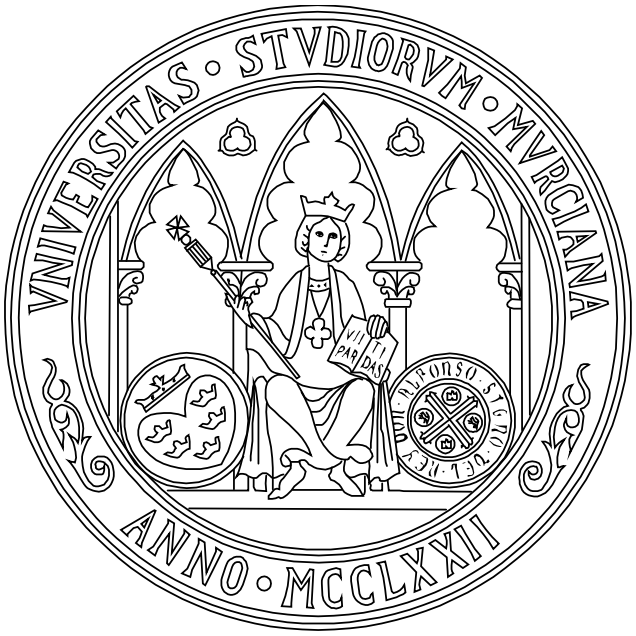


UNIVERSIDAD DE MURCIA

Departamento de Dermatología, Estomatología y Radiología y Medicina Física

Tratamiento y calidad de vida de pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con 3D o IMRT en Murcia

Dª. ADRIANA FONDEVILLA SOLER

2014

UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. **Ricardo Elías Oñate Sánchez**, Profesor Titular de Universidad del Área de Estomatología y Director del Departamento* **DERMATOLOGÍA, ESTOMATOLOGÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINAFÍSICA**, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada "**Tratamiento y calidad de vida de pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con 3D o IMRT en Murcia** ", realizada por Dª. **Adriana Fondevilla Soler**, bajo la inmediata dirección y supervisión de D. Miguel Alcaraz Baños y D. Manuel de las Heras González, este Consejo de Departamento, en sesión celebrada en fecha **6/02/2014**, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 18 de marzo de 2014

Departamento de Dermatología, Estomatología, Radiología y

Doctorando: Dª. ADRIANA FONDEVILLA SOLER

**Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1998.*
**Informe de La Comisión Académica del Programa para alumnos del RD 56/2005 y RD 1393/2007.*

UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. MIGUEL ALCARAZ BAÑOS, PROFESOR TITULAR DE UNIVERSIDAD DEL AREA DE RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA DEL DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA, ESTOMATOLOGIA Y RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

AUTORIZA:

La presentación de la Tesis de Doctoral titulada **"TRATAMIENTO Y CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO TRATADOS CON 3D E IRMT EN MURCIA"**, presentada por **Dª. ADRIANA FONDEVILLA SOLER**, se ha realizado bajo mi inmediata dirección y supervisión, en el Departamento de DERMATOLOGIA, ESTOMATOLOGIA Y RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA, y que se presenta para la obtención del grado de Doctor por la **Universidad de Murcia**.

En Murcia, a 18 de febrero de 2014.

Facultad de Enfermería
Área de Radiología y Medicina Física
Campus Universitario de Espinardo. 30100 Murcia
T. 868 88 3601 – www.um.es/webs.um.es/mab

UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. MANUEL DE LAS HERAS GONZALEZ, JEFE DE SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA DEL HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE MADRID Y PROFESOR ASOCIADO DEL AREA DE RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

AUTORIZA:

La presentación de la Tesis de Doctoral titulada **"TRATAMIENTO Y CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO TRATADOS CON 3D E IRMT EN MURCIA"**, presentada por **Dª. ADRIANA FONDEVILLA SOLER**, se ha realizado bajo mi inmediata dirección y supervisión, en el Departamento de DERMATOLOGIA, ESTOMATOLOGIA Y RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA, y que se presenta para la obtención del grado de Doctor por la **Universidad de Murcia**.

En Murcia, a 18 de febrero de 2014.

Facultad de Enfermería
Área de Radiología y Medicina Física
Campus Universitario de Espinardo. 30100 Murcia
T. 868 88 3601 – www.um.es/webs.um.es/mab

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi gratitud al Dr. **Miguel Alcaraz Baños**, Profesor Titular de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Murcia y al profesor **Manuel de las Heras González,** Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital San Carlos de Madrid, al aceptar dirigir esta tesis doctoral y por su constante ayuda, motivación, orientación y apoyo incondicional para llevar esta Tesis Doctoral a buen término.

Además, quiero agradecer al profesor **Alberto Sánchez-Reyes Fernández** Coordinador de Radiofísica del Instituto Madrileño de Oncología su ayuda, apoyo y consejos. Al Dr. **Francisco Piqueras Pérez ,** Jefe de Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Morales Meseguer por enseñarme tanto en las sesiones multidisciplinarias de cabeza y cuello y al Profesor **Manuel Canteras Jordana,** Catedrático de Bioestadística, por su ayuda en el análisis e interpretación de los resultados obtenidos.

Así mismo, deseo destacar el esfuerzo del Servicio en el que trabajo y especialmente:

- A la Dra. **Rebeca Hernández Rodríguez** por su inestimable ayuda en Radiofísica.
- A D. **José Manuel Díaz Cobos** y a **D. Pablo Castañeda Castro** por su ayuda en la recogida de datos de física y su apoyo incondicional.
- A Dña. **Rosa María Gómez,** Dña**. María José Belmonte** y Dña. **Antonia Parra** por su ayuda en la recogida de datos, listados, historias clínicas y que tan de cerca han seguido este trabajo.
- Al Dr. **Pedro Pablo Escolar Pérez** por su aportación en los datos clínicos.
- Y a todos mis compañeros del Servicio que de una u otra manera me han ayudado y apoyado en este proyecto: a mis compañeras de profesión **Maia**, **Pilar** y **Patricia**; a **Víctor**, **Mª Ángeles**, **Inmaculada**, **Antonio**, **Ester**, **Inés**, **Justi**, **Luisa**, **Nora**, **Provi**, **Rosa**, **Sonia** y **Yoli**.

Por último, pero no menos importante, agradezco a mi **familia,** especialmente a mis **padres** y a **mis hijas** su apoyo permanente durante todos estos años.

a ***mis padres*** *y a* ***mis niñas.***

ÍNDICE

	Pág.
I. JUSTIFICACIÓN	1
II. INTRODUCCIÓN	4
III. OBJETIVOS	63
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	66
V. RESULTADOS	94
VI. DISCUSIÓN	144
VII. CONCLUSIONES	161
VIII. RESUMEN	163
IX. BIBLIOGRAFÍA	165
X. ANEXOS	192

I. JUSTIFICACIÓN

I. JUSTIFICACIÓN.

Tres años después de que el **Instituto Madrileño de Oncología** (Grupo IMO) abriera el **Instituto Oncológico del Sureste** (IOSE) en Murcia, durante octubre del 2005, comencé a prestar mis servicios como médico adjunto de Oncología Radioterápica, y dos años después (2007) fui nombrada Coordinadora del Centro, en donde continuo hasta la actualidad.

El primer equipo que se implantó en el **IOSE**, un acelerador lineal ELEKTA PRECISE de 6 y 15 MeV de energía con colimador multiláminas de 1 cm de grosor por lado de campo, permitía administrar tratamientos convencionales "3D", previa realización de TC de planificación. A finales del 2007 se le dota del sistema de planificación con Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) tipo "step and shoot". En 2008, debido a la derivación de pacientes desde el área de Cartagena, se adquiere una segunda máquina, también un acelerador lineal ELEKTA modelo SYNERGY monoenergética de 6 MeV con colimador similar al anterior y capacidad para realizar

tratamientos convencionales **"3D"** e **"IMRT"** (para diferenciar entre haces de electrones y fotones se utiliza la siguiente terminología: MeV para referirnos a electrones y MV para los fotones).

La IMRT permite realizar tratamientos con precisión y alto gradiente de dosis, óptimo para tumores de cabeza y cuello. Ayudados mediante un sistema de inmovilización con máscaras termoplásticas que consigue la reproducción del posicionamiento diario del paciente, asegura la calidad y precisión del tratamiento, permitiendo la protección radiológica de los órganos vecinos. Durante unos meses ambas técnicas las utilizamos para el tratamiento de la patología tumoral en cabeza y cuello, coexistiendo la técnica convencional "3D" y la nueva técnica de "IMRT". Tras un período de adaptación para los colectivos médicos, radiofísicos y personal auxiliar técnico, prácticamente todos los pacientes con afectación ganglionar cervical se planificaron y trataron con técnica IMRT.

Hasta la actualidad hemos trabajado en los diferentes Comités de Tumores de Otorrinolaringología, pero no habíamos estudiado ni analizado los resultados en los pacientes oncológicos tratados mediante las dos técnicas de radioterapia.

En estas condiciones he tenido la posibilidad de realizar un trabajo de investigación analizando todos los pacientes tratados durante este período, en el Centro del que profesionalmente he sido y soy responsable. Esencialmente es un estudio retrospectivo del trabajo que he realizado personalmente durante estos años y pretende analizar de forma paralela los resultados que hemos conseguido, así como valorar la calidad de vida que hemos proporcionado a nuestros pacientes. Todo ello, pondría de manifiesto la labor clínica y asistencial que hemos realizado y permitirá valorar mediante un estudio científico mi propia actividad profesional permitiéndome, además, el grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

II. INTRODUCCIÓN

II. INTRODUCCIÓN.

Desde hace mucho tiempo se conoce la efectividad de la radioterapia (RDT) para el manejo y la erradicación del cáncer. Utilizada de forma exclusiva o complementaria a la cirugía y/o a terapias sistémicas, su efectividad en el control locorregional y en la supervivencia global está ampliamente demostrada en múltiples estudios aleatorizados y metanálisis: mama (Pignol y cols., 2008); ginecología (Mundt y cols., 2001; Yang y cols., 2012); próstata (Zelefsky y cols., 2000, 2002; Pollack y cols., 2002; Zietman y cols., 2005); cabeza y cuello (Wadsley y Bentzen, 2004; Kam y cols., 2007; Nutting y cols., 2011), entre otros. No obstante, este tipo de tratamiento analizado mediante series históricas, ha implicado un riesgo de efectos secundarios agudos y crónicos que potencialmente pueden traducirse en morbi-mortalidad importante y/o reducir la calidad de vida de los pacientes. Por ello, es determinante la constante búsqueda de técnicas y métodos más seguros de irradiación (Darby y cols., 2005; De Arruda y cols., 2006).

Durante la mayor parte del siglo XX, la RDT era por lo general bastante simple, utilizando de uno a cuatro campos de tratamiento que podían ser laterales, antero-posteriores o bien en "caja" con cuatro campos. La simulación, cuando se efectuaba, consistía en el dibujo de los campos de tratamiento en una radiografía convencional o en un simulador (Figuras 1 y 2), utilizando las referencias óseas. La dosimetría se hacía de forma manual, dibujando las curvas de isodosis del equipo sobre el contorno del paciente en un solo plano central bidimensional (2D), con poca consideración de la inhomogeneidad que se podía producir en el resto del volumen (Amdur y cols., 1989; Kam y cols., 2007; Levitt y cols., 2012).

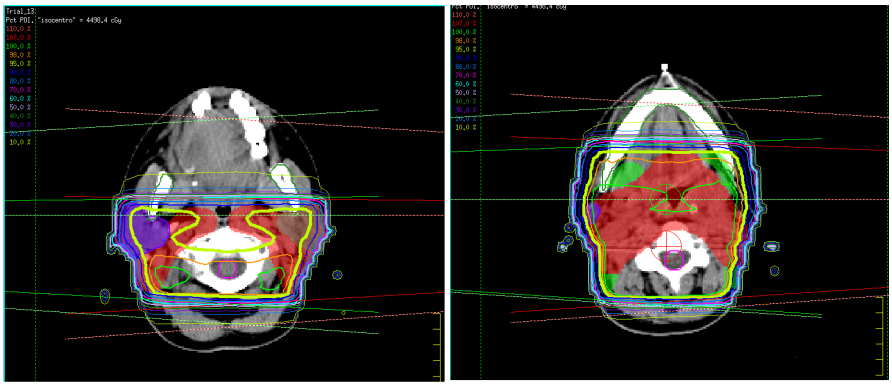


Figura 1. Ejemplo de dos campos laterales en una planificación convencional 3D; 45 Gy a un fraccionamiento de 1,8 Gy/fracción.

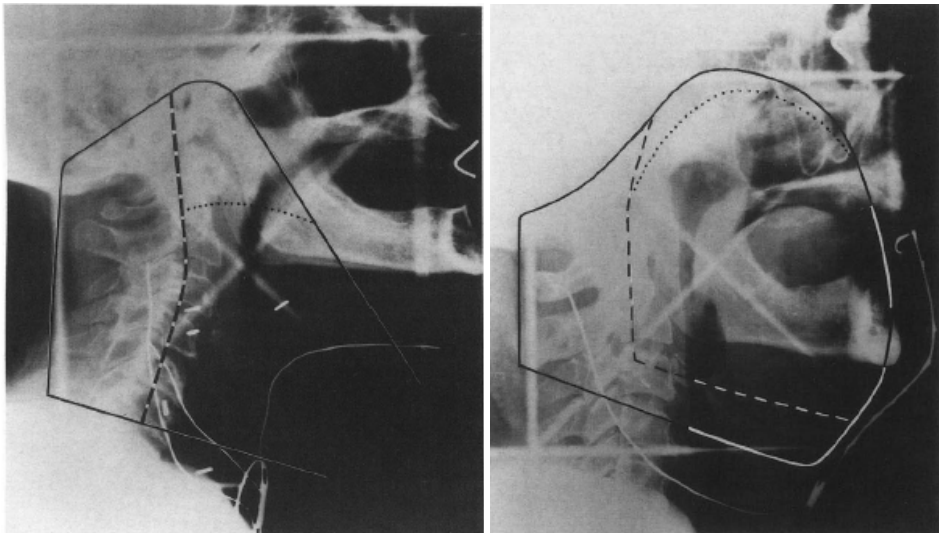


Figura 2. Ejemplos de simulación 2D y delimitación de los campos de tratamiento mediante referencias óseas (Amdur y cols., 1989).

La incorporación de las tecnologías de la información en la medicina a finales del siglo XX, impulsó el desarrollo de nuevas formas de RDT. Han permitido por un lado, una mejor definición espacial de las zonas comprometidas por el tumor que requieren tratamiento mediante las mejoras de técnicas diagnósticas y su utilización en la planificación (TC, RM, PET-TAC) y de los órganos normales que necesitan ser protegidos; y, por otra, la creación de herramientas que hacen posible administrar dosis diferentes a estos tejidos (Burri y Lee, 2009).

Un gran avance ha sido la RDT conformada tridimensional (3D). En ésta, el diseño del plan de tratamiento se efectúa delimitando, en cortes tomográficos, los volúmenes correspondientes a los blancos tumorales y a los órganos vecinos a estos volúmenes; se prescribe la dosis total y dosis por fracción en tumor; y se define el número de campos de tratamiento y características que permitirán excluir los tejidos normales de las zonas de alta dosis, se le conoce como **"planificación directa interactiva"** (IMRT-CWG, 2001).

Por otro lado, la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una forma avanzada de 3D y su aparición fue coetánea con ésta. Ha sido uno de los avances técnicos más importantes de los últimos años para la RDT, representando un cambio radical en la planificación y administración del tratamiento. Al igual que la 3D, la IMRT requiere de una planificación 3D con la delimitación de los volúmenes de interés en cortes de tomografía. Sin embargo, con la IMRT, además de definir el objetivo de dosis total en el volumen tumoral, el Oncólogo Radioterápico establece las restricciones de dosis necesarias para proteger los distintos tejidos normales involucrados. De acuerdo a estas indicaciones, el planificador elabora en base a un algoritmo de cálculo por "ensayo y error", un plan de irradiación que cumpla los perfiles de dosis requeridos. Este proceso de optimización es conocido como **"planificación inversa"** (IMRT-CWG, 2001).

La IMRT presenta varias ventajas dosimétricas sobre la radioterapia convencional 2D y la conformada 3D:

- Permite reducir significativamente las altas dosis de radiación a los tejidos normales, con la potencial reducción del riesgo de complicaciones agudas y crónicas (Kam y cols., 2007; Nutting y cols., 2011).
- Es capaz de producir distribuciones de dosis mucho más homogéneas y conformadas con la anatomía de los volúmenes involucrados (Hong y cols., 1999; Zackrisson y cols., 2000). Estos factores permiten el escalamiento de la dosis en el tejido tumoral y la reducción simultánea de la dosis en órganos normales, con el consiguiente aumento del rango terapéutico (Zelefsky y cols., 2002).
- Finalmente, el plan de tratamiento puede ser diseñado considerando diferentes dosis/fracción para distintos volúmenes, permitiendo lograr diferentes condiciones radiobiológicas para tejidos normales y tumorales que pueden mejorar aún más la respuesta del tumor y la preservación funcional (Studer y cols, 2006; Eisbruch y cols., 2010).

La patología humana en la esfera ORL es muy atractiva para esta técnica, debido a que es un área que, con un buen sistema de inmovilización (máscaras termoplásticas), origina poca movilidad de las estructuras anatómicas y, a su vez, los órganos de riesgo en sí mismos también presentan escasa movilidad. No obstante, dichos órganos son muy radiosensibles: la médula espinal, tronco cerebral, glándulas parótidas, articulaciones temporomandibulares, etc.,… (Contreras y cols., 2004).

Una ventaja del tratamiento con IMRT es la posibilidad de utilizar desde el primer día la dosis más alta (boost) en la diana (target) especificado para esas dosis y a la vez menos dosis en el resto de tejidos irradiados. A esto se denomina **"boost integrado simultáneo"** (BIS) y evita la necesidad de varias fases en el tratamiento e incluso permite la reducción de los días totales de tratamiento. Estas ventajas, en ciertas unidades oncológicas con gran demanda de pacientes, es muy importante y útil. Por otro lado, el beneficio oncológico es mayor con los esquemas de fraccionamientos alterados (Fu y cols., 2000).

Debido al alto gradiente de dosis que se consigue con los campos de intensidad modulada, se logra la reducción de dosis en los órganos de riesgo. En el caso concreto del área ORL ha permitido que desaparezcan los campos de electrones (utilizados para proteger médula) que suponían cordones de infra o supradosificación en el cuello del paciente oncológico tratado (Halpering y cols., 2008).

Se puede considerar que la RDT es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos de carcinoma de cabeza y cuello bien de forma radical exclusiva con o sin Quimioterapia, o bien de forma adyuvante a la cirugía; y en cuanto a técnica, la IMRT sería la técnica de elección, si el Servicio correspondiente dispone de los equipos necesarios para ello (Van Gestel y cols., 2013), por lo que es una técnica que ha ido imponiéndose progresivamente desde el año 1990 (Guadagnolo, 2010).

La valoración de la calidad de vida en el paciente, cada vez está más extendida en la práctica diaria del médico, y concretamente en la consulta del Oncólogo; Nguyen y cols. (2002) describen una mejoría en la calidad de vida de los pacientes si conservan la funcionalidad del órgano al recibir tratamiento de Quimio-Radioterapia radical frente a aquellos pacientes tratados con cirugía y Radioterapia postoperatoria.

Una de las escalas más utilizadas en cabeza y cuello para valorar la calidad de vida (QoL) es la escala PSS (Performance Status Scale) diseñada por List y cols., (1990; 2000) que refleja la habilidad del paciente para comer en público, el entendimiento de su habla y la normalización de su dieta. Hoy día está en la práctica diaria del médico no sólo evaluar los resultados del tratamiento, sino también sus secuelas y repercusiones en la calidad de vida del paciente.

➢ *La Técnica de Radioterapia con Intensidad Modulada (IMRT).*

La **IMRT** (***I**ntensity **M**odulated **R**adiation **T**herapy*) es una modalidad avanzada de RDT conformada 3D que utiliza aceleradores de rayos X controlados por ordenador para administrar dosis de radiación precisas a un tumor maligno o a campos específicos dentro del tumor y se introdujo a finales de los años 1980 (Contreras y cols., 2004). En esta técnica se utilizan varios campos, cada campo puede considerarse la suma de múltiples "microcampos" *('beamlets'),* en donde cada uno tiene una intensidad de radiación diferente, lo que permite administrar distintas intensidades de irradiación dentro de un mismo haz de radiación. Las dosis de radiación se han diseñado para adaptarse a la forma tridimensional del tumor mediante la modulación (o variación en relación a las necesidades) de la intensidad del haz para localizar una dosis más alta en el tumor, al mismo tiempo que se reduce al máximo la exposición a la radiación de los tejidos circundantes normales. El tratamiento se planifica cuidadosamente con la ayuda de imágenes tridimensionales del paciente (obtenidas a partir de TC y/u otra/s prueba/s de imagen) junto con cálculos informatizados de dosis, para determinar la intensidad que mejor se adapte a la forma del tumor. Típicamente, una combinación de varios campos de intensidad modulada provenientes de diferentes direcciones produce una dosis individualizada que aumenta al máximo la dosis en el tumor, pero también protege los tejidos normales adyacentes (Amols y cols., 2003; Hunt y cols., 2001).

Es decir, la IMRT vendría a ser una modalidad avanzada de RDT de alta precisión basada en haces de radiación producidos por aceleradores lineales con una intensidad deliberadamente no uniforme, de modo que cada minihaz que lo compone tenga diferentes valores predeterminados, ajustados a los requerimientos de dosis establecidos idealmente para el tumor y para los tejidos sanos que lo circundan. Estos requerimientos consiguen una alta dosis homogénea en el tejido tumoral que permite, en teoría, destruir todas sus células malignas y una baja dosis en los tejidos vecinos que evitaría la aparición de complicaciones. Con ello se adaptan las altas dosis de radiación al tumor consiguiendo lo que se denomina **"radioterapia de alto índice de**

conformación". Estas dosis elevadas se ajustan y adaptan a la forma del tumor por irregular que éste pueda ser (Amols y cols., 2003).

Debido a que la proporción de dosis suministrada al tejido normal respecto a la dosis suministrada al tumor con IMRT es baja, es posible administrar dosis de irradiación totales más altas y eficaces al tumor con menos efectos secundarios que con las técnicas de RDT convencional, aún a riesgo de aumentar la dosis integral administrada dependiendo de la región tratada (Aoyama y cols., 2006; Hermanto y cols., 2007; Yang y cols., 2009).

La RDT con intensidad modulada, como la 3D-CRT, utiliza múltiples haces de radiación conformada que confluyen sobre el objetivo tumoral desde varios ángulos de entrada. Pero a diferencia de ella, cada campo de tratamiento está formado por la suma de varios segmentos, de modo que se generan diferentes niveles de intensidad de dosis en los distintos puntos de cada campo (Figura 3).

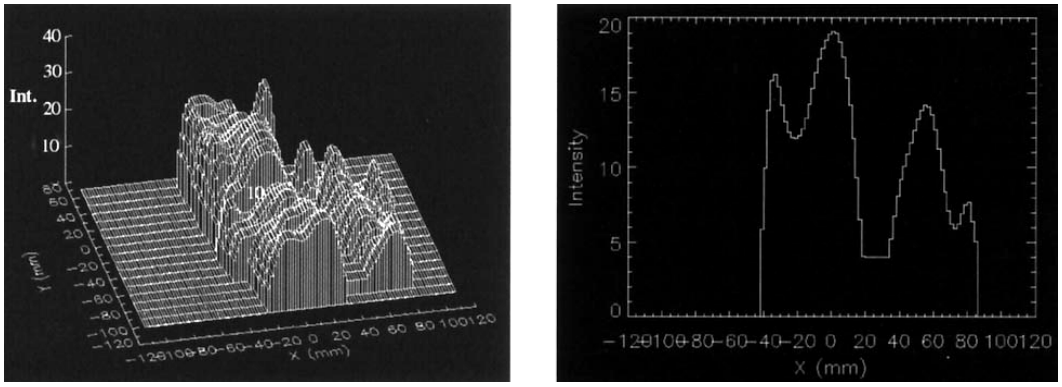


Figura 3. A la izquierda perfil de intensidad de un campo de tratamiento. A la derecha perfil de intensidad de una pareja de láminas cerca del centro del campo (Hunt y cols., 2001).

Este efecto se logra con un colimador multiláminas, dispositivo diseñado para conformar el haz de radiación mediante múltiples láminas motorizadas (Figura 4) (Bortfeld, 2006; Calvo y cols., 2010). La dosis suministrada por la suma de la dosis de cada uno de los campos permite en el paciente un volumen de tratamiento en el que los órganos y tejidos normales queden ubicados en zonas de bajas dosis y el tejido tumoral en las zonas de mayor dosis.

Figura 4. Colimador multiláminas (Bortfeld, 2006).

La planificación de la RDT está en continuo cambio y sujeta en gran parte a los avances en la tecnología, programas de software y hardware permitiendo el desarrollo del tratamiento tridimensional.

En definitiva, la IMRT es una técnica de irradiación con múltiples campos en la que al menos algunos son de intensidad modulada e, intencionadamente, no dan una dosis uniforme sobre el target o diana. La distribución de dosis deseada sobre el tumor es alcanzada tras superposición de campos desde diferentes direcciones. Los adicionales grados son utilizados para alcanzar la dosis conformada y para una mejor protección de los órganos de riesgo (Bortfeld, 2006).

Revisión histórica

Los principales precursores de la tecnología para el desarrollo de la IMRT se basan en dos aspectos claramente establecidos:

1) Los avances en los sistemas de planificación de tratamiento en 3D.

2) Los desarrollos de los sistemas controlados por computadoras para liberar la radiación ionizante.

Respecto a los avances en los sistemas de planificación en 3D, los primeros en desarrollar un sistema de planificación de tratamiento en 3D y distribución de dosis 2D fueron Sterling y cols. (1965; 1973). También son importantes las contribuciones de Van de Gejin (1965; 1970), Cunningham (1972) y Beaudoin (1968) quienes realizaron los primeros estudios clínicos con los modelos de planificación en 3D.

Reinstein y cols., (1978) y McShan y cols., (1979) fueron los primeros en utilizar las planificaciones en 3D con el desarrollo del concepto de *beam´s eye view* (BEV), que proporciona al médico o al radiofísico una visión de la anatomía del paciente desde la perspectiva de la fuente del haz de radiación, mirando el haz divergente desde el punto focal. En 1983, Goitein y Abrams (1983) y Goitein y cols., (1983) integraron los adelantos de la TC para mejorar el BEV y realizan las primeras radiografías con reconstrucción digital. Finalmente, entre 1986 y 1989, varias instituciones universitarias desarrollan y perfeccionan sistemas de planificación en 3D y que son de uso clínico en la actualidad (Fraass y Mc Shan, 1987; Purdy y cols., 1987; Mohan y cols., 1988).

Importantes desarrollos y refinamientos en los sistemas de planificación en 3D han ido incorporándose con el paso del tiempo; así la integración de nuevos conceptos como el histograma dosis volumen (HDV) y los nuevos modelos de efectos biológicos como la probabilidad de control tumoral (TCP) y la probabilidad de complicaciones en tejido normal (NTCP) permiten evaluar los efectos del tratamiento sobre los tejidos, enfermos y sanos (Lyman, 1985). El histograma dosis volumen contiene suficiente

información como para permitir estimaciones aproximadas de las complicaciones en tejidos sanos (Lyman y Wolbarst, 1987). En cuanto a los sistemas de cálculo por ordenador es pionero el estudio de Takahashi (1965) en Japón, con su publicación sobre RDT conformacional y sus descripciones de los primeros conceptos y diferencias entre RDT conformada-3D y la IMRT.

Diferentes autores (Brahme, 1987; Brahme y Argren, 1987; Cormack, 1987 y Cormack A.M. y Cormack R.A. (1987) trabajan de forma independiente desarrollando conceptos básicos relacionados con la distribución de la intensidad de forma no uniforme, lo que generará una mejoría en la distribución de la dosis administrada al paciente.

Por otro lado, Kallman y cols. (1988) y Bortfeld (1990) publican trabajos para mejorar el plan de optimización de la IMRT. Entre 1988 y 2004, los avances en las técnicas de planificación y el suministro de la dosis de radiación con IMRT fueron ampliamente desarrolladas y se encuentran documentadas en la revisión publicada por el grupo cooperativo de trabajo en IMRT (IMRT CWG, 2001; Webb, 2005).

Fundamento teórico-físico

Antecedentes

Durante casi un siglo, la RDT externa podía administrarse sólamente usando haces de radiación que delimitaban campos en forma cuadrada o rectangular, en los que para conformarlos y adaptarlos a la forma del tumor se interponían bloques de protección, normalmente confeccionados con aleación de bajo punto de fusión y filtros en cuñas. Todo ello describe la técnica considerada en la actualidad como RDT clásica.

Con la llegada del colimador multiláminas (MLC) que se integra en el propio acelerador, se han podido diseñar de forma automática campos de formas geométricas más adaptadas a la realidad del tumor; es lo que se ha denominado RDT conformada, aunque de hecho ya venía utilizándose manualmente con los bloques de

protección. La forma más avanzada de RDT conformada es ahora la intensidad modulada en radioterapia (IMRT), mediante la cual no sólo el campo es conformado geométricamente, sino que además la intensidad varía *bixel by bixel* o *beamlet by beamlet* (subunidad a subunidad), dentro de este campo de radiación. Se define como *bixel o beamlet*, el pequeño elemento de intensidad de fotones usado para subdividir un haz de intensidad modulada, con el fin de optimizar la distribución de la intensidad o el cálculo de la dosis. La intensidad de dosis se define como la fluencia de energía, dependiendo del algoritmo de cálculo de dosis usado (IMRT-CWG, 2001).

La IMRT es especialmente útil cuando el volumen blanco y/o órganos de riesgo (OARs) tienen formas complejas y/o regiones cóncavas y/o zonas yuxtapuestas; por ejemplo, en cabeza y cuello donde los tumores pueden estar cercanos a la médula espinal, órbita, nervio óptico y/o glándula parótida.

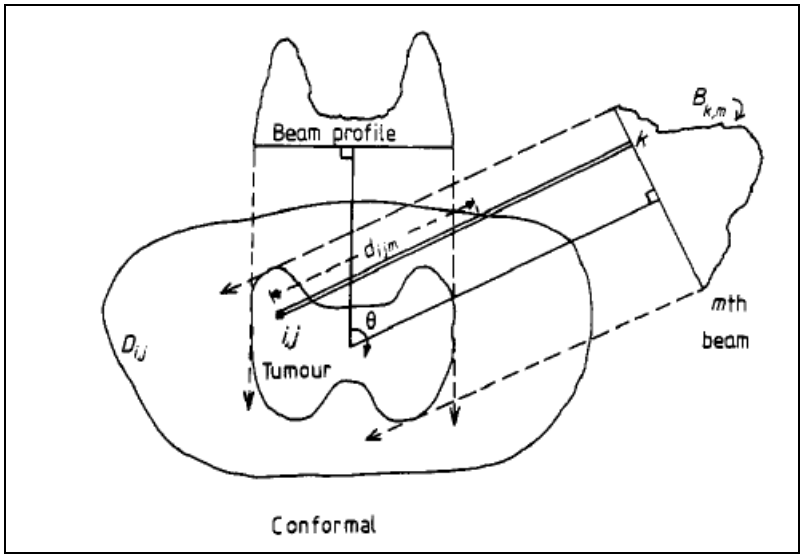


Figura 5. Ejemplo de la "geometría del problema" (Webb, 1989).

La planificación del tratamiento en RDT requiere el cálculo de una serie de parámetros para conseguir administrar una determinada dosis de radiación al paciente (Figura 5); idealmente, pretende que la distribución de la dosis debe diseñarse para ceñirse y conformar perfectamente todo el volumen tumoral, evitando a su vez los tejidos sanos circundantes. Este objetivo puede lograrse realizando una optimización

mediante ordenador simplificando el proceso de planificación y produciendo los mejores planes posibles (Xing y cols., 2000).

El cambio en la planificación y realización de la RDT ha sido posible, en gran parte, por los continuos avances en el hardware y software informático ya que han permitido el desarrollo de planificaciones más sofisticadas de tratamiento en 3D. Además, en el caso de aceleradores lineales, también son controlados por ordenador (system planning). Todo ello ha permitido la práctica de la RDT conformada en tres dimensiones en todos los centros (Purdy, 1996).

El desarrollo de los sistemas de planificación 3D y el refinamiento de la tecnología han desarrollado los nuevos conceptos de los histogramas dosis volumen (DVH) y los modelos del efecto biológico como son el de la probabilidad del control tumoral (TCP) y el de la probabilidad de complicaciones del tejido normal (NTCP); hoy día son partes cruciales del plan de optimización, y resultan críticos en IMRT.

Las hipótesis en las que se basa el uso de la IMRT, son fundamentalmente dos:

1. La IMRT permite administrar una mayor dosis en el volumen a tratar, aumentando el control local de la enfermedad.
2. La IMRT permite disminuir la toxicidad asociada a la RDT (Eisbruch y cols., 1999; Chao y cols., 2000; Hunt y cols., 2001; Hsiung y cols., 2002; Parliament y cols., 2004; Lee y cols., 2006; Kam y cols., 2007; Nutting y cols., 2011; Clavel y cols., 2012).

La planificación de dosis en la RDT e IMRT y la administración del tratamiento en el estado tecnológico actual presentan los siguientes pasos que, de forma esquemática serían (Halperin y cols., 2008; Calvo y cols., 2010):

1) Posicionamiento del paciente y su inmovilización mediante sistemas de inmovilización: estándar o individualizadas para cada paciente.

2) Adquisición de imágenes mediante tomografía computarizada (TC), a veces complementadas con imágenes de resonancia magnética y CT-PET.

3) Definición anatómica de contornos, volumen blanco y órganos de riesgo.

4) Prescripción de las dosis en el volumen blanco y de las dosis de tolerancia en los órganos de riesgo.

5) Diseño de los campos de irradiación.

6) Cálculo y representación de la dosis.

7) Análisis y evaluación de los histogramas dosis-volumen (HDV) en las estructuras específicas (tumor y tejidos vecinos).

8) Revisión del plan de tratamiento y la documentación respectiva.

9) Implementación del plan de tratamiento y su verificación en el acelerador lineal.

La IMRT es una forma avanzada de RDT-3D con dos puntos agregados y cuya finalidad es la de mejorar la distribución de dosis conseguida:

- Optimización iterativa del plan de tratamiento computarizado.
- Uso de haces de radiación de distribución no uniforme (intensidad modulada).

Además, para la administración de la técnica de IMRT se requiere:

- Una unidad de tratamiento tipo RTCC, en donde el acelerador lineal es el equipo más empleado, con un software específico para esta técnica.
- Un sistema de planificación en RDT-3D.

Técnicas de administración de IMRT

Existen varios métodos para administrar la IMRT mediante las unidades de tratamiento descritos en la literatura científica (IMRT-CWG, 2001). Los más desarrollados y los que mayormente están incorporados en los distintos aceleradores lineales, a partir de un colimador multiláminas (MLC) controlado mediante ordenador, son:

• Sliding window o Dynamic MLC (DMLC) (Ling, 1996). En esta técnica, la administración de la intensidad modulada del haz es con las hojas del MLC en mo-

vimiento durante la irradiación. La ventana formada por cada par de láminas opuestas atraviesa el volumen tumoral mientras el haz está irradiando (Figura 6).

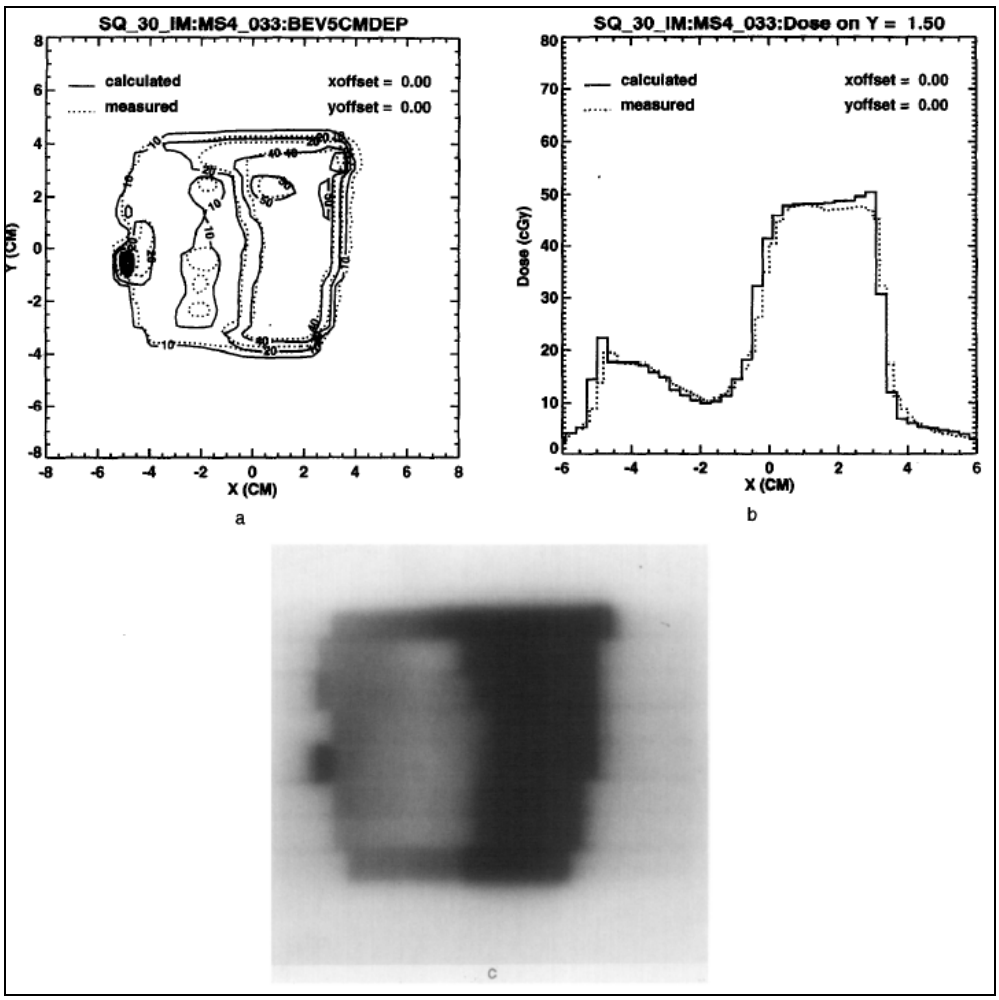
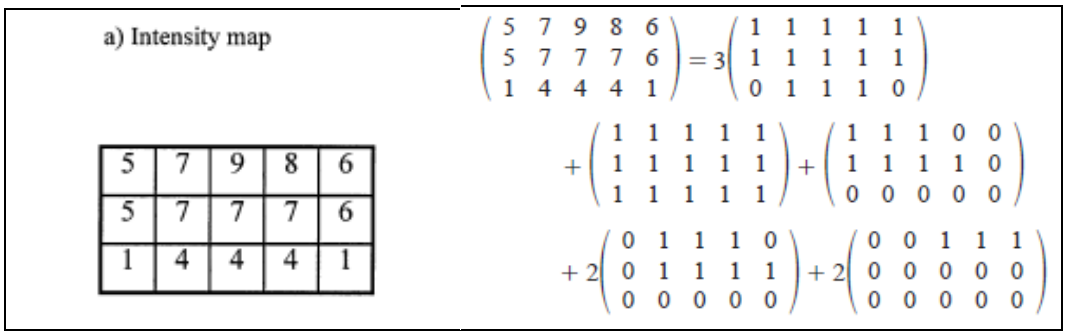


Figura 6. Distribución de dosis para un campo con angulación de 33º, para un tratamiento por cancer de prostate (Ling, 1996).

