio de la radioprotección del personal expuesto.

El cálculo del coste por exploración en cada uno de los tres procedimientos debe considerar aspectos como el número de tratamientos que el equipo es capaz de realizar antes de su amortización, personal que interviene en cada tratamiento y si se requiere hospitalización o no. Es indudable que el precio de adquisición de un acelerador lineal de electrones es muy superior al de cualquier equipo de braquiterapia, así como el del equipo de ATD es superior al del utillaje de BTD, sin embargo, como hemos dicho, el obligado aislamiento hospitalario durante los días que dura el tratamiento con BTD puede contrarrestar el más alto precio de la ATD.

Con la radioterapia externa, la inclusión de la mucosa es inevitable cuando se tratan estructuras de la cavidad oral, pero con el empleo de la braquiterapia ello no sucede necesariamente. El mayor gradiente de dosis que ofrece la braquiterapia permite que estructuras situadas a pocos cm. del volumen blanco apenas sean irradiadas, de modo que las glándulas salivales no reciben radiación cuando el volumen blanco está tan lejos como en el labio. Dado que con la ATD podemos conformar con más precisión el volumen blanco que con la BTD, facilitaremos la caída de dosis en tejidos más distantes como la mucosa oral o glándulas salivales o hueso. Para aprovechar este gran descenso de dosis entre curvas de isodosis contiguas se emplean los espaciadores, que sin ser barreras primarias de alta capacidad de absorción, cumplen con la función de protección porque logran separar, aún con escasos centímetros, estructuras que queremos radioproteger. Además de estos espaciadores, en braquiterapia es frecuente el empleo de barreras primarias de plomo que a modo de escudo ofrecen alta protección en zonas puntuales.

El paciente con las agujas vectrices implantadas en su lesión representa una constante fuente de irradiación de la que deben radioprotgerse todas las personas relacionadas con el enfermo, de modo que los pacientes tratados así, con BTB, permanecen aislados la mayor parte del tiempo de su tratamiento, viéndose privados del beneficioso soporte que amigos y familiares puedan ofrecerle, dada su dolencia. También los profesionales que le atienden tienen que tener en cuenta este peligro, así que sus visitas y actuaciones son puntuales, transcurren en el menor tiempo posible y se revisten protegidos de cuantas barreras secundarias precisen como delantales, guantes y gafas emplomadas.

Aunque en la mayoría de las veces la administración de la ATB sucede intersticialmente, como con la BTB, la posibilidad de tratar lesiones cutáneas desde la superficie mediante los moldes puede ahorrar analgesia y sedación al paciente, pues representa un método incruento, contrariamente a la práctica intersticial con braquiterapia de BTB.

Tabla nº 5.1. Estudio comparativo de diferentes métodos radioterapéuticos en el cáncer de labio

	<b>ATD</b>	<b>BTD</b>	<b>RE</b>
<b>Tratamiento conformado</b>	++++	++	++
<b>Precisión volumen blanco</b>	++++	+	++
<b>Control órgano crítico</b>	++++	++	++
<b>Modificación distribución de dosis</b>	++++	+	++
<b>Ausencia áreas frías/calientes</b>	++++	++	++
<b>Coste</b>	+++	++	++++
<b>Posibilidad de optimización de dosis</b>	Si	No	No
<b>Presencia de mucositis</b>	+	+++	++++
<b>Radioprotección en g. salivales</b>	++++	+++	+
<b>Radioprotección en hueso maxilar</b>	++++	++	+
<b>Radioprotección del personal profesional responsable</b>	++++	+	++++
<b>Complicaciones asociadas al aislamiento total del paciente</b>	Ninguna (tratamiento ambulatorio)	++++	Ninguna (tratamiento ambulatorio)
<b>Método de administración</b>	Incruento con el empleo de aplicador o molde superficial	Cruento (intersticial con agujas vectrices)	Incruento
<b>Necesidad de analgesia y/o sedación</b>	No con el empleo de aplicador o molde superficial	Si	No

ATD: Braquiterapia de alta tasa de dosis

BTD: Braquiterapia de baja tasa de dosis

RE: Radioterapia externa (acelerador lineal de electrones)



### **5.3 Aplicadores en braquiterapia**

La utilización de aplicadores y moldes de parafina en el tratamiento de tumores de piel se remonta al comienzo de la braquiterapia. Cayeron en desuso por los problemas de radioprotección que conllevaban entonces las técnicas de braquiterapia ya que se cargaban manualmente. El último estudio importante publicado sobre esta técnica fue el de Ashby y cols. en 1989 (58). Este autor trató 642 pacientes afectados de cáncer de piel no melanoma empleando moldes de cera y fuentes de Radón. El control local obtenido fue del 96,8% con una baja tasa de complicaciones a largo plazo, inferior al 1%.

También se han confeccionado aplicadores endocavitarios para muy diversas regiones de nuestra anatomía. Se han desarrollado aplicadores para fosas nasales (125), vagina (126), cavidad oral (126 - 128), faringe (127, 130), superficies mucosas de la cavidad oral (129, 72) y superficies cutáneas (73). Durant y Ellis en 1973 describieron un aplicador para el cáncer de labio el cual fijaba las fuentes respecto a la lesión pero no controlaba otros factores como la necesaria radioprotección respecto a estructuras vecinas (131).

Con la aparición de los equipos de braquiterapia de alta tasa de dosis, se hizo posible de nuevo el empleo de moldes o aplicadores externos superficiales, con el objeto de obtener el máximo control local y las mínimas complicaciones. Brock y cols. diseñaron en 1992 un aplicador superficial para emplear con el Microselectron® (132). En él, la fuente radiactiva ocupó una única posición activa, situada a 15 mm de la superficie cutánea. La dosis en profundidad

aumentó, pero el tamaño máximo del aplicador fue de 30 mm, lo que limitó su aplicación únicamente para tratar lesiones de hasta 2 cm de diámetro máximo.

Svoboda y cols. describieron en 1995 un aplicador en el cual los tubos vectores fueron insertados en un bloque de silicona expandida de 0.75 cm de grosor (133). La separación entre los tubos fue de 15 mm y se colocaron de 2 a 5 tubos, en función del tamaño de la zona a tratar. El bloque de silicona fue ligeramente elástico y se empleó únicamente para tratar superficies planas lejos de los ojos de hasta 24 cm cuadrados, es decir tumores de 4x4 cm de diámetro máximo y un margen de seguridad de 1 cm.

Ni los aplicadores de Brock ni los de Svoboda sirven para tratar superficies irregulares o curvas.

Con el aplicador que describimos en el presente trabajo se evitan las limitaciones de los precedentes. Al construirse sobre un modelo de yeso se pueden realizar múltiples pruebas con diversas geometrías hasta encontrar aquella que mejor se adapte en cada caso. Antes de iniciar el tratamiento, recordemos que se puede comprobar la precisión de los cálculos de distribución de dosis mediante ordenador, realizando autorradiografías (figura 4.13). Aún más, en el interior del molde de yeso del paciente se pueden realizar perforaciones para colocar dosímetros de termoluminiscencia y comprobar la exactitud de la distribución de dosis, con la misma precisión que si realizásemos las medidas directamente sobre el paciente.

El aplicador así construido es fácil de emplear y no hay posibilidad de error en la colocación diaria por parte de los técnicos ya que sólo puede encajar en una posición, en la que si conviene, el propio paciente se lo puede acabar de

ajustar. Al estar sujeto con gomas elásticas la inmovilidad del aplicador durante los pocos minutos que dura el tratamiento esta asegurada.

Con las rutinas de optimización de la distribución de dosis y colocando los tubos de plástico lo suficientemente próximos se consigue en la superficie del aplicador personalizado una distribución de dosis uniforme. La uniformidad aumenta a los 5 mm de profundidad. La diferencia entre los valores de dosis máxima y mínima es inferior al 3 %, valor que es casi imposible de conseguir con radioterapia externa, bien con electrones o bien con rayos X superficiales, sobre todo en casos de superficies no planas, en las cuales siempre hay alguna zona de la piel más próxima al foco de radiación. Desde este punto de vista los moldes cutáneos son una forma ideal de tratamiento de los carcinomas de labio.

Con el advenimiento de la carga diferida han aparecido nuevos modelos de aplicadores. Posicionan el labio de modo que los tubos insertados en él conformen una geometría correcta y sólo después de asegurarse que su posición es la adecuada, se cargan con la fuente activa, introduciéndoles agujas vectrices de Iridio-192. Hardie y cols. es autor de varios modelos de estos aplicadores y describe importantes criterios para su fabricación, a saber (111):

- Comodidad, pues el paciente lo ha de mantener durante el tiempo que dure el tratamiento (de 3 a 8 días).
- Estabilidad, sin posibilidad de posiciones incorrectas.
- Resistencia, a la presión del paciente y al uso contínuo durante el tiempo que dura el tratamiento.

- Facilidad de inserción y desinserción ya que el paciente deberá ser capaz de removerlo, limpiarlo y reinsertarlo, pues la ayuda que pueda prestar el personal auxiliar no debe ser contemplada a efectos de protección radiológica.
- Transparencia del material empleado, ya que ello permite el control visual de los tejidos a tratar y su correspondencia con la fuente.

Este autor, en su análisis concluye que el labio así tratado permanece suficientemente separado de los tejidos vecinos como para que la dosis descienda tanto que haga inútil otro medio de protección radiológica, como lo es la interposición de plomo.

Cameron y cols en 1984 desarrollan un aplicador muy sofisticado el cual, además de incluir los anteriores criterios de Hardie, cuenta con el mecanismo preciso para proyectar el labio a tratar hacía delante (109). Se trata de un aplicador móvil de modo que durante el mayor tiempo posible de la irradiación el labio se sitúe muy por delante de su posición normal. Esto se logra mediante la incorporación de 2 tornillos, uno a cada lado, de modo que al girarlos protuyen el aplicador desplazando el labio hacía delante, consiguiendo una posición ideal para el tratamiento y al revés, al girarlos en sentido antihorario, el labio vuelve a su posición de reposo, más cercana y también más cómoda. A diferencia de Hardie, estos autores no dejan la totalidad de la radioprotección al solo hecho de un mayor distanciamiento de la fuente, sino que incorporan una barrera primaria a expensas de la interposición de una lámina de plomo de 3 mm de espesor.

Algunos de los principios hasta ahora descritos han sido tenidos en cuenta en la confección de nuestros aplicadores, a saber:

- Separación de la zona a tratar respecto a las estructuras vecinas.
- Incorporación de barrera de plomo, siempre que sea posible más gruesa de 3 mm, tendiendo a seguir las recomendaciones de Piro y cols. (134) referente a sus dimensiones (50 mm de longitud, 6 mm de grosor y 30 mm de altura).

En lo referente a aspectos como durabilidad, resistencia del material del aplicador y comodidad, son aspectos que aunque se han logrado relativamente bien, no han constituido objetivos primordiales, pues debe tenerse en cuenta que nuestro tratamiento no dura días, sino minutos.

Sí que hemos perseguido la facilidad y rapidez en su confección, habida cuenta de la premura de tiempo. En la primera visita se historia al paciente, se realiza la parte intraoral del aplicador, se toma impresión para la confección del modelo en yeso piedra y se dibuja sobre este la zona a tratar, comparándolo con el paciente. Todo en una visita. En la siguiente ya se puede comenzar el tratamiento, pues el laboratorio nos habrá realizado la parte extraoral del aplicador (suele precisar 3 días para su fabricación). Con radiografías ortogonales de este aplicador extraoral y realizando la digitalización de diferentes marcas correspondientes en ambas radiografías, se recoge la adecuada información para proceder a la conversión en 3D mediante el sistema de planificación de tratamiento PLATO de Nucletron®. Mientras tanto, este tiempo de espera durante el que se está construyendo el aplicador, lo

aprovechamos para, como mínimo, higienizar profilácticamente la boca del paciente.