• Step-and-shoot o Segmental MLC (SMLC) (Bortfeld, 1990; De Neve, 1996; Fraas, 1999; Siochi, 1999). En esta técnica, la administración de la intensidad modulada del haz en una dirección es fija y en los cuales la radiación sólo se administra cuando las hojas del MLC se han detenido en una posición prescrita del segmento (Figura 7).



$$\begin{pmatrix} 5 & 7 & 9 & 8 & 6 \\ 5 & 7 & 7 & 7 & 6 \\ 1 & 4 & 4 & 4 & 1 \end{pmatrix} = 3\begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} + 2\begin{pmatrix} 0 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} + 2\begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Figura 7. Ejemplo de mapa de fluencia y su matrices de cálculo para optimización de IMRT (Siochi, 1999).

En las técnicas DMLC y SMLC, se utiliza el colimador multiláminas (MLC) como el elemento del acelerador lineal que define el tamaño del haz de radiación, ajustando el haz a la forma del tumor. En línea general, un MLC está compuesto de 40 a 160 láminas movibles que se colocan opuestas por pares y se controlan mediante ordenador; la amplitud de cada una de las láminas oscila entre 0,5 a 1,5 cm. El uso de simples compensadores metálicos de distintos grosores era una opción obvia, pero impracticable por el relativo gran número de compensadores que se necesitarían fabricar para cada paciente (Bortfeld, 2006).

- Tomoterapia (Mackie, 1993). En esta técnica la administración de la intensidad modulada se realiza girando unos haces "tipo abanico". Dentro de esta técnica existe la "*serial tomotherapy" que* consiste en la administración de múltiples haces "tipo abanico" con incrementos discretos de la mesa de tratamiento entre cada movimiento axial de un arco de giro del brazo de la máquina; y la "*helical tomotherapy"* en donde se hace uso del movimiento helicoidal propio de la TC, un movimiento continuo y sincronizado del brazo y la mesa.

En la *tomoterapia* se utiliza el sistema comercializado de NOMOS con un colimador MIMIC (*multivane intensity modulating colimator)*, que consiste en un colimador de 20 pares de hojas montado sobre un acelerador lineal convencional de baja energía y administra un corte estrecho de radiación al paciente usando una rotación en arco. El haz es colimado para conseguir una estrecha ranura de 2 x 20 cm de apertura, y *beamlets* de intensidad variada se producen al mover las hojas del MIMIC abriendo y cerrando un pincel de 1 x 1 cm^2 a medida que el brazo gira en torno

al paciente. El tratamiento completo se lleva a cabo mediante una administración seriada con cortes axiales adyacentes.

Optimización del cálculo de la dosis

La IMRT precisa un método que designe óptimos perfiles no uniformes de intensidad en los haces, una tarea para la cual la optimización del proceso de cálculo que realiza el ordenador es indispensable. El método de optimización que usa el ordenador para la IMRT va a referirse como "*inverse planning"* o **"planificación inversa"** a diferencia del sistema denominado "*forward planning"* o **"planificación directa"** que es la utilizada en la planificación convencional 3D (IMRT-CWG, 2001).

El método de planificación inversa fue inicialmente propuesto por Brahne (1988) al describir que "e*l método invierte el orden de la planificación del tratamiento convencional, ya que la distribución de dosis óptimas incidente deriva de la distribución de dosis deseada en el volumen destino"*. Posteriormente se ha mejorado de forma significativa por diferentes autores (Bortfeld, 1994, 1999; Webb, 1989, 1991, 1992).

En la planificación directa se define primero la geometría del haz y posteriormente se calcula la distribución de la dosis 3D. De acuerdo con la distribución de la dosis resultante el físico-médico modifica la geometría inicial de los haces para mejorar la distribución de la dosis en el tumor y reducir la dosis en los órganos vecinos. Este proceso se repite tantas veces como sean necesarias hasta obtener la distribución óptima deseada (IMRT-CWG, 2001; Levitt y cols., 2012).

En el método de planificación inversa, el radiofísico especifica el número y orientación de los distintos haces, así como la dosis para el volumen tumoral y los órganos de riesgo. El algoritmo del ordenador determinará los parámetros de los campos hasta que la distribución de dosis 3D coincida con los objetivos solicitados. Los haces derivados de este método son de intensidad modulada (IMRT-CWG, 2001; Levitt y cols., 2012).

La estrategia consiste en encontrar el mejor plan dentro de los límites físicos más amplios de la IMRT. A continuación se expone un ejemplo de tres posibles curvas en un histograma dosis-volumen para un órgano de riesgo (Figura 8), donde todas cumplen la condición de que el 25 % del volumen no reciba más de 50 Gy. Sin embargo, seleccionaremos la que menos daño haga a todo el órgano. En este ejemplo sería la curva negra sólida, ya que tanto a dosis bajas como a dosis altas se irradia menor volumen.

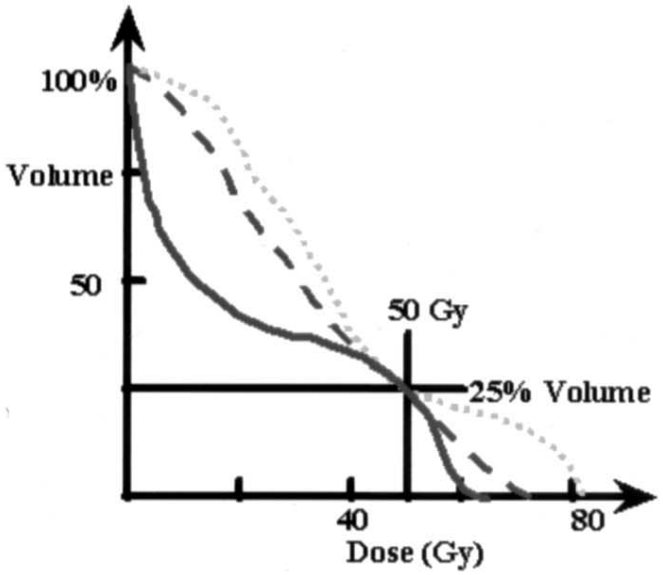


Figura 8. Ejemplo de 3 curvas en un Histograma DOSIS-VOLUMEN, en el que se cumple el requisito de 50Gy ≤ 25% del volumen. La curva de trazo continuo es la curva a elegir (IMRT-CWG, 2001).

Resultados clínicos

La utilización clínica de la IMRT se fundamenta en la mayor precisión de la definición de volúmenes blancos y con ello se consigue preservar mejor los tejidos sanos, permitiendo incrementar la dosis en el tumor y llegando en algunos sitios a la denominada **"escalada de dosis"** que supuestamente incrementaría la curación de algunos cánceres y posibilitaría un segundo tratamiento de rescate en caso de recurrencia (Wadsley y Bentzen, 2004; Burri y Lee, 2009).

Los complejos algoritmos de cálculo permiten planificar el movimiento de los colimadores multiláminas para diseñar mapas de fluencia adaptadas a la anatomía del paciente a su volumen tumoral y se adaptarían al volumen que se pretende proteger.

Los criterios para utilizar la IMRT en distintas localizaciones anatómicas tumorales, se basa en las siguientes características (Halperin y cols., 2008):

1) Mejorar la adaptación al volumen tumoral con formas cóncavas o convexas (típica localización de cabeza y cuello) como se aprecia en la siguiente Figura 9:

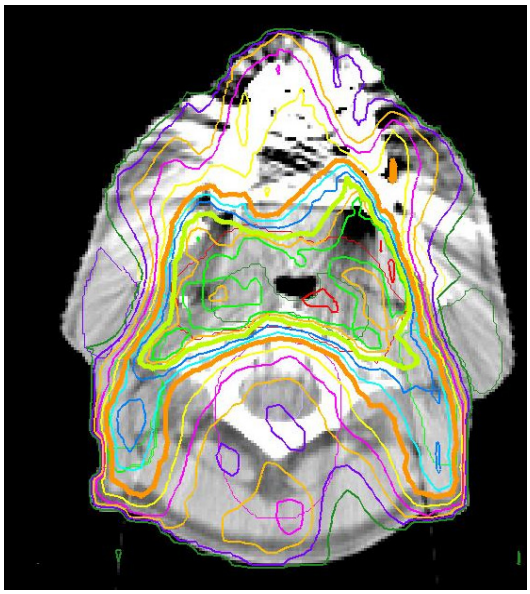


Figura 9. Ejemplo de tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.

2) Adaptarse a restricciones espaciales anatómicas; por ejemplo en tumores del pulmón y mediastino (Figura 10).

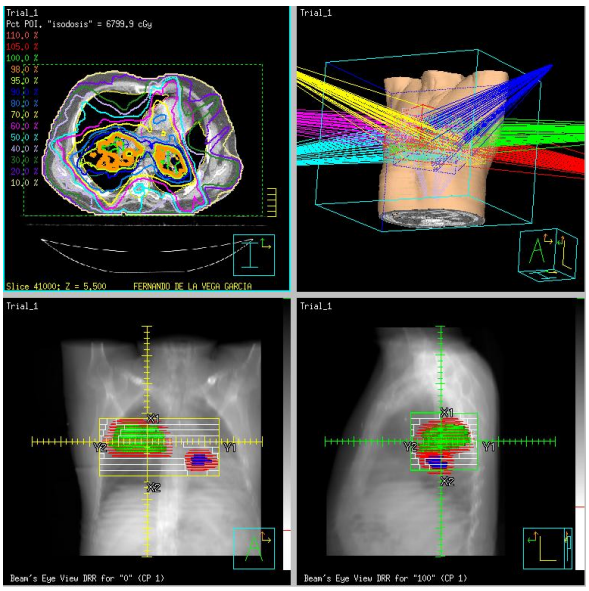


Figura 10. Ejemplo de tratamiento de cáncer localmente avanzado de pulmón con IMRT.

3) Conseguir dosis heterogéneas en el volumen tratado y adaptarlas a distintas prescripciones de dosis; por ejemplo, en el cáncer de próstata (Figura 11).

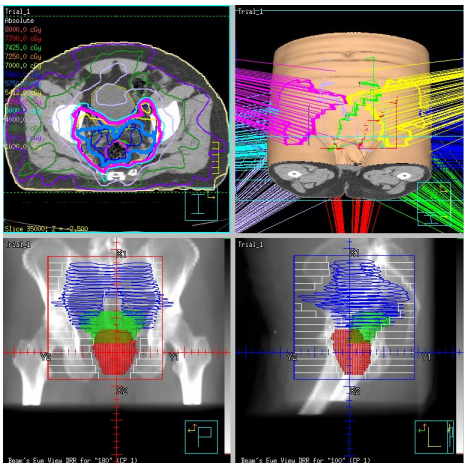


Figura 11. Ejemplo de tratamiento de cáncer de próstata mediante tres volúmenes: pelvis, vesículas seminales y glándula prostática prescritos a distinta dosis por fracción diaria utilizando IMRT.

4) Conseguir dosis homogéneas en indicaciones donde las técnicas convencionales no podrían; por ejemplo, en el cáncer de mama o tumores de la pared torácica (Figura 12).

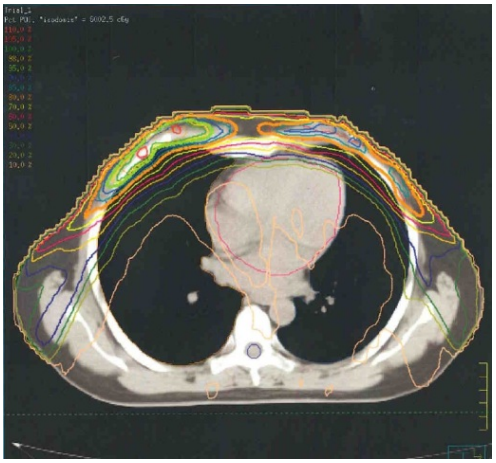


Figura 12. Ejemplo de tratamiento de cáncer de mama bilateral utilizando IMRT.

5) Permite, además, la combinación de varios de las anteriores características.

Respecto a la prescripción y distribución de la dosis deben cumplirse, en una planificación ideal para un tratamiento con IMRT el 95% del volumen cubrirse entre el -5% y +7% de la dosis prescrita (Calvo, 2010; ICRU 62, 1999; ICRU 83, 2010). El Oncólogo Radioterápico aceptará la planificación estudiando la heterogeneidad en la planificación y resultado de la curva histograma dosis-volumen.

➢ *Tratamiento del cáncer de cabeza y cuello: abordaje multidisciplinar.*

La IMRT es una técnica que utiliza una intensidad de irradiación no uniforme en pequeñas subdivisiones del campo de radiación (beamlets o segmentos), de manera que la distribución óptima de estas subdivisiones dentro de cada campo permite un control de fluencia de la radiación generando una mejor adaptación y conformación de la dosis al volumen diana del tumor. El resultado final es la "súper-conformación" en regiones donde se desean altas las dosis, reduciendo posibles toxicidades secundarias y permitiendo la escalada de dosis (IMRT-CWG, 2001).

En Oncología Radioterápica, no siempre la mayor complejidad es lo mejor para el tratamiento del paciente. Debe existir un equilibrio entre la complejidad de la técnica y la planificación y el rendimiento dosimétrico administrado. La introducción de la IMRT ha supuesto cambios en la delimitación de los volúmenes blancos, los órganos de riesgo, el tiempo de planificación y el tiempo de ocupación de las máquinas. También requiere, en comparación a la técnica convencional 3D, controles de calidad antes y después de la realización del tratamiento que garanticen que los algoritmos de cálculo reflejan adecuadamente la dosis absorbida en situaciones reales y, por otro lado, aseguren que lo planificado es lo que se administrará realmente en el acelerador lineal. A pesar de la mayor complejidad y del mayor tiempo de dedicación clínica que exige la IMRT, cada vez más se impone su uso en los Servicios de Oncología Radioterápica modernos (Calvo, 2010).

En la actualidad, más de medio millón de pacientes van a padecer cáncer de cabeza y cuello en el mundo cada año. En España, según distintas fuentes (2013): Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC) muestran cifras que oscilan entre 9000 y 12000 casos anuales, representando el quinto tumor más frecuentes en el hombre. Los factores principales de riesgo son tabaco, alcohol e infección por HPV, aunque este último factor sólo en orofaringe y cavidad oral ha mostrado su importancia, en la selección de los pacientes y en el mejor pronóstico (Ang y cols., 2010). Cerca de un 40% de los pacientes que presentan un cáncer de cabeza y cuello son ya localmente avanzados cuando son diagnosticados (Bourhis y cols., 2006); es decir, estadios III y IV en los que; el 30% harán recidivas locales, el 25% presentarán metástasis a distancia junto con recaídas loco-regionales y alcanzarán una supervivencia global (SG) a 5 años del 40% (Cooper y cols., 2004; Bernier y cols., 2005; Pointreau y cols., 2009). El resto, estadios I y II, la mayoría tendrán buenos resultados tras abordaje quirúrgico +/-RDT y mantendrán la necesidad de estrecho seguimiento por la alta probabilidad de recidivas o segundos tumores que presentarán.

En los tumores el manejo siempre debe de ser multidisciplinar, pero sobre todo en los estadios localmente avanzados ara intentar conseguir los mejores resultados en control local y en la supervivencia global; pero también debemos evaluar los posibles efectos secundarios, a veces invalidantes, si se convierten en crónicos y que suelen disminuir la calidad de vida de los pacientes (Lee y cols., 2006). Por ello, los tratamientos de esta patología han ido cambiando y evolucionando con el paso del tiempo. A grandes rasgos, la RDT es la base del tratamiento en los tumores de naso, oro, hipofaringe y laringe (Robert y cols., 2008); pero este tipo de modalidad terapéutica ha ido avanzando en estas últimas décadas a nivel tecnológico con el aumento del uso de RDT externa tipo IMRT. Igualmente, la cirugía ha extendido sus posibilidades para ser cada vez más conservadora y menos mutilante; y, por otro lado, posibilitar una cirugía de rescate tras un posible fracaso de la RDT. La terapia sistémica: Quimioterapia (QT) y terapias biológicas suponen un tratamiento esencial en los casos avanzados ya sea de forma concurrente con RDT o neoadyuvante a cirugía o RDT con la intención de ser radical y a la vez conservar el órgano. El desarrollo de nuevas

moléculas dirigidas contra dianas moleculares (p.e., Cetuximab) ha supuesto otra posibilidad de tratamiento en pacientes en los que no es posible, o es muy arriesgado, administrar QT (Bonner y cols., 2006; 2010) con esquemas basados en platino ampliando su indicación en combinación con 5-Fluorouracilo y platino en pacientes con recurrencia locorregional o metástasis a distancia (Cohen y cols., 2013).

El objetivo de la Oncología en el cáncer de la esfera ORL es aumentar el control local y la supervivencia global, alterando los esquemas de RDT (Bourhis y cols., 2002) y mejorando la tecnología (Wadsley y Bentzen, 2004); con nuevos esquemas de Quimioterapia y su utilización temporal (neo versus concomitante versus adyuvante) (Pignon y cols., 2000) o combinando estas estrategias terapéuticas con la cirugía en un intento de preservación deseable del órgano (cuerdas vocales, faringe) (VALCSG, 1991; Forastiere y cols., 2003; 2013; Lefebvre y cols., 2004; Calais y cols., 2006; Posner y cols., 2007; Vermorker y cols., 2007; Pointreau y cols., 2009).

➢ Quimio-Radioterapia radical: preservación de órgano.

La mayoría de los pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello (60%) son estadios III y IV que requerirán tratamiento de cirugía y/o QT-RDT. El mayor avance en el tratamiento de este tipo de pacientes ha sido conservar el órgano y sobre todo la función a pesar de lo avanzado de la enfermedad sin influir negativamente en la supervivencia global o en el control local de la enfermedad. El tratamiento de Radio-Quimioterapia radical consiste en el tratamiento del tumor sin tratamiento quirúrgico de entrada, dejando la cirugía para los casos de persistencia tumoral o como rescate quirúrgico ante el fracaso del tratamiento (VALCSG, 1991; Lefebvre y cols., 2004; Forastiere y cols., 2003; 2013). En la tabla 2 se muestran los estudios más destacados que vamos a comentar.

Dos estudios randomizados compararon la Quimioterapia de inducción y ante una respuesta positiva se considera la alternativa de evitar la laringuectomía mediante tratamiento de Radioterapia +/- Quimioterapia. Los resultados descritos de preservación laríngea fueron del 40-64% (VALCSG, 1991; Lefebrve y cols., 1996). Un

tercer estudio, ha sugerido también la superioridad de la Quimio-Radioterapia (QT-RDT) concomitante para la preservación laríngea y control locorregional de la enfermedad (Forastiere y cols., 2003).

En el año 2000 se publicó un meta-análisis de revisión que recoge a su vez otros 3 meta-análisis del Grupo "Meta-Analysis of Chemotherapy of Head and Neck Cancer" (MACH-HC) en donde se describe un beneficio absoluto del 8% comparando QT-RDT frente a RDT sola (Pignon y cols., 2000). Recoge 63 estudios con 12.000 pacientes tratados durante los años 1965-1993, aunque no incluye carcinomas de nasofaringe. Son pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello no metastásico pretendiendo estudiar el grado de preservación laríngea y la supervivencia libre de enfermedad. Analizan los tres posibles esquemas de tratamiento que se han ido realizando durante estos años:

1) Tratamiento locorregional *versus* tratamiento locorregional+QT.

2) QT neoadyuvante+RDT *versus* QT-RDT concomitante o alternante.

3) Preservación de laringe: QT neoadyuvante seguida de cirugía radical + RDT *versus* QT neoadyuvante + RDT en respondedores o cirugía en no respondedores.

En cuanto a la utilización de QT se agruparon en: a) platino (CDDP o carbo) + 5FU, b) otras combinaciones de platino, c) multiagentes sin platino y d) una droga basada o no en platino.

Los autores describen un beneficio significativo con un 10 % de reducción de muerte por efecto de la QT, que en beneficio absoluto se traduce en un 4 % a 2 y 5 años de seguimiento. Respecto a la supervivencia global describen que con la edad del paciente disminuye. Los estudios con QT adyuvante no mejoraron la supervivencia global y en estudios de neoadyuvancia tampoco observaron beneficio alguno. Sin embargo, analizándolo a través de las drogas utilizadas, describen un efecto positivo en el esquema CDDP-5FU.

En el análisis meta-análisis del "timing" (son 6 estudios randomizados los que se analizan), con un total de 861 pacientes, seguimiento de 7 años y comparando el esquema de la neoadyuvancia +/-QT adyuvante + RDT *versus* QT-RDT concomitante o alternante, no encuentran diferencias significativas. Se describe un efecto negativo en el brazo de QT en cuanto a mortalidad, pero debido a su heterogeneidad se considera producido por diferencias en el estado ganglionar y la localización del tumor primario.

En cuanto a la preservación laríngea, en el meta-análisis se describen tres estudios randomizados: estudio de "los Veteranos" (VALCSG, 1991), GETTEC-tx (Richard y cols, 1998) y EORTC 24891 (Lefebvre y cols., 1996) con un total de 602 pacientes. Los pacientes fueron randomizados para recibir tratamiento con QT (Cisplatino-5FU) y RDT *versus* cirugía radical seguido de RDT adyuvante. Se observó menos eventos a distancia en el brazo de QT; siendo la muerte por recurrencia de primario o secundario igual en ambos brazos, aunque se observó más muertes con QT en laringe que en hipofaringe sugiriendo que la QT consigue menor efecto en la primera localización.

En definitiva, mientras que en el primer meta-análisis existe un beneficio pequeño pero significativo en supervivencia global con QT, en el segundo no hay beneficio en los esquemas de neo o adyuvancia, aunque sí en concomitancia. En el tercer meta-análisis se describe un impacto negativo en la preservación laríngea, tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de enfermedad, aunque sólo en laringe que no se aplica a otras localizaciones. Esta última situación se observa mejor en el estudio de "los Veteranos" debido a la necesidad de rescates quirúrgicos por recidivas locorregionales (VALCSG, 1991).

Este estudio randomizado multiinstitucional publicado en 1991 (VALCSG), se incluyen 332 pacientes con estadios III y IV de laringe. De ellos, 166 pacientes (grupo de QT) reciben CDDP+5FUx2 ciclos; si hacían respuesta parcial (RP) o completa (RC) recibían el 3º ciclo de QT junto con 66-76 Gy de RDT; si no se obtenía respuesta o progresaba la enfermedad, se derivaban a cirugía. Por otro lado, otros 166 pacientes fueron tratados mediante laringuectomía total o parcial horizontal en casos

seleccionados de cáncer de supraglotis seguido de RDT postoperatoria. Los resultados obtenidos muestran unas curvas de supervivencia global y una supervivencia libre de enfermedad similares; aunque es algo mejor en el grupo quirúrgico, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas (Figuras 13 y 14).

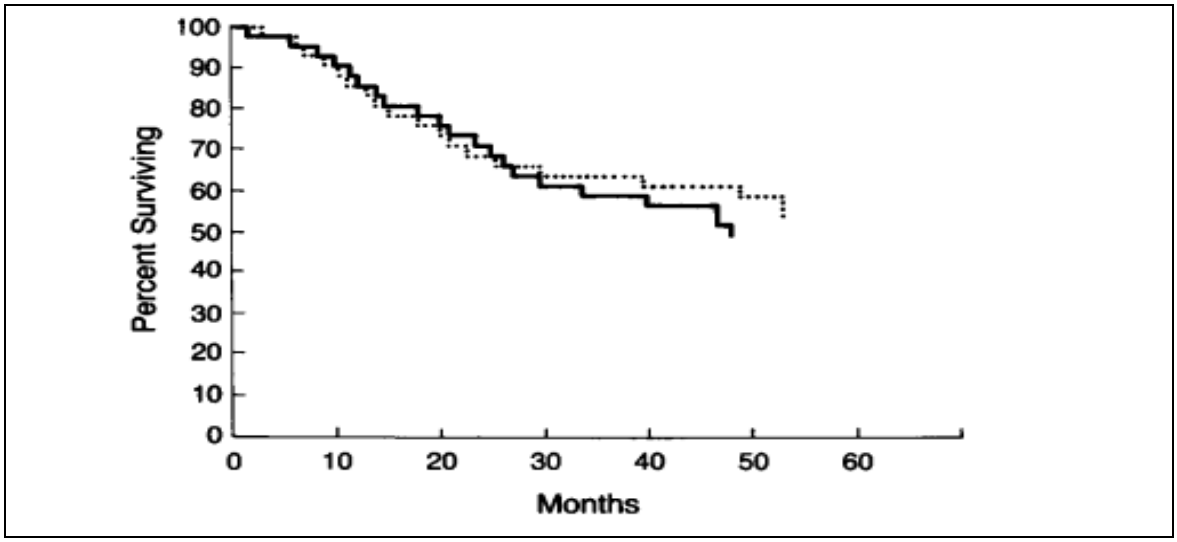


Figura 13. Supervivencia global entre las series quirúrgicas y no quierúrgicas (VALCSG, 1991).

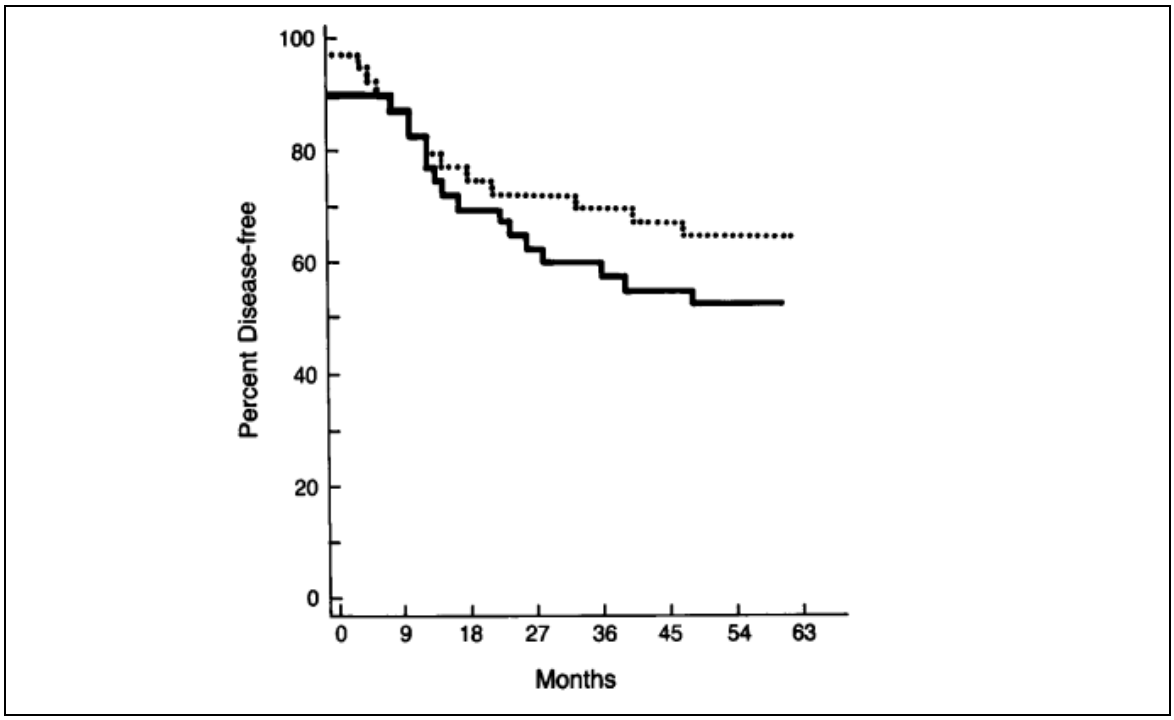


Figura 14. Supervivencia libre de enfermedad en ambos grupos (VALCSG, 1991).

Sin embargo, parece que existe un mayor número de fracasos en el grupo de la QT y por ello la mayor necesidad de rescates quirúrgicos. Se vio que estos rescates estaban relacionados con la afectación glótica más que supraglótica (43 % *versus* 31 % respectivamente); más relacionados si existía cuerdas vocales fijas que móviles (41 % *versus* 29 % respectivamente); y, más relacionados si existía afectación del cartílago tiroides que si no lo estaba (41 % *versus* 35 % respectivamente), aunque sin apreciar diferencias estadísticamente significativas. Al final, en el grupo de QT de inducción se consigue la preservación laríngea en el 66 % de los pacientes, de 101 pacientes vivos el 39 % conservaron la laringe.

Posteriormente se publicó un *"up date"* del grupo MACH-NC (Pignon y cols., 2007; 2009) con 24 estudios randomizados realizados entre los años 1994-2000, en donde confirman el beneficio de la QT concomitante tanto en RDT-QT postoperatoria como de forma radical. Se subraya una mayor supervivencia global si la QT se administra de forma concomitante frente a la neoadyuvante (aunque no se había añadido el Taxano, y comienza a hablarse del efecto de la tercera droga "triplete"). El beneficio absoluto con el uso de QT concomitante es del 8 % (hazard ratio del 0,81) a 5 años, y su efecto es muy pronunciado en el fallo locorregional. Cuando la simultaneidad es con Cisplatino (CCDP) este beneficio puede llegar al 11%. No describen diferencias entre los diferentes esquemas de poli-QT; sin embargo, en caso de utilizar mono-QT, aconsejan que sea con Cisplatino. Para QT de inducción, el beneficio absoluto resultó del 2,4 % a 5 años y con un efecto más pronunciado en el desarrollo de metástasis a distancia. Una de las características del meta-análisis, pocas veces destacada, es que el beneficio de la quimioterapia en su forma concomitante desaparece para personas mayores de 70 años, lo que no siempre se aplica en la práctica clínica. En nasofaringe, la QT añadida a RDT aumenta el beneficio en concomitancia de forma clara, pero observan que los resultados de la QT también empeoran con el aumento de edad, concretamente en los pacientes mayores de 71 años.

En el año 2011 aparece una nueva actualización del estudio donde analizan diez artículos más con 16.192 pacientes y describen mayor beneficio utilizando QT

concomitante en unas localizaciones con respecto a otras siendo las más beneficiadas orofaringe y laringe (Blanchard y cols., 2011).

Otro estudio importante fue el RTOG 91-11 (Forastiere y cols., 2003), en donde se estudian 515 pacientes en estadio III y IV de laringe (glotis y supraglotis). Randomiza QT de inducción (I) PF (Cisplatino + 5FU) seguido de RDT en 173 pacientes; QT-RDT concomitante con CDDP (Cisplatino) en 171 pacientes; y por último sólo RDT a 171 pacientes. Se realizó cirugía si la reducción tumoral era menor del 50 %, respuesta parcial (RP) o existía progresión (PGR). Los resultados más significativos descritos fueron los siguientes:

- A 5 años, la supervivencia libre de laringuectomía (SLL) es mejor en los brazos de QT que en el de RDT sola, por lo que se describe:
  - I+RDT (44,6 %) o QT-RDT (46,6 %) *versus* RDT (33,9 %) ($p<0,01$)
  - No hay diferencias en SLL entre I+RDT *versus* QT-RDT.
- Preservación laríngea (PL) es significativamente mejor con QT-RDT (83,6 %) *versus* I+RDT (70,5 %) o RDT (65,7 %) ($p < 0,001$).
- Control locorregional (CLR) resultó significativamente mejor el tratamiento combinado con QT-RDT (68.8%) *versus* I+RDT (54,9 %) ($p < 0.001$) *versus* RDT (51 %) ($p < 0.001$).
- Metástasis a distancia, sin diferencias significativas, pero comportaba mayor tendencia si el tratamiento era único con RDT (QT-RDT 13,2 %, I+RDT 14,3 %, RDT 22,3 %).
- La supervivencia libre de enfermedad (SLE) es mejor con tratamientos combinados con esquemas de QT:
  - I+RDT (38,6 %) o QT-RDT (39 %) *versus* RDT (27,3 %) ($p < 0,01$).
- La supervivencia global fue similar para los 3 grupos a 5 años de seguimiento: I+RDT (59,2 %); QT-RDT (54,6 %); RDT (53,5 %).

Posteriormente, en el año 2013 se publica una actualización del estudio RTOG-91-11 (Forastiere y cols., 2013) completando un total de 10 años de seguimiento. El objetivo consistió en determinar las diferencias entre los tres grupos respecto a la

supervivencia libre de laringuectomía. Los resultados son similares para los grupos de concomitancia e inducción, pero ambos son mejores que los del grupo de la RDT única. El control locorregional y la preservación laríngea resultó mejor con esquema de concomitancia que el grupo de inducción y RDT exclusiva. No queda justificado el aumento de éxitus no relacionados con causas oncológicas y que, por ello, se pueda obtener que la supervivencia global sea igual en los tres grupos analizados En la siguiente tabla (Tabla 1) se recogen los resultados más significativos del estudio RTOG 91-11 a 5 y 10 años de seguimiento.

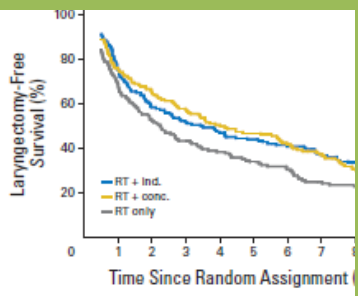
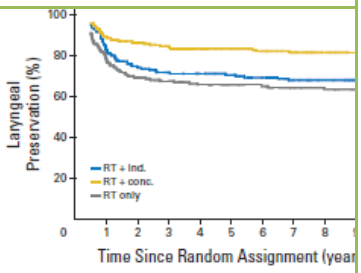
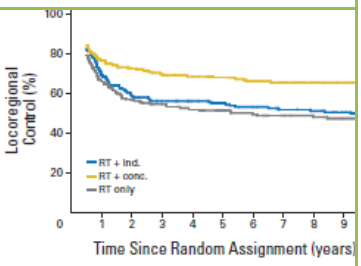
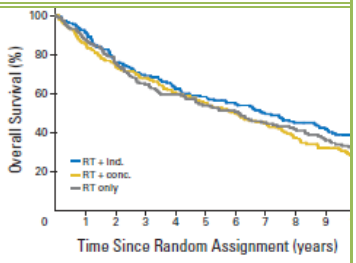
Estudio	A 5 años	A 10 años	Figuras
Supervivencia libre de laringuectomía	RDT-QT>RDT RDT+I>RDT	RDT-QT>RDT RDT+I>RDT	
Preservación laríngea	QT-RDT>RDT QT-RDT>RDT+I	QT-RDT>RDT QT-RDT>RDT+I	
Control local/locorregional	QT-RDT>RDT+I QT-RDT>RDT	QT-RDT>RDT+I QT-RDT>RDT	
Control a distancia	No diferencias	No diferencias	
Supervivencia libre de enfermedad	RDT+I>RDT QT-RDT>RDT	QT-RDT>RDT	
Supervivencia global	**No diferencias** **RDT+I: 58%** **QT-RDT: 55%** **RDT: 54%**	**No diferencias** **RDT+I: 39%** **QT-RDT: 28%** **RDT: 32%**	

Tabla 1. Resultados del estudio RTOG 91-11 a 5 y 10 años (Forastiere y cols., 2003; 2013).

Sin embargo algunos autores (Dziegielewski y cols., 2012) describen que el tratamiento de laringuectomía total seguido de QT-RDT o RDT consigue una supervivencia significativamente superior en el grupo quirúrgico frente a los resultados obtenidos con QT-RDT radical o RDT sola en cáncer de laringe T3 y T4a.

Estudios	Autor	Revista/ Año	Objetivo	Resultados
Veteranos	Wolf	NEJM 1991 Laringe	166QTIPF→RDT *Versus* 166CIR→RDT	SG en ambos grupos igual. SLE mejor en cirugía, pero p>0.5 39 % de los supervivientes conservan laringe
Metaanálisis	Pignon	Lancet 2000 Meta-análisis	>10.000 pacientes	Beneficio de QT en SG a 2 y 5 años del 5 %. Beneficio del 8 % en SG si esquema de QT concomitante QT-I mejor en hipofaringe que en laringe
EORTC 24891	Lefebvre	NCI1996/JCO2004 (actualización) hipofaringe	194→Cir+RDTPO VS 202→QTiPFx2/3 (Si RC RDT, si RP o PGR cirugía)	SG a 5 y 10 años similar 30 % de los supervivientes mantienen laringe
RTOG 91-11	Forastiere	NEJM2003/JCO 2013 (actualización) Laringe estadio III-IV resecables	172 QTP-RDT VS 173 QTiPF→RDT VS173→RDT	Mejor QT-RDT para preservación laríngea (83 %) y CLR

Tabla 2. Detalle de los estudios descritos en relación con la conservación de órgano.

➢ Quimioterapia de inducción.

La Quimioterapia de inducción se ha utilizado durante varias décadas asociándose a la disminución del tamaño tumoral y a la disminución en la frecuencia de aparición de metástasis a distancia. A dos años de seguimiento, el 20% de los pacientes con enfermedad avanzada tratados con QT-RDT presentaron metástasis a distancia y se clasificaron por ello como enfermedad incurable (Robert y cols., 2008).

El efecto de la QT de inducción en la mejoría de la supervivencia global es difícil de demostrar ya que la interpretación de los diferentes estudios resulta muy difícil por su heterogeneidad. En el meta-análisis de Pignon y cols. (2000), se observó que la QT de inducción presentó un beneficio del 2 % en supervivencia con Cisplatino-5-Fluorouracilo (PF). Este régimen se ha utilizado como protocolo habitual en esquemas de inducción.

En el año 2005 se publica un estudio fase III de QT de inducción (Hitt y cols., 2005) comparando dos brazos de QT: un brazo con dos drogas y otro con tres drogas. Los pacientes estaban diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe. En un brazo se administra cisplatino 100 mg/m^2 el día 1, y 5 fluorouracilo 1000 mg/m^2 (PF) en infusión continua los días del 1 al 5. En el otro brazo se administra paclitaxel 175 mg/m^2 día 1, cisplatino 100 mg/m^2 día 2 y 5-fluorouracilo 500 mg/m^2 los días del 2 al 6 en infusión continua (TPF). Ambos se administran cada 21 días y durante tres ciclos. La Cirugía se recomendaba en aquellos casos con respuestas menores al 80%, enfermedad estable o progresión de la enfermedad tanto a nivel primario como linfático.

Los resultados que han descrito estos autores muestran:

- Respuesta completa y respuesta global tanto del primario como ganglionar en enfermedad resecable mayor con TPF que con PF, apreciándose diferencias estadísticamente significativas (Tablas 3 y 4).

- Mayores tasas de respuesta completa con tres drogas que con dos, tanto en el tumor primario como a nivel ganglionar.

Enfermedad resecable			
	TP	**TPF**	
Respuesta completa	15%	35%	P<0.01
Respuesta global	71%	87%	p<0.05

Tabla 3. Respuesta a la Quimioterapia de inducción (Hitt y cols., 2005).

Respuesta completa (CR)			
	TP	**TPF**	
Primario	33%	49%	P<0.001
Ganglionar	14%	26%	P<0.05

Tabla 4. Respuesta a la Quimioterapia de inducción tanto del primario como a nivel ganglionar (Hitt y cols., 2005).

Estos autores proponen como factores pronósticos de buena respuesta: el estadio TNM, la respuesta inicial y la administración de tres drogas frente a sólo dos (Tabla 5).

Factor	OR	95% CI	*P*
Treatment: PCF *v* CF	2.47	1.61 to 3.79	< .001
Stage: III *v* IV	2.24	1.22 to 4.01	.009
ECOG PS: 0 *v* 1	1.54	0.93 to 2.56	.096

Abbreviations: OR, odds ratio; PCF, paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

Tabla 5. Análisis multivariante para la respuesta, factores pronósticos de respuesta Tumoral (Hitt y cols., 2005).

Sin embargo, la supervivencia global es similar en pacientes con enfermedad resecable, mientras que en los casos con enfermedad irresecable existe una disminución de eventos en un 11 % en el brazo que recibe tres drogas frente a los que reciben sólo dos drogas (Figura 15).

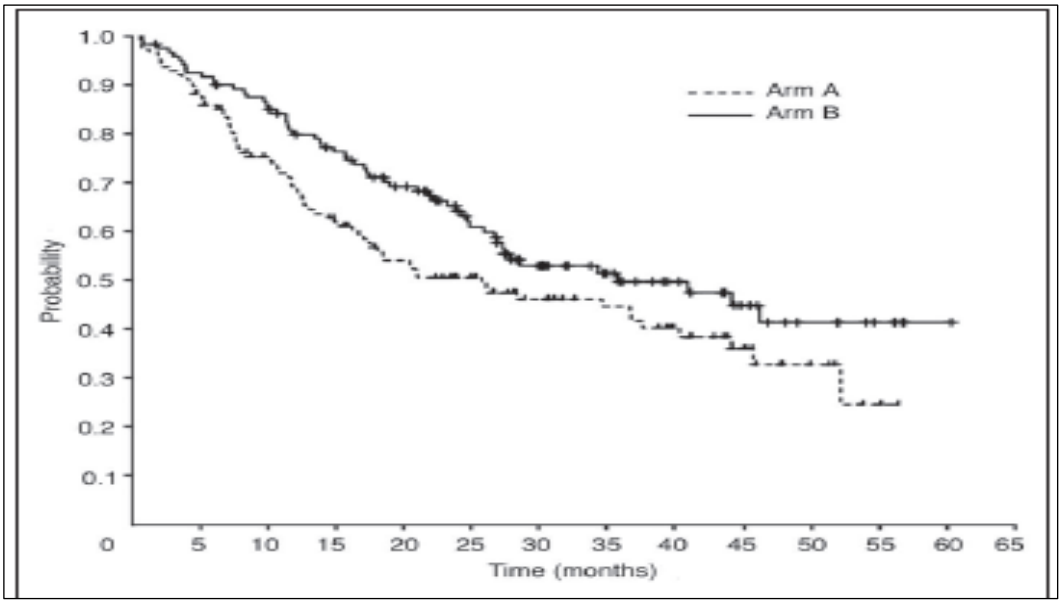


Figura 15. Supervivencia global en enfermedad irresecable. Brazo A (TP), Brazo B (TPF) mejor SG en el Brazo B (Hitt y cols., 2005).

La mucositis GII-IV es más frecuente en el brazo de dos drogas (PF) que podría explicarse por la doble dosis del fármaco 5-fluorouracilo; mientras que la presencia de alopecia es mayor en el brazo de tres drogas. La preservación de órgano en pacientes con enfermedad resecable es excelente en este estudio siendo mayor en el brazo TPF.

Calais y cols., (2006) describen, en su estudio de fase III el beneficio al añadir taxano al esquema de QT 5-fluorouracilo más cisplatino, en la preservación laríngea de pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe localmente avanzado. Su estudio presenta 220 pacientes randomizados en dos esquemas de tratamiento de Quimioterapia de inducción:

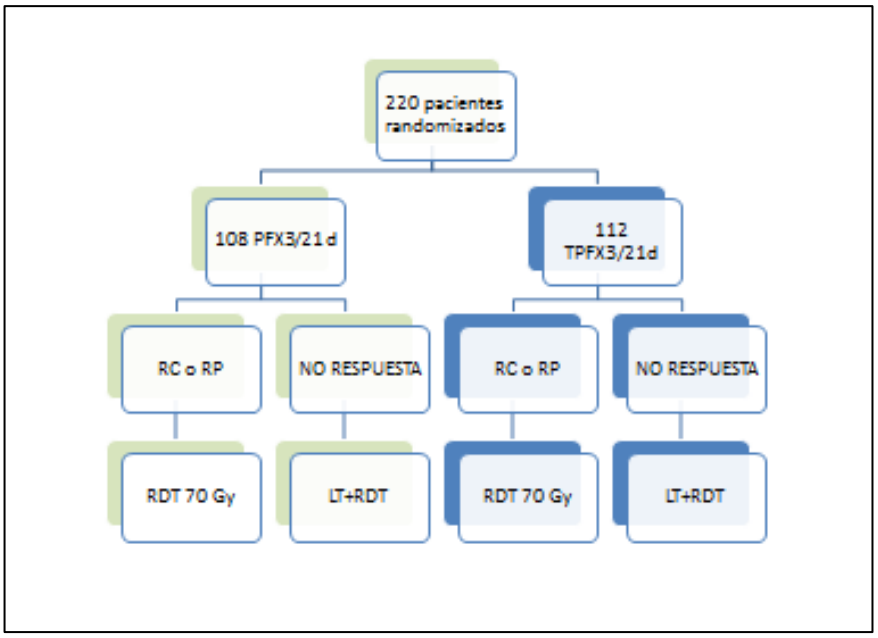


Figura 16. Esquema de tratamiento (Calais y cols., 2006)

En este estudio 108 pacientes reciben esquema PF (cisplatino 100 mg/m^2 día 1 y fluorouracilo 1000 mg/m^2 los días del 1 al 5 en infusión continua); mientras que 112 pacientes reciben esquema TPF (taxano 75 mg/m^2 día 1; cisplatino 75 mg/m^2 día 1 y 5-fluorouracilo 750 mg/m^2 días del 1 al 5 en infusión continua). En caso de respuesta completa o parcial se trataron con RDT radical a dosis de 70 Gy; en caso de no existir respuesta se derivaba el paciente para laringuectomía total y RDT posterior.

Sus resultados concluyen una preservación laríngea a 3 años con TPF en el 73 % de los pacientes; mientras que sólo alcanza el 63 % en los tratados con PF (Calais y cols., 2006).

En otro estudio, Pointreau y cols. (2009) randomizan 213 pacientes diagnosticados de carcinoma de hipofaringe o laringe localmente avanzado y resecables: 110 pacientes reciben TPF y 103 pacientes TP. Si responden al tratamiento de QT de inducción se someten a tratamiento de RDT con o sin QT; si no responden al tratamiento neoadyuvante, los pacientes se someten a laringuectomía total seguido de RDT adyuvante con o sin QT (Figura 17).

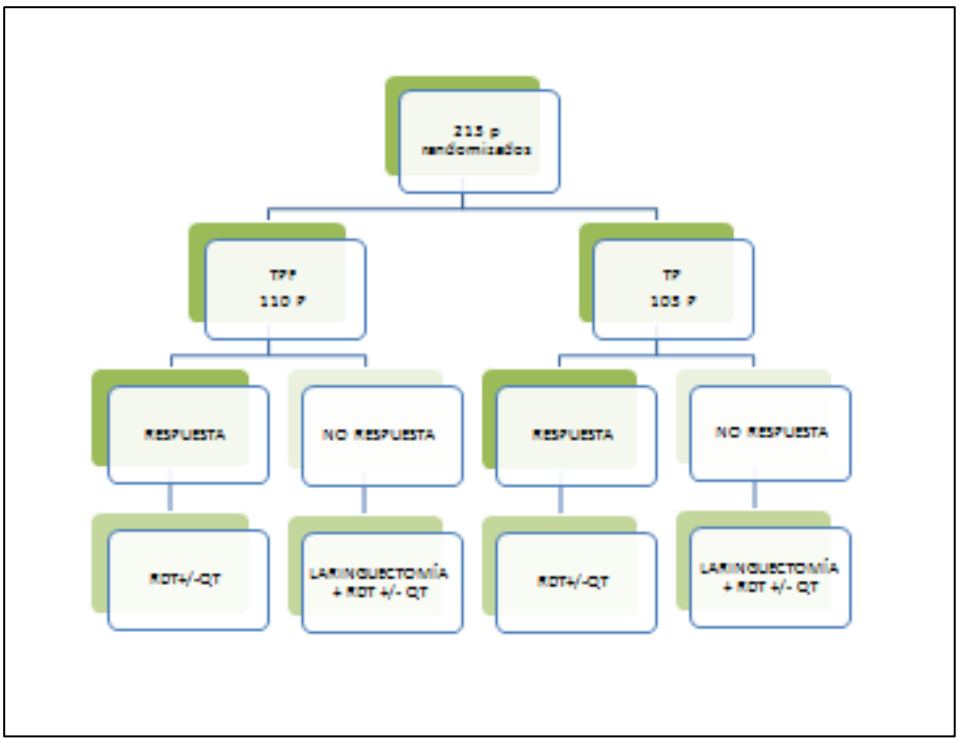


Figura 17. Esquema de tratamiento (Pointreau y cols., 2009).

Los resultados obtenidos a los 36 meses de seguimiento se muestran en la siguiente tabla (Tabla 6):

	TPF	TP
Respuesta global	80%	59,2% (p<0,005)
- Respuesta completa	41,8%	30,1%
- Respuesta parcial	38,2%	29,1%
Preservación laríngea	70,3%	57,5% (p<0,05)
Metástasis a distancia	12 pacientes	16 pacientes (p=ns)
Supervivencia global	60%	60%
Periodo libre de enfermedad	58%	44% (p=ns)
Fallo local	18,6%	23,7% (p=ns)
Fallo regional	14,7%	20,2% (p=ns)

Tabla 6. Resultados del estudio de 213 pacientes de cáncer avanzado (Pointreau y cols., 2009).

Otro estudio de QT de inducción, el TAX 323 (Vermorker y cols., 2007), randomiza 358 pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable para recibir dos drogas (Platino-5FU, PF), o tres drogas (Docetaxel-Platino-5FU, TPF) cada 3 semanas y por cuatro ciclos. Posteriormente recibirían RDT radical con fraccionamiento convencional, acelerado o hiperfraccionado. También aquí los autores concluyen que la supervivencia global fue mayor en el brazo de las tres drogas 18,6 *versus* 14,2 meses (Figura 18).

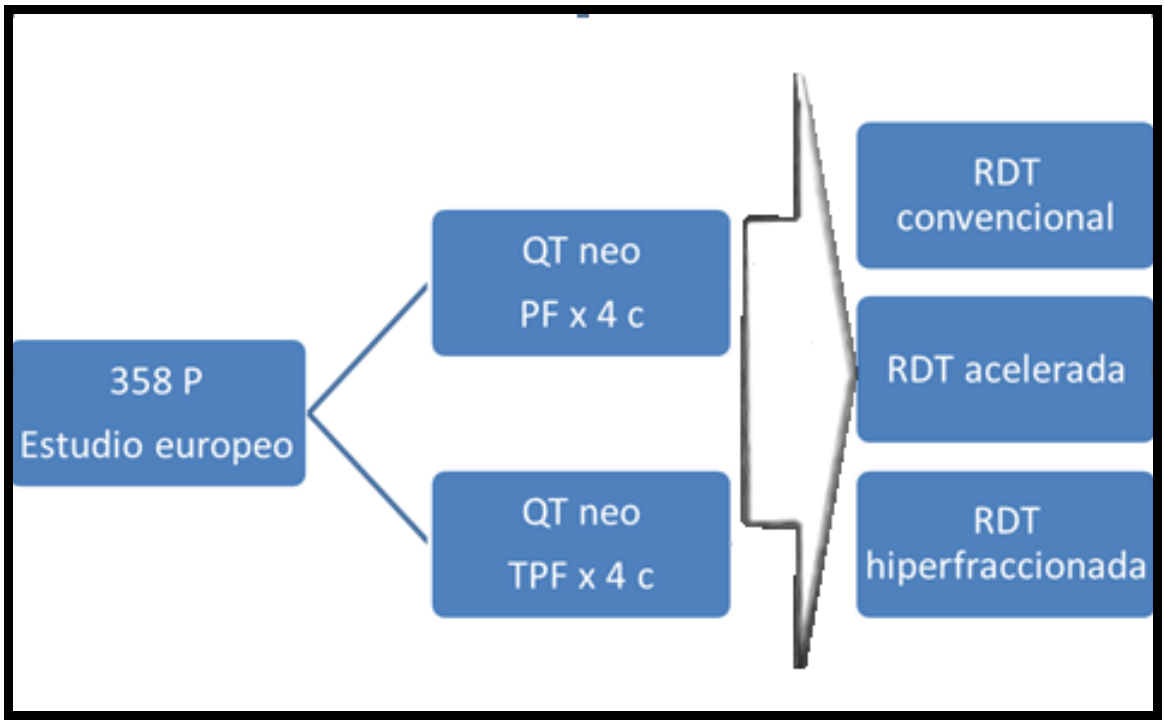


Figura 18. Estudio TAX 323: esquema de tratamientos (Vermorker y cols., 2007)

En el estudio, TAX 324 (Posner y cols., 2007), se muestra el mismo tipo de población que el anterior pero con diferente abordaje, ya que tras la QT de inducción por tres ciclos en ambos brazos, recibieron tratamiento de QT-RDT concomitante con Carboplatino, si no existía progresión de la enfermedad en la inducción (Figura 19). En este estudio, el resultado muestra una supervivencia de 30 *versus* 70 meses a favor también de la serie randomizada con las tres drogas.

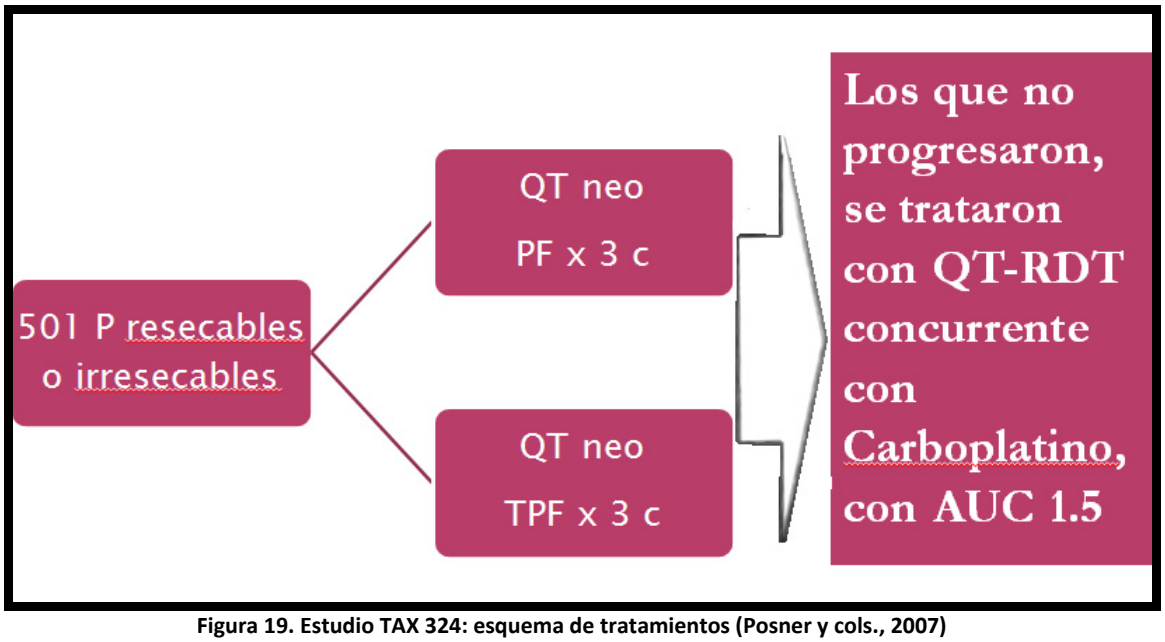


Figura 19. Estudio TAX 324: esquema de tratamientos (Posner y cols., 2007)

Posiblemente por estos resultados, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de tres drogas como tratamiento de QT de inducción en pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de cabeza y cuello tanto operables como inoperables.

Sin embargo, también se han descrito diferentes limitaciones en estos estudios TAX, ya que se observa incremento de la toxicidad hematológica en un 20-30 % en algunos pacientes que no recibieron RDT radical tras la QT (TAX 323) ni QT-RDT radical tras la QT (TAX324); ya que la toxicidad o la progresión de la enfermedad lo impidieron. Además, en otros 7 pacientes se produce el éxitus en ambas series.

Beauvillain y cols. (1997) randomiza dos grupos de pacientes diagnosticados de carcinoma de hipofaringe resecables quirúrgicamente; ambos reciben QT neoadyuvante cisplatino 100 mg/m^2 el día 1 y 5-fluorouracilo los días del 2 al 5, 1000 mg/m^2 seguidos de cirugía y RDT (47 pacientes) *versus* RDT (45 pacientes), obteniendo mayor supervivencia y control local a 5 años en el brazo de la cirugía (SG: 37 % *versus* 19 %; CL: 63 % *versus* 39 %). Los resultados muestran que en caso de no existir respuesta a QT de inducción se obtiene mejor supervivencia con cirugía, ya que el resultado con tratamiento conservador es peor. En otro estudio del grupo francés GETTEC (Domenge y cols., 2000), con 300 pacientes diagnosticados de carcinoma de orofaringe localmente avanzado, mostraron mayor SG a favor de la QT de inducción con 3 ciclos de CDDP y 5 FU seguidos de RDT o cirugía más RDT frente al grupo control (sin QT).

Ma y cols. (2013) recientemente publican un meta-análisis para analizar el impacto de la QT de inducción en la supervivencia, control local y toxicidad en enfermedad resecable localmente avanzada. Analiza 14 estudios realizados entre 1965 y 2011, con 2.099 pacientes tratados. No describe diferencias significativas en la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad o la recurrencia local entre pacientes tratados o no con QT de inducción. Sin embargo, describe un 8 % de disminución de la frecuencia de aparición de metástasis a distancia. En caso de carcinoma de laringe, los pacientes que respondían a QT de inducción podían optar a

la preservación de órgano sin impacto negativo en la supervivencia global y libre de enfermedad. Aunque las respuestas con QT de inducción son relativamente buenas (50-80 %), no hay evidencia significativa concluyente que confiera beneficio en la conservación del órgano.

En definitiva, se puede afirmar que en el caso de comenzar un tratamiento con QT de inducción es preferible que sea con tres drogas (taxano, 5-fluorouracilo y cisplatino), pues queda demostrada su superioridad frente a dos drogas, según describen los estudios más actuales (Blanchard y cols., 2013; Forastiere y cols., 2013).

Hoy en día es razonable la propuesta de QT de inducción en pacientes sintomáticos que necesitan un efecto inmediato con ECOG: 0-1 y tumores de cabeza y cuello T3-4, N2b, N2c, N3. Pero, se precisa una estrecha colaboración entre Oncología Médica, Oncología Radioterápica y en los casos de progresión tumoral en el programa de inducción, adelantar el tratamiento de QT-RDT radical o cirugía (Haddad y Shin, 2008; Forastiere y cols., 2013).

- **Radioterapia, Quimio-Radioterapia postquirúrgica.**

Los pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado que son intervenidos quirúrgicamente presentan mejores resultados asociándose al tratamiento quirúrgico RDT adyuvante. El mejor momento para realizar el tratamiento de RDT es postoperatoria. Un estudio randomizado y publicado fase III (Tupchong y cols., 1991) abierto en 1973 y con 10 años de seguimiento; analiza dos brazos para determinar el control local según se administrara el tratamiento de RDT antes o después de la cirugía. Un brazo consiste en la administración de **RDT preoperatoria** seguido de cirugía, y en principio, facilitaría la cirugía por reducción del volumen tumoral (136 pacientes). La RDT administrándose en este momento o de forma radical definitiva no retrasa el tratamiento ni altera la vascularización consiguiendo además que las células que se extirpan en la cirugía no provoquen metástasis.

El segundo brazo consiste en **RDT postoperatoria,** administrándose 60 Gy y permitiendo el ajuste a los márgenes de la cirugía o enfermedad residual, permite menor dosis en los órganos de riesgo (141 pacientes). En definitiva, los resultados describen mayor control local en el brazo de la RDT postoperatoria (70 %), apreciándose diferencias estadísticamente significativas respecto al 58 % de control local en el grupo con RDT preoperatoria (Tabla 7) (Figura 20). Se aprecia claramente diferencias en las curvas a partir de los 2 años de seguimiento.

	RDT Preoperatoria	RDT Postoperatoria
Fallo LR a 2 años	59%	55%
Fallo LR > 2 años	27%	8%
Supervivencia global a 7 años	Diferencias estadísticamente no significativas	
Fallo LR supraglotis a 2 años	48%	24%
Supervivencia global en supraglotis	Diferencias estadísticamente no significativas	

Tabla 7 Resultados en RDT pre *versus* postoperatoria (Tupchong y cols., 1991)

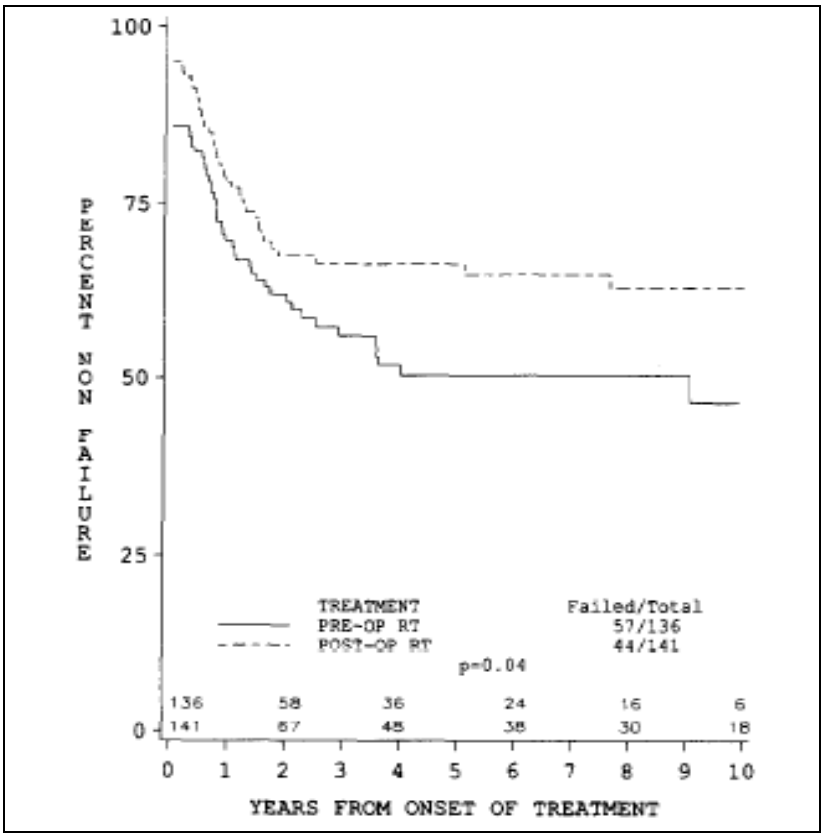


Figura 20. Mayor control locorregional en el brazo de RDT postoperatoria que en RDT preoperatoria en el estudio RTOG 73-03 (Tupchong y cols., 1991).

A pesar de estas diferencias, no consiguieron una mayor supervivencia global, siendo la aparición de metástasis y los segundos primarios los que impidieron esta mejoría significativa, aún cuando se observa un mayor control locorregional. Cuando se analizan los resultados en el subgrupo de carcinoma de supraglotis, estas diferencias son aún mayores (Figura 21) pero tampoco se traduce en un incremento significativo de la supervivencia global de dichos pacientes.

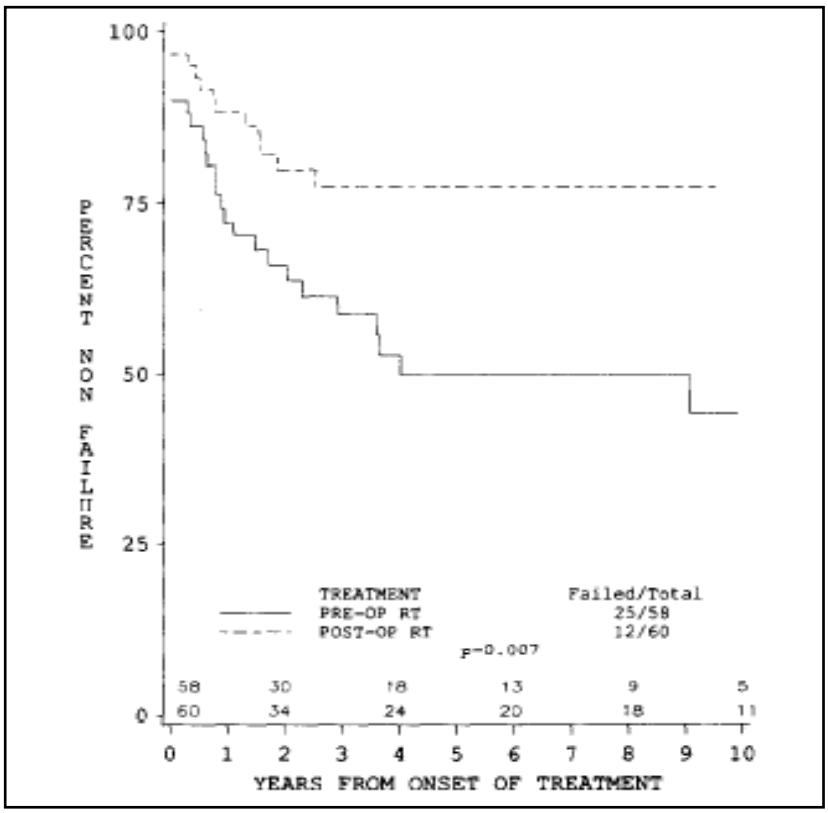


Figura 21. Mayor control locorregional en el brazo de RDT postoperatoria que en RDT preoperatoria para la patología de supraglotis en el estudio RTOG 73-03 (Tupchong y cols., 1991).

Una vez establecido el beneficio de la RDT postoperatoria frente a la preoperatoria con aumento del control locorregional, supervivencia libre de enfermedad en los casos de cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado con presencia de factores desfavorables o de mal pronóstico analizados sobre la pieza quirúrgica (Mendenhall y cols,. 2006), se publicaron prácticamente de forma simultánea dos estudios en fase III (Cooper y cols., 2004, RTOG 95-01; Bernier y cols., 2004, EORTC 22931) donde muestran el beneficio de QT-RDT postoperatoria frente a la RDT postoperatoria única.

En el primer estudio (Cooper. y cols., 2004), se trataron 416 pacientes diagnosticados de tumores de estirpe escamosa en las cuatro localizaciones (orofaringe, cavidad oral, hipofaringe, laringe) a los que se les realiza resección macroscópica completa. Como criterios de inclusión consideraron la tolerancia a la QT y los siguientes factores de riesgo: invasión de ≥ 2 regiones ganglionares linfáticas;

extensión extracapsular y márgenes positivos según resultado de anatomía patológica. 6-8 semanas tras la cirugía se randomizaron los pacientes para recibir RDT o QT-RDT con CDDP cada 21 días 100 mg/m^2. La RDT administró 66 Gy en presencia de enfermedad microscópica. Los resultados fueron mejores en el brazo de RDT con un 30 % de recurrencia local o regional, frente al 19 % en el brazo de QT-RDT apreciándose significación estadística en este caso (p<0,01) (Figura 22).

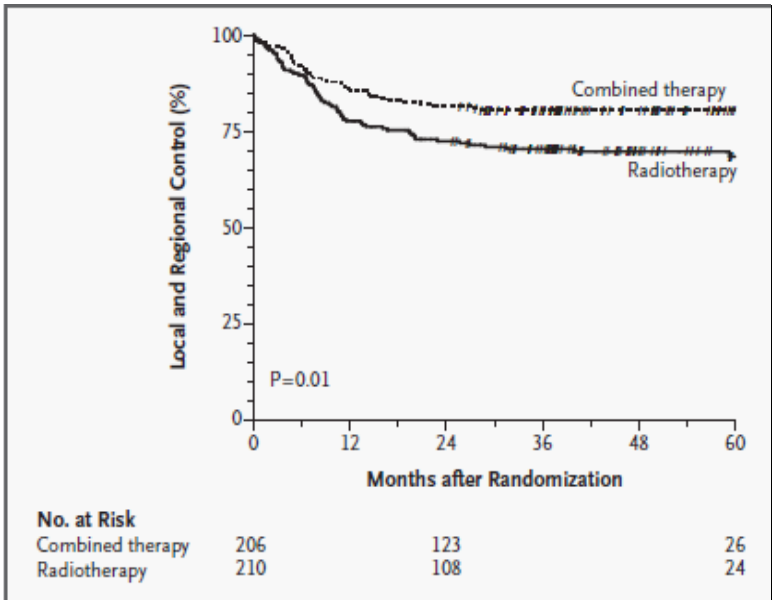


Figura 22. Control local y locorregional superior en el brazo de tratamiento combinado de QT-RDT postoperatoria que en el brazo de RDT postoperatoria (Cooper y cols., 2004).

La recurrencia local o regional como primer signo de fracaso ocurre en un 29 % de los pacientes en el brazo de la RDT y en un 16 % en el brazo de la QT-RDT. La incidencia de metástasis a distancia es similar en ambos grupos (23 % y 20 %, respectivamente). En la supervivencia libre de enfermedad (SLE) existe una diferencia estadísticamente significativa (p<0,05) entre los dos brazos a favor del combinado; en el brazo de la RDT es del 30 % (70 % de fallo local, regional o a distancia) y en el brazo combinado, QT-RDT es del 40 % de SLE (presentan el 60 % fallo local, regional o a distancia). En cuanto a la supervivencia global, describe un beneficio de 44,9 meses frente a 31,9 meses a favor del grupo combinado (Tabla 8) (Cooper y cols., 2004).

La toxicidad aguda es del 34 % con RDT y de un 77 % con el tratamiento combinado; sobre todo toxicidad hematológica, mucositis y gastrointestinal. En la toxicidad crónica no se aprecian diferencias entre ambos grupos. La muerte por toxicidad es de 4 pacientes entre los tratados con QT-RDT.

Estudio Cooper y cols.	RDT	QT-RDT	P
Recurrencia local o locorregional	30%	19%	P < 0,01
Metástasis a distancia	23%	20%	P = ns
Supervivencia libre de progresión	30%	40%	P < 0,05
SG a 4 años	41%	50%	P = ns

Tabla 8. Resultados de Quimio-Radioterapia postoperatoria del estudio RTOG 95-01 (Cooper y cols., 2004)

En el segundo estudio también fase III, simultáneo al anterior y con una similar población estudiada (Bernier y cols., 2004), incluye 334 pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de orofaringe, cavidad oral, hipofaringe y laringe, T3-4 con cualquier N, excepto T3N0 de laringe. Tras la resección macroscópica completa se estudian los siguientes factores: extensión extracapsular; márgenes positivos por anatomía patológica; invasión vascular y perineural e invasión de regiones ganglionares IV y V en orofaringe y cavidad oral. Tras 6-8 semanas de la cirugía se randomiza los pacientes para recibir RDT (167 pacientes) o QT-RDT (167 pacientes) con CDDP cada 21 días 100 mg/m^2. El tratamiento de RDT consistió en 66 Gy para la enfermedad microscópica (Tabla 9).

Estudio Bernier y cols.	RDT	QT-RDT	P
Recurrencia local o locorregional	30%	19%	P <0,05
Metástasis a distancia o segundos primarios	25%	21%	P = ns
Supervivencia libre de progresión a 5 años	36%	47%	P < 0,05
SG a 5 años	40%	53%	P < 0,05

Tabla 9. Resultados de Quimio-Radioterapia postoperatoria en el estudio EORTC 22931 (Bernier y cols., 2004).

Para un seguimiento medio de 60 meses, describen un 30 % de recurrencia en el brazo de QT-RDT frente a un 19 % en el brazo de RDT que no presenta diferencias estadísticamente significativas. La incidencia acumulada de metástasis o segundos primarios es similar en ambos grupos (25 % y 21 % con RDT exclusiva y combinada, respectivamente). La enfermedad progresó en 90 pacientes con tratamiento de RDT y en 69 pacientes del grupo de tratamiento combinado de QT-RDT postoperatoria. La supervivencia a 5 años libre de progresión (SLP) fue del 36 % en RDT y 47 % en el combinado, que se han considerado como diferencias estadísticamente significativas por los autores del estudio (Figura 23).

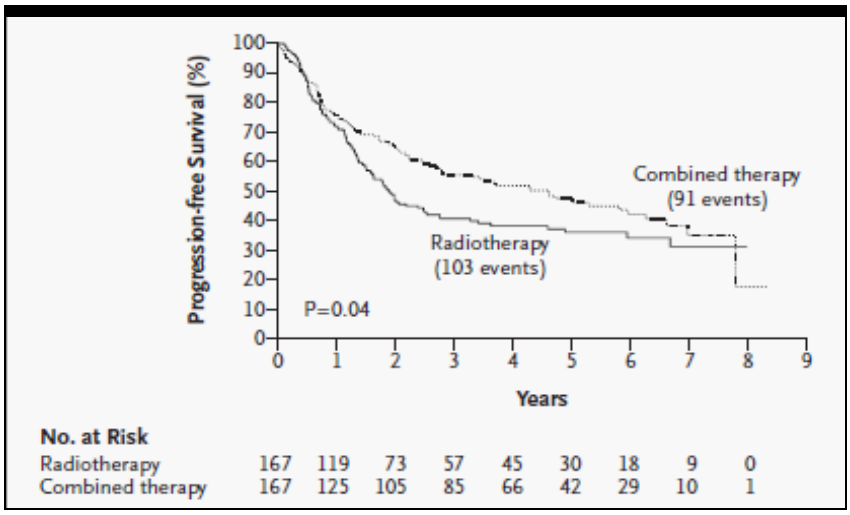


Figura 23. Supervivencia libre de progresión entre RDT y QT-RDT postoperatoria en el estudio EORTC 22931 (Bernier y cols., 2004)

A los 5 años de seguimiento la SG en el grupo de RDT fue del 40 % mientras que en el grupo de QT-RDT del 53 %, apreciándose diferencias estadísticamente significativas (Figura 24).

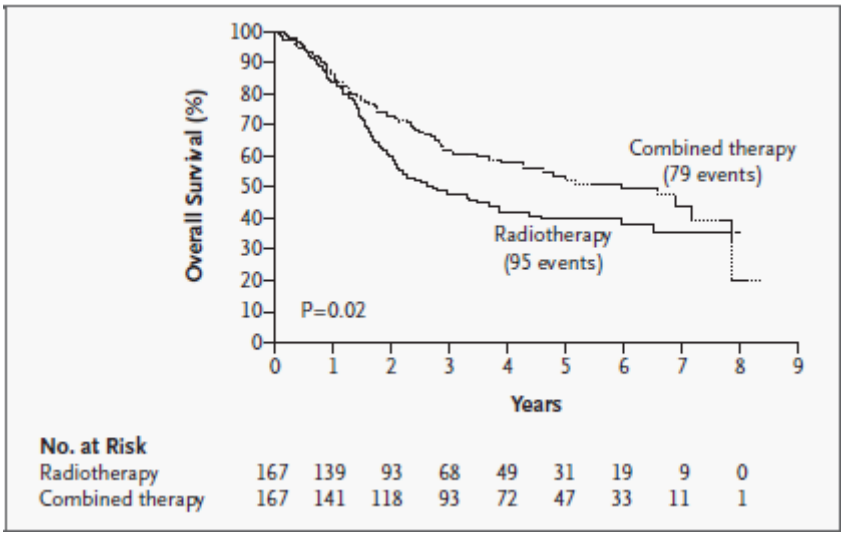


Figura 24. SG entre RDT y QT-RDT postoperatoria en el estudio EORTC 22931 (Bernier y cols., 2004)

Pero además, en este segundo estudio, la toxicidad crónica es similar en ambos grupos, como ya ocurría en el estudio anterior; siendo 15 pacientes los que no completan el tratamiento (7 pacientes en el brazo de RDT única y 8 en el brazo combinado); 80 pacientes sufren interrupciones en el tratamiento de radioterapia (42 *versus* 39 pacientes); la toxicidad aguda es mayor por mucositis y causas

hematológicas en el brazo combinado. Desde el 2004 ha quedado prácticamente establecido el papel de la QT-RDT postoperatoria con un aceptable nivel de evidencia científica apoyada por numerosos autores (Bernier y col., 2005).

Posteriormente se ha publicado un meta-análisis (Winquist y cols., 2007) con una revisión sistemática en el uso de QT-RDT postoperatoria para pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado (estadios III y IV) y alto riesgo de recurrencia. En él se recogen 4 estudios (Bachaud y cols., 1996; Smid y cols., 2003; Bernier y cols., 2004; Cooper y cols., 2004). Tanto Cooper y cols. (2004) como Bernier y cols. (2004) son parecidos en el empleo de las dosis altas de QT y en el tratamiento de RDT, describiendo una mejoría en el control locorregional y en la supervivencia libre de progresión en el brazo de QT-RDT. Bernier y cols. (2004) demuestran una mayor supervivencia global en sus pacientes.

Analizando los resultados descritos en estos cuatro estudios se observa un beneficio de la QT-RDT en la recurrencia locorregional con una disminución del riesgo relativo (p<0,001); mostrando una reducción del 41 % de riesgo de recurrencia local (Figura 25).

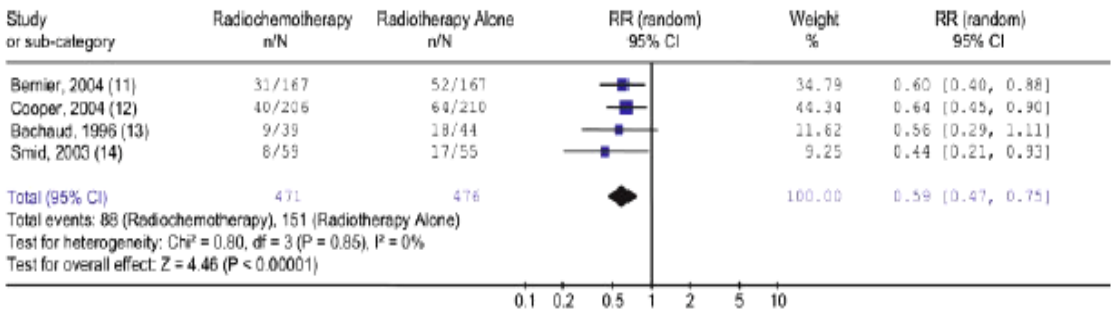


Figura 25. Recurrencia locorregional de los estudios randomizados: QT-RDT *vs* RDT (p<0,001) (Winquist y cols., 2007).

Los resultados de estos cuatro estudios describen que la supervivencia global es mayor en el brazo combinado (p<0,001), mostrando una reducción relativa del 20 % de riesgo de muerte en sus pacientes (Figura 26).