Remarcamos que la diferencia fundamental de nuestros aplicadores respecto a los de Cameron o a los de Hardie radica en que los nuestros están contruídos exclusivamente para sostener la fuente desde la superficie, ya que no se trata tumores tan profundos que precisen irradiarse desde su intersticio.

#### **5.4 Efectos adversos.**

Necesariamente el tratamiento del cáncer debe ser agresivo para que logre su propósito. Se trata de eliminar una porción del organismo del paciente, respetando la integridad general del enfermo. Cirugía, radioterapia y quimioterapia constituyen los "medicamentos" convencionales que administrados a las dosis oportunas pueden curar la enfermedad, sin embargo debemos recordar que estas dosis no se diferencian en gran medida de las que pueden conducir a la producción de efectos tan adversos como la propia muerte del paciente.

Entendemos que el tratamiento oncológico es complejo porque debe lograr un objetivo doble: Preservar la vida del paciente junto con su contenido, los valores más importantes que el enfermo decida acerca de su vida. En el entorno de la Comunidad Europea, Bernier afirma que los pacientes con cáncer no están dispuestos a pagar, para su curación, un precio muy alto en términos de calidad de vida (135). Esto hace que la comunicación paciente - médico deba suceder con niveles muy altos de mutua complicidad pues el médico ha de conocer con exactitud lo que de sí mismo más valora su paciente y el paciente ha de consentir los posibles perjuicios que conlleva su curación. Esta necesaria comunicación paciente - médico, a veces resulta insuficiente, pues las explicaciones del profesional pueden ser escasas o mal interpretadas desde la natural fragilidad emocional del paciente oncológico. Médico y paciente deben convenir en el mejor tratamiento posible. Parece razonable afirmar que a

igualdad de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad, es mejor tratamiento el que causa menor morbilidad.

Al finalizar el seguimiento no hemos observado ningún efecto adverso tardío sobre nuestros pacientes. No se ha generado ninguna complicación tardía (ninguna nueva complicación más allá de los 6 meses de terminado el tratamiento). De las reacciones agudas, todas han sido completamente reversibles excepto los 2 casos de fibrosis, los cuales a los 3 años posteriores al tratamiento aún permanecía con cierto grado de endurecimiento y retracción. Todos los casos con úlcera se han epitelizado dentro del mes posterior a su aparición. Nuestra tasa de complicaciones tardías severas es inexistente, es decir, más baja que las halladas en otros estudios, con un rango que se sitúa de por si bajo, entre el 0 y el 5% (136 - 140).

En el trabajo de Del Toro y cols. se cita un caso de cáncer de labio (1/142) reintervenido quirúrgicamente por recidiva local y tratado después con radioterapia. La evolución del tumor propició la infiltración ósea mandibular que determinó la mandibulectomía parcial tras la cual, el informe patológico reveló necrosis ósea probablemente debida a la radioterapia (141).

Locke y cols. en su revisión manifiestan encontrar una tasa de complicaciones debidas a radioterapia externa del 5,8% (142). La secuela más frecuente fue necrosis en tejidos blandos y sucedió en 13 (9%) de los 142 carcinomas epiteliales de células escamosas y en 8 (2%) de los 389 carcinomas epiteliales basocelulares. Se detectó osteorradionecrosis en 3 casos, un caso en el grupo de los 142 carcinomas de células escamosas y dos más en el de carcinomas basocelulares. Por otra parte, la irradiación de zonas cercanas a los ojos



determinó cataratas en 6 casos, repartidos igualmente entre escamosos (3) y basocelulares (otros 3). Estos resultados, comparados con los de las otras series arriba indicadas (136 - 140) resultan parecidos e indican una tasa de complicaciones baja. En su estudio, Locke y cols. concluyen que estos resultados hacen de la radioterapia externa una opción terapéutica bien tolerada. Con los reparos debidos ya que nuestra serie es exclusiva de T1 y T2 y por tanto diferente a la de Locke y cols. se puede estimar que nuestra tasa de complicaciones aún es menor que la de este (ningún caso de necrosis ósea) y consecuentemente también una opción terapéutica bien tolerada.

En la revisión de Beauvois y cols, 237 carcinomas de labio (158 T1, 61 T2, 17 T3 y 1 T4) fueron tratados exclusivamente con braquiterapia de baja tasa de dosis (77). La tasa de complicaciones tardías (úlceras 7 meses después de concluída la braquiterapia) fué del 10,5% (25/237). Los autores relatan 19 (8%) casos de úlceras grado I que se curaron con tratamiento conservador local y vasodilatadores, 6 (2,5%) pacientes con complicaciones grado II de más lenta curación, tanto que a veces ha requerido administración de oxígeno hiperbárico y un (0,42%) paciente con osteorradionecrosis que fue tratado con mandibulectomía. En nuestro estudio no hemos observado ninguna complicación tardía y tampoco nuestras complicaciones agudas han llegado a la gravedad de las relatadas en la serie de Beauvois y cols. pues en ningún caso hemos requerido tratamiento quirúrgico ni tampoco hemos tenido ningún caso de necrosis ósea. En este sentido Beauvois y cols. aclaran referente a su osteorradionecrosis que en este caso el paciente no llevaba protector de plomo. Los autores encuentran relación significativa entre úlceras generadas y

longitud de las agujas vectrices utilizadas, de manera que 13 úlceras se correspondieron con agujas cuya longitud era superior a 5 cm. Por contra con lo expresado con el grupo de Beauvois y cols. nosotros no hemos encontrado influencia significativa entre el tamaño de nuestras áreas de tratamiento y la producción de efectos adversos (punto 5.4 de esta tesis).

Como complicaciones tardías severas, el grupo de Lovett y cols. encontraron un total de 18 (5,8%) de una serie de 310 pacientes con cáncer de piel tratados con radioterapia (143).

*Tabla nº 5.2. Resumen comparativo de efectos adversos tardíos aportados en diferentes estudios*

<b><u>Referencia</u></b>	<b><u>Efecto tardío</u></b>
Lovett y cols.1990 (143)	Total <b>5,8%</b>
Beauvois y cols.1994 (77)	(osteorradionecrosis 0,42%) (úlceras 10,5%)
	Total <b>10,92%</b>
Del Toro y cols.1992 (141)	Total <b>0,7%</b>
Locke y cols.2001 (142)	(osteorradionecrosis 0,56%) (catarata 1,12%)
	Total <b>1,68%</b>
Grupo de autores *	Total: <b>0 - 5%</b>
Finestres y cols.2002	Total: <b>0%</b>

\* Grupo de autores: Mendenhall - 1987 (136), Petrovich - 1987 (137), Abbatucci - 1989 (138), Orton - 1978 (139) y Zalow - 1992 (140)

## **5.5 Estética y función.**

El grado de estética y función conseguidos en nuestro estudio es bueno y acorde con los resultados publicados en tratamientos con radioterapia. De acuerdo con Locke y cols. (142), la estética conseguida tras radioterapia es satisfactoria en la mayoría de pacientes. En su serie, constituida por 531 cánceres de piel tratados con radioterapia, los autores obtienen un resultado estético bueno o excelente en el 92% de los casos, y cuyo porcentaje aumenta a los pocos meses de acuerdo con una buena evolución cicatricial. Este es el mismo resultado que obtenemos en nuestra serie, mucho más pequeña, a los tres meses de concluido el tratamiento. En sus resultados estéticos Locke y cols. no encontraron diferencias entre las lesiones que ya habían sido tratadas, de las no tratadas previamente. Pese a que nosotros no hemos realizado la estratificación necesaria para determinar si la condición previa de lesión tratada influía en nuestros resultados, el alto porcentaje de buena estética obtenida, el 92%, nos hace suponer que tampoco en nuestra serie dicha condición previa habrá influido grandemente, sobre todo si tenemos en cuenta que el 39,2% de nuestras lesiones habían sido tratadas previamente con cirugía, de modo que si hubiesen influido, el resultado final, 92% de buena o excelente estética, no se hubiera conseguido. Aún más, Locke y cols no encuentran influencia pese a que tienen una buena muestra en todos los tamaños, serie diferente a la nuestra, limitada a T1 y T2, exclusivamente. En su estudio Locke y cols. consideran que los mejores resultados estéticos los ha conseguido mediante radioterapia superficial (con rayos X). Recordemos aquí que en su revisión

Locke se refiere a modalidades de radioterapia externa y que la braquiterapia no forma parte de su estudio.

Para De Visscher y cols. la estética es uno de los parámetros en donde la radioterapia se muestra claramente superior, al punto que recomienda averiguar previo tratamiento los requerimientos estéticos del paciente, que sin duda deben ser tenidos en cuenta en la selección del tratamiento (80). Subrayamos el valor de tal afirmación sobre todo considerando que De Visscher es cirujano maxilofacial. En lesiones más avanzadas que las nuestras, las correcciones quirúrgicas, necesariamente más amplias, no pueden ofrecer una estética comparable con la radioterapia (144).

La valoración de nuestros casos, efectuada a los 3 meses, entre los 3 y 6 meses y a los 6 meses demuestra que el paso del tiempo, como toda resolución del proceso inflamatorio, favorece la estética. Así, a los 3 meses contabilizamos 4 casos de *regular* estética; entre los 3 y 6 meses, 3 casos de *regular* estética y a los 6 meses sólo 1 caso *regular*. Esta favorable evolución demuestra el carácter leve de los cambios que en principio generaron falta de estética. Por contra, la deformidad y cicatriz quirúrgica son más difícilmente reversibles.

No hemos hallado ningún caso de disfunción labial en nuestra serie. No han habido casos de microstomías o de incompetencias, servidumbres más propias de las estrategias quirúrgicas.

Tabla nº 5.3. Comparación de la estética aportada en la revisión de Locke con la de nuestro trabajo.

<b><u>Referencia</u></b>	<b><u>Buena estética</u></b>
Locke y cols. 2001 (142)	<b>92,8%</b>
Finestres y cols. 2002	<b>92%</b>

## 5.6 Remisión y control local.

Todas nuestras lesiones fueron remisión completa. La mayoría de ellas antes de terminar el tratamiento y en 2 dentro del trimestre posterior al término de la terapia. Nuestro control local fue del 100%. También obtuvieron un control local del 100% autores como Sykes y cols. (145). Estos trataron 26 pacientes de cáncer de labio con haz de electrones. En su seguimiento, el mes 31 obtuvieron control local del 100%.

Otro ejemplo de remisión al 100% lo encontramos en la serie de Tombolini y cols (78). Todos sus pacientes (57) afectos de carcinoma de labio fueron tratados con braquiterapia de baja tasa de dosis utilizando como fuente Iridio-192, siendo esta serie constituida por 27 T1, 20 T2 y 10 T3. La implatación de los tubos de plástico en el labio sucedió bajo anestesia general o local. En la serie de Beauvois y cols. (77), en 237 cánceres de labio (158 T1, 61 T2, 17 T3 y 1 T4) tratados exclusivamente con braquiterapia se obtuvo un control local del 95% a los 5 años de tratamiento, que bajó a 92% después de los 10 años. Como vemos, la tasa de control local para estos tumores es alta.

Son ya numerosos estudios los que afirman que tanto la cirugía (146 - 148), como la braquiterapia de baja tasa de dosis (76, 77, 150 y 151) y como la radioterapia externa (152, 153, 137 y 154) ofrecen, para el cáncer de labio, tasas de control local superiores al 90%. Estos trabajos se refieren a series heterogéneas no exclusivamente formadas por estadios I sino que también constituidas por otros estadios, de peor pronóstico y con mayor presencia que en nuestro estudio, lo que puede influir en nuestra superior tasa de control local

(del 100%). El estudio de Heller y cols. se describe aproximadamente el 90% de control local en tumores T1, T2 y T3 tratados exclusivamente con cirugía, no obstante la recidiva local llega hasta el 40% en lesiones T3 y T4 (146). En el trabajo de braquiterapia arriba indicado de Jorgensen y cols. (151) se presenta una serie de 869 cánceres de labio. La mayoría de ellos eran T1 o T2 y sólo 75 eran T3. En 766 casos se administró braquiterapia exclusivamente y el resto se trató con ortovoltage. Se obtuvo un control local del 90%. El estudio de Petrovich y cols. incluye 896 casos de cáncer de labio. La mayoría fue tratada con ortovoltage. En los T1 y T2 obtuvo un control local del 94% y del 90% en los T3. Los T4 obtuvieron control local del 47% siendo tratados exclusivamente con radioterapia por lo que el autor recomienda terapia combinada, cirugía y radioterapia (137).

Más recientemente en la revisión de Locke y cols, los autores ofrecen una tasa global de control local del 89% en los 531 pacientes diagnosticados de cáncer de piel de diferentes localizaciones (25 en labio), tratados mediante radioterapia de diferentes modalidades, a saber: haz de electrones (19%), radioterapia superficial (60%), combinación de ambas modalidades anteriores (20%) y megavoltage con fotones (2%) . En su estudio los autores no incluyen a la braquiterapia. Concluyen que la mayor tasa de control local la consiguen en los tumores más pequeños y tratados con terapia superficial de rayos X (142).

Lovett y cols. (53) publicaron los resultados obtenidos en 339 pacientes con epitelomas cutáneos tratados mediante radioterapia externa. De ellos 189 fueron tratados con rayos X superficiales, 57 con electrones, 15 con

megavoltage y 78 mediante combinación de haces. El control local en los pacientes tratados mediante radioterapia superficial fue del 95,2% (180/189) y en los electrones del 77,2% (44/57). El menor control conseguido mediante el haz de electrones pudo ser debido a factores técnicos tales como la colimación del haz que produce un tamaño insuficiente del campo de irradiación (efecto de penumbra) y el empleo de bolus que puede producir una dosis superficial insuficiente. El haz de rayos X superficiales ofreció un mejor control local, pero requirió el empleo exclusivo de una máquina para el tratamiento del cáncer y produjo un exceso de dosis en las proximidades de hueso y cartílago, lo que se tradujo en complicaciones y secuelas del tratamiento de hasta el 6% (18/310), algunas de ellas serias como necrosis ósea, de partes blandas o cerebral.

El estudio de Veness y cols. muestra formas de cáncer de labio que el autor denomina de conducta especialmente agresiva (155). Los autores presentan una serie retrospectiva formada por 93 carcinomas espinosos de labio de los cuales 64 (67,7)% eran T1N0. Del total de su serie cinco pacientes (5,37%) presentaron metástasis ganglionar. Todos fueron tratados a partes iguales con radioterapia externa exclusiva, o con cirugía y radioterapia adyuvante obteniéndose tras tratamiento un 31/93 (33%) de recidivas (recidivas locales 11, regionales 18 y de ambas localizaciones 2). Estos discretos resultados se contraponen con los aportados, por Huynh y Veness un año más tarde sobre carcinomas basocelulares (156). Efectivamente, estos autores presentan una pequeña serie formada por 20 pacientes diagnosticados todos ellos de carcinoma de labio basocelular, la mayoría de ellos (17/20) en el labio superior siendo 15/20 lesiones T1. Fueron tratados con radioterapia exclusiva 11/20 y



los 9 restantes con radioterapia adyuvante tras cirugía . A los 36 meses de seguimiento, ningún paciente presentaba recidiva. Esta discrepancia en los resultados obtenidos puede explicarse por el diferente tipo histológico de ambas series y por la dificultad en lograr dosis uniformes con radioterapia externa. Para esta localización, la radioterapia externa sufre la influencia de no pocos detalles técnicos, a veces de difícil consideración y manejo como, la adecuación de la dosis en profundidad, el efecto bolus y los márgenes del campo (con su penumbra), hechos que no suceden con braquiterapia.

Una manera de compensar las limitaciones de los haces de la radioterapia externa, es mediante el empleo de braquiterapia intersticial con hilos de Iridio 192 (61 y 96). Daly y cols. publicaron los resultados obtenidos mediante braquiterapia intersticial (157). El control local obtenido fue del 96,4% (6/165 recidivas). A las molestias evidentes de la aplicación intersticial se tuvieron que añadir una alta tasa de complicaciones a largo plazo, que se presentaron en el 18,2% de los casos (30/165)

En un estudio previo acerca del tratamiento mediante braquiterapia de alta tasa de dosis sobre carcinomas cutáneos (158), el 46 % de los pacientes tratados fueron recidivas de un tratamiento previo, ya sea cirugía, electrodissección o quimiocirugía con pasta de Mohs. Estos pacientes con tumores recidivados tuvieron peor control local ya que 2 de las 3 recidivas detectadas lo fueron en estas lesiones, siendo el control local actuarial a 4 años del 87 %, valores similares a los publicados por Lovett y cols. (53), Menn y cols. (159), Sakkura y cols. (160) y Griep y cols. (161), que oscilan entre el 73 y el 89 %. Nuestra serie también reúne un buen número de casos previamente tratados, el 39,2% y sin

embargo el control local fue del 100%. La explicación puede venir porque nuestros casos eran más pequeños, con un diámetro de 14,4 mm de media y sólo 7/56 (12%) casos eran T2, por contra, en la serie de Guix, más del 79% de las lesiones eran superiores a los 20 mm.

Referente a recidivas contralaterales nosotros no hemos detectado ningún caso, mientras que en la serie de Beauvois y cols (77), de 237 pacientes afectados de cáncer de labio, se obtuvo un caso de recidiva contralateral a los dos años de tratamiento.

Tabla nº 5.4. Resumen comparativo del control local logrado por diferentes autores.

<b><u>Referencia</u></b>	<b><u>Control local</u></b>
Sykes y cols. 1996 (145)	<b>100%</b>
Beauvois y cols. 1994 (77)	<b>95%</b>
Tombolini y cols. 1998 (78)	<b>100%</b>
Heller y cols. 1994 (146)	<b>90%</b>
Jorgensen y cols. 1973 (151)	<b>90%</b>
Petrovich y cols. (137)	<b>94%</b> (T1 y T2)
	<b>90%</b> (T3)
	<b>47%</b> (T4)
Lovett y cols. 1990 (143)	<b>95,2%</b>
Huynh y Veness 2002 (156)	<b>100%</b> (T1 y T2)
Daly y cols. 1984 (157)	<b>96,4%</b>
Guix y cols. 1999 (158)	<b>87%</b>
Finestres y cols. (2002)	<b>100%</b> (T1 y T2)

### 5.7 Enfermedad regional.

Sólo 2 (3,5%) casos de los 56 tratados ofrecidos en este trabajo presentaron enfermedad regional. Fueron detectados clínica y radiográficamente (TC) a los 6 y 10 meses de concluída la terapia afectando la cadena submandibular, submentoniana (labio inferior) y preauricular (labio superior). Su tratamiento fue quirúrgico y posteriores controles radiográficos ( a los 3 y 6 meses) no volvieron a estimar enfermedad metastásica, como era de esperar, pues está descrito que la incidencia de recidivas tras disección cervical es baja, inferior al 4,5% (162) . Nuestros dos pacientes presentaban factores reconocidos como de bajo pronóstico pues ambos eran histologicamente mal diferenciados y bebedores de alcohol, uno era un T2 de localización inferior y el otro, un T1 de labio superior, en paciente fumador. Es conocido que los mayores tumores epiteliales, de mayor extensión y profundidad, en definitiva mayor volumen, son los que ocasionan más metástasis. Para Schwartz y cols. (163) hubo metástasis en el 74% de los carcinomas escamosos de labio con espesor mayor de 6 mm y en los que presentaban peor gradación histológica, grado 4 de Broders (muy mal diferenciados). Para Onercl y cols. el grosor medio de carcinomas de labio con metástasis ganglionares fue de 5,8 mm (164). Estos autores establecen la barrera de los 5 mm como factor pronóstico de enfermedad metastásica. En nuestra serie, limitada a T1 y T2, teniendo en cuenta que la mayoría de las lesiones (67%) tenían un tamaño (no grosor) comprendido entre los 8 - 17 mm y con sólo 7 (12,5%) casos T2 y 9 casos (16,1%) mal diferenciados, con la evidencia de los resultados obtenidos parece

razonable suponer que la mayoría de nuestras lesiones no sobrepasaban los 5 mm de profundidad, límite que ya estableció Atkinson para la mayoría de estas lesiones (94) y que Safai y cols. fijan como profundidad que no genera metástasis (165), profundidad por otra parte comprendida en nuestro cálculo dosimétrico con distribución uniforme de dosis.

El tamaño de la lesión, aún cuando es pequeño y reconociéndolo todavía como un incuestionable factor de predicción, no siempre debe augurar buen pronóstico y no todos los parámetros histológicos reconocidos como factores pronóstico de la evolución son igualmente satisfactorios. La clasificación clásica de Broders en base al contenido de células inmaduras que tiene la lesión, aunque es una gradación ampliamente utilizada, ha sido motivo de numerosas objeciones debido a su gran carga de observación personal en la interpretación de las modificaciones citológicas y, por otra parte, al hecho de que en esta clasificación no se tiene en cuenta la actividad biológica del tumor y su relación con el huésped (166).

Como consecuencia han surgido nuevas gradaciones basadas todas ellas en el análisis, por un lado, de la población tumoral y, por otro, en la valoración de parámetros que hacen referencia a la relación con el huésped. Aunque algunos autores valoran un número más elevado de parámetros que otros, en general podemos resumirlos en esta inicial clasificación de Jakobsson (167), luego modificada Lund:

- 1º) Queratinización
- 2º) Mitosis
- 3º) Pleomorfismo nuclear

4º Modo de invasión

5º Grado o estadio de invasión

6º Respuesta inflamatoria

todos ellos se valoran según una puntuación, hallándose finalmente una puntuación media global (tabla 6.4).

*Tabla 5.5. Incorporación del modo de invasión en la gradación de tumores.*

<b>Características de células tumorales</b>	<b><u>Puntuación</u></b>
Grado de queratinización	1 - 4
Pleomorfismo nuclear	1 - 4
Número de mitosis	1 - 4
<b>Características del límite entre células tumorales y tejido conectivo</b>	
Patrón de invasión	1 - 4
Infiltrado inflamatorio	1 - 4
<b>TOTAL:</b>	

En los estudios de Bryne y cols. (168, 169) ya se evidenciaba que la anterior clasificación se mostraba como un mejor indicador de pronóstico que la clasificación de Broders, pues además concreta los datos en valores numéricos.