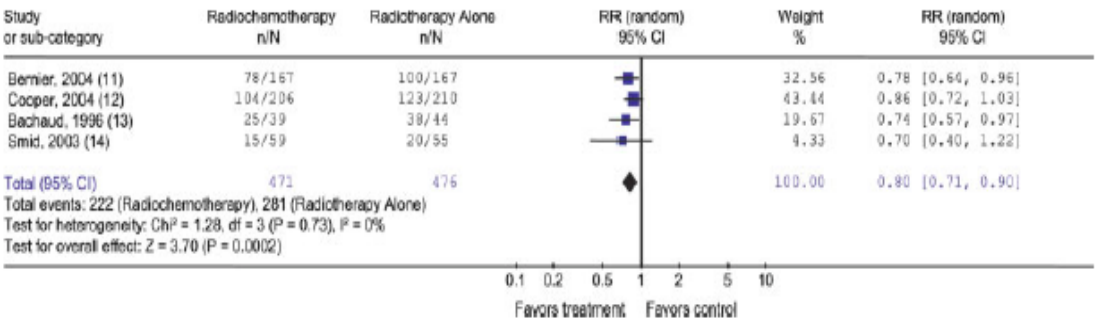


Figura 26. Supervivencia global de los estudios randomizados: QT-RDT *vs* RDT (p<0,001) (Winquist y cols., 2007).

➢ *Xerostomía: efecto secundario en el tratamiento de tumores de cabeza y cuello.*

Una vez considerada la ventaja de RDT-QT en cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado con indicación de adyuvancia a cirugía y, en algunos casos, planteando protocolos de conservación de órgano; numerosos autores consideran que la técnica de RDT de elección en esta patología sería la técnica de IMRT. Sin embargo, hasta la fecha sólo hay un estudio en fase III que compara ambas técnicas 3D e IMRT. El estudio PARSPORT (Nutting y cols., 2011) no aprecia diferencias en la supervivencia o control local, pero sí una mejoría de un efecto secundario muy típico en el tratamiento realizado con 2D o 3D: la xerostomía. En este estudio, la xerostomía crónica (a 12 y 18 meses) fue menor, de forma estadísticamente significativa, en el brazo que utilizaba la técnica IMRT.

La Xerostomía es un cuadro sindrómico que no queda únicamente en la falta de saliva, sino que deriva en dificultad para deglutir y en consecuencia se acompaña de la pérdida de peso, dificultad para hablar, y por deterioro de la dentina dental conducen caries dentales, pérdida dental y osteonecrosis (Johnson y cols., 1993). En un intento de recuperación de la función salivar, algunos profesionales utilizan pilocarpina, pero ésta produce efectos colinérgicos colaterales en el 50 % de los pacientes. Se pretende en principio, estimular el resto de glándula salivar que pudiera ser funcionante; aunque se ha descrito que este tratamiento no tiene efecto alguno sobre la mucositis crónica (LeVeque y cols., 1993).

Desde hace décadas ya se describía un efecto radioprotector de la Amifostina (Ethyol®) (Yuhas y cols., 1980) en estos pacientes. La Armada de los Estados Unidos, seleccionó la Amifostina entre otros 4.400 compuestos para su empleo como radioprotector de uso clínico. La Amifostina y su metabolito (WR-1065) se acumula en los tejidos, especialmente en las glándulas salivares y riñones (Utley y cols., 1976; Rasey y cols., 1985), en donde también se observó un efecto nefroprotector frente al cisplatino (Kemp y cols., 1996) de forma similar al descrito en las glándulas salivares.

En el año 2000 se publica un estudio randomizado en fase III que describe el efecto protector de la Amifostina en las glándulas salivares (Brizel y cols., 2000). Se aleatoriza a 315 pacientes para recibir RDT convencional+/-Amifostina (Figura 27), utilizándose como criterios de inclusión abarcar ambas parótidas (>75 %) dentro del campo de radiación y recibir al menos 40 Gy. El tumor primario estaba en oro, naso ó hipofaringe y en cavidad oral.

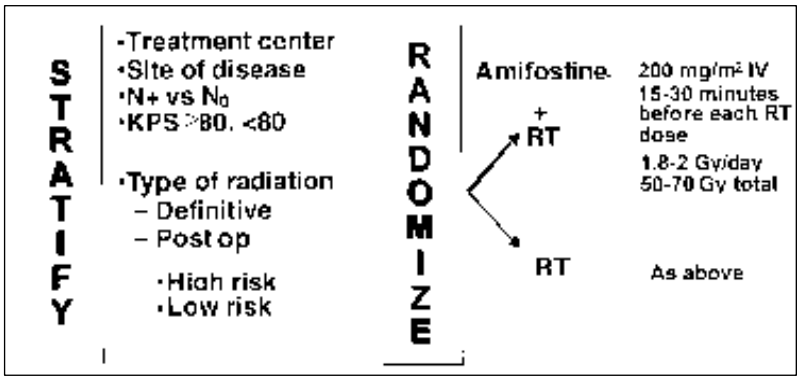


Figura 27. Randomización de los pacientes frente a la Amifostina (Brizel y cols., 2000).

Los resultados más significativos de este estudio fueron los siguientes:

- El 53 % de los pacientes presentan algún episodio de vómito o náuseas, y suponen el 5 % del número de dosis total administradas (233/4314 dosis).
- La hipotensión aparece en el 1 % de las dosis administradas.
- El 21 % (35 pacientes) abandona el tratamiento de Amifostina; la mayoría por los efectos adversos de náuseas e hipotensión

secundarios (119 pacientes reciben tratamiento antiemético profiláctico).

- La pérdida de peso fue mayor en el grupo sin Amifostina.
- Se obtuvo una reducción de la xerostomía aguda grado ≥2 en el 78 % en el grupo sin Amifostina, y del 51 % en el grupo con el fármaco, apreciándose una significación estadística ($p<0,01$).
- La reducción de xerostomía crónica grado ≥2 es del 57 % en el grupo sin Amifostina y del 34 % en el grupo con el fármaco, apreciándose también significación estadística ($p<0,01$).
- El 72 % de los pacientes tratados con Amifostina producían más de 0,1 ml de saliva *versus* el 49 % que no recibió el tratamiento radioprotector, también con significación estadística ($p<0,01$).
- La mucositis es similar en ambos grupos, no mostrando diferencias estadísticamente significativas.
- En cuanto al control local (CL) y la supervivencia global (SG) no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En este estudio se concluye que el uso de Amifostina es válida para la protección de glándulas parótidas que van a recibir radiación, tanto para la reducción de xerostomía aguda como para la crónica y se caracteriza por una aceptable tolerancia, no demostrándose efecto "tumor-protector" ya que el CL y la SG fueron similares en ambas poblaciones estudiadas. No obstante, Andreassen y cols. (2003) han sugerido posteriormente reproducir el trabajo con una población más homogénea para definir mejor el papel de la Amifostina y de cualquier otro efecto adverso en la eficacia antitumoral.

En este sentido, Rudat y cols. (2008) comparan la IMRT, RDT convencional y Amifostina en la función de las glándulas parótidas mediante la realización de tres brazos: un brazo compara RDT convencional más Amifostina *versus* RDT convencional, siendo significativa la diferencia a favor del primer brazo en xerostomía crónica (13

versus 47 meses). En otro brazo, compara IMRT *versus* RDT convencional resultando significativa en xerostomía aguda (1 *versus* 12 meses) como crónica (13 *versus* 47 meses) en el uso de Radioterapia modulada. Y, por último, compara IMRT *versus* RDT convencional más Amifostina con unos resultados significativos en xerostomía aguda, pero no en la xerostomía crónica. Sin embargo, los propios autores consideran estos resultados sólo preliminares y no concluyentes debido al pequeño número de pacientes estudiados.

Sin embargo, en el momento actual, nos encontramos en la era de técnicas más precisas y en continuo avance mediante IMRT y variantes (Tomoterapia, Arco terapia, etc.), pudiendo cubrir el volumen tumoral y respetando las glándulas parótidas con dosis menores de 26 Gy (Einsbruch y cols., 2001; Chao y cols., 2001). Parece lógico esperar que al proteger las glándulas parótidas de la radiación, no nos encontremos tantos pacientes con xerostomía (Einsbruch y cols., 2001), máxime al utilizar técnicas como la IMRT y la Tomoterapia con las que podríamos disminuir significativamente el número de pacientes afectados. Sin embargo, hay otros aspectos a tener en cuenta: la secreción de saliva en glándula parótida es típicamente serosa y se estimula durante las comidas; pero durante el día funcionan otras glándulas salivares, entre las que destacan las submandibulares y sublinguales (que normalmente no se protegen de la radiación, ya que, por ejemplo las glándulas submandibulares están incluidas en el área ganglionar Ib cervical), con una secreción mucinosa. La irradiación de dichas glándulas provoca xerostomía durante el día y la noche, aunque no durante las comidas, como es la típica función parotídea) (Rosenthal y cols., 2004; Kam y cols., 2007; Van de Water y cols., 2009).

En un estudio prospectivo (Kam y cols., 2007), se describe la diferencia de xerostomía tardía a 1 año en 60 pacientes tratados con 2D o con IMRT por carcinoma de nasofaringe, resultando un 80 % en 2D *versus* 40 % en IMRT ($p<0,05$). Sin embargo, la subjetividad en la valoración de la sequedad de boca como síntoma en estos pacientes en la confección de un cuestionario no muestra diferencias significativas entre ambos grupos. Por ello, algunos autores han sugerido que existen otras

glándulas que se irradian irremediablemente y son tanto o más cruciales para mejorar la calidad de vida en estos pacientes (Pow y cols., 2006).

Otro estudio prospectivo (Braam y cols., 2007) sobre 44 pacientes tratados de carcinoma de cabeza y cuello con RDT describe los cambios a largo plazo (3,5 años) en la calidad de vida de los pacientes tratados. Además, pretende relacionar los cambios subjetivos y objetivos contenidos en el cuestionario con los sucesos acontecidos en las glándulas parótidas. Para ello utilizan el cuestionario EORTC QLQ-H&N35, en donde a mayor puntuación mayores síntomas clínicos y menor calidad de vida. Los resultados se muestran en la Figura 28.

EORTC QLQ-H&N35						
Symptom scales-single items†						
Pain	10.6	19.4	19.1	15.5	9.5	p < 0.01
Swallowing	9.8	20.5	18.2	11.4	9.9	p < 0.01
Senses (taste/smell)	5.6	23.3	17.1	12.0	12.3	p < 0.01
Speech	23.8	17.8	15.0	11.5	14.4	p < 0.01
Social eating	7.9	19.8	14.8	10.7	10.6	p < 0.01
Social contact	4.0	6.2	2.6	3.8	4.6	NS
Sexuality	14.8	78.7	17.1	20.7	25.4	NS
Teeth	10.5	31.8	21.1	19.8	18.7	NS
Open mouth (trismus)	11.1	14.0	15.5	9.4	13.9	NS
Dry mouth	11.9	48.8	50.4	47.0	41.1	p = 0.01
Sticky saliva	14.6	46.5	40.7	35.0	24.6	p < 0.01
Cough	17.5	23.3	26.0	18.8	13.5	p < 0.01
Nutrition supplements	7.3	32.6	12.2	12.8	4.9	p < 0.01

Figura 28. Resultados de la calidad de vida a través de la realización del Cuestionario QLQ-H&N35 (Braam y cols., 2007).

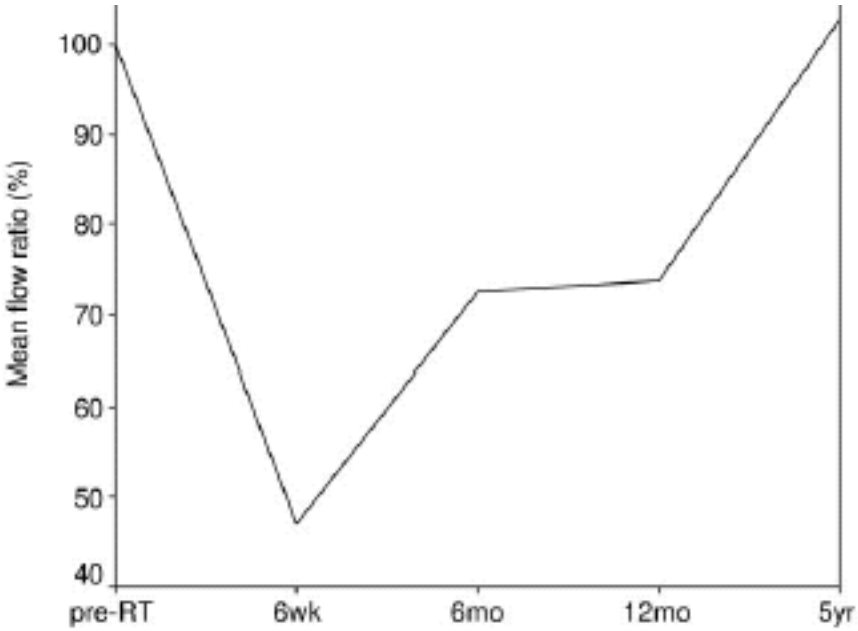


Figura 29. Recuperación progresiva del flujo salivar tras el tratamiento Radioterápico (Braam y cols., 2007).

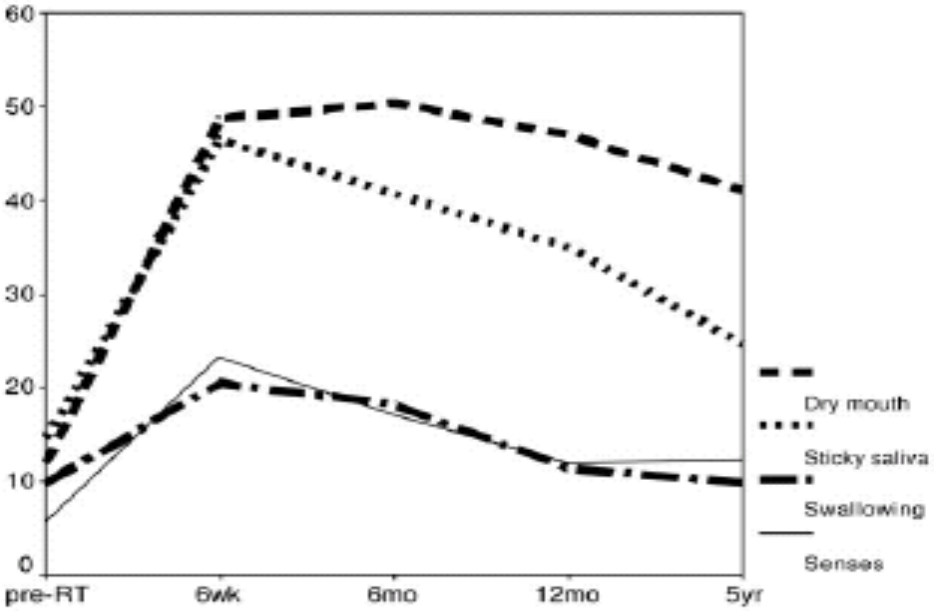


Figura 30. Recuperación progresiva del flujo salivar tras el tratamiento Radioterápico (Braam y cols., 2007).

Estos autores (Braam y cols., 2007) no aprecian relación entre boca seca y dosis media en glándulas parótidas y submandibulares. Aunque el flujo salivar aumenta tras la administración de RDT progresivamente (Figura 29); con un flujo medio de saliva en parótidas del 35 % a las 6 semanas, 47 % en 6 meses, 69 % en 12 meses, y 79 % en 5

años, los resultados del cuestionario no sugieren mejoría, manteniéndose constante en el 41 % de los pacientes la sensación de boca seca (Figura 30).

Por otro lado, en RDT existe el término de volumen adaptado, importante en las técnicas de intensidad modulada. Debido a la pérdida de peso del paciente (muy frecuente) o cambios a nivel tumoral, suceden pequeñas variaciones en la posición de los órganos que pretendemos proteger, provocando la inclusión de estas glándulas dentro del campo de radiación, y por tanto administrándoles dosis más elevadas y no deseadas. La RDT adaptada consiste en la replanificación del tratamiento conformen ocurren estos nuevos cambios anatómicos (Lee y cols., 2008). El problema de la RDT adaptada es el mayor tiempo que se precisa cada vez que se realizan estas nuevas replanificaciones y que, además, suponen paradas en el tratamiento radioterápico del paciente. Hoy en día es un tema de estudio y análisis que se impone con más frecuencia como parte de un tratamiento radioterápico individualizado (Castadot y cols., 2009).

En el 2008, ASCO aprueba la utilización de la amifostina en el tratamiento del carcinoma de cabeza y cuello que necesiten RDT para reducir la xerostomía tanto aguda como crónica, con grado de evidencia I: *"La amifostina se puede considerar para la prevención de la nefrotoxicidad asociada al cisplatino, reducción de neutropenia grados 3 y 4 (son estrategias alternativas razonables), y para disminuir la xerostomía aguda y crónica en cáncer de cabeza y cuello tratado con RDT. No se recomienda para: protección contra la trombocitopenia, la prevención de neurotoxicidad secundaria al tratamiento con platino u ototoxicidad o neuropatía asociada a paclitaxel, la prevención de la mucositis asociada a la RDT en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, o la prevención de esofagitis durante la QT-RDT concomitante para el cáncer de pulmón de células no pequeñas".*

Aunque su indicación fundamental es la xerostomía, se han descrito y mostrado en la literatura científica otros efectos positivos en los que se sugiere que el beneficio de la amifostina no sólo es la mejoría de la "boca seca". Así:

- Brizel y cols. (2000) observan menos pérdida de peso en el grupo de amifostina, aunque es cuestionado por otros autores (Vacha y cols., 2003).

- Bourhis y cols. (2000) observan una disminución de mucositis secundaria en esquemas de RDT acelerada; mientras que Brizel y cols. (2000) no observan diferencias y sugieren la posibilidad de la protección de las mucosas aumentando la dosis del producto, por encima de 200 mg/m^2.

- Rudat y cols. (2000), describen mejoría en la aparición de caries y enfermedad periodontal con el uso de amifostina.

- Buntzel y cols. (2002) describen disminución de la fibrosis, disgeusia y disfagia con el uso del fármaco.

- Antonadou y cols. (2002) describen mayor cumplimiento del tratamiento radioterápico o QT-RDT de los pacientes con la administración de amifostina.

➢ *Calidad de vida: test QLQH&N-35.*

Aunque el cáncer de cabeza y cuello supone un 5 % de todos los casos de cáncer; esta enfermedad y su tratamiento ejercen un impacto enorme, quizás desproporcionado, en todos los aspectos de la calidad de vida del paciente (Ojo y cols, 2012). A partir de los años 90 ha aumentado el interés por evaluar más formalmente el impacto de la enfermedad y los tratamientos en la calidad de vida del paciente (Arrarás y cols., 2011); y dentro de la Oncología este tema ha cobrado gran importancia. Sin embargo, a excepción de la escala "Performance Status", no existía ninguna escala validada para que las respuestas de los pacientes permitieran una valoración normalizada.

Las escalas del estado funcional del paciente se ceñían a los términos de morbilidad, capacidad para trabajar, vivir en casa y capacidad para el cuidado de sí mismo (Karnofsky y cols., 1949). La medición del estado funcional de los pacientes

diagnosticados y tratados de cáncer de cabeza y cuello en las últimas décadas del siglo XX, se ha realizado en base a la eficacia de los tratamientos, así como a las estrategias de rehabilitación. Se prestaba mayoritariamente más atención a los resultados en la supervivencia global que a las dimensiones psicosociales y cuidados del paciente diagnosticado de cáncer y de los cuidados como superviviente. Así, List y cols. (1990) desarrollan, en colaboración con Otorrinolaringólogos, Oncólogos y Rehabilitadores, una escala dirigida específicamente a los pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello donde se abordaba mediante tres subescalas los valores específicos para la localización de la enfermedad: tipo de dieta, entendimiento del habla y comer en público (Figura 31); significando con ello el punto de partida para el desarrollo de nuevas escalas y estudios longitudinales.

TABLE 1. Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients

Eating in public	
100	No restriction of place, food, or companion (eats out at any opportunity)
75	No restriction of place, but restricts diet when in public (eats anywhere, but may limit intake to less "messy" foods, *e.g.*, liquids)
50	Eats only in presence of selected persons in selected places
25	Eats only at home in presence of selected persons
0	Always eats alone
Understandability of speech	
100	Always understandable
75	Understandable most of the time; occasional repetition necessary
50	Usually understandable; face-to-face contact necessary
25	Difficult to understand
0	Never understandable; may use written communication
Normalcy of diet	
100	Full diet (no restrictions)
90	Peanuts
80	All meat
70	Carrots, celery
60	Dry bread and crackers
50	Soft, chewable foods (*e.g.*, macaroni, canned/soft fruits, cooked vegetables, fish, hamburger, small pieces of meat)
40	Soft foods requiring no chewing (*e.g.*, mashed potatoes, apple sauce, pudding)
30	Pureed foods (in blender)
20	Warm liquids
10	Cold liquids
0	Nonoral feeding (tube fed)

Figura 31. Escala Performance Status en pacientes diagnosticados de cáncer cabeza y cuello (List y cols., 1990).

Aaronson y cols. (1993) plantearon una pregunta: ¿Qué es la calidad de vida? Sugieren que la definición de la salud por la OMS como "el bienestar físico, mental y social y no meramente la ausencia de enfermedad" es una base adecuada para definir la calidad de vida; y que, en el campo de la oncología, se deberían incluir los efectos de la enfermedad y los tratamientos correspondientes.

La European Organization for Research and Treatment of Cancer (**EORTC**) crea un cuestionario general como sistema de medida de la calidad de vida del paciente recogiendo las áreas comunes del cáncer y sus tratamientos. El cuestionario general es el QLQ-C30, pero para valorar ciertas áreas que no cubre este cuestionario general, se crean un conjunto de ítems que forman los módulos específicos. Así se obtienen los de cáncer de pulmón EORTC QLQ-LC13 (Bergman y cols., 1994); cáncer de mama EORTC QLQ-BR23 (Sprangers y cols., 1996); cáncer de cabeza y cuello EORTC QLQ-H&N35 (Bjordal y cols., 2000) y cáncer correctal EORTC QLQ-CR38 (Sprangers y cols., 1999), entre otros.

En el año 2000, se publica en la revista European Journal of Cancer la validación del cuestionario QLQ-C30 versión 3.0, así como el módulo para cabeza y cuello QLQ-H&N35 por la EORTC. Se pretende determinar el grado de aceptación del tratamiento por parte de los pacientes antes y después del tratamiento oncológico, así como el grado de seguridad y validez como escala de calidad de vida en pacientes tratados por cáncer de cabeza y cuello. El estudio se realiza en 12 países y sobre 622 pacientes, de los cuales 232 cumplimentan el cuestionario al finalizar el tratamiento. El QLQ-H&N35 consta de 35 preguntas sobre síntomas relacionados con el tratamiento y está organizado en siete escalas multi-item y 11 escalas de un solo ítem, entre los que se encuentran la xerostomía crónica y otras secuelas en la esfera ORL como afectación de la articulación temporo-mandibular, dientes, deglución, atragantamiento, secuelas en la voz y su repercusión a nivel social, secuelas a nivel de su reinserción social en relación a la comida, voz, secuelas a nivel de cambios con la pareja como consecuencia de los efectos secundarios del tratamiento (Anexo I). Cada ítem es evaluado de 1 a 4 según la escala Rikert. Aunque se plantean no incluir los últimos ítems en el cuestionario, algunos especialistas defienden que para valorar si el paciente necesita

analgésicos y/o suplementos nutricionales son necesarios. En cuanto al ítem de los dientes sugieren modificarlo ya que no es lo mismo tratar una cavidad oral que cualquier otra localización aunque sea dentro de la esfera ORL como es el área de cabeza y cuello.

Ojo y cols. (2012) publican un artículo de revisión sobre los instrumentos de medida en calidad de vida utilizados desde los años 1990 al 2010 con 710 artículos, entre los que 57 especifican el instrumento de valoración de calidad de vida para la patología de cabeza y cuello, agrupados en nasofaringe y piel, cáncer de tiroides, tumores de parótida y pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello en general. Entre los 710 artículos, los cuestionarios más frecuentemente utilizados son el EORTC QLQ-H&N35 (en 244 artículos); el cuestionario de calidad de vida de la Universidad de Washington (UWQOL, Weymuller y cols., 2001) en 142 artículos; el cuestionario de valoración funcional del tratamiento (Functional Assessment of Cancer Therapy Head and Neck Module: FACT-HN, List y cols., 1996) y el cuestionario de la Universidad de Michigan de cabeza y cuello utilizado en 27 estudios (QLQHN).

En la siguiente tabla se muestran los trabajos más destacados en la evaluación y validación de los cuestionarios de calidad de vida en pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello, incluso con otros tumores utilizados en la valoración de la calidad de vida global de los pacientes (Tabla 10).

Año	Autor	Comentarios
1990	List y cols.	Desarrollo de escala para valoración del estado funcional en pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello subdividido en tres subescalas: habla entendible, tipo de dieta y comer en público.
1993	Browman y cols.	Se valida cuestionario para pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello tratados con Radioterapia (HNRQ), cuanto peor resultado menor puntuación. Estudia seis dominios: cavidad oral, garganta, piel, función digestiva, energía, estado psicosocial.
1993	Aaronson y cols.	Valida el cuestionario EORTC-QLQ-C30 en 305 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no resecable.
1994	Bjordal y cols.	Desarrolla un cuestionario para valorar la calidad de vida en pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello (EORTC QLQ-H&N37) antes, durante y tras la Radioterapia y cirugía con o sin combinación de la Quimioterapia
1996	List y cols.	Aplicación y validación de dos escalas con 151 pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello: Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Scale (FACT-H&N) y Performance Status Scale (PSS-HN)
1997	Terrell y cols.	Cuestionario de calidad de vida para cabeza y cuello (QLQHN) realizado a 253 pacientes identifica cuatro dominios en esta patología de mayor peso: comer, comunicación, dolor y emoción.
1998	Trotti y cols.	Desarrollo de un módulo para valoración de calidad de vida en 34 pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello tratados con Radioterapia (QOL-RTI). Validado con FACT-H&N.
2000	Bjordal y cols.	Validación de EORTC QLQ-C30 (v.3) y EORTC QLQ-H&N35 en 622 apcientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello. Colaboran 12 paises.
2002	Nguyen y cols.	Mejores resultados en calidad de vida sin cirugía.
2002	Arraras y cols.	Valida la versión 3 del cuestionario QLQ-C30 en España para 201 pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello.
2004	Marquez y cols.	26 pacientes diagnosticados de cáncer de supraglotis con posibilidad de realización de cirugía parcial y valorados mediante el cuestionario QLQHN. Observa peores resultados en calidad de vida si reciben Radioterapia, si no son

		decanulados y si son sometidos a vaciamiento cervical.
2008	**Rosenthal y cols.**	**Desarrollo de cuestionario para el módulo de cabeza y cuello (M.D. Anderson symptom inventory-head and neck: MDASI-HN) y validación con FACT-HN para mucositis por Radioterapia o Quimioradioterapia; siendo más cercana la relación del síntoma detectado con el cuestionario MDASI-HN en caso de desarrollar mucositis importante.**
2009	**Tong y cols.**	**Desarrollo de escala de calidad de vida para pacientes diagnosticados de carcinoma de nasofaringe. 357 supervivientes pacientes valorados y 160 pacientes valorados antes del tratamiento, en su finalización y tres meses después.**
2010	**Beetz y cols.**	**Desarrollo de cuestionario GRIX para valoración de Xerostomía y saliva espesa (escasa valoración con EORTC QOL-H&N35 y CTCAE v.3.0).**
2011	**Arraras cols.**	**Presentan distintos estudios de validación de distintos cuestionarios EORTC (QLQ-C30 (global), QLQ-HN35 (cabeza y cuello), QLQ-LC13 (pulmón), QLQ-BR23 (mama), QLQ-CR38 (Colorrectal), información (EORTC QLQ-INFO25) en España para pacientes diagnosticados de cáncer de distintas localizaciones.**

Tabla 10. Estudios destacados en evaluación de calidad de vida global y para pacientes tratados por cáncer de cabeza y cuello.

Los diferentes autores resaltan que los instrumentos de calidad de vida son muy útiles y de suma importancia para valorar las características de la supervivencia del paciente con el objetivo de optimizar sus cuidados prolongando su vida, pero no a costa de retrasar la muerte con un incremento significativo de su sufrimiento.

Nosotros hemos seleccionado para utilizarlo en nuestro estudio el cuestionario EORTC QLQH&N35 ya que siendo el más frecuentemente utilizado en la literatura científica reciente y validado en España (Arraras y cols., 2001) es relativamente sencillo en su realización, permite su análisis estadístico, la reevaluación anual y supone un complemento del historial clínico de cada uno de los pacientes tratados.

III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS.

Nuestra hipótesis de trabajo surge ante el cambio de tratamiento que asumimos en nuestro centro de trabajo: al cambiar el tratamiento convencional o 3D que estábamos realizando por el nuevo de intensidad modulada o IMRT que significaba una gran innovación tecnológica.

Nos preguntamos en qué puede ser mejor la nueva tecnología en el tratamiento de pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello con respecto a lo que se venía haciendo hasta estos momentos. ¿Iba a ser mayor la supervivencia del paciente? ¿Sería mejor su evolución clínica, mejor la calidad de vida? ¿Seríamos capaces nosotros de conseguir estos resultados en nuestros pacientes?

Por ello, nos propusimos los objetivos que se pretenden alcanzar en esta Memoria de Tesis Doctoral:

1º. Determinar la existencia de diferencias significativas entre las dosis de radiación que reciben los volúmenes diana, y en los tejidos sanos adyacentes al tumor en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con 3D e IMRT.

2º. Cuantificar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad que presentan estos pacientes tratados con ambas técnicas de Oncología Radioterápica.

3º. Comparar la calidad de vida que presentan estos pacientes oncológicos tras el tratamiento asistencial que hemos realizado y permitirá valorar mediante un estudio científico, mi propia actividad profesional.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

IV MATERIAL Y MÉTODO.

Desde agosto del 2005 a diciembre del 2009 se ha tratado y estudiado 169 pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello con irradiación de tumor primario o lecho quirúrgico y ambas cadenas ganglionares. De ellos, 79 pacientes se trataron con técnica convencional (3D) y 89 pacientes con técnica IMRT. Además se ha valorado la calidad de vida mediante el cuestionario QLQ-H&N35 a los pacientes vivos citándolos en consulta externa o mediante localización telefónica. El estudio se ha realizado en la ***Unidad de Radioterapia del Instituto Oncológico del Sureste (IOSE***) del Instituto Madrileño de Oncología (Grupo IMO) en Murcia (Figura 32).

Figura 32. Acceso a las instalaciones del Instituto Oncológico del Sureste (IOSE) de Murcia.

Los pacientes estudiados están divididos en dos grupos, en función de la técnica radioterápica utilizada:

- *Pacientes tratados con la técnica convencional 3D.*
- *Pacientes tratados con la técnica IMRT.*

➢ *Pacientes tratados con la técnica convencional 3D.*

Se han tratado 79 pacientes con una edad comprendida entre 40 y 83 años y edad media de 61 años, predominando el sexo masculino (86 %: 68/79) sobre el femenino (14 %: 11/79).

Estos pacientes comenzaron a tratarse en el año 2005 con un acelerador lineal ELEKTA MEDICAL SYSTEM, PRECISE (Estocolmo, Suecia), con capacidad de administrar energía de fotones de 15 y 6 MeV y energía de electrones de 6, 10, 12, 15 y 18 MeV. Presenta sistema de imagen flat-panel de silicio amorfo IVIEW GT y está dotado de colimador multiláminas con 40 laminillas de 1 cm de ancho de wolframio.

Figura 33. Acelerador lineal Precise. Primera máquina incorporada al Instituto Oncológico del Sureste.

Las variables que se han estudiado en todos los pacinetes son las siguientes:

- Edad.
- Sexo.
- Diagnóstico del primario.
- Estadio tumoral TNM. El estadiaje se realizó según los criterios de la American Joint Committee on Cancer, Cancer Staging Atlas (AJCC, 2006). Todos son M0.
- Histología. Resultado de la histología bien por biopsia o por pieza quirúrgica en caso de intervención.
- Existencia de tratamiento quirúrgico.
- Diferenciación histológica.
- Esquema de tratamiento.
    - Radioterapia exclusiva radical.
    - Quimio-Radioterapia radical.
    - Cirugía seguido de Radioterapia.
    - Cirugía seguido de Quimio-Radioterapia.
    - Quimioterapia neoadyuvante seguido de Radioterapia exclusiva radical.

  - Quimioterapia neoadyuvante seguido de Quimio-Radioterapia radical.
  - Quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía y Radioterapia adyuvante.
- Esquema de Quimioterapia adyuvante.
- Esquema de Quimioterapia concomitante.
- Técnica de Radioterapia (en este caso 3D).
- **R100**. Volumen del PTV que recibe el 100 % de la dosis radical. Expresa el porcentaje de PTV cubierto por el 100 % de la dosis de 70-74 Gy.
- **R95**. Volumen del PTV que recibe el 95 % de la dosis radical. Expresa el porcentaje de PTV cubierto por el 95 % de la dosis de 70-74 Gy.
- **R90**. Volumen del PTV que recibe el 90 % de la dosis radical. Expresa el porcentaje de PTV cubierto por el 90 % de la dosis de 70-74 Gy.
- **PO100.** Volumen del PTV que recibe el 100 % de la dosis postoperatoria. Expresa el porcentaje de PTV cubierto por el 100 % de la dosis postoperatoria de 60-66 Gy.
- **PO95.** Volumen del PTV que recibe el 95 % de la dosis postoperatoria. Expresa el porcentaje de PTV cubierto por el 95 % de la dosis postoperatoria de 60-66 Gy.
- **PO90.** Volumen del PTV que recibe el 90 % de la dosis postoperatoria. Expresa el porcentaje de PTV cubierto por el 90 % de la dosis postoperatoria de 60-66 Gy.
- **AR100.** Volumen del PTV que recibe el 100 % de la dosis de alto riesgo. Expresa el porcentaje de PTV cubierto por el 100 % de la dosis de 50-60 Gy.
- **AR95.** Volumen del PTV que recibe el 95 % de la dosis de alto riesgo. Expresa el porcentaje de PTV cubierto por el 95 % de la dosis de 50-60 Gy.

- **AR90.** Volumen del PTV que recibe el 90 % de la dosis de alto riesgo. Expresa el porcentaje de PTV cubierto por el 90 % de la dosis de 50-60 Gy.
- **BR100.** Volumen del PTV que recibe el 100 % de la dosis de bajo riesgo. Expresa el porcentaje de PTV cubierto por el 100 % de la dosis de 40-45 Gy.
- **BR95.** Volumen del PTV que recibe el 95 % de la dosis de bajo riesgo. Expresa el porcentaje de PTV cubierto por el 95 % de la dosis de 40-45 Gy.
- **BR90.**Volumen del PTV que recibe el 90 % de la dosis de bajo riesgo. Expresa el porcentaje de PTV cubierto por el 90 % de la dosis de 40-45 Gy.
- **V107.** Volumen de PTV que recibe el 107 % de la dosis prescrita radical o postoperatoria según cada caso. Expresa el porcentaje de PTV que recibe el 107 % de la dosis prescrita radical o postoperatoria.
- Dosis máxima recibida en médula espinal, expresado en Gy.
- Dosis máxima recibida en tronco, expresado en Gy.
- Dosis media en parótida derecha, expresado en Gy.
- Dosis media recibida en parótida izquierda, expresado en Gy.
- Dosis máxima recibida en mandíbula, expresado en Gy.
- Volúmen de mandíbula que recibe 60 Gy, expresado en porcentaje.
- Fecha de inicio de Radioterapia.
- Fecha de fin de Radioterapia.
- Efecto secundario agudo de Radiodermitis sigiendo los criterios de la escala de RTOG.
- Efecto secundario agudo de Mucositis, según escala de RTOG.
- Paradas de tratamiento.
- Motivo de las paradas del tratamiento.

- Efecto secundario crónico de la Xerostomía, siguiendo la escala de RTOG.
- Puntuación global del cuestionario, a mayor valor corresponde peor resultado. Las características y detalles del cuestionario de calidad de vida se muestran en el ANEXO I.
- Puntuación parcial del cuestionario: dolor.
- Puntuación parcial del cuestionario: deglución.
- Puntuación parcial del cuestionario: dientes.
- Puntuación parcial del cuestionario: sequedad de boca.
- Puntuación parcial del cuestionario: saliva espesa.
- Puntuación parcial del cuestionario: reintegración social.
- Puntuación parcial del cuestionario: influencia del tratamiento en la pareja.
- Fecha de éxitus.

La población tratada con la técnica convencional 3D es de 79 pacientes, correspondiéndose con 68 hombres (86 %) y 11 mujeres (14 %) (Figura 34).

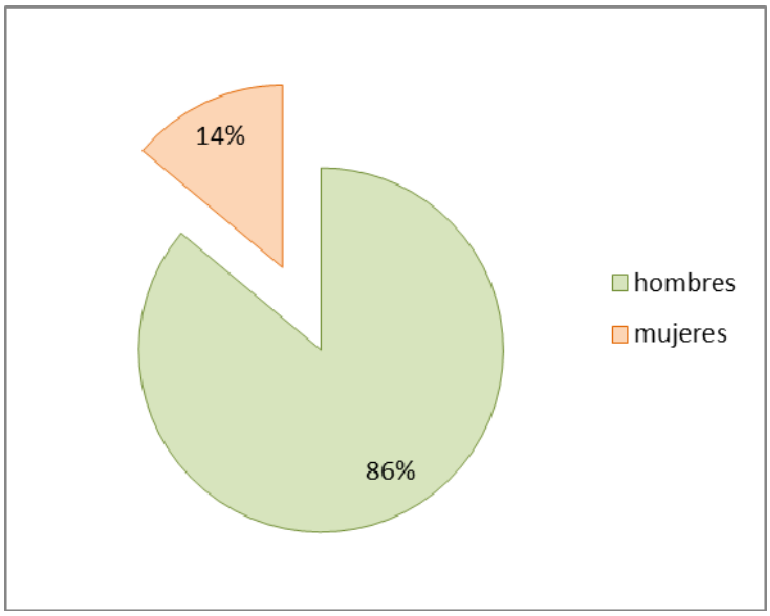


Figura 34. Distribución por género de los pacientes tratados con la técnica convencional 3D.

La edad media de la población tratada con técnica convencional 3D es de 61 años (40-83). La distribución detallada de la edad de dichos pacientes se muestra en la siguiente figura (Figura 35).