El estudio de Bundgaard y cols. (170) los autores demostraron que el 25% de los tumores con estadio I tenían bajo pronóstico pese a su pequeño tamaño. En las últimas 2 décadas no pocos autores (171 - 173) han insistido en la importancia del *modo de invasión* como parámetro histológico predictivo, discriminando los de mejor pronóstico (con una banda de invasión regular y bien definida), de los de peor pronóstico (con límites invasivos irregulares y discontinuos). Muy recientemente el trabajo de Bundgaard y cols confirma que el parámetro histológico de mayor impacto es el modo de invasión del tumor hacia la

profundidad (174). Beauvois y cols. (77) recomiendan linfadenectomía profiláctica en todos los casos con T>1, en todas las lesiones de comisura y en los tumores de alto grado histológico (indiferenciados). Por contra, el criterio general sigue siendo favorable a la no realización de cirugía ganglionar profiláctica en casos T1 ni T2, si son inicialmente N0 (175, 176). Finalmente, tampoco autores como Cerezo y cols. (152) y Orechia y cols. (150) recomiendan la irradiación ni la linfadenectomía profilácticas en estadios I y II. Por otra parte Zitsch y cols. opinan que la linfadenectomía profiláctica se justifica con parámetros como el grado histológico y la recidiva local y no con la sublocalización del tumor, ni con la edad del paciente, aún debajo de los 40 años (177). Parece consensuada la opinión de que en ausencia del modo de invasión es el grosor (profundidad) del tumor lo que determina la actuación preventiva sobre pacientes N0. Espesores inferiores a 6 mm generan enfermedad metastásica en orden del 0 - 4% (77, 178). Por todo ello creemos que el modo de invasión debe tenerse en cuenta sobre todo en tumores pequeños cuyo tratamiento puede no ser inicialmente agresivo y quizás insuficiente de acuerdo con este parámetro.

La enfermedad metastásica en carcinomas espinosos por debajo de los 40 años empeoran el pronóstico respecto a pacientes de mayor edad (179), influyendo notoriamente en la supervivencia del paciente. De acuerdo con este autor, la tasa de mortalidad del cáncer de labio por debajo de los 40 años es del 21%. La favorable evolución de nuestros pacientes viene explicada también por la edad de los mismos en el momento de presentación de la enfermedad ya que el 75% de ellos tenían más de 60 años.

En el estudio de De Visscher y cols. (80), constituido por 256 cánceres de labio, en 90 de ellos, tratados con radioterapia, desarrollaron enfermedad metastásica regional 12,2%, en un período del seguimiento comprendido entre los meses 8 y el 81 y en la serie de los tratados con cirugía, 166 pacientes, desarrollaron enfermedad metastásica regional 8 pacientes (4,8%), en un período del seguimiento comprendido entre los meses 8 y el 54. En la serie de Tombolini, descrita más arriba, presentaron metástasis linfática regional 5 (8,7%) casos. La serie de Beauvois y cols. también descrita más arriba ofrece una tasa de enfermedad regional de 20 (8,4%) pacientes (77). La tasa de control de enfermedad regional fue del 91% a los 5 años y del 89% a los 10 años. En el trabajo de Cowen y cols. (180) los autores presentan enfermedad metastásica ganglionar en 5,6% de los T1-2 inicialmente N0 y en 17,6% en los T3, también inicialmente N0.

En nuestra serie, como era de esperar, no se ha detectado ningún caso con enfermedad metastásica a distancia (pulmonar y/o hepática). Efectivamente, esta eventualidad no es frecuente. En los pacientes de baja probabilidad, estadios I, II y III, la incidencia puede ser de hasta el 3%, y superior para los de alta probabilidad, estadio IV y aquellos casos con recidiva locoregional (181), en los cuales está indicado el seguimiento con estudios radiográficos torácicos y hepáticos mediante TC, RM y PET si está disponible.



Tabla nº 5.6. Presencia de metástasis ganglionares en diferentes series.

<b><u>Referencia</u></b>	<b><u>Metástasis linfática</u></b>
Schwartz y cols. 1996 (13)	<b>74%</b> (en grosor>6 mm)
Beauvois y cols. 1994 (77)	<b>0-4%</b> (en grosor<6 mm) <b>8,4%</b> (T1,T2,T3 yT4)
Tombolini y cols. 1998 (78)	<b>8,7%</b> (T1,T2 yT3)
De Visscher y cols. 1999 (80)	<b>4,8-12,2%</b> (T1)
Cowen y cols. 1990 (180)	<b>5,6%</b> (T1 y T2) <b>17,6%</b> (T3)
Finestres y cols. 2002	<b>3,5%</b> (T1 y T2)

En nuestra serie no se ha detectado ningún caso de extensión de la lesión por vía nerviosa. En el seguimiento clínico tras tratamiento, única forma de sospechar precozmente tal evento (182), ningún paciente ha presentado sintomatología sensitiva o motora. Algunos autores afirman que la infiltración nerviosa más frecuente de los cánceres de cabeza y cuello proviene de carcinomas escamosos de la piel o de la mucosa oral, alcanzando del 4,9 al 14% según autores (183, 184), sin embargo Zupi y cols. declaran que del conjunto de los carcinomas orales, el labio constituye la procedencia más frecuente de infiltración perineural (185), con una extensión media limitada a 10-15 mm de longitud de trayecto del nervio alveolar inferior. En la revisión de Williams y cols. este hecho aparece como poco frecuente (186), pero cuando ocurre empobrece el pronóstico (187). La distribución por estadios de la serie de Williams y cols., serie a su vez escogida de otra mayor de acuerdo con evidencias clínicas o radiológicas consistentes de invasión perineural, 27 de los 35 pacientes seleccionados (78%) provenían de T4N0, 4 pacientes (11%) de T2N0 o N2 y los 4 restantes (11%) eran T1N0.

## **5.8 Supervivencia global y libre de enfermedad**

Definimos supervivencia global al tiempo transcurrido desde el diagnóstico histopatológico hasta la muerte del individuo por la causa que sea. Supervivencia libre de enfermedad se determina censurando todos los pacientes, incluidos aquellos fallecidos sin evidencias de recidivas y supervivencia de causa específica censurando en los pacientes fallecidos por la enfermedad el tiempo transcurrido desde el diagnóstico histopatológico hasta su muerte debida a la enfermedad.

Con un seguimiento de 3 años se contabilizan 36 pacientes. En 2 de estos pacientes se detectó enfermedad regional metastásica, uno a los 8 meses y el otro a los 3 meses de terminado el tratamiento, cuyos controles posteriores fueron negativos, lo que determina un 96% de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años.

Al final del tratamiento, 55,2 meses de seguimiento medio, se contabilizan 37 pacientes todos sin ganglios, incluidos los 2 que sí habían presentado enfermedad regional con anterioridad. Para Tombolini y cols. (78), la positividad de enfermedad regional fué el factor predictivo más importante. Acorde con ello, en nuestra serie, sólo 2 casos tuvieron esta positividad lo que explica en parte la bondad de nuestros resultados. Por otra parte, Locke y cols. (142), explican el diferente comportamiento de sus 531 tumores epiteliales respecto a la enfermedad metastásica pues en los carcinomas basocelulares la tasa de supervivencia libre de enfermedad era del 83%, mientras que la serie correspondiente para los tumores escamosos bajaba al 53%. Nosotros no

hemos encontrado esta distinción, como tampoco la describió Rowe y cols. en su estudio (188). Una explicación respecto a nuestros favorables resultados en cuanto a enfermedad metastásica viene dada por el hecho que nuestra cohorte está exclusivamente constituida por T1 y T2 ambos N0 en el momento de entrada al estudio, no así en las series de Tombolini y de Locke.

Además de los 37 pacientes que llegan vivos y libres de enfermedad al final del seguimiento, en este tiempo, nos consta que otros 17 pacientes habían fallecido por enfermedad intercurrente, lo que supone una supervivencia global a los 55,2 meses del 72,5 %, descontando los 5 pacientes censurados por diferentes causas. Nuestra supervivencia global está en consonancia con la que muestran Tombolini y cols., con una tasa del 95% a los 3 años y del 76% a los 60 meses, utilizando una muestra parecida a la nuestra, con 57 pacientes y un tratamiento parecido (braquiterapia de baja tasa de dosis), pero incluyendo 10 T3 y 8 pacientes cN+.

*Tabla nº 5.7. Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de concluído el tratamiento en tres series distintas.*

<b><u>Referencia</u></b>	<b><u>Supervivencia libre de enfermedad</u></b>
Tombolini y cols. 1998	<b>95%</b>
Locke y cols. 2001	<b>83%</b> (basocelular)
	<b>53%</b> (escamocelular)
Finestres y cols. 2002	<b>96,4%</b> (T1 y T2)

### 5.9 Segundos cánceres primarios.

Durante el seguimiento practicado en nuestros pacientes, no hemos encontrado ningún caso con un segundo cáncer distinto al cáncer de labio inicial. Es posible que la edad avanzada de nuestros pacientes tenga que ver, pues 14 (25%) no llegaron al final del seguimiento (fallecieron antes por enfermedad intercurrente). Este dato se opone al descrito por Van der Tol (189) quién encuentra que tras un seguimiento medio de 5,5 años sobre un grupo de 56 pacientes afectos de cáncer de piel, el 17,8% (10 /56) desarrollaron un nuevo cáncer primario. El autor calcula que estos pacientes tienen una tasa constante de riesgo del 2,7% /año/ durante los 5 primeros años post tratamiento en contraer un segundo cáncer primario. También está descrito el caso contrario, es decir que el segundo primario tome asiento en labio, pues en una serie de 145 pacientes diagnosticados de carcinoma colorectal, en 5 de ellos (3,4%) se desarrolló otra neoplasia primaria, en localizaciones donde el labio estaba incluido, (190). Nos ha parecido interesante el trabajo de Soderholm y cols. (191) autores que en una serie de 9.092 pacientes con cáncer de labio y orofaríngeo, diagnostican 1130 (12%) nuevos cánceres primarios, en una proporción parecida para ambos grupos de procedencia. En resumen parece que la incidencia de estos nuevos cánceres primarios es muy variable, sobre la cual pueden incidir numerosos factores no todos descritos en los trabajos consultados, de modo que la base de datos extraíble no resulta homogénea. Esto puede explicar la variabilidad de los resultados que muestran los diferentes autores consultados. Van der Tol y cols. encuentran

17,8% (189), Cury y cols. describen 3,4% (190), la experiencia de Soderholm y cols. contabiliza 12% (191) y la Khuri de 3 a 7% (8).

La reirradiación sobre estos segundos tumores primarios es tema aún más controvertido, sobre todo en órganos como la piel, mucosas, medula espinal y pulmones; no tanto por los efectos adversos precoces, que remiten a los pocos meses, sino por los tardíos, de más difícil respuesta curativa (192)

### 5.10 Resultados con otras terapias

Están descritas curaciones mediante otros métodos distintos a la cirugía y radioterapia. Con quimioterapia intraarterial selectiva (193) se administró 3 ciclos de quimioterapia combinada (Mitomicina C y Bleomicina o Cisplatino) en la arteria facial nutricia del labio de 6 pacientes afectados de carcinoma de labio (T1 y T2). Todos los casos fueron remisión completa antes de comenzar la tercera y última tanda del tratamiento. Los efectos adversos fueron discretos y reversibles (1 caso de alopecia parcial y otro de reacción asmátiforme durante la administración de bleomicina. No hubo complicaciones tardías ni recidivas durante el seguimiento (seguimiento medio de 5,0 años; rango de 2,3 - 11,2 años).

Un reciente ensayo clínico fase II (194) acerca del tratamiento de 25 carcinomas escamosos de labio ( $T_{is}$ , T1, T2/N0/M0) mediante terapia fotodinámica (PDT) logra tasas de remisión completa, recidiva local y metástasis similares a las publicadas con la cirugía y radioterapia; tasa de remisión completa de 96,5% (24/25), 2 recidivas locales a los 4 u 8 meses después de PDT y 1 caso con metástasis linfática. Este método presentó escasas reacciones adversas y no supone compromiso alguno para utilizar después terapias más convencionales frente a posibles recidivas o segundos primarios en un segundo tiempo, si es preciso.

## **6. CONCLUSIONES**





## 6.1 CONCLUSIONES DEL ESTUDIO

1ª La eficacia del tratamiento del cáncer de labio mediante braquiterapia de alta tasa de dosis ha resultado buena o excelente. Su descripción se detalla en los siguientes parámetros:

- a) Se ha obtenido un completo control local del tumor en todos los casos.
- b) La supervivencia libre de enfermedad fue del 96,5% dentro de los 3 primeros años de seguimiento. Durante este período se detectaron dos casos de metástasis linfática regional que remitieron tras linfadenectomía selectiva y a partir de esta fecha no se registró ningún caso nuevo de enfermedad metastásica hasta el final del seguimiento.
- c) Tampoco se ha detectado ningún caso de enfermedad a distancia, ni pulmonar ni hepática.
- d) Un total de 37 sobre 56 pacientes (66%) cumplieron el seguimiento hasta el final de estudio, con un seguimiento medio de 52,5 meses. En estos pacientes no se han detectado recidivas, ni más efectos adversos que los descritos. Tampoco hemos observado ningún caso de segundo tumor primario.
- e) De los pacientes fallecidos antes de llegar al final del estudio, ninguno lo ha hecho por causa atribuible a su cáncer de labio.

2ª La braquiterapia de alta tasa de dosis administrada con la pauta de 180 cGy/fracción aplicada cinco días por semana hasta completar la dosis total (60-70 Gy) ha resultado eficaz y bien tolerada.

3ª La utilización de los nuevos moldes personalizados ha facilitado la administración de nuestro tratamiento desde la superficie de la lesión. Su empleo a resultado cómodo y su correcto posicionamiento fácilmente repetible en cada fracción del tratamiento.

4ª En nuestro tratamiento no se han detectado efectos adversos tardíos. Los efectos adversos agudos han sido de pequeña intensidad y en muy pocos casos, salvo la generalizada reacción eritematosa, espontáneamente reversible. En consecuencia el tratamiento ha sido bien tolerado por los pacientes.

5ª El grado de estética y función a los seis meses de concluído el tratamiento ha sido bueno o excelente en todos los casos, excepto en uno, con resultado estético regular.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**



## **7.1 Bibliografía**

- 1.- Raspall G. Cirugía Maxilofacial. Madrid. Panamericama, 1997, p 305 -17.
- 2.- Rioboo R. Odontología preventiva y comunitaria. Madrid. Avances; 2002, tomo II, p 1103-125.
- 3.- Zurrída S, Bartoli C, Bono A, Chiesa F. Outpatient surgical treatment of lip carcinomas: immediate and long-term results. Tumori; 1989,75:263-65.
- 4.- Rioboo R. Odontología preventiva y comunitaria. Madrid. Avances, 1994, p. 374-489.
- 5.- Moore SR. Allister J. Roder D. Pierce AM. Wilson DF. Lip cancer in South Australia, 1977-1996. Pathology; 2001, 33:167-71.
- 6.- Hensinksen T et al. Ultraviolet radiation and skin cancer. Effect of an ozone layer depletion. Photochem Photobiol; 1990, 51:579.
- 7.- Hindle I. Downer MC. Speight PM. The temporal and spatial epidemiology of lip cancer in England and Wales. Community Dental Health; 2000, 17(3):152-60.
- 8.- Baker SR. Current management of cancer of the lip. Oncology (Huntington); 1990, 4(9):107-20.
- 9.- Menck HR, Garfinkel I, Dodd GD. Preliminary report of the National Cancer Data Base; 1991, Ca 41:7-39.
- 10.- Serra Majem LI, Ramón Torrell JM. Cáncer Oral: Epidemiología y prevención. En: Odontología preventiva y comunitaria. Principios, métodos

- y aplicaciones. Cuenca Sala E, Manau Navarro C y Serra Majem LI. Barcelona Masson 2 ed 1999, p. 173-93.
- 11.- Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por cáncer en España. Boletín Epidemiológico Semanal; 1997, 18:177-84.
- 12.- García García A, Ceballos Salobreña A, Gándara Rey J M. Cáncer Oral. En: Ceballos Salobreña A, Bullón Fernández P, Gándara Rey J M, Chimenos Küstner E, Blanco Carrión A, Martínez-Sahuquillo Márquez A, García García A. Medicina Bucal Práctica. Ed. Danú, Santiago de Compostela; 2000, p.362.
- 13.- Schwartz RA. Premalignant keratokinetic neoplasms. J Am Acad Dermatol 1996, 35:223.
- 14.- Schwartz J, Howard LS. Carcinoma espinocelular. En: Freedberg IM, Gisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith A, Katz SI y Fitzpatrick TB. Dermatología en medicina clínica. 5ª ed. Buenos Aires. Panamericana. 2001; 883-900.
- 15.- German J. Chromosome Mutation and Neoplasia. Nueva York, Alan R. Liss, 1983.
- 16.- Hakansson N. Floderus B. Gustavsson P. Feychting M. Hallin N. Occupational sunlight exposure and cancer incidence among Swedish construction workers. Epidemiology. 2001,12(5):552-7..
- 17.- Baker SR, Risk factors in multiple carcinoma of the lip. Otolaryngol Head Neck Surg; 1980, 88:248-58.
- 18.- Khuri FR. Kim ES. Lee JJ. Winn RJ. Benner SE. Lippman SM y cols. The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on second

- primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*; 2001, 10(8):823-9.
- 19.- Knutsson A, Damber L, Jarvholm B. Cancers in concrete workers: results of a cohort study of 33,668 workers. *Occupational & Environmental Medicine*; 2000, 57(4):264-7.
- 20.- Wesseling C. Antich D. Hogstedt C. Rodriguez AC. Ahlbom A. Geographical differences of cancer incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure. *International Journal of Epidemiology*. 1999, 28(3):365-74..
- 21.- Rioboo R. *Odontología preventiva y comunitaria*. Madrid. Avances; 2002, tomo I, p. 669-714.
- 22.- Berger HM, Goldman R, Gonick HC, Waisman J. Epidermoid carcinoma of the lip after renal transplantation: report of two cases. *Arch Intern Med*; 1971, 128:609-612.
- 23.- Kyllonen L. Salmela K. Pukkala E. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transplant International*; 2000, 13 Suppl 1:S 394-8.
- 24.- Lindelof B. Sigurgeirsson B. Gabel H. Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *British Journal of Dermatology*; 2000, 143(3):513-9.
- 25.- Kao Gd, Devine P y Mirza N. Oral cavity and oropharyngeal tumors in human immunodeficiency virus-positive patients: acute response to radiation therapy. *Arch Otolaryngol Head neck Surg* 1999;125:873-876.

- 26.- Frisch M. Biggar RJ. Engels EA. Goedert JJ. AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*; 2001, 285(13):1736-45.
- 27.- Fabbrocini G. Russo N. Pagliuca y cols. p53, cyclin-D1, PCNA, AgNOR expression in squamous cell cancer of the lip: a multicenter study. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*; 2000, 16(4):172-7.
- 28.- Milan T. Pukkala E. Verkasalo PK. Kaprio J. Jansen CT. Koskenvuo M. Teppo L. Subsequent primary cancers after basal-cell carcinoma: A nationwide study in Finland from 1953 to 1995. *International Journal of Cancer*; 2000, 87(2):283-8.
- 29.- Holland JM. Arsanjani A. Liem BJ. Hoffelt SC. Cohen JI. Stevens KR Jr. Second malignancies in early stage laryngeal carcinoma patients treated with radiotherapy. *Journal of Laryngology & Otology*; 2002, 116(3):190-3.
- 30.- Percy C, van Holten V., Muir C. Clasificación Internacional de enfermedades para oncología. 2ª Ed. 1995, Oms Ginebra p 4-32.
- 31.- Sobin LH, Wittekind CH. editores. UICC TNM classification of malignant tumors. 5ª ed. 1997, New York: Wiley-Lisse, p 6-35.
- 32.- Sack JG, Ford CN Metastatic Squamous cell carcinoma of the lip. *Arch Otolaryngol*; 1978, 104:282-86.
- 33.- Baker Sr, Krause CJ. Carcinoma of the lip. *Laryngoscope*; 1980, 415-21.
- 34.- Nuutinen J, Karja J. Local and distant metastases in patient with surgically treated squamous cell carcinoma of the lip. *Clin Otolaryngol*; 1980 6: 415-21.



- 35.- Waldron CH. Tumores orales epiteliales. En: Patología oral de Gorlin. Ed. Salvat. Barcelona; 1983, pág 879-946.
- 36.- Bagán Sebastián JV, Vera F. Patología de la mucosa oral. Barcelona, Sintex Latino, 1989, pág 107.
- 37.- Heller KS, Shah JP. Carcinoma of the lip. Am j Surg; 1979, 138:600-3.
- 38.- Mendenhall WM, Million RR, Bova EJ. Analysis of time-dose factors in clinically positive neck nodes treated with irradiation alone in squamous cell carcinoma of the lower lip. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 1984, 10:639-50.
- 39.- Frierson HF Jr, Cooper PH: Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. Hum Pathol; 1986, 17:346-51.
- 40.- Veness MJ, Ong C, Cakir B, Morgan G. Squamous cell carcinoma of the lip. Patterns of relapse and outcome: Reporting the Westmead Hospital experience 1980-1997. Australasian Radiology; 2001, 45:195-99.
- 41.- Byers RM, O'brien J, Waxler J. The therapeutic and prognostic implications of nerve invasion in cancer of the lower lip. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1978; 4:215-17.
- 42.- Boddie HW, Fisher EP, Byers RM. Squamous carcinoma of the lower lip in patients under 40 years of age. South Med J ;1977,70:711-712.
- 43.- Abbé R. A new plastic operation for the relief of deformity due to double hairlip. Med Rec; 1898, 53:477..
- 44.- Estlander JA. Eine methoden aus der einen lippe substanzverluste der andern zu ersetzen. Arch Klin Chir; 1872, 14:622-628.
- 45.- Karapandzic M. Reconstruction of lip defects by local arterial flaps. Br J Plast Surg;1874, 27:93-99.

- 46.- Baker SR, Krause CJ. Pedicle flaps in reconstruction of the lip. *Facial Plast Surg*;1983, 27:93-99,
- 47.- Webster JP. Crescentic peri-alar cheek excision for upper flap advancement with a short history of upper lip repair. *Plat Reconstr Surg*; 1935, 27:4343-444.
- 48.- Jackson IT. Local flaps in head and neck reconstruction. St. Louis, CV Mosby, 1985.
- 49.- Mac Gregor IA. Reconstruction of the lower lip. *B J Plast Surg* 1983; 36:40.
- 50.- Webster R, Coffey R, Kelleher R. Total and partial reconstruction of the lower lip with innervated muscle-bearing flaps. *Plast Reconst. Surg* 1960; 25:360-71.
- 51.- Henschke UK, Hilaris BS, Mahan GD. Remote afterloading for intracavitary radiation therapy. En: Ariel IM, ed. *progress in Clinical Cancer*. New York: Grune & Straton; 1965, 127-36.
- 52.- Chassagne D, Delouche G, Rocoplan JA. Description et premiers essais due Curietron. *J Radiol Electrol Med Nucl*; 1969, 50:910-13.
- 53.- Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ y cols. External irradiation of epithelial skin cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990, 19: 235-42.
- 54.- Freeman RG, Knox JM, Heaton CL. The treatment of skin cancer. A statistical study of 1341 skin tumors comparing results obtained with irradiation, surgery and curetage followed by electrodisecation. *Cancer* 1964, 17: 535-38.