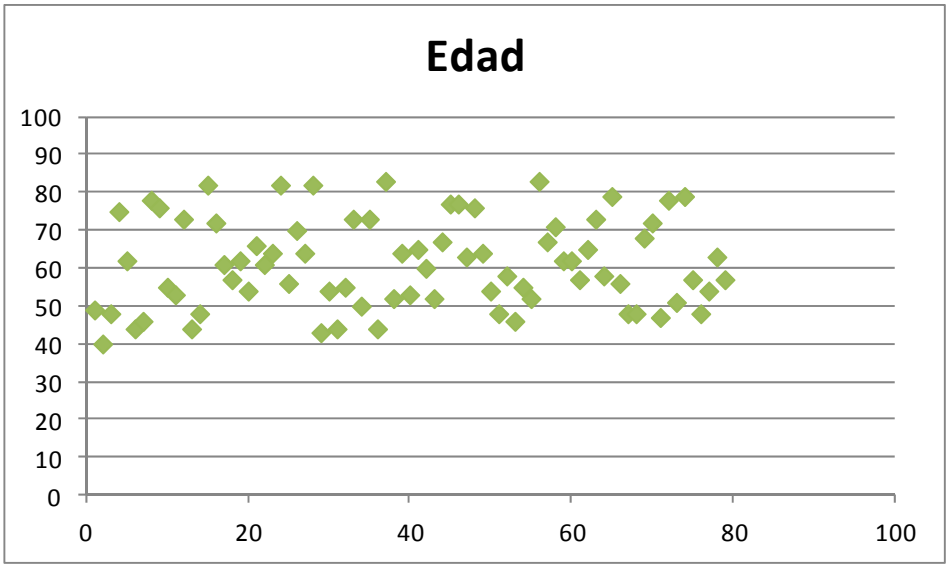


Figura 35. Distribución por edad de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con la técnica convencional 3D

El protocolo de tratamiento realizado en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados ocn la técnica convencional 3D se muestra en el siguiente esquema (Figura 36):

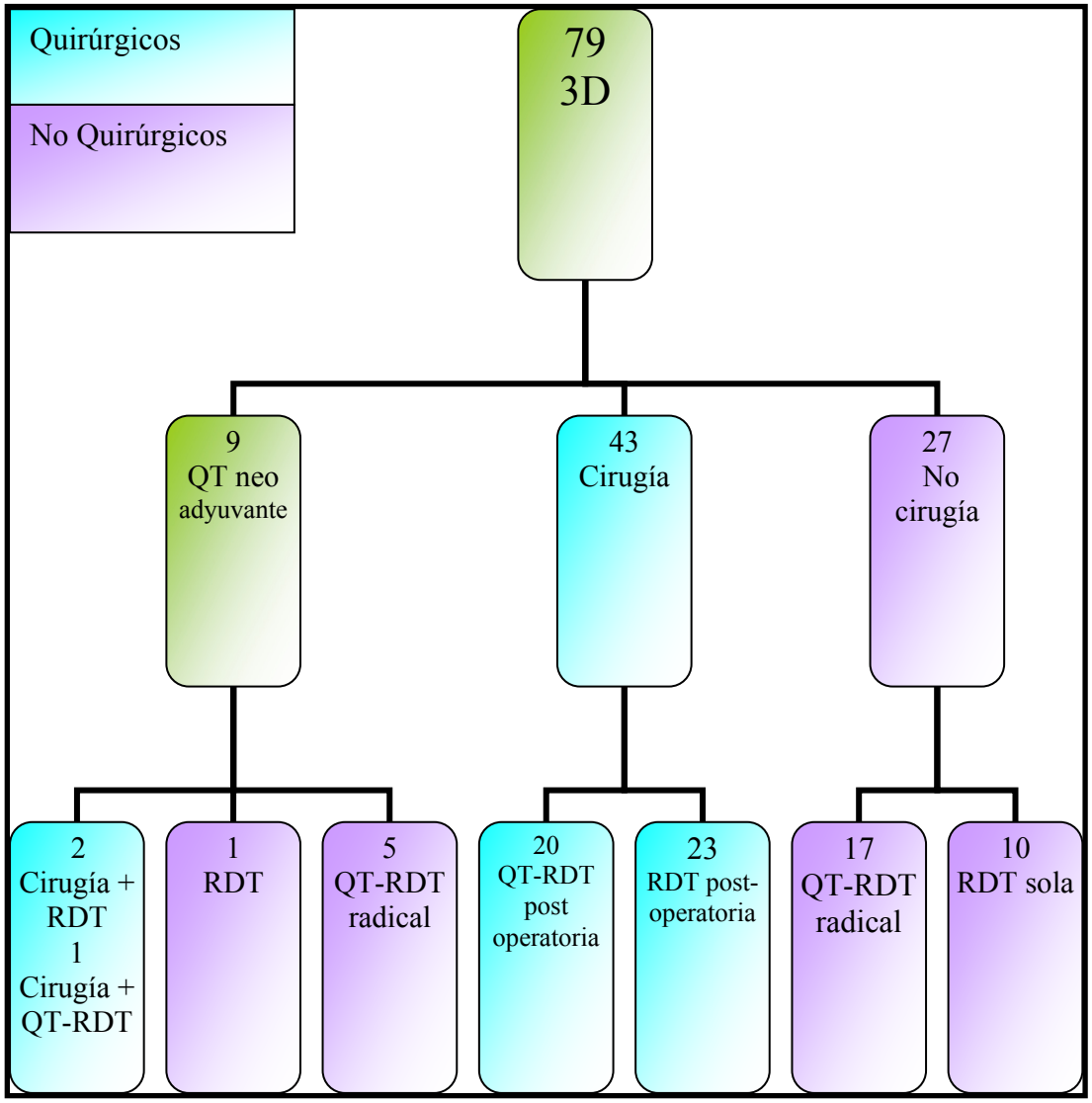


Figura 36. Esquema del tratamiento realizado a los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que se trataron con técnica convencional 3D.

○ *Descripción de la técnica convencional 3D.*

Para administrar radiación externa en cabeza y cuello, los pacientes se colocan en decúbito supino, y se inmoviliza la cabeza mediante una máscara termoplástica (Figura 37); las manos permanecen agarradas en unas manetas situadas a los lados de la mesa del TC y de la mesa de tratamiento a nivel ajustable para cada paciente con la función de bajar hombros a la vez que se intenta mantener una postura relativamente confortable para el paciente (Figura 38).

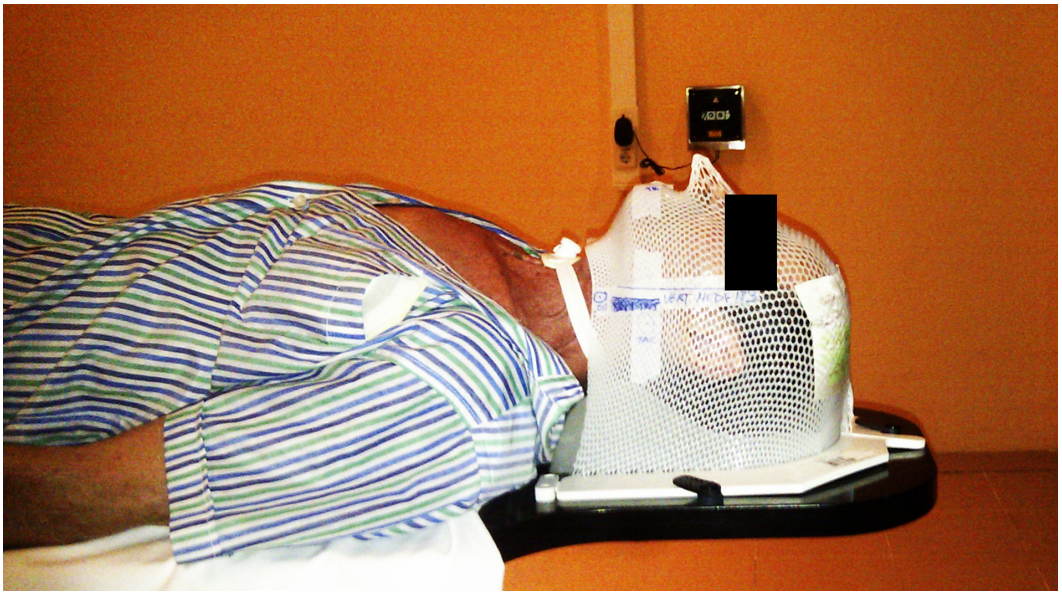


Figura 37 Posicionamiento en la mesa de tratamiento en la técnica 3D mediante decúbito supino e inmovilización mediante máscara termoplástica.

Figura 38. Colocación del paciente en la mesa de tratamiento del acelerador lineal.

Para la realización de la planificación terapéutica se establecen diferentes fases. En una primera fase se trata todo el cuello incluyendo el tumor primario y cadenas ganglionares; así como, regiones supraclaviculares con una dosis total de 40-45 Gy y fraccionamiento convencional (1,8-2 Gy/fracción), utilizando dos campos laterales

conformados mediante MLC para el cuello y un campo anterior para las fosas supraclaviculares.

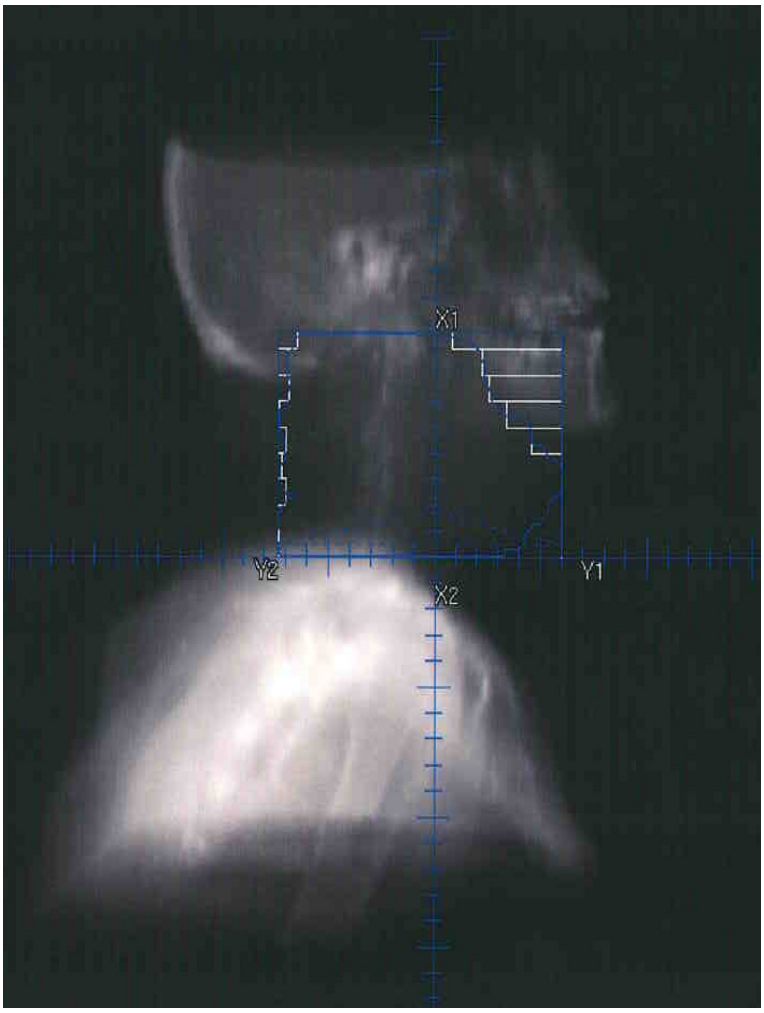


Figura 39. Reconstrucción digital de la primera fase del tratamiento 3D (imagen lateral).

En una segunda fase se reducen los campos laterales para salvaguardar la médula espinal al tercio anterior de los cuerpos vertebrales, en caso de no necesitar más dosis en las regiones cervicales posteriores.

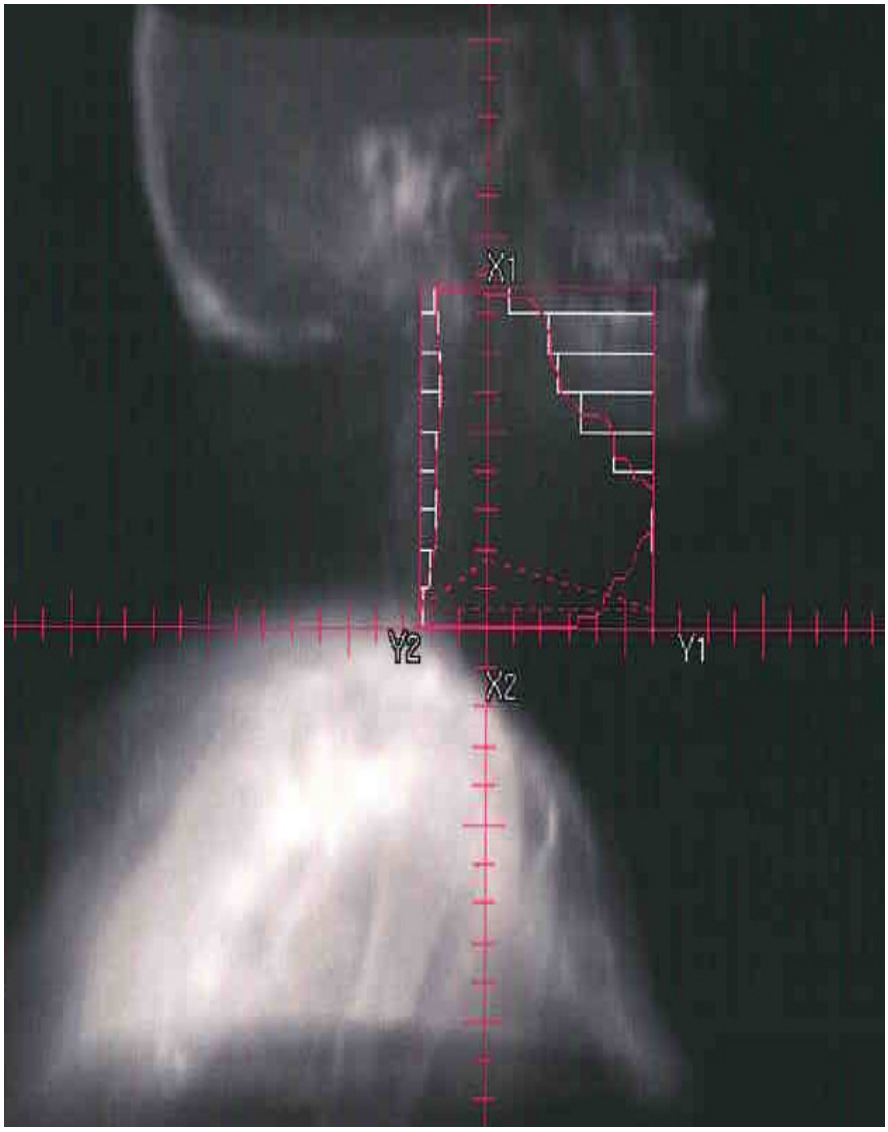


Figura 40. Reconstrucción digital lateral de la segunda fase del tratamiento, obsérvese la exclusión de la médula espinal para exclusión de la médula espinal. Se representa el campo anterior tratado con fotones.

En el caso de necesitar tratamiento las regiones cervicales posteriores, normalmente se utilizaban campos de electrones (Figura 41) cuyo límite anterior correspondía al límite posterior de los fotones. Este límite se hacía mediante "puesta en máquina" (Figura 42).

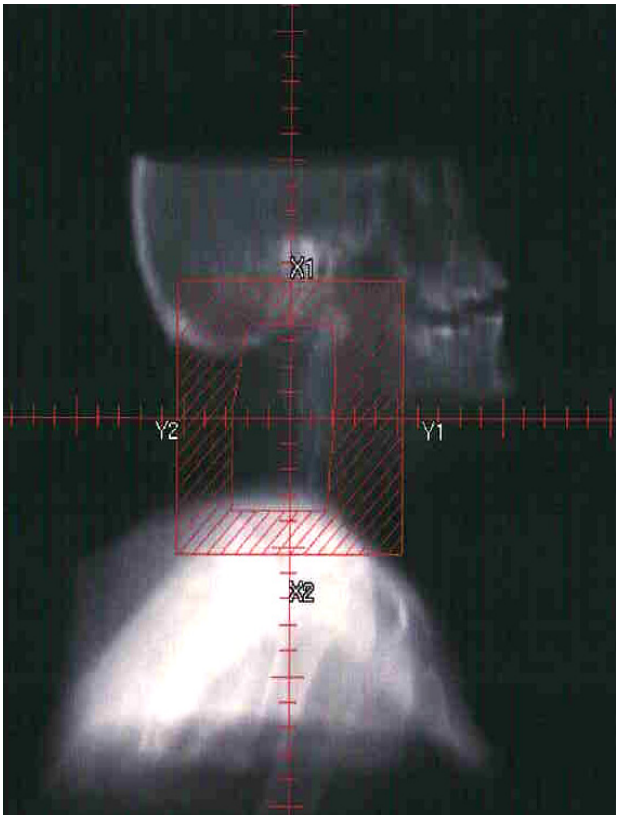


Figura 41. Reconstrucción digital lateral de la segunda fase del tratamiento, para exclusión de la médula espinal. Se representa el campo posterior que, en este caso, se trata con electrones.

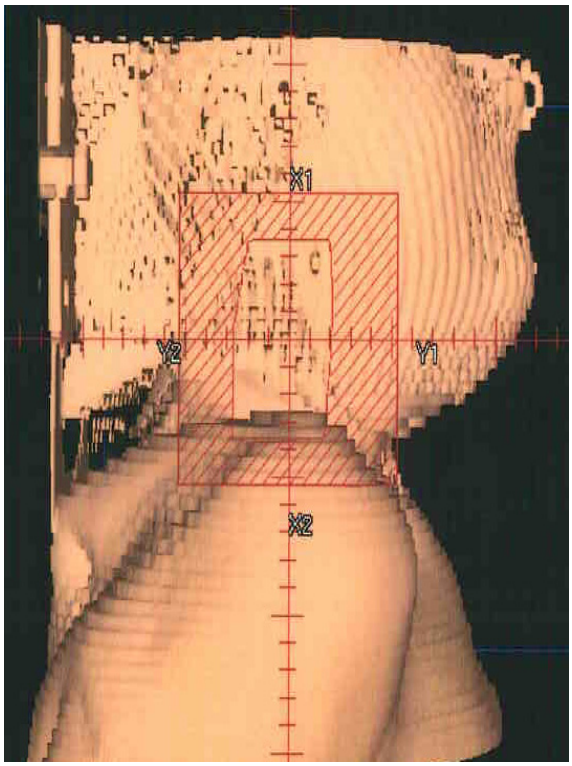


Figura 42. Campo de luz en piel para tratamiento con electrones.

En una tercera fase, el objetivo es la sobreimpresión o boost en el tumor primario. Para ello se podían utilizar distintos ángulos de incidencia de fotones o electrones hasta llegar a la dosis óptima, pero siempre protegiendo la médula espinal como órgano de riesgo (Figura 43).

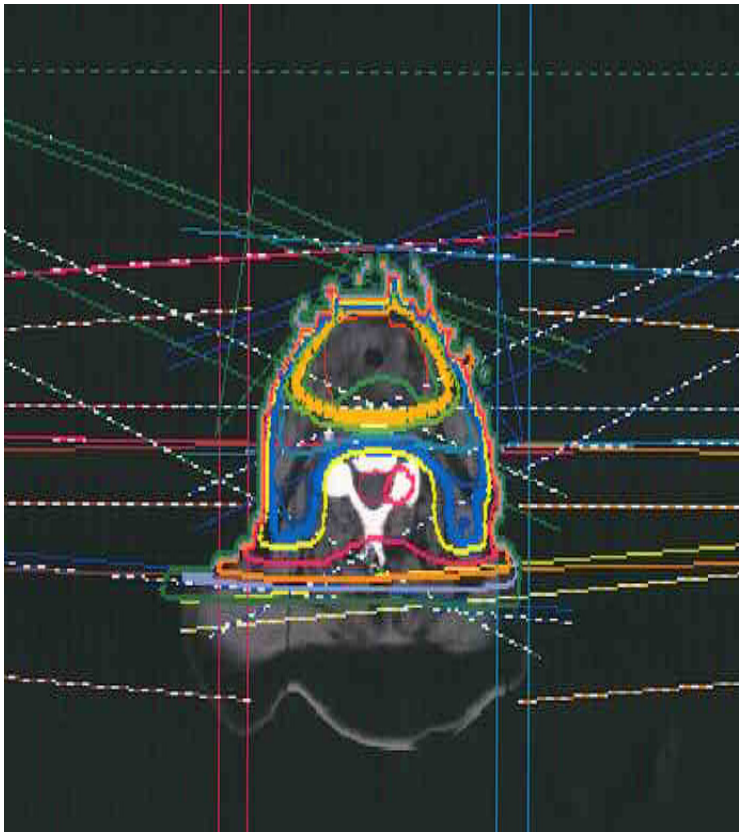


Figura 43. Sobreimpresión del lecho tumoral con dos campos laterales anteriores de fotones.

El resultado final de cada paciente se muestra mediante un Histograma Dosis-Volumen (HDV) como el que se muestra en la siguiente figura (Figura 44).

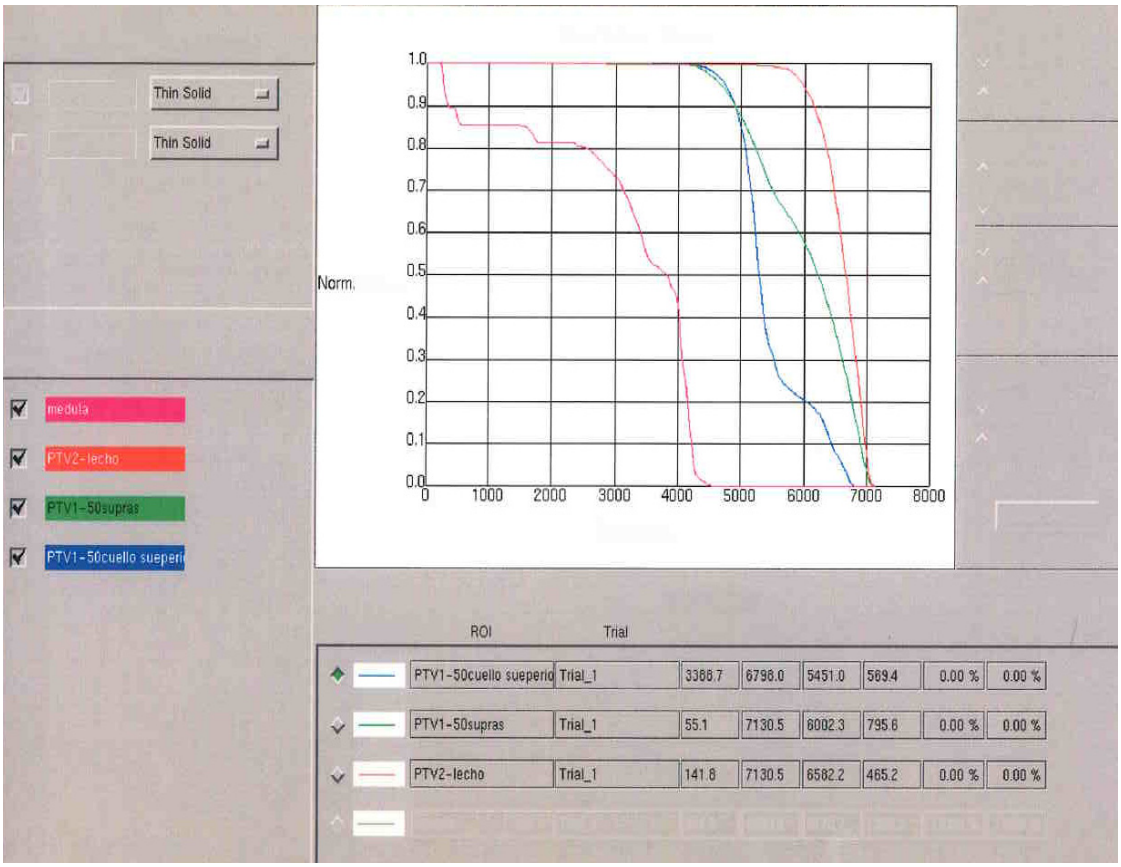


Figura 44. Histograma Dosis-Volumen de planificación en la técnica 3D.

La dosis radical (R) con la que se trató a los pacientes fue de 70-74 Gy con un fraccionamiento convencional de 1,8-2 Gy/sesión, cinco días a la semana. La dosis postoperatoria (PO) que se administró fue de 60 a 66 Gy con fraccionamiento convencional. Si se identificaba región de alto riesgo (AR), las dosis a las que se prescribieron fueron de 50 a 60 Gy; y, por último, las dosis que se utilizaron en las regiones de bajo riesgo (BR) oscilaron entre 40 y 45 Gy para un fraccionamiento de 1,8 o 2 Gy/fracción.

Además se estudiaron de forma pormenorizada los siguientes parámetros:

○ *Radiodermitis.*

Para la radiodermitis, siguiendo la afectación y escala RTOG se aprecian distintos grados de afectación dérmica (Cox y cols., 1995):

- ✓ **Radiodermitis grado 0**. Sin cambios.
- ✓ **Radiodermitis grado 1**. Eritema, depilación, descamación seca.
- ✓ **Radiodermitis grado 2**. Eritema brillante, descamación húmeda parcheada, edema moderado.
- ✓ **Radiodermitis grado 3**. Descamación húmeda confluyente, edema importante.
- ✓ **Radiodermitis grado 4**. Ulceración, necrosis, hemorragia.

○ *Mucositis.*

Para la mucositis, siguiendo la afectación y escala RTOG se aprecian distintos grados de afectación en la mucosa oral (Cox y cols., 1995):

- ✓ **Mucositis grado 0**: Sin cambios.
- ✓ **Mucositis grado 1**: Eritema. Dolor leve que no requiere analgesia.
- ✓ **Mucositis grado 2**: Mucositis parcheada. Sangrado inflamatorio. Dolor moderado que requiere analgesia.
- ✓ **Mucositis grado 3**: Mucositis confluyente. Dolor severo.
- ✓ **Mucositis grado 4**: Ulceración. Hemorragia. Necrosis

○ *Xerostomía.*

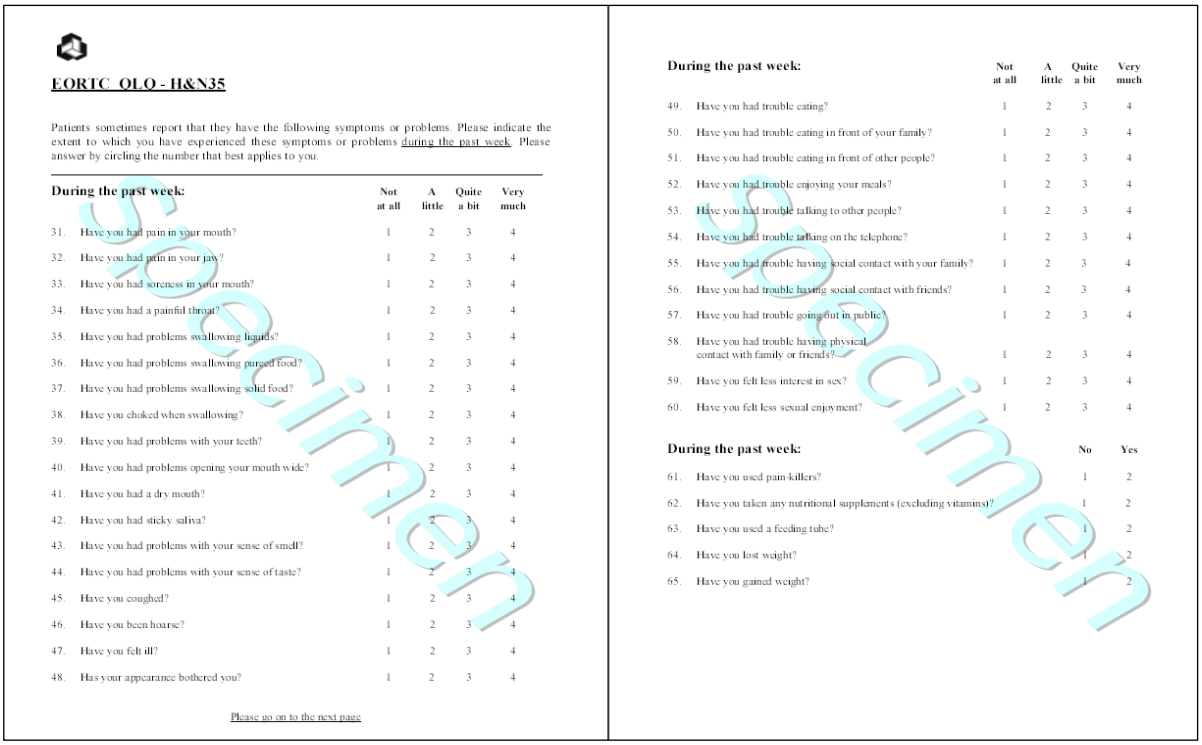
Para la xerostomía, siguiendo la afectación y escala RTOG se distinguen distintos grados de afectación (Cox y cols., 1995):

- ✓ **Xerostomía grado 0**: Sin cambios.
- ✓ **Xerostomía grado 1**: Ligera sequedad de boca; buena respuesta con la estimulación.
- ✓ **Xerostomía grado 2**: Moderada sequedad de boca; pobre respuesta con la estimulación.

- ✓ **Xerostomía grado 3**: Completa sequedad de boca; no respuesta con la estimulación.

○ *Cuestionario Global EORTC QLQH&N35.*

La doctoranda ha realizado la evaluación general y pormenorizada del cuestionario de calidad de vida EORTC QLQH&N35 (Bjordal y cols., 2000) (Figura 45) para valorar cada cuestión con una puntuación que va del 1 al 4 señalando ningún síntoma con el 1 y mucho síntoma con el 4, según la intensidad del mismo.



EORTC QLQ - H&N35

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

During the past week:	Not at all	A little	Quite a bit	Very much
31. Have you had pain in your mouth?	1	2	3	4
32. Have you had pain in your jaw?	1	2	3	4
33. Have you had soreness in your mouth?	1	2	3	4
34. Have you had a painful throat?	1	2	3	4
35. Have you had problems swallowing liquids?	1	2	3	4
36. Have you had problems swallowing pureed food?	1	2	3	4
37. Have you had problems swallowing solid food?	1	2	3	4
38. Have you choked when swallowing?	1	2	3	4
39. Have you had problems with your teeth?	1	2	3	4
40. Have you had problems opening your mouth wide?	1	2	3	4
41. Have you had a dry mouth?	1	2	3	4
42. Have you had sticky saliva?	1	2	3	4
43. Have you had problems with your sense of smell?	1	2	3	4
44. Have you had problems with your sense of taste?	1	2	3	4
45. Have you coughed?	1	2	3	4
46. Have you been hoarse?	1	2	3	4
47. Have you felt ill?	1	2	3	4
48. Has your appearance bothered you?	1	2	3	4

Please go on to the next page

During the past week:	Not at all	A little	Quite a bit	Very much
49. Have you had trouble eating?	1	2	3	4
50. Have you had trouble eating in front of your family?	1	2	3	4
51. Have you had trouble eating in front of other people?	1	2	3	4
52. Have you had trouble enjoying your meals?	1	2	3	4
53. Have you had trouble talking to other people?	1	2	3	4
54. Have you had trouble talking on the telephone?	1	2	3	4
55. Have you had trouble having social contact with your family?	1	2	3	4
56. Have you had trouble having social contact with friends?	1	2	3	4
57. Have you had trouble going out in public?	1	2	3	4
58. Have you had trouble having physical contact with family or friends?	1	2	3	4
59. Have you felt less interest in sex?	1	2	3	4
60. Have you felt less sexual enjoyment?	1	2	3	4

During the past week:	No	Yes
61. Have you used pain-killers?	1	2
62. Have you taken any nutritional supplements (excluding vitamins)?	1	2
63. Have you used a feeding tube?	1	2
64. Have you lost weight?	1	2
65. Have you gained weight?	1	2

Specimen

Figura 45. Cuestionario EORTC QLQ-H&N35 (Anexo I) (Bjordal y cols., 2000).

○ *Cuestionario parcelado según características a estudiar.*

Se estudian para cada paciente:

- Dolor.
- Dificultades en la deglución.
- Estado de la dentadura tras el tratamiento, consecuencias de la Radioterapia en los dientes.
- Xerostomía

- Sensación de saliva espesa.
- Dificultad para la reintegración social.
- Influencia del tratamiento oncológico en la pareja.

○ *Fecha de éxitus.*

Con la determinación de esta fecha se obtiene la curva de supervivencia global al relacionarla con la fecha de inicio de tratamiento.

➢ *Pacientes tratados con la técnica IMRT.*

En el año 2008 se introduce y comenzamos a utilizar un nuevo acelerador lineal, el ELEKTA MEDICAL SYSTEM, SYNERGY PLATFORM (Figura 46) (Estocolmo, Suecia), con capacidad de administrar energía de fotones de 6 Mv y energía de electrones de 6, 10 y 15 MeV. Posee un sistema de imagen flat-panel de silicio amorfo IVIEW GT y está dotado con un colimador multiláminas con 40 laminillas de 1 cm de ancho de wolframio. La diferencia más significativa respecto a la anterior máquina es que sólo dispone de una energía de fotones, 6 MeV.

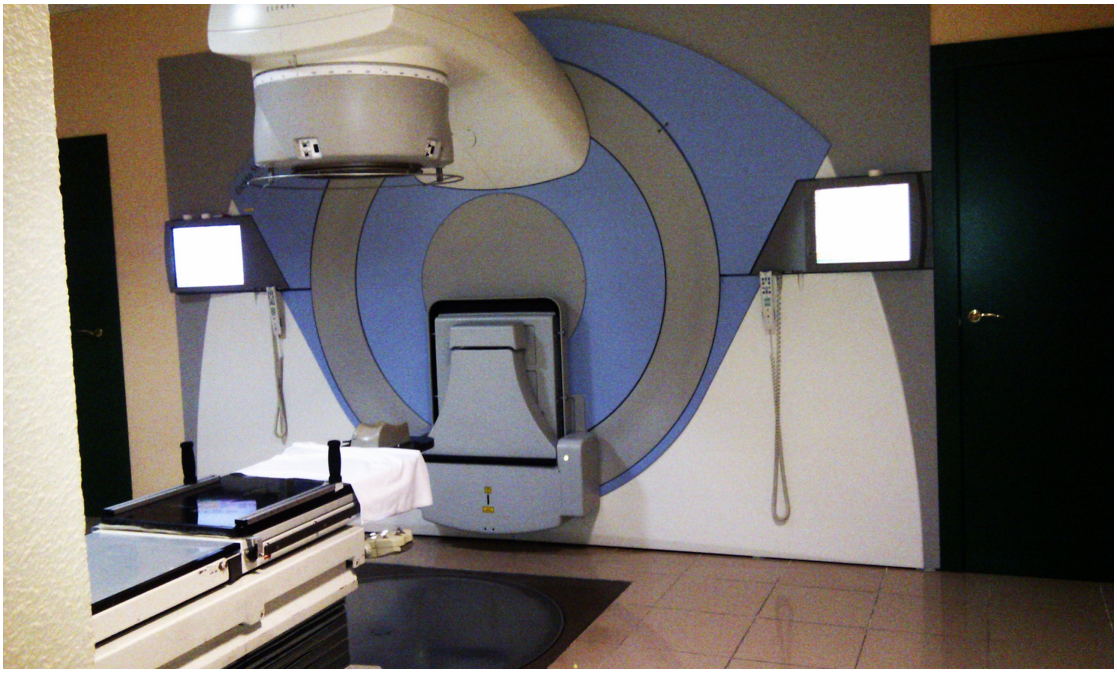


Figura 46. Acelerador lineal Synergy. Segunda máquina incorporada al Instituto Oncológico del Sureste.

Con IMRT, se han tratado 89 pacientes con cáncer de cabeza y cuello. En la población IMRT se trataron 78 hombres (88 %) y 11 mujeres (12 %), con una edad comprendida entre los 25 y los 84 años y una media de edad de 59 años (Figuras 47 y 48).

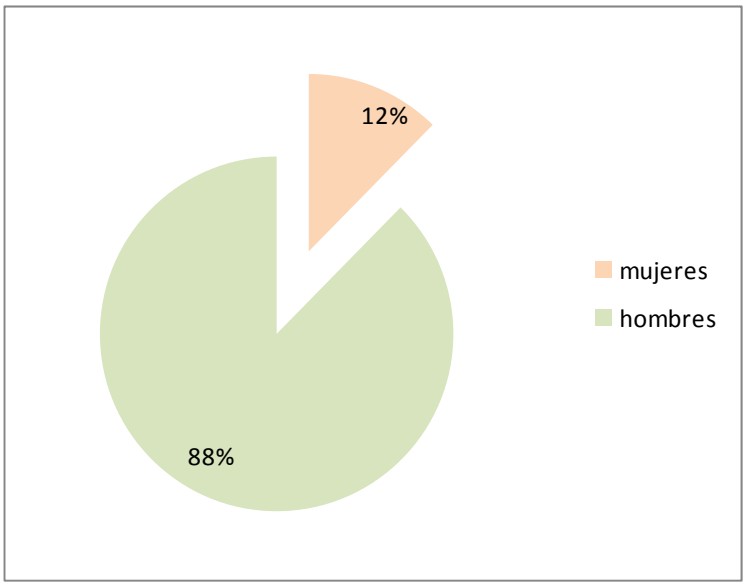


Figura 47. Distribución del sexo de los pacientes tratados con técnica de IMRT.

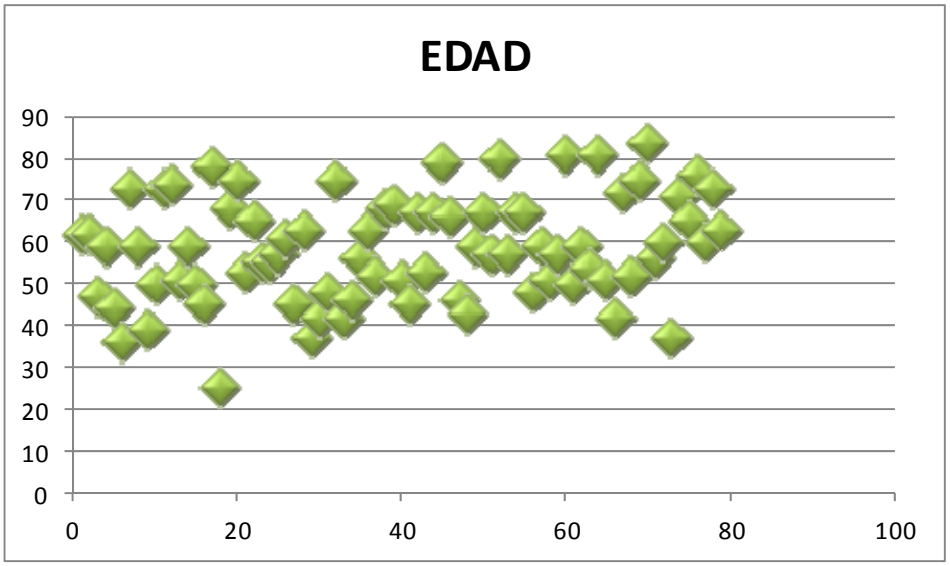


Figura 48. Distribución por edad de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados en el grupo IMRT.