- 55.- Casanovas J, Piñol J, Guix JR. La terapéutica física en los epitelomas de los ángulos palpebrales. Arch. Soc. Esp. Oftal. 1973, 33: 667-678.
- 56.- Guix B y Guix JR. Tratamiento de los carcinomas cutáneos de los párpados. Arch. Soc. Esp. Oftal; 1975, 35: 121-129.
- 57.- Daly NJ, Makissard L, Douchez J. Technique d'endocurietherapie par fil d'Iridium dans les epiteliomes cutanés à l'aide de catheters à ponction vasculaire. J. Radiol. Electrol. 1978, 59: 361-364.
- 58.- Ashby MA, Pacella JA, De Groot R. Use of radon mould technique for skin cancer: results from the Peter MacCallum Cancer Institute. Br. J. Radiol; 1989, 62: 608-612.
- 59.- Bijan S. Managment of skin cancer. En: De Vita VT, Hellmans S, Rosemberg S. Cancer. Principles & Practice of Oncology. Philadelphia 5<sup>a</sup> ed. Lippincott-Raven, 1997; p. 1883-933.
- 60.- Van der Laarse R. New implementation in UPS Version 10 and its differences from UPS Version 9.11. Nucletron Manual. Veenendaal, The Netherlands; Nucletron. 1991.
- 61.- Guix Melcior B. Radioterapia en el tratamiento conservador de mama, diez años de experiencia. Premio Rafael Nieto 1992. Real Academia de Medicina de Galicia.
- 62.- Guix B. Control de calidad de la dosimetria de sistemas de braquiterapia con fuentes de alta acvidad. Oncologia; 1995, 18: 561-72.
- 63.- Van der Laarse R. Optimization of high dose rate brachytherapy. Activity. The selectron User's Newsletter; 1989, 2:14-15.

- 64.- Flynn A. Quality assurance checks on a microSelectron-HDR. *Selectron Brachytherapy Journal*; 1990, 4:112-15.
- 65.- Puthawala A, Syed AM, Austin P. Temporary iridium -192 implant in the management of carcinoma of prostate. Presented at the Fourth Annual Symposium on Prostate Cancer: The role of Interstitial Implantation; June 1993; Seattle.
- 66.- Fentiman IS, Poole C, Tong D. Iridium implant treatment without external radiotherapy for operable breast cancer: a pilot study. *Eur J cancer*; 1991, 27:447-50.
- 67.- Sorbe BG, Smeds AC. Postoperative vaginal irradiation with high dose rate after-loading technique in endometrial carcinoma stage I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1990 18:305-14.
- 68.- Speiser BL, Spartling L, Radiation bronchitis and stenosis secondary to high dose rate endobronchial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1993, 25:589-597.
- 69.- Waksman R. Endovascular brachytherapy: overcoming "practical" obstacles. *Am J Cardiol*; 1998, 81(7A):21E-6E.
- 70.- Inoue T, Inoue T, Yamazaki H, Koizumi M, Kagawa K, Yoshida K y cols. High dose rate versus low dose rate interstitial radiotherapy for carcinoma of the floor of mouth. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1998, 41:53-8.
- 71.- Inoue T, Inoue T, Yoshida K, Yasuo Y, Shigetoshi S, Eiichi T y cols. Phase III trial of high vs. low - dose rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2001, 51:171-75.

- 72.- Yoden E, Hiratsuka, Imajo Y, Hata T, Hosoda M. High dose rate Microselectron mould radiotherapy of a widespread superficial oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 1999, 28:451-153.
- 73.- Guix B, Finestres F, Tello JI, Palma C, Martinez JR, Guix JR y cols. Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2000, 47:95-102.
- 74.- Guix B, Henriquez I, Andres A, Finestres F, Tello JI y Martinez A. Treatment of keloids by high-dose-rate brachytherapy: A seven- year study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2001, 50:167-72.
- 75.- Antoniadis DZ. Styanidis K. Papanayotou P. Trigonidis G. Squamous cell carcinoma of the lips in a northern Greek population. Evaluation of prognostic factors on 5-year survival rate. *European Journal of Cancer. Oral Oncology*; 1995, 31B(5):333-9.
- 76.- Fongione S. Signor M. Beorchia A. [Interstitial brachytherapy in carcinoma of the lip. Case histories and results] *Radiologia Medica*; 1994, 88(5):657-60.
- 77.- Beauvois S, Hoffstetter S, Peiffert D, Luporsi E, Carolus JM, Dartois D y Pernot M. Brachytherapy of the lower lip epidermoid cancer: tumoral and treatment factors influencing recurrences and complications. *Radiother Oncol*; 1994, 33: 195-203.
- 78.- Tombolini V, Bonanni A, Valeriani M, Zurlo A, Vitturini A. Brachytherapy for squamous ceel carcinoma of the lip. The experience of the institute of radiology of the university of Rome "La Sapienza". *Tumori*; 1998, 84: 478-82.

- 79.- McGregor GI, Davis NL, Hay JH. Impact of cervical lymph node metastases from squamous cell cancer of the lip *American Journal of Surgery*; 1992, 163(5):469-71.
- 80.- De Visscher JGAM, Botke G, Schakenraad JACM, van der Waal I. A comparison of results after radiotherapy and surgery for stage I squamous cell carcinoma of the lip. *Head Neck*; september 1999, 526-30.
- 81.- Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant MT. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction* 1993; 88 (6): 791-804.
- 82.- Rubio G, Bermejo J, Caballero MC, Santodomingo J. Validación de la prueba para la identificación de trastornos por uso de alcohol (AUDIT) en atención primaria. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 11-14.
- 83.- Morton JL, Jones TV, Manganaro MA. Performance of alcoholism screening questionnaires in elderly veterans. *Am J Med* 1996; 101 (2): 153-159.
- 84.- Volk RJ, Steinbauer JR, Cantor SB. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screen for at-risk drinking in primary care patients of different racial-ethnic backgrounds. *Addiction* 1997; 2(2):197-206.
- 85.- Royal College of Psychiatrists: *Alcohol: Our Favorite drug*. Londres: Tavistock, 1986.
- 86.- Royal College of General Practitioners: *Alcohol-A balanced view*. Londres: Royal College of general Practitioners, 1986.

- 87.- Royal College of Physicians: The medical consequences of alcohol abuse: A great and growing evil. Londres: Tavistock, 1987.
- 88.- Edwards G et al. Alcohol Policy and the Public Good. Oxford, Nueva York, Tokio: Oxford University Press, 1994.
- 89.- Bohn MJ, Babor TF, Kranzler HR. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of screening instrument for use in medical settings. *J Stud Alc* 1995; 56:423-32.
- 90.- Ferrís J, García Castell J. El càncer. Causes, desenvolupement i prevenció. València: Brosquil, 2001; 103-5.
- 91.- Girbau MR, Salas K. Salut i medi ambient. Barcelona: Universitat de Barcelona, 1999; 99.
- 92.- Mancuso A, Hansberger H, Muraki A, Stevens M. Computed Tomography of cervical and retropharyngeal lymph nodes: Normal anatomy, variants of normal, and applications in staging head and neck cancer. *Radiology*;1983, 148:709-723.
- 93.- International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Report 38. Dose and volumen specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. Bethesda, Md: ICRU; 1985,5.
- 94.- Atkinson HR. Skin carcinoma depth and dose homogeneity in dermatological x-ray therapy. *Aust j Dermatol* 1962; 6:208.
- 95.- Houdeck P V, Glasgow G P, Schwade J G, Abitol A A. Design and implementation of a program for high dose rate brachytherapy. En: Nag S. High Dose Rate Brachytherapy. A textbook. Nueva York, Futura; 1994, p. 27-40.

- 96.- Dutreix A, Marinello G y Wambersie A. Dosimétrie du Système Paris. En: Dutreix A Dosimétrie en Curiethérapie. París ; Masson, 1982 p. 109-38.
- 97.- Brenner DJ, Hall EJ y Shapiro LS. Workbench. The Radiotherapy Workbench. RW; New York,1992, p 23-39.
- 98.- Ellis F, Dose, time, and fractionation, a clinical hipotesis. Clin Radiol 1967;20:1-7.
- 99.- Ellis F. Relationship of biological effect to dose-time-fractionation factors in radiotherapy. In: Ebert M, Howars A. eds. Current topics in radiation research, Amsterdam: North Holland Publishers; 1968, 43:57-97.
- 100.-Ellis F. Is NSD-TDF useful to radiotherapy? Int J Radiat Ocol Biol Phys; 1985, 11:1685-98.
- 101.-Hendry J.H, Thames H.D. The tissue-rescuing unit. British Journal of Radiology; 1986, 59:628-30.
- 102.-Fowler J.F. The linear-quadratic formula and progress in fractioned radiotherapy. Br. J. Radio; 1989, 62: 679-94.
- 103.-Gupta NK; Pointon RCS; Wilkinson PM. A randomised clinical trial to contrast radiotherapy with radiotherapy an methotrexate given synchronously in head and neck cancer. Clinical Radiology 1987; 38: 575-81.
- 104.-Haber-Cohen A; Debuski S. Procedimientos de cirugía bucal y maxilofacial en personas irradiadas. Clínica Odont North Am 1990; 1:70.
- 105.-Borowski B, Marginaud DP. Soins bucco-dentaires avant et après radiotherapie interessant la cavité buccale. Revue d'Odonto-Stomatolog; 1997, 19:151-5.



- 106.-Marx RE, Johnson RP. Studies in radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 1987, 64:379.
- 107.-Marx RE; Johnson RP; Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: A randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicilin. *J AM Dent Assoc*;1985,111:49.
- 108.-Marunich MT; Leveque F. Osteoradionecrosis related to mastication and parafunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 582-5.
- 109.-Cameron SM, Baikidi M y Janaki LM. An intraoral-extraoral radiation carrier for tumors of the lip. *J Prosthet Dent*; 1984, 51:70-4.
- 110.-Poole ts, Flaxman NA. Use of protective prostheses during radiation therapy. *JADA* 1986, 112:485-88.
- 111.-Hardie J, Ringland TC, Esche BA y Crook J. Oral malignancies . Interstitial irradiation and protective prostheses. *Oral Health*; 1990, 80(3):51-9.
- 112.-EORTC/RTOG working groups. LENT-SOMA tables. *Radiother Oncol*: 1995,35:1-60.
- 113.-LENT-SOMA scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1995, 31:1049-92.
- 114.-Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B, Mornex F y Bernier J y cols. EORTC late effects working group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiother Oncol*; 1995, 35:11-5.
- 115.-Rubin P, Constine LS, Van Ess J. Late effects of toxicity scoring. *Nat Cancer Instit Monogr*; 1988, 6:9-18.

- 116.-Rubin P, Constine LS, Fajardo LS, Phillips TL, Wasserman TH, Denekamp J. y cols. Introduction: joint statement of mission by EORTC/RTOG working groups. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1995, 31:1037-9.
- 117.-P. Rubin, LS. Constine, LS. Fajardo, TL. Phillips, TH. Wasserman. RTOG late effects working group. Overview: late effects of normal tissues (LENT) scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1995, 31:1041-2.
- 118.- P. Rubin, LS. Constine, LS. Fajardo, TL. Phillips, TH. Wasserman (RTOG), H. Bartelink et al. (EORTC). Introduction: late effects consensus conference: EORTC/RTOG; 1995, 35:5-7.
- 119.-Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Scand. J. Dent. Res*; 1987, 95:229-49.
- 120.-Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*; 1958, 53:457-73.
- 121.-Miller RG. Survival analysis. New York: John Willey & Sons, 1981.
- 122.-Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. Monographs on statistics and applied probability. London: Chapman and Hall, 1984.
- 123.-Paganini - Hill A, Ross RK. Reliability of drug usage and other health-related information. *Am J Epidemiol* 1982; 116:114-122.
- 124.-Feinstein AR, Prichett JA. The epidemiology of the cancer. IV The extraction of data from medical records. *Arch Intern Med* 1969; 23:571-90.
- 125.-Deutch M, Oral K, Aramany MA. Silicone radioactive seed carrier for nasal neoplasms. *J Prosthet dent*; 1981, 46: 88.

- 126.-Beumer J, Curtis TA, Fitell DN. Maxillofacial Rehabilitation. St Louis. The Mosby Co. 1979, p 245-57.
- 127.-Cheng VST, Oral K, Aramany MA. Therapy of oral cavity and paranasal sinus cancer. Radiat Oncol Biol Phys; 1982, 8: 1245.
- 128.-Rudd KD, Pedersen RE, Morrow RM, Green AE. Maxillary appliances for controlled radium needle placement. J Prosthet Dent; 1966, 16: 782.
- 129.-Sheiner AB, Ager PJ. delivering surface irradiation to persistent unresectable squamous cell carcinoma: A prosthodontic solution. J Prosthet dent; 1978, 39: 551.
- 130.-Dobson DP, Sowter JB, Webster WP, Johnson HF. Radium therapy appliance. J Prosthet dent; 1961, 11: 1166.
- 131.-Durant KR, Ellis F. The treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip by rigid implants. Clin Radiol; 1973, 24: 502.
- 132.-Brock A, Pohlman S, Prager W. Surface applicators for HDR brachytherapy in the head and neck region. Selectron Brachytherapy J Suppl; 1992, 3:22-25.
- 133.-Svoboda VHJ, Kovarik J y Morris F. High dose rate microselectron molds in the treatment of skin tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 1995, 31:967-72.
- 134.-Piro JD, Battle LW, Harrison LB, D'Elia MJ. Conversion of complete dentures to a radiation shield. J Prosthet dent; 1991, 65:731-32.
- 135.-Bernier J. La qualité de vie, la médecine et la société. Cancer Radiother; 1997, 1:848-85.

- 136.-Mendenhall WM, Parsons JT, Mendenhall NP. T2-T4 carcinoma of the skin of the head and neck treated with radiocl irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1987, 13:975-81.
- 137.-Petrovich Z, Parker RG, Luxton G. Carcinoma of the lip and selected sites of the head and neck skin: A clinical study of the 896 patients. *Radiother Oncol*; 1987, 8:11-17.
- 138.-Abbatucci JS, Boulier N, Laforge T. Radiation Therapy of skin carcinomas: Results of hypofractionated irradiation schedule in 675 cases followed more tahn 2 years. *Radiother Oncol*; 1989, 14:113-19.
- 139.-Orton CI. The treatment of basal carcinoma by radiotherapy. *Clin Oncol*; 1978, 4:317-22.
- 140.-Zalow AI, Eanelli TR, Sanfilippo LJ. Electron beam therapy for skin acncer of the head and neck. *Head Neck*; 1992, 14:188-95.
- 141.-Del Toro JJ A. Dalmau Galofre J. Faubel Serra M. Pons Rocher F. Vendrell Marques JB. Mandibular osteoradionecrosis caused by radiotherapy of lip cancer. Differential diagnosis with tumor recurrence. *Anales Otorrinolaringológicos Iberoamericanos*. 1992, 19(3):283-90.
- 142.-Locke J, Karimpour S, Young G, Lockett MA, Perez CA. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2001, 51: 748-55.
- 143.-Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ et al. External irradiation of epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1990, 19:235-42.
- 144.-Stranc MF, Fogel M, Dische S. Comparison of lip function: Surgery vs. radiotherapy. *Br J Plast*; 1987, 40:598-604.

- 145.-Sykes AJ, Allan E, Irwin C. Squamous cell carcinoma of the lip: The role of electron treatment. *Clin Oncol*; 1996, 8:384.
- 146.-Heller KS, Shah JP. Carcinoma of the lip. *Am J Surg*; 1979, 138:600-603.
- 147.-Zurrida S, Bartoli C, Bono A, Chiesa F. Outpatient surgical treatment of lip carcinomas: immediate and long-term results. *Tumori*; 1989, 75:263-65.
- 148.-De Visscher JGAM, Botke G, Schakenraad JACM, van der Waal I. A comparison of results after radiotherapy and surgery for stage I squamous cell carcinoma of the lip. *Head Neck*; september 1999, 526-530.
- 149.-Daly NJ, de Lafontan B, Combes PF. Results of the treatment of 165 lip carcinomas by iridium wire implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1984, 10:455-59.
- 150.-Orecchia R, Rampino M, gribaudo S, Negri GL. Interstitial brachytherapy for carcinomas of the lower lip. Results and treatment. *Tumori*; 1991, 77:336-38.
- 151.-Jorgensen K, Elbrond O, Anderson A. Carcinoma of the lip. A series of 869 cases. *Actaradiological Therapy Physics Biology*; 1973 12:177-90.
- 152.-Cerezo L, Liu FF, Tsang R, Payne D. Squamous cell carcinoma of the lip: analysis of the Princess Margaret Hospital experience. *Radiother Oncol*; 1993, 28:142-47.
- 153.-Fitzpatrick PJ, Thompson GA, Easterbrook WM y cols. Basal and squamous cell carcinoma of the eyelids and their treatment by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984, 10: 449 - 454.
- 154.-Harrison L y Fass D. Radiation therapy for oral cavity cancer: Dental Clinics oh North America; 1990, 34:205-222,.

- 155.-Veness MJ, Ong C, Cakir B, Morgan G. Squamous cell carcinoma of the lip. Patterns of relapse and outcome: Reporting the Westmead Hospital experience, 1980-1997. *Australasian Radiology*; 2001, 45:195-99.
- 156.-Huynh NT y Veness MJ. Basal cell carcinoma of the lip treated with radiotherapy. *Australas J Dermatol* 2002; 43:15-19.
- 157.-Daly NJ, Lafontan B, Combes PF. Results of the treatment of 165 lip carcinomas by Iridium wire implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1984, 19: 491 - 492.
- 158.-Guix B, Finestres F, Tello JI, Palma C, Rodríguez de Rivera, Guix JR.: Tratamiento de los carcinomas cutáneos de la cara mediante braquiterapia de alta tasa de dosis. *Piel*; 1999, 235 -40.
- 159.-Menn, H, Robins P, Kopf AW y cols. The recurrent basal cell epiteloma. *Arch dermatol*; 1971, 103: 628-31.
- 160.-Sakkura CY, Calamel PM. Comparison of treatment modalities for recurrent basal cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg*; 1979, 63: 492-96.
- 161.-Griep C, Davelaar J, Scholten AN y cols. Electron beam therapy is not inferior to superficial X-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995, 32:1347-50.
- 162.-Carvalho AL, Kowalski LP, Borges JA, Aguiar S Jr, Magrin J. Ipsilateral neck cancer recurrences after elective supraomohyoid neck dissection *Head & Neck Surgery*; 2000, 126:410-12.
- 163.-Schwartz J, Howard LS. Carcinoma espinocelular. En: Freedberg IM, Gisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith A, Katz SI y Fitzpatrick TB.

- Dermatología en medicina clínica. 5ª ed. Buenos Aires. Panamericana. 2001; 883-900.
- 164.-Onercl M. Yilmaz T. Gedikoglu G Tumor thickness as a predictor of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the lower lip *Head & Neck Surgery*; 2000, 122:139-42.
- 165.-Safai B. Managment of skin cancer. En: De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 5ª Ed Lippincott-Raven. Philadelphia 1997, pág 1921.
- 166.-Milián Masanet A. Gonzalez Moles MA. Tumores malignos de la mucosa oral. En: Bagán Sebastián JV, Ceballos Salobreña A, Bermejo Fenoll A, Aguirre Urizar JM y Peñarrocha Diego M. *Medicina Oral*. Barcelona, Masson, 1995, p 186-201.
- 167.-Jakobsson PA, Eneroth CM, Killander D. Histologic classification and grading og malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol*; 1973, 12: 1-8.
- 168.-Bryne M, Koppang HS, Lilleng R. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders grading in oral squamous cel carcinomas. *J Oral Pathol* 1989; 18:432-37.
- 169.-Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Kjaerheim A. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. *J Pathol* 1992; 166:375-81.
- 170.-Bundgaard T, Bentzen SM, Wildt J, Sorensen FB, Sogaard H, Nielsen JE. Histopatologic, stereologic, epidemiologic and clinical parameters in the

- pronostic evaluation of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head neck*; 1996, 18:142-52.
- 171.-Crissman JD, Lyu WY, Gluckman JL, Cumminings G, Prognostic value of histopatologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer*; 1984, 54:2995-3001.
- 172.-Yamamoto E, Miyakava A, Kohana GI. Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck Surg* 1984; 12: 1-8.
- 173.-Hiratsuka H, Miyahawa A, Kohana GI. Multivariate analysis of occult lymph node metastasis as a pronostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer*; 1997, 80: 351-56.
- 174.-Bundgaard T, Rossen K, Henriksen S, Sogaard H, Grau C. Histopathologic parameters in the evaluation of T1 squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Head Neck*; 2002, 24: 656-60.
- 175.-Chiesa F, Andreoni B. Neoplasia del distretto cervico faciale.. En: *Manuale di Oncologia Chirurgica*. Milano, 2<sup>a</sup> Ed Masson 1992.
- 176.-Groupe Médical du Centre Alexis Vautrin. Carcinome épidermoïde des levres. En: Chardot C, Bey P. *Protocoles d'Investigations et de Traitement pour les Cancers*. ed Beger-Levrault, Nancy; 1991,p 160-62.
- 177.-Zitsch RP, Lee BW, Smith RB. Cervical lymph node metastases and squamous cell carcinoma of the lip. *Head & Neck*; 1999, 21(5):447-53.
- 178.-Frierson HF, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum Pathol*;1986, 17:346 -54.



- 179.-Boddie AW et al. Squamous cell carcinoma of the lower lip in patients under 40 years of age. *South Med J*; 1997, 70:711.
- 180.-Cowen D. Essomba M. Richaud P. Renaud-Salis JL. Pigneux J. Treatment of cervical lymph nodes in lip cancers. *Bulletin du Cancer. Radiotherapie*;1990, 77(2):111-17.
- 181.-Betka J. Distant metastases from lip and oral cavity cancer *Journal of Oto-Rhino-Laryngology & its Related Specialties*; 2001, 63(4):217-21.
- 182.-Pyle MA. Zak J. Bath M. Sawyer DR. Perineural spread of squamous cell carcinoma of the lip: the importance of follow-up and collaboration. *Special Care in Dentistry*; 1999, 19(3):118-22.
- 183.-Goepfer H, Dichtel WJ, Medina JE, et al. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*; 1984, 148: 542-47.
- 184.-Cottel WI. Perineural invasion by squamous cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*;1982, 8:589-600.
- 185.-Zupi A. Mangone GM. Piombino P. Califano L. Perineural invasion of the lower alveolar nerve by oral cancer: a follow-up study of 12 cases. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*; 1998, 26(5):318-21.
- 186.-Williams LS, Mancuso AA, Mendenhall WM. Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MR detection and its impact on patient management and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2001, 49:1061-69.
- 187.-Mendenhall WM, Million RR, Mancuso AA, et al. Carcinoma of the skin. En: Million RR, Cassisi NJ ed. *Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach*. Philadelphia: Lippincott Co; 1994, p. 643-691.