El protocolo del tratamiento realizado y la distribución de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello se muestra en el siguiente esquema (Figura 49):

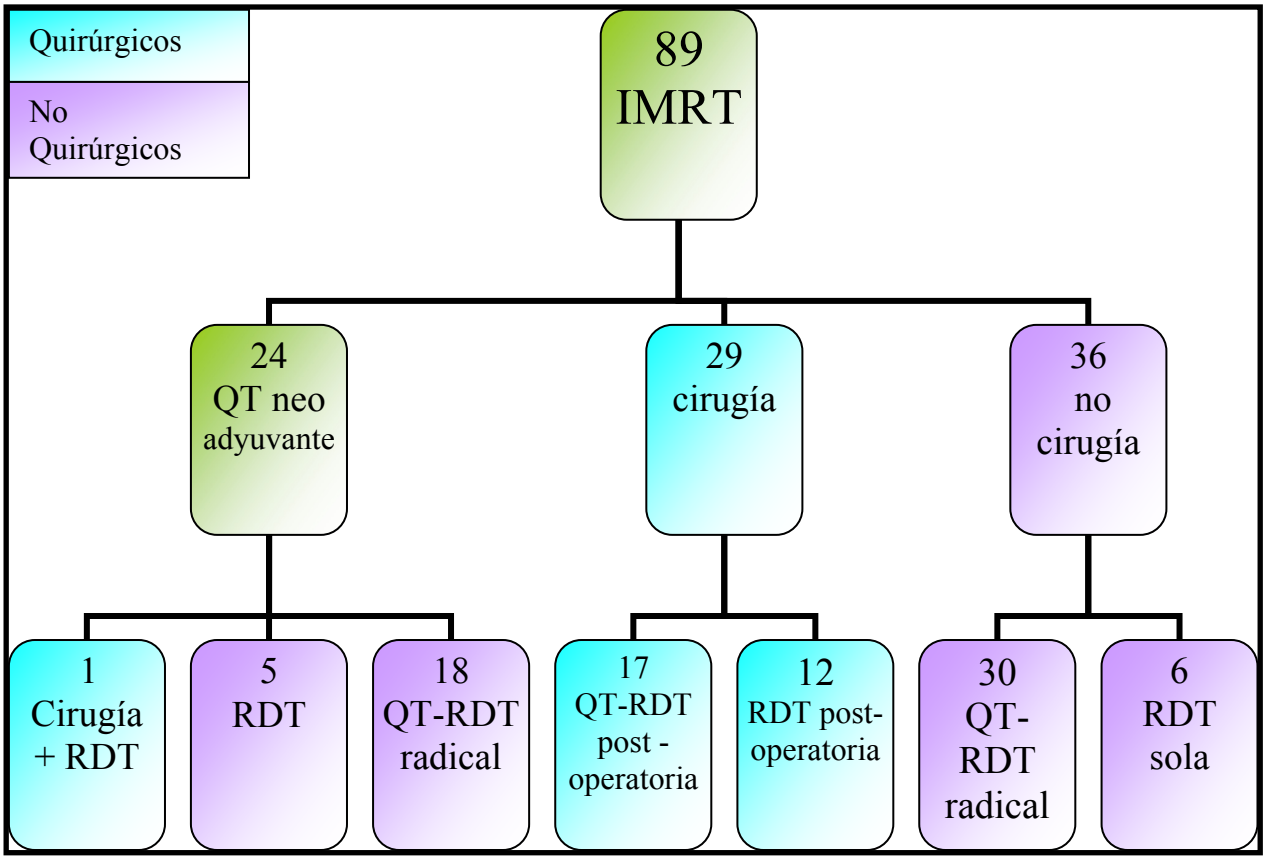


Figura 49. Esquema de tratamiento y distribución de pacientes con cáncer de cabeza y cuello que se han tratado con técnica de intensidad modulada (IMRT).

○ *Descripción de la técnica IMRT.*

Para aplicar la radiación externa en cabeza y cuello, los pacientes se colocan en decúbito supino, y se inmoviliza la cabeza mediante una máscara termoplástica, solicitando al paciente que las manos agarren las manetas situadas a los lados de la mesa de tratamiento que es ajustable para cada paciente con el objeto de descender los hombros permitiendo una postura relativamente confortable del paciente (Figuras 50 y 51).

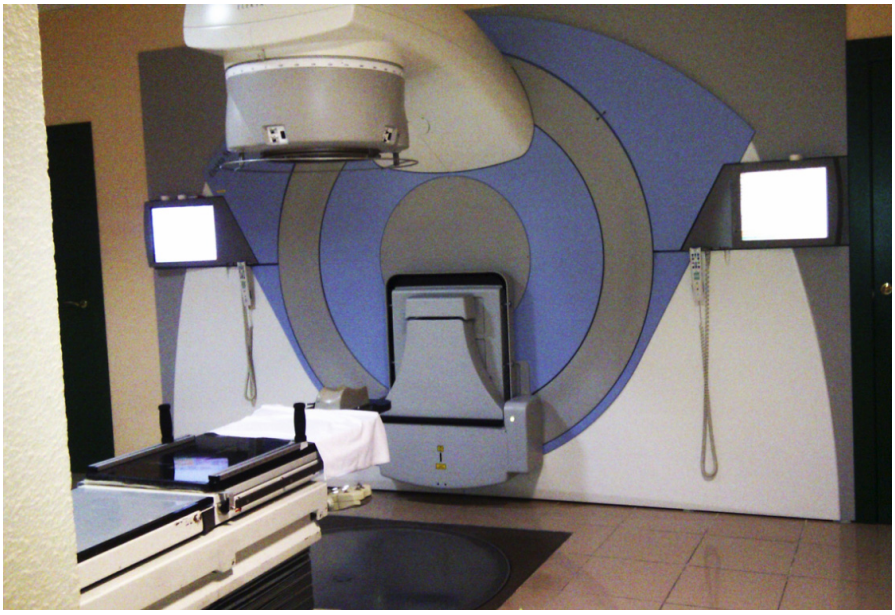


Figura 50. Acelerador monoenergético (6 MeV de energía) utilizado en el grupo de pacientes tratados con IMRT.

Figura 51. Inmovilización de la cabeza con la mascarilla termoplástica.

La técnica utilizada es la IMRT "*step and shoot*" utilizando planificación inversa con algoritmo de cálculo DMPO (Direct Machine Planification Optimization) de Pinnacle, versión 7. Normalmente se utilizan entre 7 y 9 campos. En caso de 7 campos los ángulos de gantry comienzan desde 150 grados y se van restando 50 grados (150, 100, 50, 0, 310, 260 y 210 grados respectivamente). En caso de 9 campos se comienza en 160 grados y se van restando 40 grados (160, 120, 80, 40, 0, 320, 280, 240 y 200 grados respectivamente) (Figuras 52 y 53).

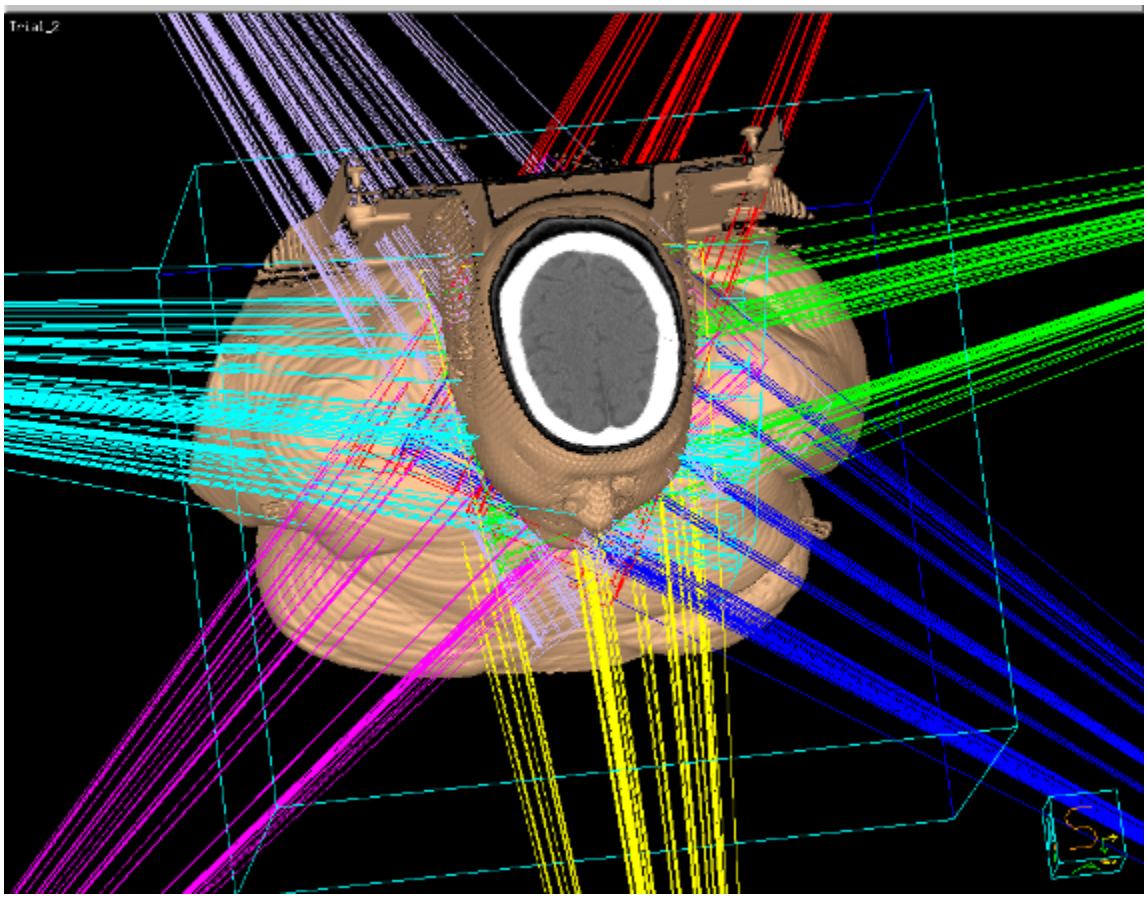


Figura 52. Detalle de 7 campos para tratamiento de IMRT en protocolo de paciente.

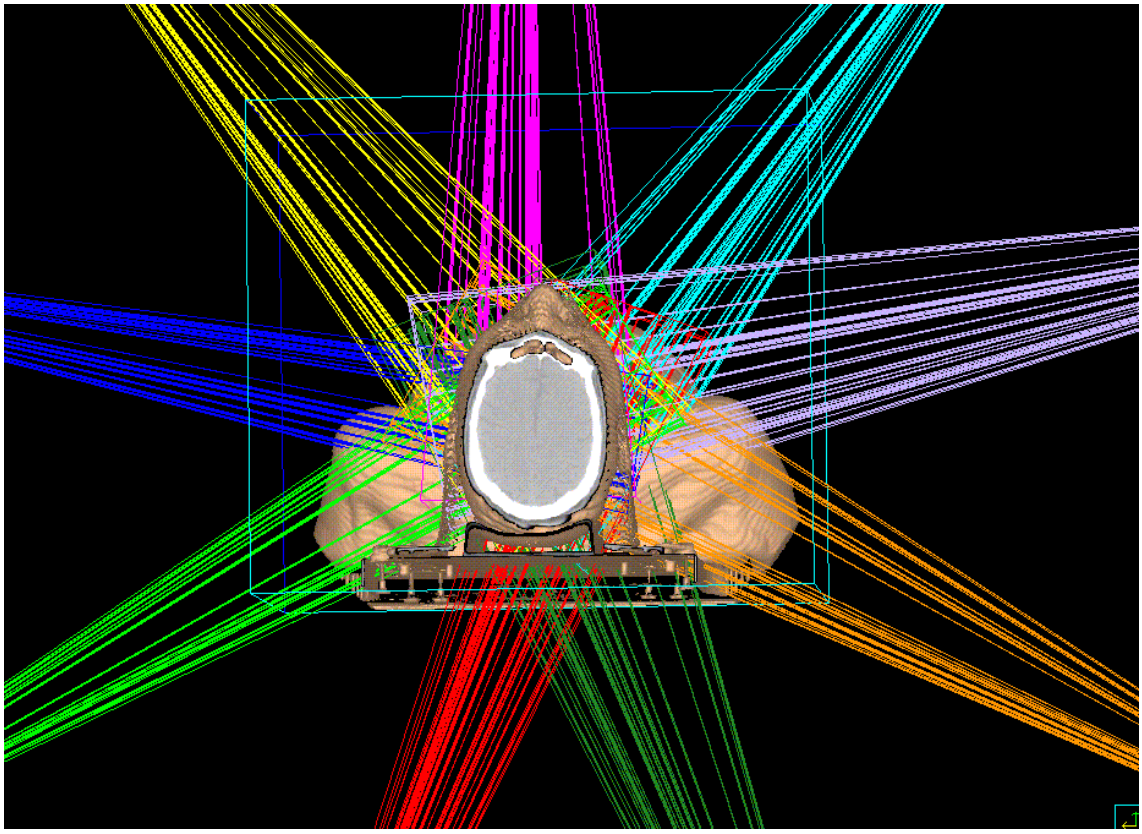


Figura 53. Detalle de 9 campos para tratamiento de IMRT en protocolo de paciente.

La dosis radical (R) con la que se trató a los pacientes fue de 69,96 Gy con un fraccionamiento 2,12 Gy/sesión, cinco días a la semana en 33 sesiones. La dosis postoperatoria (PO) que se administró fue de 66 Gy con fraccionamiento convencional de 2 Gy/fracción. Para las regiones de alto riesgo (AR), las dosis a las que se prescribieron fueron de 59,40 Gy a 1,80 Gy/fracción, y por último en las regiones de bajo riesgo (BR) la dosis total fue de 54,12 Gy a 1,64 Gy/fracción; a continuación se muestra una tabla con las dosis empleads y sus fraccionamientos para ambas técnicas (3D e IMRT) (Tabla 11).

Localización	3D	IMRT
Tumor primario	70-74Gy 1.8-2Gy/fracción	69.96Gy 2.12Gy/fracción
Lecho quirúrgico	60-66Gy 1.8-2Gy/fracción	66Gy 2Gy/fracción
Áreas alto riesgo	50-60Gy 1.8-2Gy/fracción	59.40Gy 1.8Gy/fracción
Áreas bajo riesgo	40-45Gy 1.8-2Gy/fracción	54.12Gy 1.64Gy/fracción

Tabla 11. Descripción de la dosis administradas según localización y técnica utilizadas en ambos tratamientos (3D e IMRT)

Al igual que la 3D-CRT, la IMRT requiere de una planificación 3D con la delimitación en cortes axiales de los volúmenes de interés. Pero en el caso de la IMRT además de definir el objetivo de dosis total en el volumen tumoral, se establece las restricciones de dosis necesarias para proteger los distintos tejidos normales involucrados. En nuestra población de pacientes se pretende proteger médula espinal, tronco, parótidas y mandíbula, fundamentalmente (Figura 54).

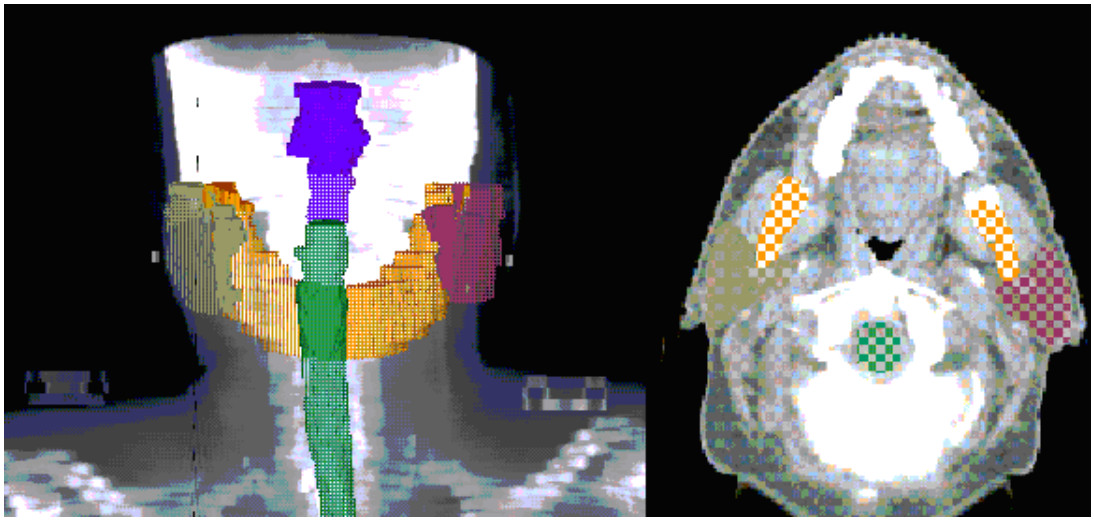


Figura 54. Órganos de riesgo mostrados en 3D y en un corte axial.

La planificación "IMRT" permite conformar la dosis deseada a los volúmenes de tratamiento protegiendo los órganos vecinos (Figura 44).

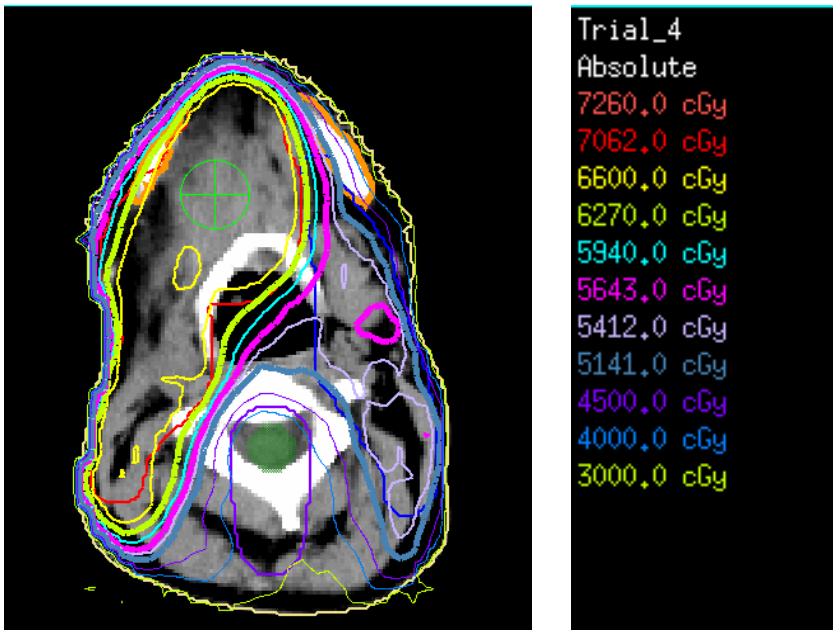
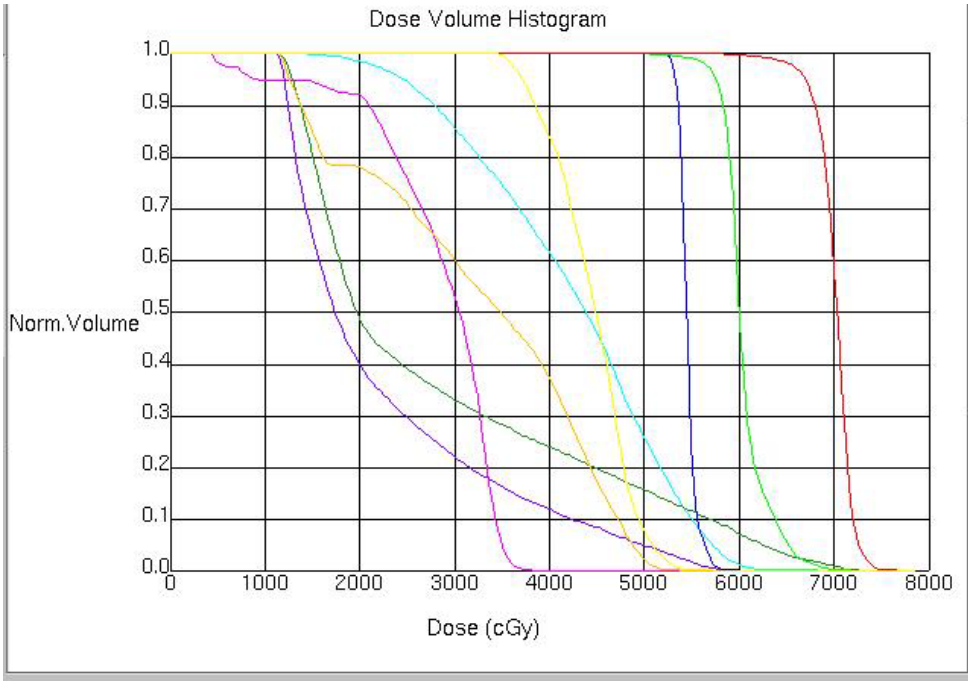


Figura 55. Ejemplo de planificación "IMRT" donde el volumen rojo va prescrito a dosis postoperatoria y el azul el área de bajo riesgo. En la dosimetría el verde claro es la curva de isodosis de 62,7Gy que corresponde al 95% de la dosis prescrita para este caso (PO: 66 Gy). Amarilla es la curva de isodosis de 66 Gy que corresponde al 100% de la dosis prescrita.

Una de las grandes diferencias de la IMRT respecto a la técnica convencional 3D es la sencillez del tratamiento con la primera; aunque sea de mayor complejidad la fase de planificación ante la necesidad de controles de calidad previos al tratamiento. En el caso de la planificación 3D las fases previamente descritas en el apartado de *"Descripción de la técnica convencional"* precisa tiempo en máquina y mayor

complejidad para hacer coincidir campos los campos de fotones y electrones mediante los campos de luz.

La "IMRT" con boost integrado no necesita fases de tratamiento, por lo que facilita el manejo del paciente en máquina. Además, presenta el beneficio de administrar fraccionamiento alterado en el sitio de tumor o lecho, como se muestra en el ejemplo de Histograma Dosis-Volumen (HDV) en un paciente diagnosticado de carcinoma de nasofaringe y su planificación posterior (Figuras 56 y 57).



ROI Statistics

Line Type	ROI	Trial	Min.	Max.	Mean	Std. Dev.	% Ou G
	MANDIBULA	Trial_1	1224.7	6813.0	4227.8	1022.6	0.0
	MEDULA	Trial_1	430.8	3834.6	2820.4	693.8	0.0
	PAROTIDA I	Trial_1	1088.7	7251.4	2805.5	1648.2	0.0
	PATOTIDA D	Trial_1	1083.2	5927.6	2246.0	1180.5	0.0
	PTV5412	Trial_1	4756.5	6008.5	5455.3	90.4	0.0
	PTV5940	Trial_1	3447.1	7172.6	6042.2	243.4	0.0
	PTV6996	Trial_1	4904.4	7660.7	7006.8	198.6	0.0

Figura 56. Histograma Dosis-Volumen (HDV); donde se reflejan curvas más verticales, y presencia de los órganos de riesgo que, normalmente en "3D" no se especifican.

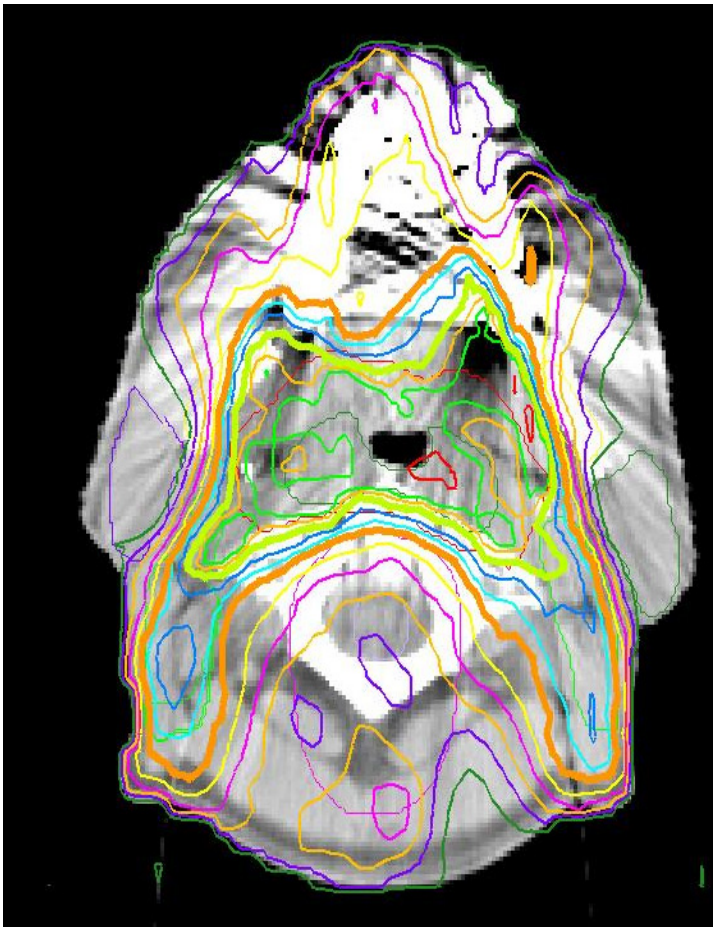


Figura 57. Planificación de nasofaringe. Se presenta PTV cubierto por el 95% de la dosis prescrita radical de 69,96 Gy (curva de isodosis verde), áreas adyacentes de alto riesgo cubiertos por el 95% de la dosis prescrita de 59,40 Gy (curva de isodosis naranja).

Los datos del cubrimiento utilizados son: dosis radical (R) con la que se trató a los pacientes de 69,96 Gy con un hipofraccionamiento de 2,12 Gy/sesión, cinco días a la semana. La dosis postoperatoria (PO) que se administró de 66 Gy con fraccionamiento convencional. Si se identificaba región de alto riesgo (AR), las dosis a las que se prescribieron fueron de 59,40 Gy a 1,8 Gy/fracción, y por último las dosis que se utilizaron en las regiones de bajo riesgo (BR) de 54,12 Gy para un fraccionamiento de 1,64 Gy/fracción.

○ *Radiodermitis, Mucositis y Xerostomía.*

Siguiendo el protocolo previamente expuesto, se han recogido los efectos secundarios agudos de los pacientes valorados durante el tratamiento. Se pueden obtener los datos en 74 pacientes para la Radiodermitis aguda y 83 para la Mucositis aguda. La Xerostomía se valora como efecto secundario crónico y valorado junto con el cuestionario de calidad de vida en 44 pacientes.

○ *Cuestionario Global.*

Se adjunta en el ANEXO I las preguntas que componen el test de calidad de vida QLQ H&N35. El cuestionario en el grupo de pacientes que se tratan con IMRT, se puede realizar en 44 pacientes. Se ha seguido el mismo procedimiento previamente descrito en los pacientes tratados con la técnica convencional 3D.

○ *Fecha de éxitus.*

Con la determinación de la fecha de éxitus se obtiene la curva de supervivencia al relacionarlacon la fecha de inicio de tratamiento.

➢ *Análisis estadístico.*

El análisis estadístico de los resultados obtenidos se ha realizado con el apoyo de la Cátedra de Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia. Los resultados descriptivos se muestran mediante su media estadística o el tanto por ciento junto con su desviación típica. El análisis estadístico de los datos consistió en una comparación de los resultados post-tratamiento mediante parejas de datos con el test de la T de Student. La relación entre variables fue establecida mediante un análisis de tablas de contingencia con el test de la χ^2 de Pearson complementado con el análisis de resíduos. Los resultados se consideraron significativos con una p menor de 0,01 ($p<0,01$).

V. RESULTADOS

V. RESULTADOS.

En este apartado se van a exponer los resultados más significativos obtenidos en este estudio. Para favorecer el seguimiento de los resultados, éstos se expondrán en función de las variables estudiadas. Dentro de cada variable se procederán a exponer los resultados en dos subapartados correspondientes a cada una de las técnicas radioterápicas utilizadas en el tratamiento de los pacientes (pacientes tratados con 3D y pacientes tratados con IMRT).

○ *1. LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO.*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

Según la localización del tumor primario de los 79 pacientes tratados, 37 están diagnosticados de cáncer de laringe (20 supraglotis, 16 glotis y 1 subglotis), 12 pacientes de cáncer de cavidad oral, 9 de hipofaringe, 7 pacientes presentan cáncer de

orofaringe, 4 de nasofaringe y 10 recidivas que se corresponden con: 6 laringes, 3 de cavidad oral y 1 hipofaringe (Tabla 12).

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Supraglotis	**20**	**25.3**
Glotis	**16**	**20.2**
Subglotis	**1**	**1.3**
Cav oral	**12**	**15.1**
Hipofaringe	**9**	**11,4**
Orofaringe	**7**	**8.9**
Nasofaringe	**4**	**5.1**
Recaida laringe	**4**	**5.1**
Recaida supraglotis	**2**	**2.5**
Recaida cav oral	**3**	**3.8**
Recaida hipofaringe	**1**	**1,3**
Total	**79**	**100**

Tabla 12. Localización del tumor primario en el grupo tratado con técnica 3D.

- ***Pacientes tratados con IMRT.***

Entre los 89 pacientes tratados con IMRT, según la localización del tumor primario, 20 pacientes presentan diagnóstico de cáncer de orofaringe, 16 pacientes nasofaringe, 11 cáncer de hipofaringe; con diagnóstico de cáncer de laringe están 27 pacientes, 16 supraglotis y 11 glotis. En cavidad oral son 6 pacientes. Respecto al diagnóstico de recaídas: 4 en cavidad oral y 2 en laringe que no recibieron RDT previa. Además, multicéntricos fueron 3 pacientes (1 en cavidad oral y orofaringe, otro en oro e hipofaringe y otro en oro, hipo y nasofaringe) (Tabla 13).

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Orofaringe	**20**	**23**
Nasofaringe	**16**	**18**
Hipofaringe	**11**	**12.2**
Supraglotis	**16**	**18**
Glotis	**11**	**12.2**
Cav oral	**6**	**6.7**
Recaida		
- cav oral	**4**	**4.4**
- laringe	**2**	**2.2**
Multicéntrico:		
- oro, hipo, naso	**1**	**1,1**
- oro e hipofar	**1**	**1.1**
- oro y cav oral	**1**	**1.1**
Total	**89**	**100**

Tabla 13. Localización del tumor primario en el grupo tratado con IMRT

○ *2. HISTOLOGÍA Y ESTADIFICACIÓN*

▪ *Tamaño tumoral (T).*

Los estadios, según la American Joint Committee on Cancer (AJCC, 2006) Cancer Staging Atlas fueron, sin tomar en consideración si son postquirúrgicos o estadiajes clínicos, los que se describen a continuación.

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

De los 79 pacientes tratados con la técnica 3D, el estadiaje clínico o patológico fue de 59 pacientes en estadio ≥T3 (62 %). La distribución del estadio del tamaño tumoral para los 79 pacientes: 4 pacientes presentan estadio T1 (5 %), 21 pacientes

estadio T2 (26,6 %), 23 pacientes T3 (29,1 %), 26 pacientes presentan estadio T4 (32,9 %) y 5 pacientes Tx (6,3 %) (Tabla 14).

T	Frecuencia	Porcentaje
T1	**4**	**5.1**
T2	**21**	**26.6**
T3	**23**	**29.1**
T4	**26**	**32.9**
Tx	**5**	**6.3**
Total	**79**	**100**

Tabla 14. Estadío "T" del estadio tumoral de los pacientes tratados con técnica convencional 3D.

- ***Pacientes tratados con IMRT.***

De los 89 pacientes tratados con la técnica de IMRT, el estadiaje clínico/patológico fue de 46 pacientes en estadio ≥T3 (52 %). Desglosando el estadio del tamaño tumoral para los 89 pacientes: presentan 13 pacientes estadio T1 (14,6 %), 25 pacientes estadio T2 (28,1 %), 25 presentan estadio T3 (28,1 %), 21 pacientes presentan estadio T4 (23,6 %) y 5 presentan estadio Tx (5,6 %).

T	Frecuencia	Porcentaje
T1	**13**	**14.6**
T2	**25**	**28.1**
T3	**25**	***28.1***
T4	**21**	**23.6**
Tx	**5**	**5.6**
Total	**89**	**100**

Tabla 15. Estadio "T" del estadio tumoral de los pacientes Tratados con técnica de IMRT.

En el análisis estadístico se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con ambas técnicas, lo que expresa que el tamaño tumoral es mayor en los pacientes tratados con la técnica convencional 3D que en los pacientes tratados con IMRT ($p<0,05$).

- ***Estadio ganglionar (N).***

- ***Pacientes tratados con 3D.***

Para los pacientes tratados con la primera técnica 3D, el estadio ganglionar se encuentra de la siguiente manera: 28 pacientes en N0, 12 pacientes son N1, 34 pacientes en N2, 3 pacientes N3 y 2 pacientes con Nx. Lo que supone que 37 pacientes (47 %) tienen ≥ de estadiaje ganglionar se encuentram en N2 (Tabla 16).

N	Frecuencia	Porcentaje
NX	**2**	**2.5**
N0	**28**	**35.4**
N1	**12**	**15.2**
N2a	**5**	**6.3**
N2b	**19**	**24**
N2c	**10**	**12.7**
N3	**3**	**3.9**
Total	**79**	**100**

Tabla 16. Estadio "N" del estadio ganglionar de la población 3D.

- ***Pacientes tratados con IMRT.***

En los pacientes tratados con la segunda técnica, IMRT, el estadio ganglionar se encuentra de la siguiente manera: 21 pacientes en N0,21 pacientes están en N1, 38 pacientes están diagnosticados en N2, 5 pacientes son N3 y 4 pacientes con Nx. Lo que supone que 43 pacientes (48%) tienen ≥ de estadiaje ganglionar en N2 (Tabla 17).

N	Frecuencia	Porcentaje
NX	4	4,5
N0	21	23.6
N1	21	23.6
N2a	7	7.9
N2b	18	20.2
N2c	13	14.6
N3	5	5.6
Total	**89**	**100**

Tabla 17 Estadío "N" del estadio ganglionar de la población IMRT.

El análisis estadístico no aprecia diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de ambas técnicas, lo que expresa que el estadio ganglionar es similar en los pacientes tratados con ambas técnicas.

- ***Histología.***

- ***Pacientes tratados con 3D.***

Los pacientes tratados con técnica 3D presentan histología de epidermoide en 76 pacientes (96,2 %), en 2 son indiferenciados (2,5 %) y un paciente presenta un linfoepitelioma (1,3 %) (Tabla 18).

Histología	Frecuencia	Porcentaje
Epidermoide	76	96,2
Indiferenciado	2	2,5
Linfoepitelioma	1	1,3
Total	**79**	**100**

Tabla 18. Histología del tumor primario de la población tratada con técnica 3D.

▪ *Pacientes tratados con IMRT.*

En cuanto a los pacientes tratados con IMRT, la mayoría son epidermoides 76 pacientes (85,4 %) (Tabla 19), el resto corresponde a adenocarcinoma con 1 paciente, indiferenciados en 6 pacientes (6,7 %), linfoepitelioma en 5 pacientes (5,6 %) y un paciente de Merckel con afectación ganglionar bilateral.

Histología	Frecuencia	Porcentaje
Epidermoide	**76**	**85,4**
Adenoca	**1**	**1,1**
Indiferenciado	**6**	**6,8**
Linfoepitelioma	**5**	**5,6**
Merckel	**1**	**1,1**
Total	**89**	**100**

Tabla 19. Histología del tumor primario de la población tratada con técnica IMRT.

El análisis estadístico no aprecia diferencias estadísticamente significativas entre entre la histología presentada por ambas técnicas, lo que expresa que la histología es similar en todos los pacientes tratados en cualquiera de los dos grupos estudiados.

○ *3. MANEJO DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

La distribución de pacientes en función del protocolo de tratamiento fue el siguiente para 3D, expresado de mayor a menor frecuencia:

- ✓ Radioterapia postoperatoria 23 casos (29 %).
- ✓ Radio-Quimioterapia postoperatoria en 20 casos (25 %).

- ✓ Tratamiento de Quimio-Radioterapia radical con 17 casos (21 %).
- ✓ Radioterapia radical exclusiva administrada en 10 pacientes (13 %).
- ✓ Quimioterapia de inducción y Quimio-Radioterapia radical 6 casos (8 %).
- ✓ Dos pacientes hicieron tratamiento de QT neoadyuvante seguido de cirugía y posteriormente RDT (3 %).
- ✓ Quimioterapia neoadyuvante seguido de Radioterapia radical en 1 paciente (1 %).

La droga que se utilizó en Quimioterapia concomitante fue Cisplatino (CDDP) semanal 60 mg/m^2. Tras el tratamiento de Quimioterapia neoadyuvante, la droga concomitante con Radioterapia también fue CDDP, pero también se comenzó a utilizar Cetuximab (CTX); en concreto lo reciben 4 pacientes.

- ***Pacientes tratados con IMRT.***

La distribución de los pacientes en función del protocolo de tratamiento seguido fue el siguiente para la IMRT, expresado de mayor a menor frecuencia:

- ✓ Como esquema más frecuente el tratamiento de Quimio-Radioterapia radical con 30 casos (34 %).
- ✓ Quimioterapia de inducción y Quimio-Radioterapia radical en 18 casos (20 %).
- ✓ Radio-Quimioterapia postoperatoria en 17 casos (19 %).
- ✓ Radioterapia postoperatoria 12 casos (13 %).
- ✓ Radioterapia radical exclusiva administrada en 6 pacientes (7 %).
- ✓ Quimioterapia neoadyuvante seguido de Radioterapia radical en 5 pacientes (6 %).
- ✓ A un paciente se le administró Quimioterapia neoadyuvante y se operó, pero por presencia de factores de riesgo recibió Radioterapia postoperatoria (1 %).

En el análisis estadístico **se aprecian diferencias estadísticamente significativas** entre los tratamientos de ambas técnicas de Radioterapia utilizadas, respecto al empleo de la cirugía, siendo mayor en el grupo de pacientes que se trata con técnica

3D; lo que expresa que la cirugía es realizada significativamente más frecuente en la técnica de 3D que en el grupo de pacientes tratados con IMRT.

○ *4. VOLUMEN DEL PTV QUE RECIBE EL 100% DE LA DOSIS RADICAL.*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

En el eje de ordenadas se encuentra el porcentaje de cubrimiento del volumen del PTV que recibe el 100 % de la dosis radical y en el eje de abscisas cada uno de los pacientes representado por su código o numeración personal. En total son 36 pacientes analizados. Todos los pacientes han recibido entre el 40 % y el 80 %, sólo dos pacientes alcanzan el 90 % de cubrimiento del PTV para el 100 % de la dosis radical (Figura 58).

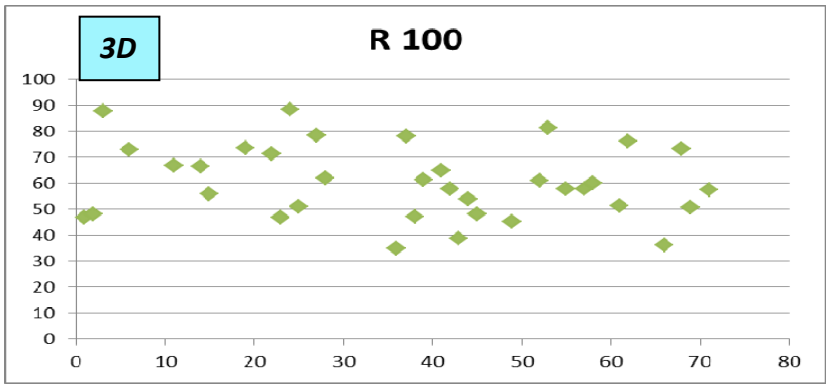


Figura 58. Porcentaje de volumen que se cubre con el 100 % de la dosis radical (70-74 Gy) de los pacientes tratados con técnica convencional 3D.

▪ *Pacientes tratados con IMRT.*

En la IMRT este parámetro se determina en 62 pacientes. Los resultados se encuentran entre el 40 % y el 80 % en la gran mayoría de los pacientes estudiados (Figura 59).