- 188.-Rowe DE, Carroll Rj, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*; 1992, 26:976-90.
- 189.-Van der Tol IG. de Visscher JG. Jovanovic A. van der Waal I. Risk of second primary cancer following treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip. *Oral Oncology*; 2000, 35:571-74.
- 190.-Cury MS, Forones NM. Multiple primary neoplasms in colorectal cancer patients. *Arquivos de Gastroenterologia*; 2000, 37(2):89-92,.
- 191.-Soderholm AL. Pukkala E. Lindqvist C. Teppo L. Risk of new primary cancer in patients with oropharyngeal cancer. *British Journal of Cancer*; 1994, 69:784-87.
- 192.-Nieder C. Milas L. Ang KK. Tissue tolerance to reirradiation. *Seminars in Radiation Oncology*; 2000, 10(3):200-9.
- 193.-Kishi K. Matsunaka M. Sato M. Sonomura T. Sakurane M. Uede K. T1 and T2 lip cancer: a superselective method of facial arterial infusion therapy--preliminary experience. *Radiology*; 1999, 213:173-79.
- 194.-Kubler AC. de Carpentier J. Hopper C. Leonard AG. Putnam G. Treatment of squamous cell carcinoma of the lip using Foscan-mediated photodynamic therapy. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*; 2001, 30:504-9.

## **8. ANEXO**



## 8.1 Test AUDIT

Paciente:

Fecha:

1) ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?

- (0) Nunca
- (1) Una o menos veces al mes
- (2) De 2 a 4 veces la mes
- (3) De 2 a 3 veces a la semana
- (4) Cuatro o más veces a la semana

PUNTUACIÓN:

2) ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?

- (0) Una o 2
- (1) Tres o 4
- (2) Cinco o 6
- (3) De 7 a 9
- (4) Diez o más

PUNTUACIÓN:

3) ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?

- (0) Nunca
- (1) Menos de una vez al mes
- (2) Mensualmente
- (3) Semanalmente
- (4) A diario o casi a diario

PUNTUACIÓN:

4) ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?

- (0) Nunca
- (1) Menos de una vez al mes
- (2) Mensualmente
- (3) Semanalmente
- (4) A diario o casi a diario

PUNTUACIÓN :

5) ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?

- (0) Nunca
- (1) Menos de una vez al mes
- (2) Mensualmente
- (3) Semanalmente
- (4) A diario o casi a diario

PUNTUACIÓN :

6) ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?

- (0) Nunca
- (1) Menos de una vez al mes
- (2) Mensualmente
- (3) Semanalmente
- (4) A diario o casi a diario

PUNTUACIÓN:

7) ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?

- (0) Nunca
- (1) Menos de una vez al mes
- (2) Mensualmente
- (3) Semanalmente
- (4) A diario o casi a diario

PUNTUACIÓN:

8) ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?

- (0) Nunca
- (1) Menos de una vez al mes
- (2) Mensualmente
- (3) Semanalmente
- (4) A diario o casi a diario

PUNTUACIÓN:

9) ¿Usted o alguna otra persona han resultado heridos porque usted había bebido?

- (0) Nunca
- (2) Sí, pero no en el curso del último año
- (3) Sí, el último año

PUNTUACIÓN:

10) ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario han mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido que deje de beber?

- (0) Nunca
- (2) Sí, pero no en el curso del último año
- (4) Sí, el último año

PUNTUACIÓN:

**Valoración:**

- Puntuación total igual o superior a 6 (en mujeres) u 8 (en varones): Bebedor de riesgo (de sufrir problemas derivados de consumo de alcohol o de desarrollar una dependencia).
- Puntuación total igual o superior a 13 (ambos sexos): Problemas físico-psíquicos con la bebida y probable dependencia alcohólica.

## 8.2 Cuestionario de recogida de datos

### **TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE LABIO SERVICIO DE RADIOTERAPIA. INSTITUTO DEXEUS**

1. N° identificación .....N° Hª Clínica.....
2. Nombre .....
3. 1º Apellido .....
4. 2º Apellido .....
5. Dirección .....
6. Localidad .....
7. Provincia .....
8. Código postal .....
9. Teléfono [prefijo/nº tf. Si no consta 999/9999999].....
  
10. Provincia de nacimiento.....
11. Fecha nacimiento [dd/mm/aa] ...../...../.....
12. Sexo [0-mujer, 1-hombre].....
13. Profesión .....
14. Edad en el momento de la historia en años. [Si no consta=99].....
15. Estado civil.....
16. Fecha realización Hª Clínica [dd/mm/aa. Si no consta 09/09/99] .....
17. Procede Dr.....
18. Fumador [0-No, 1-cigarrillos, 2-cigarros, 3-pipa] .....
19. Cantidad / día [0-No fumador, 1-Pequeño, 2-Medio, 3-Gran fumador, 999-si no consta] .....
20. Año inicio fumar [dd/mm/aa. Si no consta 09/09/99] .....
21. Continua fumando [si/no] .....
22. Ingesta alcohol [si/no] .....
23. Cantidad ingesta alcohol (UBE/semana/último año) [0-No bebedor, 1-Pequeño, 2-Medio, 3-Gran bebedor, 999-si no consta].....
24. Exposición solar [0-No, 1-Si, 9-No consta] .....
25. Cantidad horas exposición solar/día/últimos 5 años.....
26. Otra patología benigna en la misma localización [0-No, 1-Si, 9-No consta] .....
27. Otra patología maligna [0-No, 1-Si, 9-No consta].....
28. Fecha diag. del cáncer actual [dd/mm/aa. Si no consta codificar 09/09/99].....
29. Motivo consulta o 1er síntoma [Especificar]: .....
30. Fecha 1º síntoma [01/01/01=Si no hubo 1er síntoma. Si lo hubo y no consta=09/09/99]...../...../.....
31. Fecha 1ª consulta médico [dd/mm/aa, si no consta codificar=09/09/99] .....

32. Sublocalización lesión [1-labio inf, 2-labio sup, 3-comisura, 4-no consta] .....
33. Tamaño nódulo a la palpación [diámetro mayor en mm 00= no se palpa, 99= no consta] .....mm
34. Límites [0-bien delimitado, 1-mal delimitado, 9-no consta] .....
35. Exploración clínica ganglios cervicales [0-No se palpan, 1-Móviles, 2-Fijos, 9-No consta] .....
36. Tamaño mayor diámetro de la lesión en labio.....mm
37. T clínico .....
38. N clínico .....
39. Cirugía previa [Especificar Provincia/Dr/Centro] \_\_\_\_\_ , \_\_\_\_\_
40. Tipo de cirugía [0-biopsia, 1-Exéresis] .....
41. Fecha cirugía [dd/mm/aa. Si no consta=09/09/99] ...../...../.....
42. Márgenes microscópicos 1ª cirugía [0-No invadidos, 1-Sí invadidos, 9-No consta].....
43. Disección ganglionar cervical selectiva [0-No hecho, 1-Sí] .....
44. Tamaño pieza tumoral [diámetro mayor en mm. No consta=99] .....mm.
45. Diagnóstico histológico (Carcinoma E-Escamoso, B-Basocelular) .....
46. Diag. histol. en [Especificar provincia/Dr./Centro] .....
47. Grado histológico [1-Bien dif. 2-Moderadamente dif, 3-Indif, 9-No consta].....
48. Permeación vascular [1-No, 2-Si, 9-No consta] .....
49. Permeación linfática [1-No, 2-Si, 9-No consta] .....
50. N° total ganglios extirpados [99=No consta] .....
51. N° total ganglios invadidos [99=No consta] .....
52. Tamaño ganglio mayor [diámetro mayor en mm, 99=No consta] .....mm
53. Rotura capsular en [0-0 ganglios, 1-1 ganglio, 2-2 o más, 9-No consta].....

#### **TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA**

54. Rta. ganglios [0-No, 1-Si, 9-No consta] .....
55. Rta. ganglios en [Especificar Provincia/Centro] .....
56. Fecha inicio Rta ext. ganglios [Si no consta=09/09/99] .....
57. Fecha final Rta ext ganglios .....
58. Dosis total Rta ext ganglios .....
59. Técnica Braquiterapia [0-No hecha, 1-BTD, 2-ATD, 9-No consta] .....
60. Fecha inicio braquiterapia BTD [dd/mm/aa]...../...../.....
61. Número horas braquiterapia BTD .....
62. Dosis total braquiterapia BTD .....
63. Fecha inicio braquiterapia HDR [dd/mm/aa] ...../...../.....
64. Fecha finalización braquiterapia HDR [dd/mm/aa] ...../...../.....
65. Numero fracciones braquiterapia HDR .....
66. Dosis por fraccion braquiterapia HDR .....
67. Dosis total braquiterapia HDR .....
68. Técnica braquiterapia HDR [1- tubos flexibles, 2-moldes, 9-No consta]
69. Dosis braquiterapia HDR equivalente a BTD .....



**TRATAMIENTO SISTÉMICO**

70. Quimioterapia adyuvante [0-No, 1-Si, 9-No consta] .....
71. Quimioterapia adyuvante en [Especificar  
Provincia/Centro].....
72. Fecha inicio quimioterapia adyuvante [dd/mm/aa.Si no  
consta=09/09/99].....
73. Pauta quimioterapia [especificar farmacos, nº tandas]  
.....  
.....

**SEGUIMIENTO, TOLERANCIA INMEDIATA AL TRATAMIENTO (\*)**

<i>Complicación.</i>	<i>Fecha diag [dd/mm/aa].</i>	<i>Grado (**)</i>	<i>Duración</i>
74.Mucosítis			
75.Disfagia			
76.Odinofagia			
77.Xerostomía			
78.Disgeusia			
79.Ulcera			
80.Problemas nutricionales			
81.Hemorragia			
82. Otras especificar:			
83.			
84.			

\* Desde el inicio hasta el día 90 de su terminación

\*\* [0-No, 1-leve, 2-moderada, 3-severa o bueno (0), regular (1-2) y malo (3)]

**SEGUIMIENTO, COMPLICACIONES TARDÍAS AL TRATAMIENTO (\*)**

<i>Complicación</i>	<i>Fecha diag. [dd/mm/aa</i>	<i>Grado (**)</i>	<i>Duración</i>
85.Perdida función n. facial			
86.Telangiectasia			
87.Necrosis cartilago			
88.Osteoradionecrosis			
89.Trismus			
90.Mastoidítis			
91.Fibrosis			
92.Fístula oro-cutánea			
93.Exteriorización hueso			
94.Necrosis partes blandas			
95.Cambios pigmentación			
96.Celulítis cervical			
97.Disgeusia			

98.Xerostomía
99.Perdida peso
100.Caries
101.Atrofia piel
102.Otras especificar
103.

\* A partir del día 90 posterior a la terminación del tratamiento

\*\* [0-No, 1-leve, 2-moderada, 3-severa o

- 104.Valoración estética [0-buena, 1-regular, 3-mala].....
- 105.Valoración funcional [0-buena, 1-regular, 3-mala].....
- 106.Remisión completa [0-No 1-Si] .....
- 107.Recidiva local [0-No 1-Si] .....
- 108.Metástasis regional [0-No 1-Si] .....
- 109.Metástasis a distancia [0-No 1-Si] .....
- 110.Fecha diag. recidiva local [dd/mm/aa] .....
- 111.Fecha diag metástasis regional [dd/mm/aa]...../...../.....
- 112.Fecha Diag. metástasis a distancia [dd/mm/aa] .....
- 113.Localización metástasis [1-submandibular, 2-submentoniana, 3-cervical, 4-otras, 9-no consta].....
- 114.Estado vital a los 3 años [0-vivo, sin especificar; 1-vivo, libre de enfermedad; 2-vivo con  
 recidiva local; 3-vivo con metástasis; 4-vivo con recidiva local + metástasis; 5 fallecido por  
 progresión de la enfermedad; 6 fallecido por causa  
 intercurrente].....
- 115.Fecha último control [dd/mm/aa]...../...../.....
116. Estado vital en el último control [0-vivo, sin especificar; 1-vivo, libre de  
 enfermedad; 2-vivo con  
 recidiva local; 3-vivo con metástasis; 4-vivo con recidiva local + metástasis; 5 fallecido por  
 progresión de la enfermedad; 6 fallecido por causa  
 intercurrente].....
117. Seguimiento en meses.....