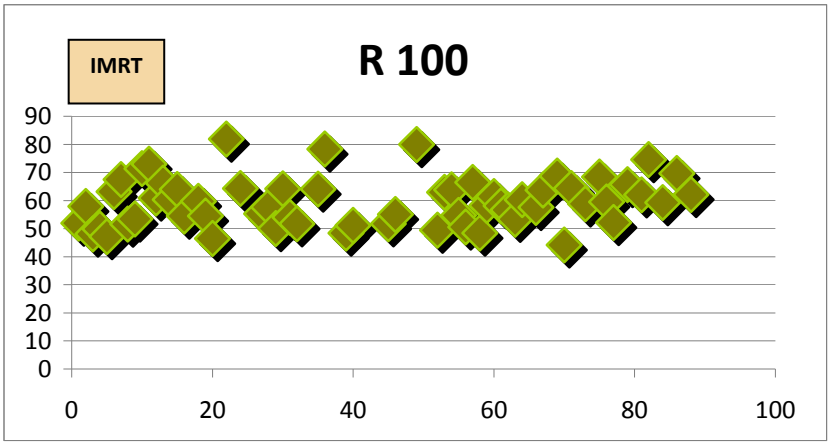


Figura 59. Porcentaje de volumen que se cubre con el 100 % de la dosis radical (69,96 Gy) de los pacientes tratdos con técnica modulada IMRT.

El análisis estadístico **no aprecia diferencias** estadísticamente significativas entre los resultados de ambas técnicas, lo que expresa que el cubrimiento del PTV con el 100 % de la dosis radical es similar en ambas técnicas analizadas.

○ *5. VOLUMEN DEL PTV QUE RECIBE EL 95% DE LA DOSIS RADICAL.*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

El volumen del PTV que se encuentra cubierto con el 95 % de la dosis radical está entre el 60 y 100 % con la técnica 3D (Figura 60).

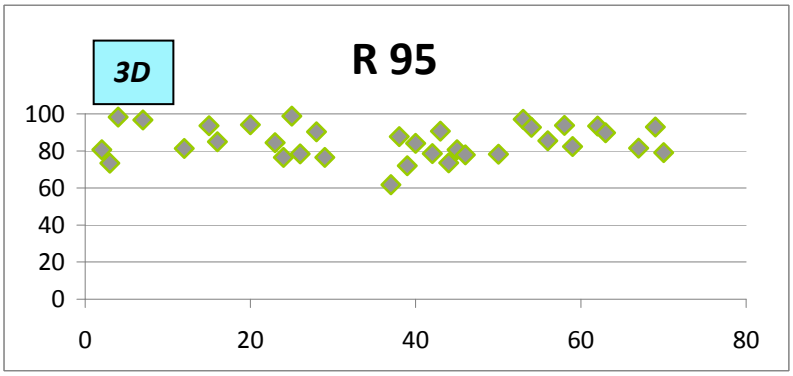


Figura 60. Porcentaje de volumen que se cubre con el 95 % de la dosis radical en los pacientes tratados con 3D.

▪ *Pacientes tratados con IMRT.*

La mayoría de los pacientes tienen el PTV cubierto entre el 80 y 100 % del volumen con el 95 % de la dosis radical, como se muestra en la siguiente figura (Figura 61):

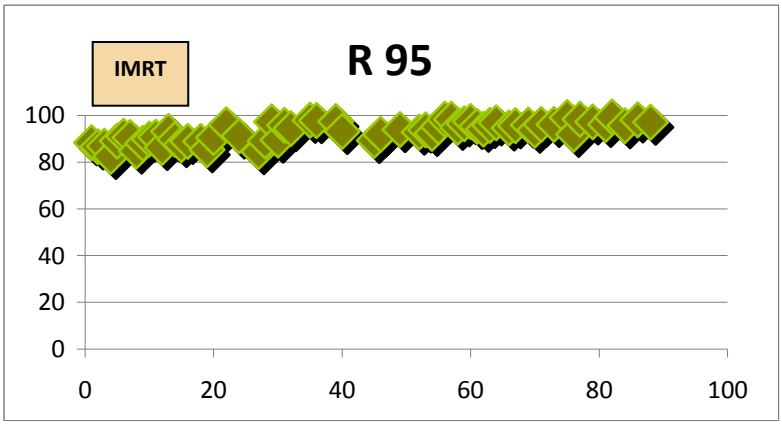


Figura 61. Porcentaje de volumen que se cubre con el 95 % de la dosis radical en los pacientes tratados con IMRT.

En el análisis estadístico **se aprecian diferencias estadísticamente significativas** ($p<0,001$) entre la cobertura del 95 % de la dosis radical de ambas técnicas siendo mayor esta cobertura en el grupo de pacientes que se tratan con la técnica IMRT; lo que expresaría que la cobertura del PTV con el 95 % de la dosis es mayor para los apcientes tratados con técnica de IMRT que en los pacientes tratados con 3D.

○ *6 .VOLUMEN DEL PTV QUE RECIBE EL 90% DE LA DOSIS RADICAL.*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

En estos pacientes, nuestros resultados muestran una cobertura mayoritaria entre el 60 y el 100 % del volumen cubierto por el 90% de la dosis radical en los pacientes tratados con 3D (Figura 62).

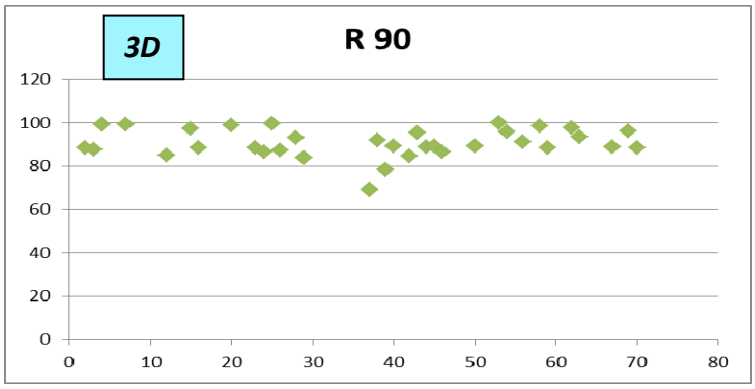


Figura 62. Porcentaje de volumen que se cubre con el 90 % de la dosis radical de los pacientes tratados con 3D.

- ***Pacientes tratados con IMRT***

Mientras que en los pacientes tratados con IMRT, los resultados obtenidos muestra una cobertura entre el 90 y 100% con el 90 % de la dosis radical (Figura 63).

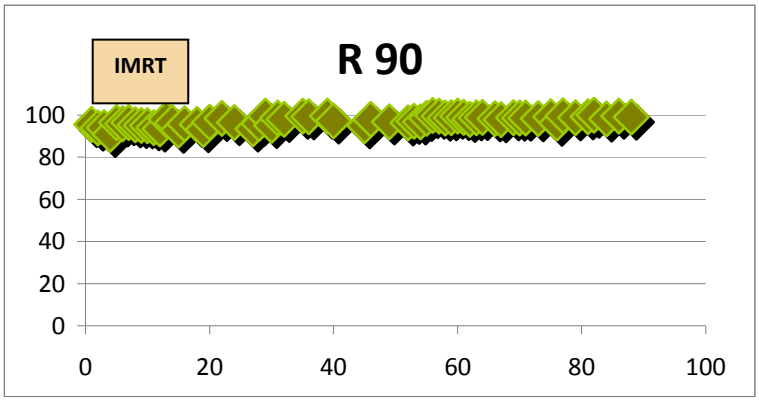


Figura 63. Porcentaje de volumen que se cubre con el 90 % de la dosis radical de los pacientes tratados con IMRT.

En el análisis estadístico **se aprecian diferencias estadísticamente significativas** ($p<0,001$) entre la cobertura del 90 % de la dosis radical de ambas técnicas, siendo mayor esta cobertura en el grupo de pacientes que se tratan con técnica IMRT; lo que expresa que la cobertura del PTV con el 90 % de la dosis es mayor en los pacientes tratados ocn IMRT que en los tratados con técnica 3D.

○ *7. VOLUMEN DEL PTV QUE RECIBE EL 100% DE LA DOSIS POSTOPERATORIA.*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

Para un total de 37 pacientes en los que se ha determinado este parámetro, nuestros resultados se encuentran mayoritariamente entre el 60 % y el 80 %, pero hay cubrimientos por debajo del 20 % del volumen target en los pacientes tratados con 3D (Figura 64).

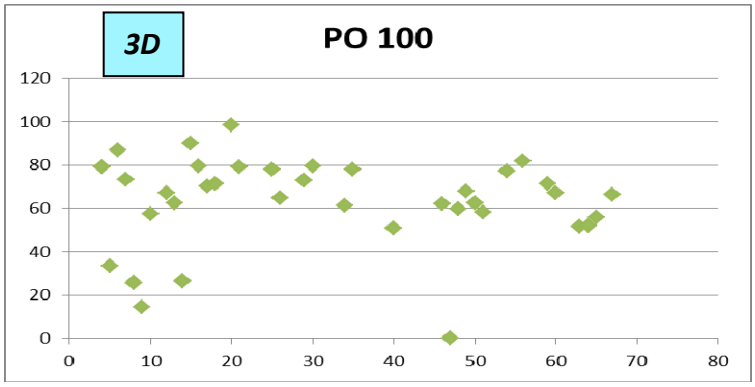


Figura 64. Porcentaje de volumen que se cubre con el 100 % de la dosis PO (60-66 Gy) de los pacientes tratados con 3D.

▪ *Pacientes tratados con IMRT.*

Se ha determinado esta variable en 29 pacientes tratados con IMRT y los resultados están mayoritariamente entre el 50 % y el 80 %, siendo de peor cobertura un 40 % de cubrimiento del volumen target (Figura 65).

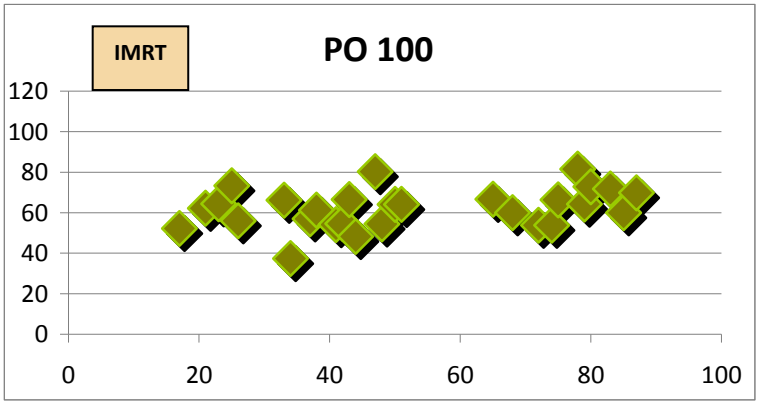


Figura 65. Porcentaje de volumen que se cubre con el 100 % de la dosis PO (66 Gy) en los pacientes tratados con IMRT.

En el análisis estadístico **no se aprecian diferencias estadísticamente significativas** entre los resultados obtenidos por ambas técnicas, lo que expresa que el cubrimiento del PTV con el 100 % de la dosis postoperatoria es similar en ambas técnicas.

○ *8. VOLUMEN DEL PTV QUE RECIBE EL 95% DE LA DOSIS POSTOPERATORIA.*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

En este parámetro, nuestros valores son menos dispersos que en la variable anterior y se encuentran entre el 80 % y el 100 %, en los pacientes tratados con técnica 3D (Figura 66).

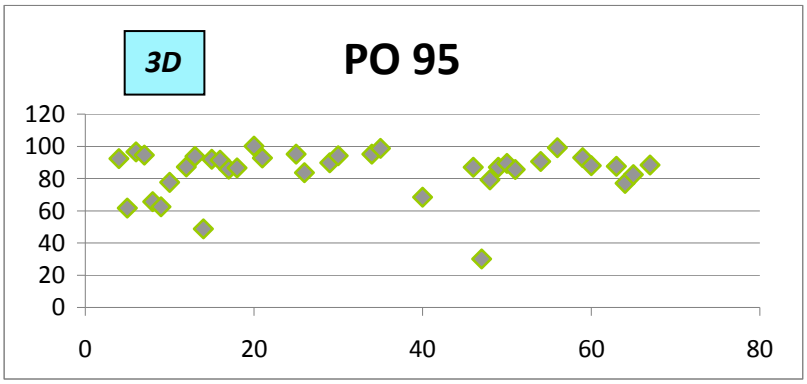


Figura 66. Porcentaje de volumen que se cubre con el 95 % de la dosis PO (60-66 Gy) de los pacientes tratados con 3D.

▪ *Pacientes tratados con IMRT.*

En todos los pacientes estudiados esta variable se encuentran mayoritariamente entre el 80 % y el 100 %, cuando hemos utilizado IMRT (Figura 67).

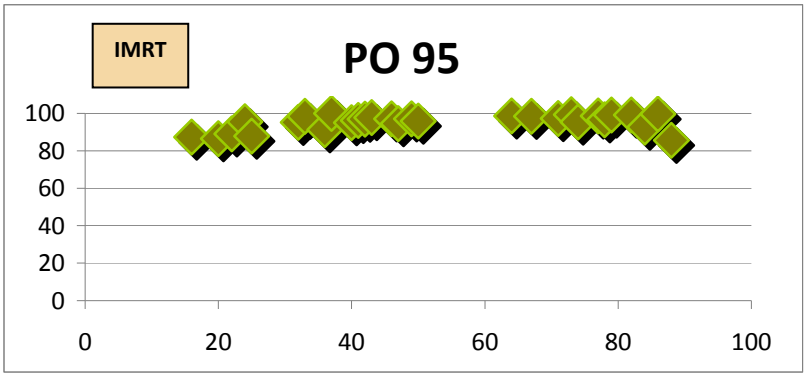


Figura 67. Porcentaje de volumen que se cubre con el 95 % de la dosis PO (66 Gy) de los pacientes tratados con IMRT.

En el análisis estadístico **se aprecian diferencias estadísticamente significativas** ($p<0,001$) entre la cobertura del 95 % de la dosis postoperatoria de ambas técnicas, siendo mayor en el grupo de pacientes que se trata con la técnica IMRT; lo que expresa que la cobertura del PTV con el 95 % de la dosis es mayor en la técnica de IMRT que en los pacientes tratados con 3D.

○ *9. VOLUMEN DEL PTV QUE RECIBE EL 90 % DE LA DOSIS POSTOPERATORIA.*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

Los valores que hemos determinado en estos pacientes se encuentran mayoritariamente entre el 90 % y el 100 %, aunque hay coberturas por debajo del 80 %, véase la siguiente gráfica (Figura 68).

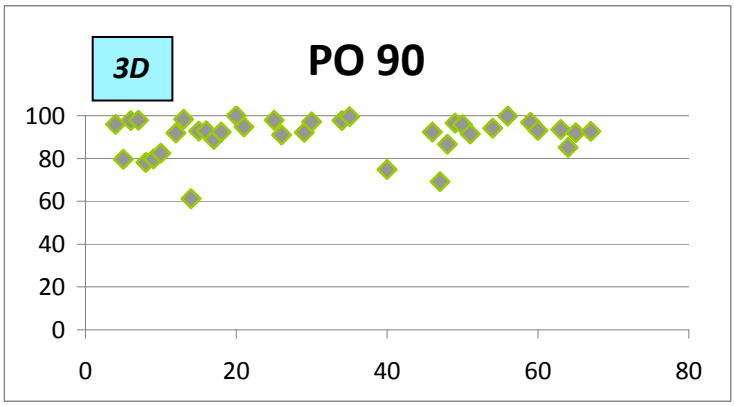


Figura 68. Porcentaje de volumen que se cubre con el 90 % de la dosis PO en los pacientes tratados con técnica 3D.

- ***Pacientes tratados con IMRT.***

Todos los pacientes tratados con técnica de IMRT tienen una cobertura del 90% de la dosis postoperatoria entre el 90 % y el 100 % del volumen del PTV, cuando se ha utilizado IMRT (Figura 69).

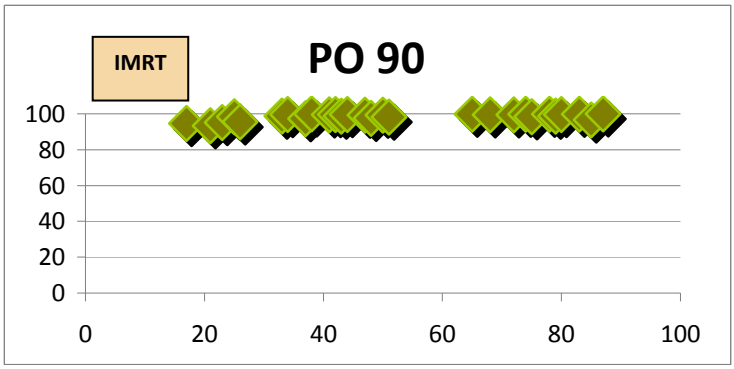


Figura 69. Porcentaje de volumen que se cubre con el 90 % de la dosis PO en los pacientes tratados con IMRT.

En el análisis estadístico **se aprecian diferencias estadísticamente significativas** ($p<0,001$) entre la cobertura del 90 % de la dosis postoperatoria de ambas técnicas, siendo mayor en el grupo de pacientes que se trata con técnica IMRT; lo que expresa que la cobertura del PTV con el 90 % de la dosis es mayor para la técnica de IMRT que en los pacientes tratados con 3D.

10. VOLUMEN DEL PTV QUE RECIBE EL 100% DE LA DOSIS DE ALTO RIESGO (AR).

- ***Pacientes tratados con 3D.***

Este parámetro se ha determinado en 22 pacientes tratados con 3D. Los resultados obtenidos se encuentran mayoritariamente entre el 60 % y el 90 %, pero existe gran dispersión en los datos obtenidos, destacando algunos valores que son muy bajos (Figura 70).

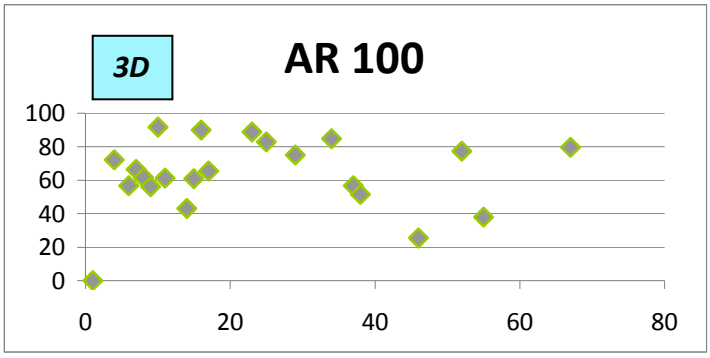


Figura 70. Porcentaje de volumen que se cubre con el 100 % de la dosis AR (50-60 Gy) en los pacientes tratados con 3D.

- ***Pacientes tratados con IMRT.***

Este parámetro se ha determinado en 77 pacientes. Los resultados obtenidos se encuentran mayoritariamente entre el 60 % y el 100 %; también aquí hemos determinado una gran dispersión en los resultados obtenidos alcanzando como valor mínimo el 40 % (Figura 71).

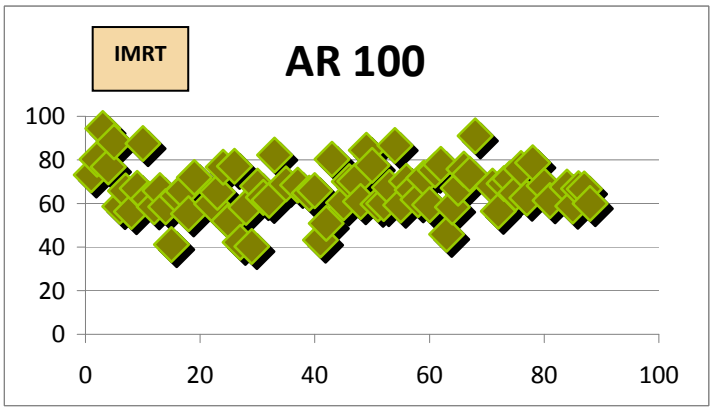


Figura 71. Porcentaje de volumen que se cubre con el 100 % de la dosis AR (59,40 Gy) en los pacientes tratados con IMRT.

El análisis estadístico **no aprecia diferencias estadísticamente significativas** entre los resultados de ambas técnicas, lo que expresa que el cubrimiento del PTV con el 100 % de la dosis de alto riesgo es similar en ambas técnicas.

○ *11. VOLUMEN DEL PTV QUE RECIBE EL 95 % DE LA DOSIS DE ALTO RIESGO (AR).*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

Los resultados obtenidos de los pacientes tratados con 3D se encuentran incluídos en una franja que oscila entre el 60-100 %, aunque hay resultados por debajo del 60 % e incluso por debajo del 20 % (Figura 72).

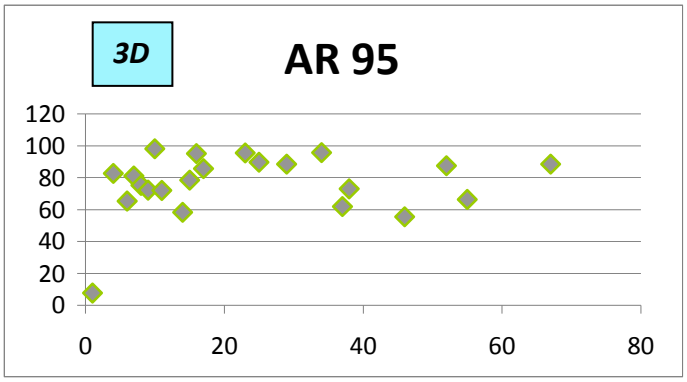


Figura 72. Porcentaje de volumen que se cubre con el 95% de la dosis AR en los pacientes tratados con 3D.

▪ *Pacientes tratados con IMRT.*

En los pacientes tratados con IMRT, todos los pacientes se encuentran entre el 80-100 % (Figura 73).

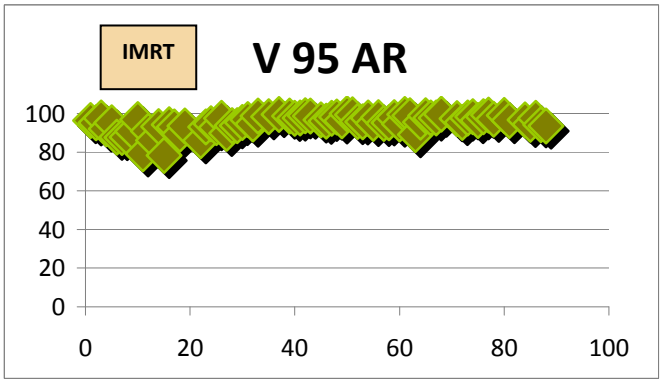


Figura 73. Porcentaje de volumen que se cubre con el 95 % de la dosis AR en los pacientes tratados con IMRT.

En el análisis estadístico **se aprecian diferencias estadísticamente significativas** ($p<0,001$) entre la cobertura del 95 % de la dosis de alto riesgo en ambas técnicas, siendo mayor en el grupo de pacientes que se tratan con técnica IMRT; lo que expresa

que la cobertura del PTV con el 95 % de la dosis es significativamente mayor en la técnica de IMRT que en los pacientes tratados con 3D.

○ *12. VOLUMEN DEL PTV QUE RECIBE EL 90 % DE LA DOSIS DE ALTO RIESGO (AR).*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

Los resultados obtenidos de los pacientes tratados con técnica 3D muestra una elevada dispersión de datos, aunque mayoritariamente se encontrarían oscilando en la franja del 60 %-100 % (Figura 74).

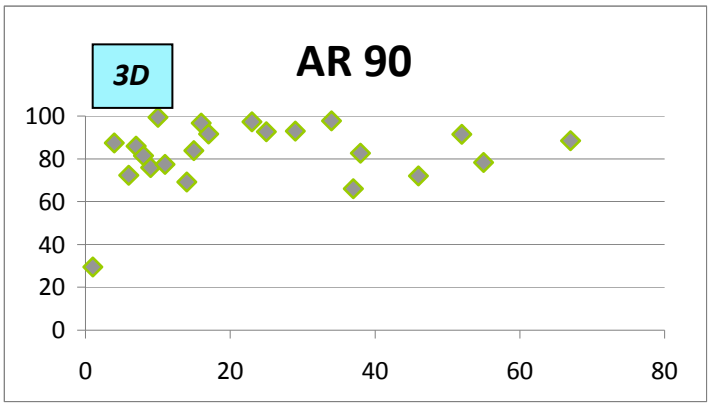


Figura 74. Porcentaje de volumen que se cubre con el 90 % de la dosis AR en el grupo de pacientes tratados con técnica 3D.

▪ *Pacientes tratados con IMRT.*

En contraste con lo descrito en los pacientes tratados con 3D, los resultados obtenidos en los pacientes tratados con IMRT se encuentran siempre incluídos entre el 80-100 % como valores mínimo y máximo respectivamente (Figura 75).

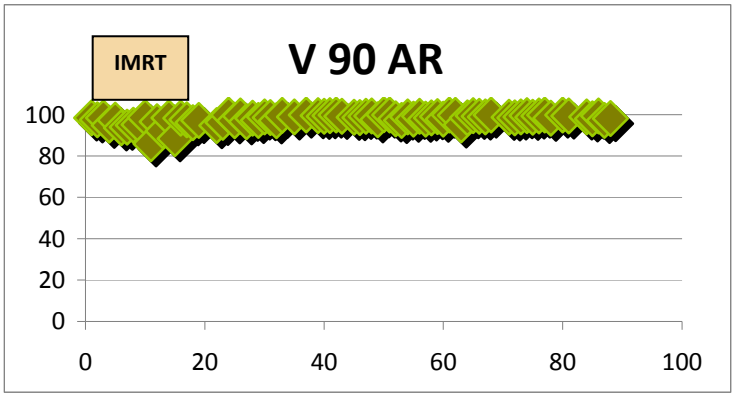


Figura 75. Porcentaje de volumen que se cubre con el 90 % de la dosis AR en el grupo de pacientes tratados con técnica IMRT.

En el análisis **estadístico se aprecian diferencias estadísticamente significativas** ($p<0,001$) entre la cobertura del 90 % de la dosis de alto riesgo de ambas técnicas, siendo mayor en el grupo de pacientes que se tratan con técnica IMRT; lo que expresa que la cobertura del PTV con el 90 % de la dosis es mayor para los pacientes tratados con la técnica de IMRT que en los pacientes tratados con 3D.

○ *13. VOLUMEN DEL PTV QUE RECIBE EL 100 % DE LA DOSIS DE BAJO RIESGO (BR).*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

Este parámetro se ha determinado en 74 pacientes, y los resultados obtenidos se encuentran mayoritariamente incluídos en una franja que oscilaría del 40-90 % como valores mínimo y máximo respectivamente (Figura 76).

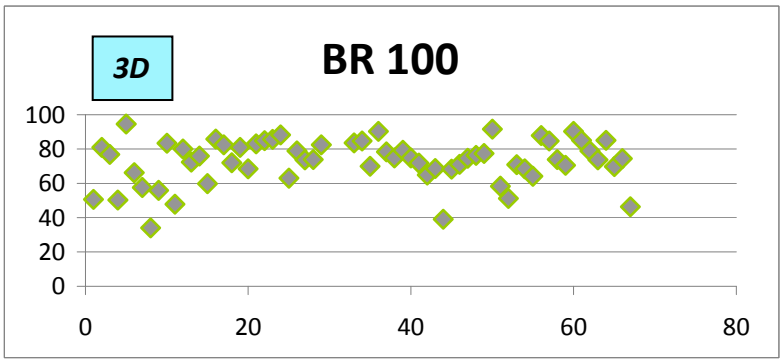


Figura 76. Porcentaje de volumen que se cubre con el 100 % de la dosis BR (40-45 Gy) de los pacientes tratados con 3D.

- ***Pacientes tratados con IMRT.***

De igual forma, sobre un total de 86 pacientes, los resultados obtenidos de esta variable en los pacientes tratados con IMRT se encuentran mayoritariamente en la franja del 40-90 % (Figura 77).

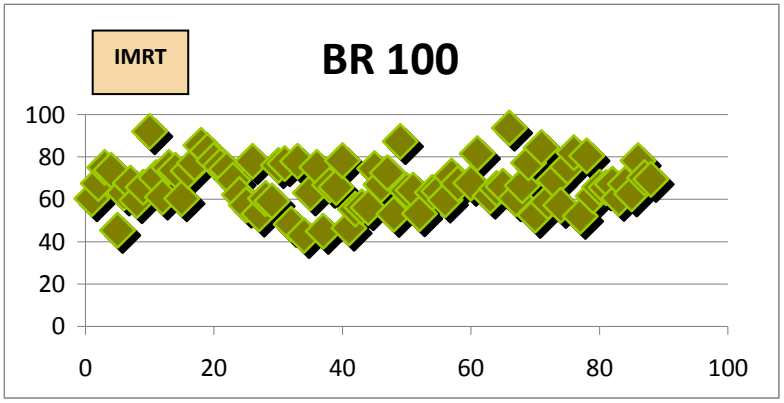


Figura 77. Porcentaje de volumen que se cubre con el 100 % de la dosis BR (54,12 Gy) de los pacientes tratados con IMRT.

El análisis estadístico **no aprecia diferencias estadísticamente significativas** entre los resultados de ambas técnicas, lo que expresa que el cubrimiento del PTV con el 100 % de la dosis de bajo riesgo es similar en ambas técnicas.

○ *14.VOLUMEN DEL PTV QUE RECIBE EL 95 % DE LA DOSIS DE BAJO RIESGO (BR).*

- ***Pacientes tratados con 3D.***

En los pacientes tratados con 3D, los resultados obtenidos se encuentran mayoritariamente en la franja del 60-100 % (Figura 78).

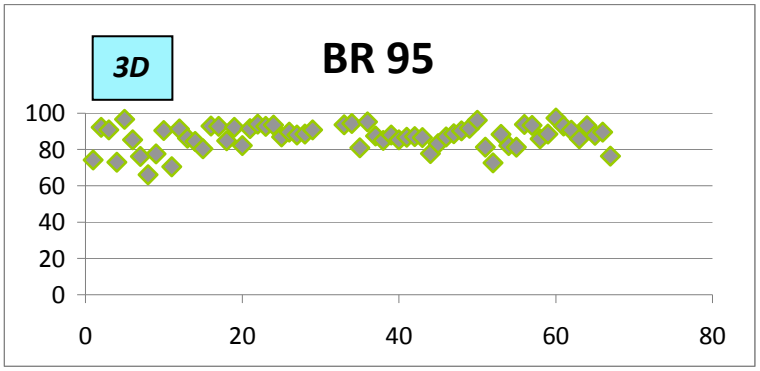


Figura 78. Porcentaje de volumen que se cubre con el 95% de la dosis BR en el grupo de pacientes tratados con técnica 3D.

- ***Pacientes tratados con IMRT***

En contraste, en los pacientes tratados con IMRT, los resultados obtenidos se encuentran mayoritariamente incluídos en la franja del 90-100% (Figura 79).

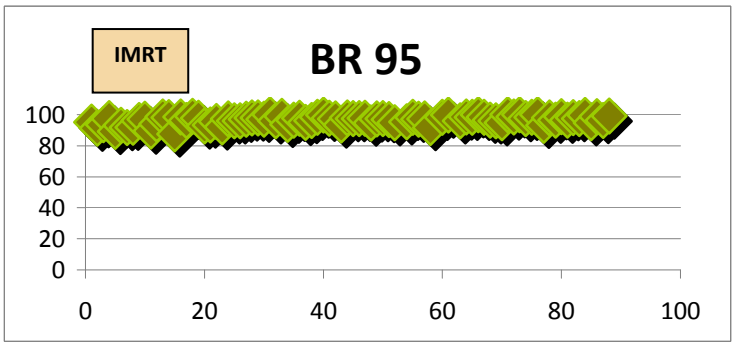


Figura 79. Porcentaje de volumen que se cubre con el 95 % de la dosis BR en el grupo tratado con técnica IMRT.

En el análisis estadístico **se aprecian diferencias estadísticamente significativas** ($p<0,001$) entre la cobertura del 95 % de la dosis de bajo riesgo de ambas técnicas, siendo mayor en el grupo de pacientes que se trata con técnica IMRT; lo que expresa que la cobertura del PTV con el 95 % de la dosis es mayor para los pacientes tratados con la técnica de IMRT que en los pacientes tratados con 3D.

○ *15. VOLUMEN DEL PTV QUE RECIBE EL 90 % DE LA DOSIS DE BAJO RIESGO (BR).*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

En esta variable nuestros resultados se encuentran mayoritariamente en la franja del 80-100 % y muy parecidos a los datos descritos al cubrimiento con el 95 % de la dosis BR (Figura 80).

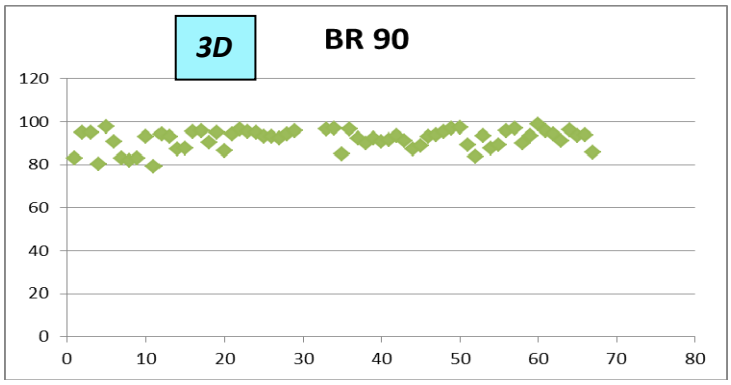


Figura 80. Porcentaje de volumen que se cubre con el 90 % de la dosis BR en el grupo tratado con técnica 3D.

▪ *Pacientes tratados con IMRT.*

Nuestros resultados se encuentran incluídos en la franja del 90-100 %. La cobertura de los PTVs con las dosis bajas suelen ser mejores por sumación con áreas de las altas dosis (Figura 71).

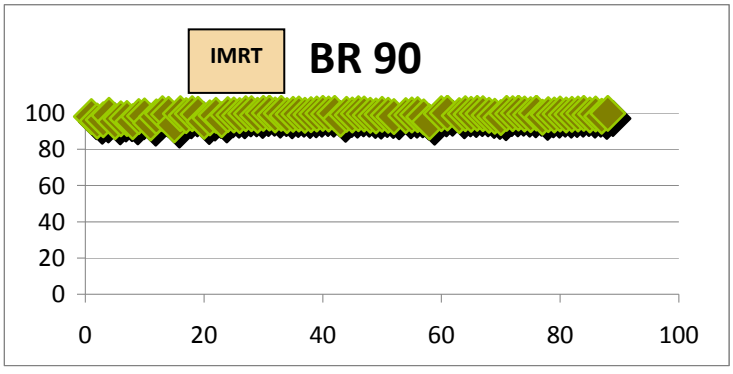


Figura 69. Porcentaje de volumen que se cubre con el 90% de la dosis BR en el grupo de pacientes tratados con técnica IMRT.

En el análisis estadístico **se aprecian diferencias estadísticamente significativas** ($p<0,001$) entre la cobertura del 90 % de la dosis de bajo riesgo de ambas técnicas, siendo mayor en el grupo de pacientes que se trata con técnica IMRT; lo que expresa que la cobertura del PTV con el 90 % de la dosis es mayor para los pacientes tratados con la técnica de IMRT que en los pacientes tratados con la técnica 3D.

○ *16. VOLUMEN DEL PTV QUE RECIBE EL 107 % DE LA DOSIS PRESCRITA.*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

Esta variable determina el porcentaje del volumen que recibe el 107 %, bien de la dosis radical o bien de la dosis postoperatoria. Se ha podido valorar en 74 pacientes tratados con técnica 3D. Nuestros resultados muestran que se encuentran mayoritariamente en la franja del 0-10 %; sin embargo, también hay algunos pacientes con altos porcentajes (Figura 82).

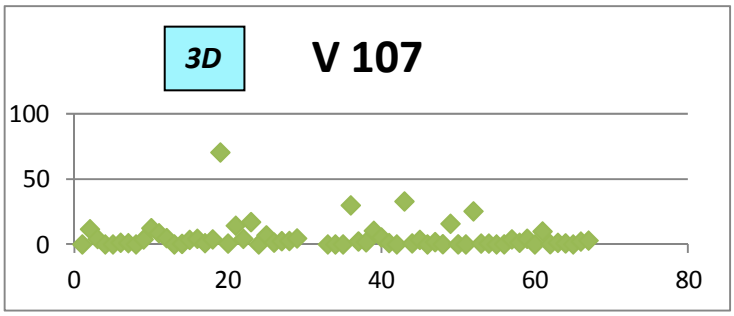


Figura 82. Porcentaje de volumen que recibe el 107 % de la dosis de prescripción en los pacientes tratados con técnica 3D.

▪ *Pacientes tratados con IMRT.*

Se ha podido valorar en todos los pacientes tratados con IMRT. Los resultados obtenidos se encuentran mayoritariamente en la franja del 0-10 %; sólo un paciente muestra un 23 % del volumen cubierto por el 107 % de la dosis prescrita (Figura 83).

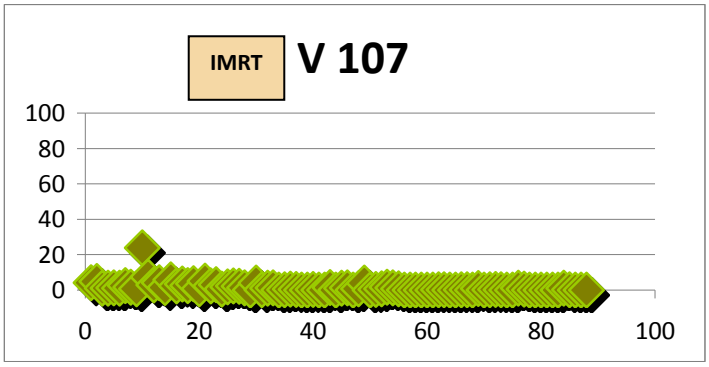


Figura 83. Porcentaje de volumen que recibe el 107% de la dosis de prescripción en los pacientes tratados con IMRT.

En el análisis estadístico **se aprecian diferencias estadísticamente significativas** ($p<0,01$) en el porcentaje de volumen del PTV que le llega el 107 % de la dosis prescrita, siendo menor en los pacientes que han sido tratados con la técnica IMRT; lo que expresa que las dosis administradas mediante esta técnica son más homogéneas que las administradas a los pacientes tratados con la técnica 3D.

○ *17. DOSIS MÁXIMA RECIBIDA EN MÉDULA ESPINAL*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

Este parámetro se ha podido valorar en 74 pacientes, observándose que el 50% de los pacientes reciben más de 45 Gy, como dosis puntual máxima (Figura 84).

En ordenadas se expresa la dosis máxima en Gy recibida en médula. En abscisas cada uno de los pacientes tratados con técnica 3D.

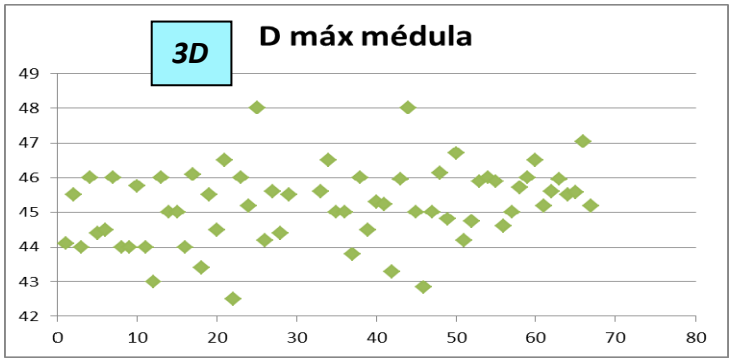


Figura 84. Dosis máxima en médula espinal en el grupo de pacientes tratados con técnica 3D.

- ***Pacientes tratados con IMRT.***

Se ha podido valorar en 89 pacientes. Como en la población 3D, lo deseable es que la dosis máxima en médula espinal no exceda de 45 Gy, aunque en nuestro estudio 6 pacientes reciben más de 45 Gy como dosis puntual máxima (Figura 85).

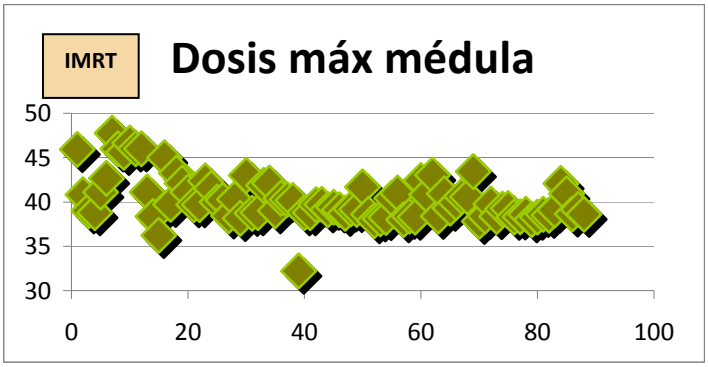


Figura 85. Dosis máxima en médula espinal en el grupo de pacientes tratados con técnica IMRT

En el análisis **estadístico se aprecian diferencias estadísticamente significativas**, siendo mayores las dosis máximas determinadas dosimétricamente en los pacientes tratados con 3D; lo que expresa que la técnica 3D aporta dosis significativamente mayores en la médula espinal que la IMRT. Por ello, los pacientes tratados con IMRT pueden considerarse con mayor protección de la médula espinal en el tratamiento radioterápico aplicado.

○ *18. DOSIS MÁXIMA RECIBIDA EN TRONCO*

- ***Pacientes tratados con 3D.***

Esta variable también se ha podido determinar dosimétricamente en 74 pacientes. Los resultados obtenidos muestran que estas dosis oscilan mayoritariamente entre 40-50 Gy (Figura 86).

En ordenadas se expresa la dosis máxima en Gy de que recibe el tronco. En abscisas cada uno de los pacientes tratados con técnica 3D

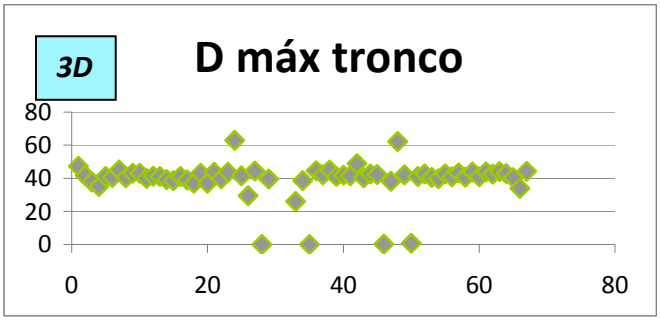


Figura 86. Dosis máxima en tronco en el grupo tratado con técnica 3D.

- ***Pacientes tratados con* IMRT.**

Se ha determinado en 80 pacientes tratados con IMRT a los que se les ha podido valorar dosimétricamente dicha variable. Los 4resultados obtenidos se encuentran entre los 30 y 50 Gy mayoritariamente (Figura 87).

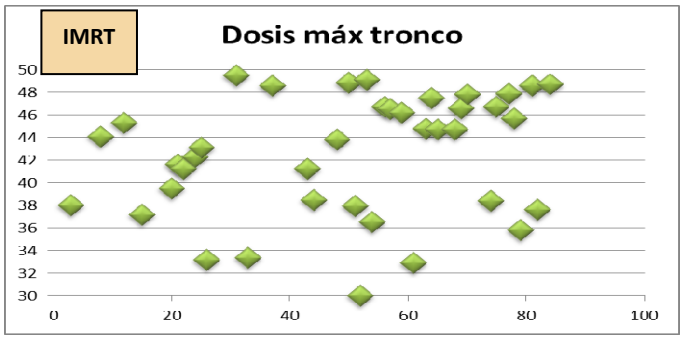


Figura 87. Dosis máxima en tronco en el grupo tratado con técnica de IMRT

En el análisis **estadístico se aprecian diferencias estadísticamente significativas**, siendo mayores las dosis máximas determinadas en los pacientes tratados con IMRT; lo que expresa que los pacientes tratados con 3D, el tronco recibió una dosis significativamente menor. Sin embargo, las dosis altas en tronco fueron mayores en los pacientes tratados con técnica 3D que con IMRT.

○ *19. DOSIS MEDIA RECIBIDA EN PARÓTIDA DERECHA*

- ***Pacientes tratados con 3D.***

Los resultados obtenidos muestran una gran dispersión que se aprecia en la gráfica siguiente (Figura 88), oscilando entre 0-70 Gy.

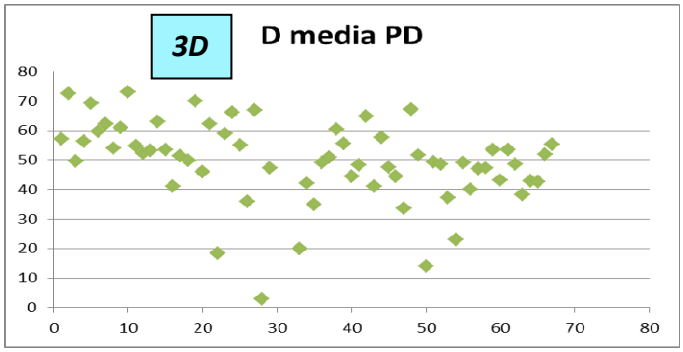


Figura 88. Dosis media en PD en el grupo tratado con técnica 3D.

- ***Pacientes tratados con* IMRT.**

Este parámetro se ha determinado a 89 pacientes. En la gráfica (Figura 79) se muestra que las dosis mayoritariamente está entre 10 y 30 Gy, aunque 3 pacientes superan los 40 Gy en glándula parótida derecha.

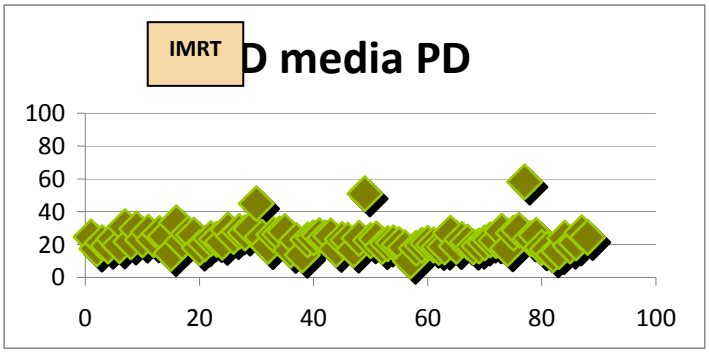


Figura 89. Dosis media en PD en el grupo tratado con técnica IMRT.

En el análisis estadístico **se aprecian diferencias estadísticamente significativas** ($p<0,001$), siendo mayores las dosis medias determinadas en glándula parótida derecha en los pacientes tratados con 3D; lo que expresa que las dosis administradas en los pacientes tratados con IMRT son menores. Ello podría mostrar un mayor grado de protección de las glándulas parótidas en el grupo de pacientes tratados con IMRT.

○ *20. DOSIS MEDIA RECIBIDA EN PARÓTIDA IZQUIERDA*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

Los resultados obtenidos son muy dispersos y se muestran en la gráfica siguiente (Figura 90), oscilando entre 0-70 Gy.

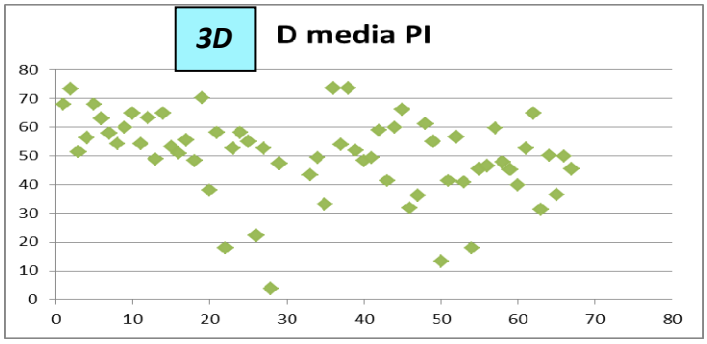


Figura 90. Dosis media en PI en el grupo de pacientes tratados con técnica 3D.

▪ *Pacientes tratados con IMRT.*

Por el contrario, en los pacientes tratados con IMRT, nuestros resultados oscilan mayoritariamente entre los 10 a 30 Gy, aunque 4 pacientes alcanzan incluso 40 Gy (Figura 91).

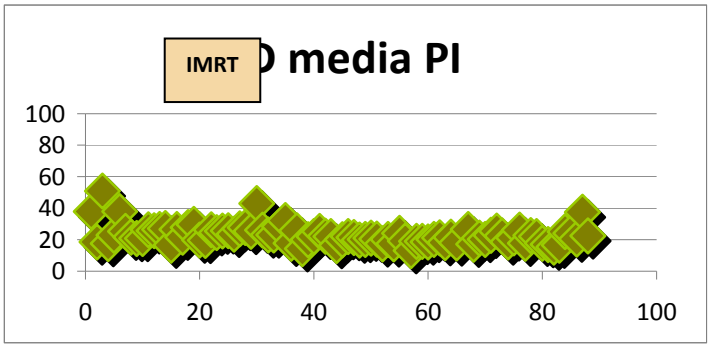


Figura 91. Dosis media en PI en el grupo tratado con técnica IMRT.

En el análisis estadístico **se aprecian diferencias estadísticamente significativas** ($p<0,001$), siendo mayores las dosis medias determinadas en glándula parótida izquierda en los pacientes tratados con 3D; lo que expresa que las dosis administradas en los pacientes tratados con IMRT son menores. Ello podría mostrar un mayor grado de protección de las glándulas parótidas en el grupo de pacientes tratados con IMRT.

○ *21. VOLUMEN DE MANDÍBULA QUE RECIBE 60 GY (V60)*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

Los resultados obtenidos en los pacientes tratados con 3D oscilan entre 0 y 80 % en el volumen mandibular que recibe 60 Gy; mayoriatariamente los datos se encuentran por debajo del 40 % (Figura 92).

En ordenadas se expresa porcentaje del volumen de mandíbula que recibe 60 Gy. En abscisas cada uno de los pacientes tratados con técnica 3D.

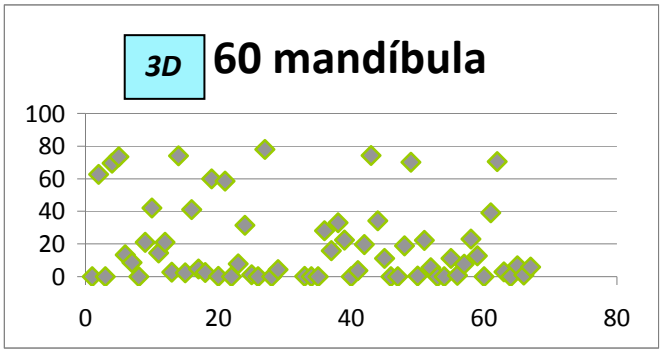


Figura 92. Volumen de mandíbula que recibe 60 Gy en el grupo tratado con técnica 3D.

▪ *Pacientes tratados con IMRT.*

En los pacientes tratados con IMRT, nuestros resultados oscilan mayoriatariamente del 0 a 20 %; aunque 71 pacientes (80 %) reciben 60 Gy en menos del 20 % de la mandíbula (Figura 93).

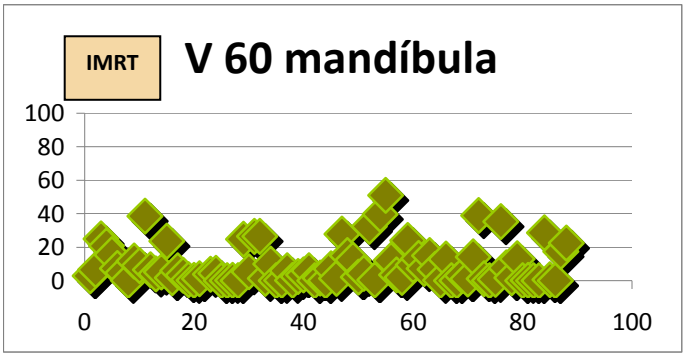


Figura 93. Volumen de mandíbula que recibe 60 Gy en el grupo tratado con técnica IMRT.

En el análisis estadístico **se aprecian diferencias estadísticamente significativas** ($p<0,001$) siendo mayor el volumen de mandíbula que recibe 60 Gy en los pacientes tratados con técnica 3D que en los pacientes tratados con técnica IMRT; lo que expresa el mayor grado de protección de la mandíbula en los pacientes tratados con IMRT.

○ *22. DOSIS MÁXIMA QUE RECIBE LA MANDÍBULA (V MÁX MANDÍBULA).*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

Los resultados obtenidos de la dosis máxima que recibe la mandíbula en los pacientes tratados con 3D oscilan entre 40 y 80 Gy mayoritariamente (Figura 94).

En ordenadas se expresa dosis máxima expresada en Gy que recibe la mandíbula. En abscisas cada uno de los pacientes tratados con técnica 3D

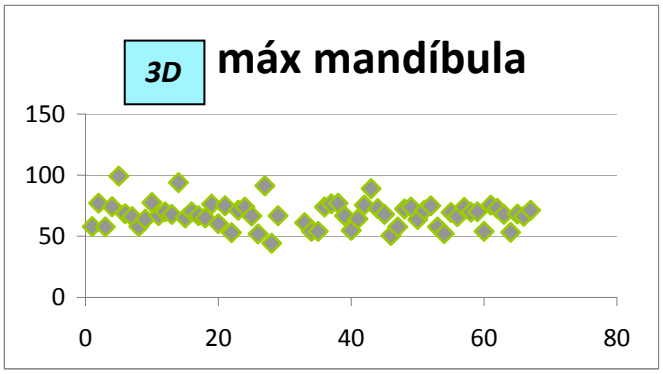


Figura 94. Dosis máxima que recibe la mandíbula en el grupo tratado con técnica 3D.

- ***Pacientes tratados con IMRT.***

En los pacientes tratados con IMRT, nuestros resultados oscilan mayoritariamente entre 40 y 80 Gy (Figura 95).

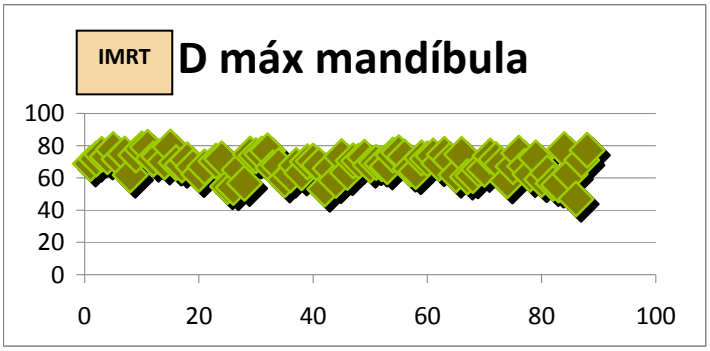


Figura 95. Dosis máxima que recibe la mandíbula en el grupo tratado con IMRT .

En el análisis estadístico **no se aprecias diferencias estadísticamente significativas** entre las dosis máximas en mandíbula obtenidas en ambas técnicas; lo que expresa que la dosis máxima en mandíbula es similar y no depende de la técnica empleada.

○ *23. RADIODERMITIS.*

Todos los pacientes han presentado algún grado de radiodermitis en ambas técnicas radioterápicas. Sobresale que más del 50 % presentan radiodermitis de segundo grado (Tabla 20 y 21).

- ***Pacientes tratados con 3D.***

Radiodermitis	Frecuencia	Porcentaje
GI	12	23
GII	32	61
GIII	8	16
Total	**52**	**100**

Tabla 20. Frecuencia de radiodermitis aguda en la población de pacientes tratados con 3D.

- ***Pacientes tratados con IMRT.***

Radiodermitis	Frecuencia	Porcentaje
GI	18	24
GII	41	55
GIII	15	21
Total	**74**	**100**

Tabla 21. Frecuencia de radiodermitis aguda en la población de pacientes tratados con IMRT

En el análisis estadístico **no se aprecias diferencias significativas** entre los resultados obtenidos en ambas técnicas; lo que expresaría que dichos resultados son similares y no dependen de la técnica empleada.

○ *24. MUCOSITIS.*

- ***Pacientes tratados con 3D.***

Todos los pacientes han presentado también algún grado de mucositis cuando han sido tratados con las dos técnicas radioterápicas estudiadas (Tablas 22 y 23).

Mucositis	Frecuencia	Porcentaje
GI	7	10
GII	43	61.5
GIII	19	27
GIV sangrado	1	1.5
Total	**70**	**100**

Tabla 22. Frecuencia de Mucositis aguda en la población tratada con 3D.

- ***Pacientes tratados con IMRT.***

Mucositis	Frecuencia	Porcentaje
GI	3	4
GII	56	68
GIII	22	26
GIV sangrado	2	2
Total	**83**	**100**

Tabla 23. Frecuencia de Mucositis aguda en la población tratada con IMRT.

En el análisis estadístico **no se aprecian diferencias significativas** entre los resultados obtenidos en ambas técnicas, lo que expresaría que dichos resultados son similares y no dependen de la técnica empleada.

○ *25. PARADAS Y MOTIVO EN LAS PARADAS DE TRATAMIENTO.*

- ***Pacientes tratados con 3D.***

En la 3D, analizando la calidad y tolerancia del tratamiento mediante el total de días empleados para recibirlo, obtuvimos unos valores entre 41 a 103 días como valores mínimo y máximo respectivamente (media de 52 días) (Figura 96).

En ordenadas se representan los días de tratamiento, en abscisas representa cada uno de los pacientes.

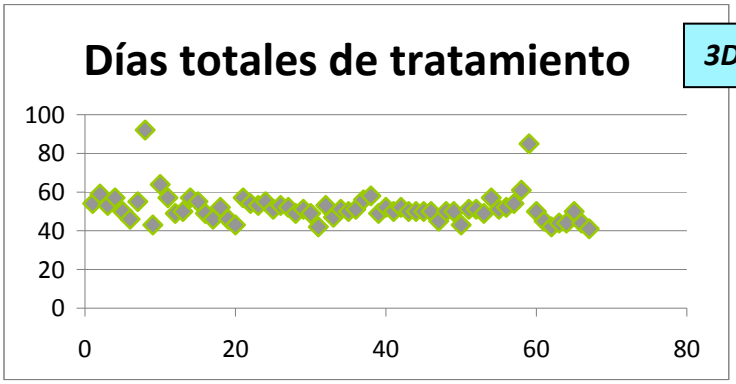


Figura 96. Análisis de los días totales de tratamiento de los pacientes tratados con 3D.

- ***Pacientes tratados con IMRT.***

En la IMRT, el total de días empleados para administrar el tratamiento osciló entre 21 y 71 días, con una media de 47,8 días. El rango mínimo es debido a fallecimiento precoz del paciente por progresión de la enfermedad. Eliminando este dato, apreciamos un rango entre 41-71 días (media de 48 días) (Figura 97).

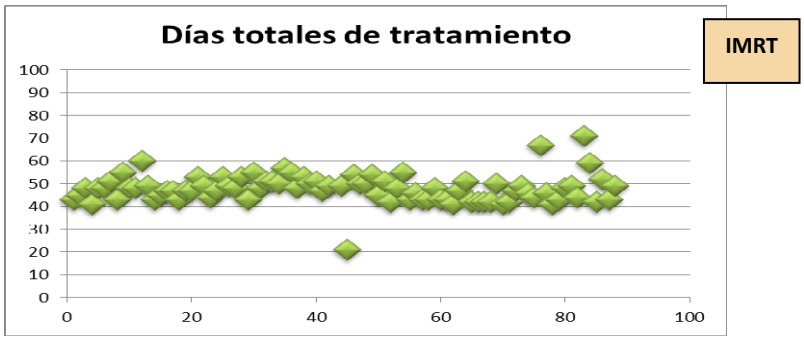


Figura 97. Análisis de los días totales de tratamiento de los pacientes tratados con IMRT

En el análisis estadístico **se aprecian diferencias significativas** ($p<0,001$) entre los resultados de ambas técnicas, lo que expresaría que con la técnica de IMRT se han podido administrar los tratamientos utilizando el menor tiempo total.

- ***Pacientes tratados con 3D.***

En la técnica 3D necesitamos parar el tratamiento en 12 pacientes, cuyo motivo más frecuente fue la mucositis (7 pacientes) y otras complicaciones en relación con

tratamiento de quimioterapia (2 pacientes); aunque en 3 pacientes no hay ninguna causa reflejada en su historial clínico (Tabla 24).

Stops		Frecuencia	Porcentaje
	no	67	85
	sí	12	15
	Total	**79**	**100**

Tabla 24. Detención y abandono del tratamiento en la población tratada con 3D.

- ***Pacientes tratados con IMRT.***

En la IMRT, necesitamos parar el tratamiento en 15 pacientes, cuya causa más frecuente fue la mucositis en 9 pacientes, en otros 5 por infecciones complicadas y en 1 paciente que fallece por progresión de la enfermedad durante el tratamiento (Tabla 25).

Stops		Frecuencia	Porcentaje
	no	74	83,1
	sí	15	16,9
	Total	**89**	**100**

Tabla 25. Detención y abandono del tratamiento en la población tratada con IMRT.

El análisis estadístico **no aprecia diferencias significativas** entre los resultados de ambas técnicas, lo que expresaría que en caso de detener el tratamiento de Radioterapia es independiente de la técnica empleada.

○ *26. XEROSTOMÍA.*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

En el grupo de pacientes tratados con 3D se aprecia Xerostomía en un procentaje similar entre todos los grados: 5 pacientes con G0 (18 %), 9 pacientes con GI (32 %), 8 pacientes con GII (29 %) y 6 pacientes con GIII (21 %) (Figura 98).

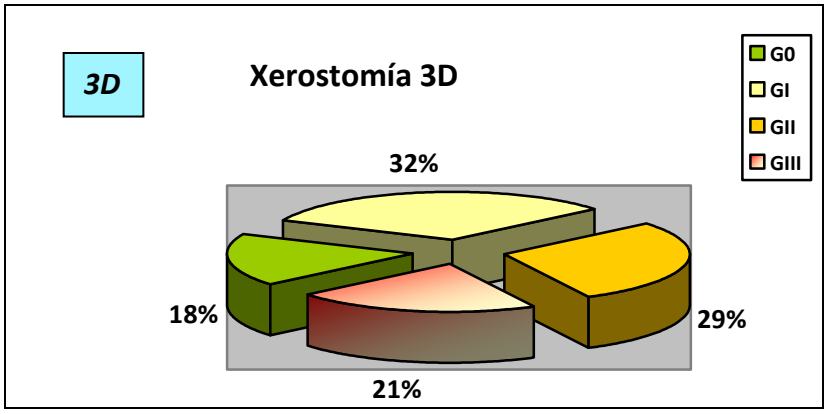


Figura 98. Frecuencia de Xerostomía crónica en la población tratada con 3D.

▪ *Pacientes tratados con IMRT.*

En los pacientes tratados con IMRT presentan xerostomía 15 pacientes con G0 (34 %), 11 pacientes con GI (25 %), 16 pacientes con GII (36 %) y 2 pacientes con GIII (5 %) (Figura 99).

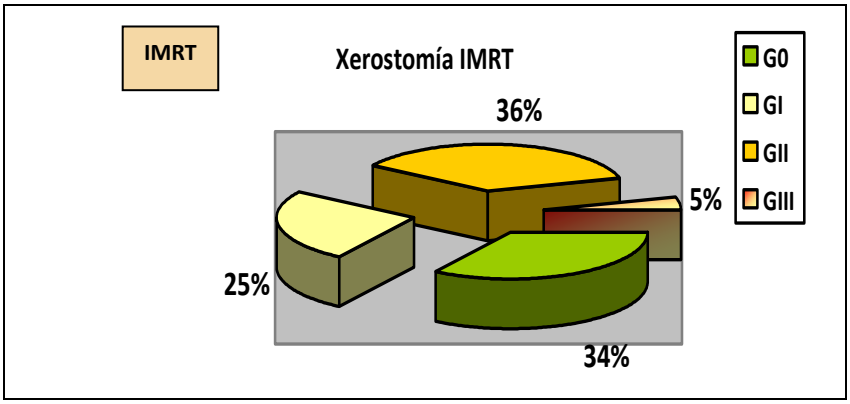


Figura 99. Xerostomía en el grupo IMRT.

El análisis estadístico **no aprecia diferencias significativas** entre los resultados de ambas técnicas, lo que expresaría en estas poblaciones no depende de la técnica para padecer mayor grado de Xerostomía; no obstante son pocos pacientes para valorar este aspecto.

○ *27. RESULTADOS GLOBALES DEL CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA.*

▪ *Pacientes tratados con 3D.*

En este apartado se evalúan 28 pacientes de los 79 tratados con esta técnica. Los resultados se muestran a continuación (Tabla 26):

Nº total	**Nº de paciente**	**Resultado H&N35**
1	Paciente 1/79	42
2	Paciente 9/79	44
3	Paciente 11/79	48
4	Paciente 17/79	47
5	Paciente 18/79	51
6	Paciente 22/79	38
7	Paciente 25/79	44
8	Paciente 27/79	79
9	Paciente 30/79	65
10	Paciente 31/79	45
11	Paciente 32/79	69
12	Paciente 35/79	38
13	Paciente 36/79	41
14	Paciente 38/79	47
15	Paciente 43/79	102
16	Paciente 44/79	64
17	Paciente 50/79	45
18	Paciente 53/79	82
19	Paciente 54/79	45
20	Paciente 55/79	59
21	Paciente 57/79	45
22	Paciente 66/79	71
23	Paciente 67/79	43
24	Paciente 68/79	55
25	Paciente 69/79	47
26	Paciente 73/79	45

27	Paciente 75/79	71
28	Paciente 77/79	47

Media		**54**
Rango		**38-102**

Tabla 26. Resultados de la puntuación del cuestionario de calidad de vida en general para cada uno de los pacientes que se evaluaron de la población tratada con técnica convencional "3D".

- ***Pacientes tratados con IMRT.***

En los pacientes tratados con IMRT, 44 pacientes son evaluados de los 89 pacientes posibles tratados con esta técnica. A continuación se muestran dichos resultados (Tabla 27).

Nº total	**Nº de paciente**	**Resultado H&N35**
29	Paciente 1/89	47
30	Paciente 2/89	48
31	Paciente 4/89	44
32	Paciente 5/89	53
33	Paciente 6/89	36
34	Paciente 11/89	41
35	Paciente 15/89	54
36	Paciente 16/89	41
37	Paciente 17/89	40
38	Paciente 20/89	42
39	Paciente 24/89	42
40	Paciente 27/89	43
41	Paciente 28/89	37
42	Paciente 33/89	35
43	Paciente 34/89	46
44	Paciente 37/89	54
45	Paciente 40/89	45
46	Paciente 42/89	54
47	Paciente 43/89	36
48	Paciente 44/89	35
49	Paciente 47/89	50
50	Paciente 49/89	48
51	Paciente 51/89	46
52	Paciente 57/89	47
53	Paciente 58/89	43
54	Paciente 61/89	36
55	Paciente 62/89	46
56	Paciente 64/89	49
57	Paciente 66/89	43
58	Paciente 67/89	60
59	Paciente 72/89	76
60	Paciente 73/89	59
61	Paciente 74/89	53
62	Paciente 75/89	47

63	Paciente 77/89	37
64	Paciente 78/89	42
65	Paciente 81/89	56
66	Paciente 82/89	36
67	Paciente 84/89	42
68	Paciente 85/89	38
69	Paciente 86/89	36
70	Paciente 87/89	77
71	Paciente 88/89	53
72	Paciente 89/89	39
Media		**46**
Rango		**35-77**

Tabla 27. Resultados de la puntuación obtenida mediante el cuestionario de calidad de vida en la población tratada con técnica de Intensidad Modulada "IMRT".

Analizados los datos en su conjunto, los pacientes tratados con la técnica de IMRT presentan una puntuación media en el cuestionario de calidad de vida de 46 puntos obtenida entre los 44 pacientes a los que fue posible realizar el test. Presentan una puntuación mínima de 35 puntos siendo la mejor calificación obtenida sobre calidad de vida, ya que son inversamente proporcionales. Los pacientes tratados con la técnica 3D muestran una calificación media de 54 puntos, alcanzando una puntuación mínima de 38 puntos (Figura 100).

En el análisis estadístico **se aprecian diferencias significativas** entre los las puntuaciones sobre calidad de vida obtenidas en los pacientes tratados con ambas técnicas ($p<0,01$), siendo menor la puntuación en los pacientes tratados con IMRT; lo que expresaría la mejor calidad de vida que presentan estos pacientes tratados con IMRT comparados con los pacientes tratados con la técnica 3D.

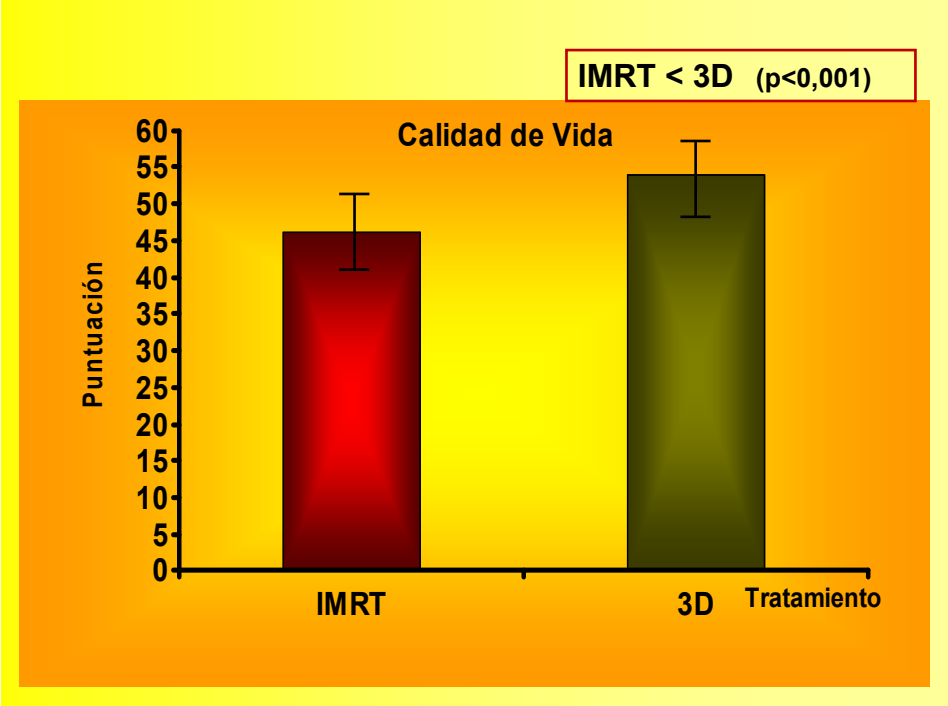


Figura 100. Resultados de la media y desviación estándar de los resultados del test H&N35 para la población estudiada.

Si analizamos los diferentes apartados o bloques parciales del cuestionario de calidad de vida, podemos analizar de forma aislada las siguientes variables: dolor, deglución, problemas con los dientes tras el tratamiento, sequedad de boca, saliva espesa, dificultad para la readaptación social y relación con la pareja. Los resultados obtenidos se encuentran expuestos globalmente en las tablas 28 y 29.

3D	dolor	deglución	dientes	sequedad	espesa	social	sexo
Media	4,79	6,38	3,03	2,38	2,28	17,72	4,45
Mínimo	4	4	1	1	1	12	2
Máximo	10	16	5	4	4	48	16
Desv. est	1,521	3,343	1,267	1,083	1,162	9,227	3,376

Tabla 28. Medias y desviación estándar de la población "3D" en sus diferentes apartados.

IMRT	dolor	deglución	dientes	sequedad	espesa	social	sexo
Media	4,7	5,77	1,84	2,11	1,57	14,07	3,43
Mínimo	4	4	1	1	1	12	2
Máximo	10	13	4	4	4	24	16
Desv. est	1,208	2,133	1,14	0,993	0,873	5,5	2.68

Tabla 29. Medias y desviación estándar de la población "IMRT" en sus diferentes apartados.

En términos generales Observando estos resultados resalta a nivel social la repercusión del tratamiento en la reintegración social, cuya puntuación siempre es elevada. Otro tema específico de la Radioterapia 3D es la influencia de la xerostomía como secuela crónica a la hora de la deglución fundamentalmente, y de forma menos evidente en alteraciones de la dentadura.

○ *28. RESULTADO PARCIAL DEL CUESTIONARIO: DOLOR*

La calificación media obtenida de los 28 pacientes de los ítems del dolor en cavidad oral (cuestiones 1-4 del test QLQ-H&N35), así como la desviación estándar se muestran en la siguiente gráfica (Figura 101).

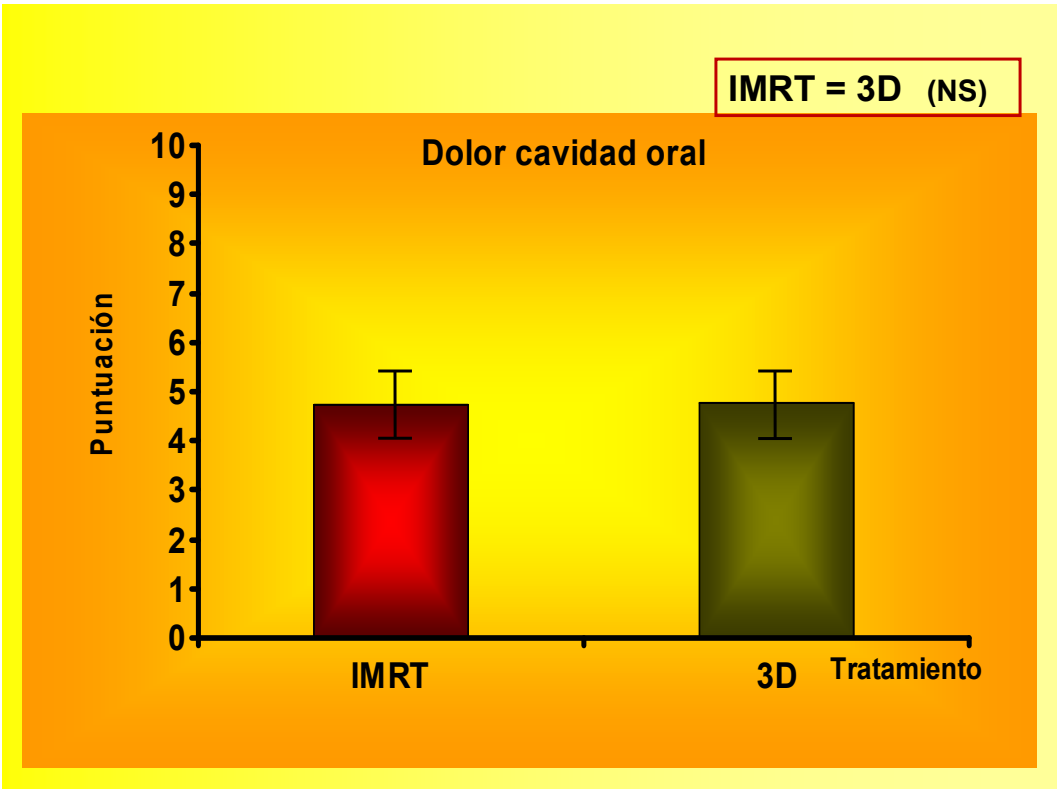


Figura 101. Puntuación de dolor en cavidad oral en los pacientes tratados con cáncer de cabeza y cuello.

El análisis estadístico **no muestra diferencias estadísticamente significativas** en este apartado, lo que expresa que el dolor, como secuela crónica es similar en los pacientes tratados con cualquiera de las dos técnicas estudiadas.

○ *29. RESULTADO PARCIAL DEL CUESTIONARIO: DEGLUCIÓN*

La calificación media de los ítems del cuestionario en relación con la deglución y dificultad para deglutir (cuestiones 5-8 del test QLQ-H&N35) se exponen gráficamente en la siguiente figura (Figura 102).

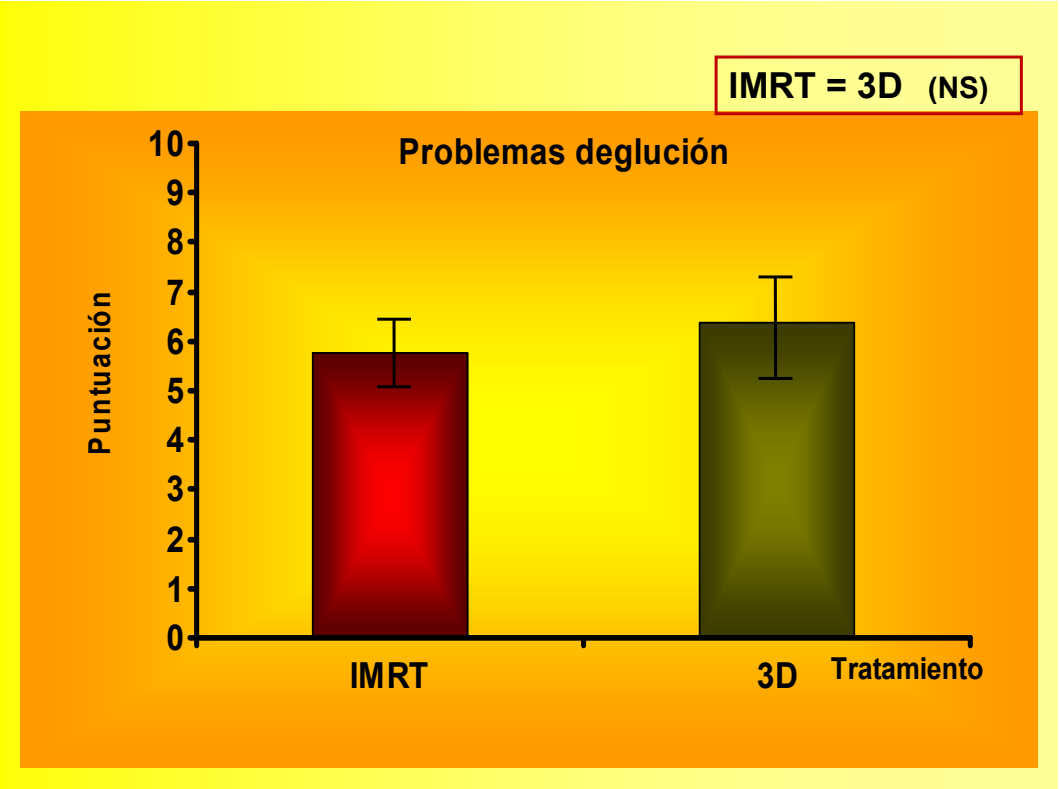


Figura 102. Puntuación de problemas de deglución en los pacientes tratados con cáncer de cabeza y cuello.

El análisis estadístico **no muestra diferencias estadísticamente significativas** entre los valores obtenidos de los pacientes tratados con ambas técnicas, lo que expresa que los problemas de deglución, como secuela crónica, son similares en los pacientes tratados con ambas técnicas.

○ *30. RESULTADO PARCIAL DEL CUESTIONARIO: DIENTES*

Las calificaciones medias obtenidas de los pacientes estudiados analizando los resultados del ítem de la dentadura que corresponde a la cuestión 9 del test QLQ-H&N35, se muestran de forma gráfica en la siguiente figura (Figura 103).

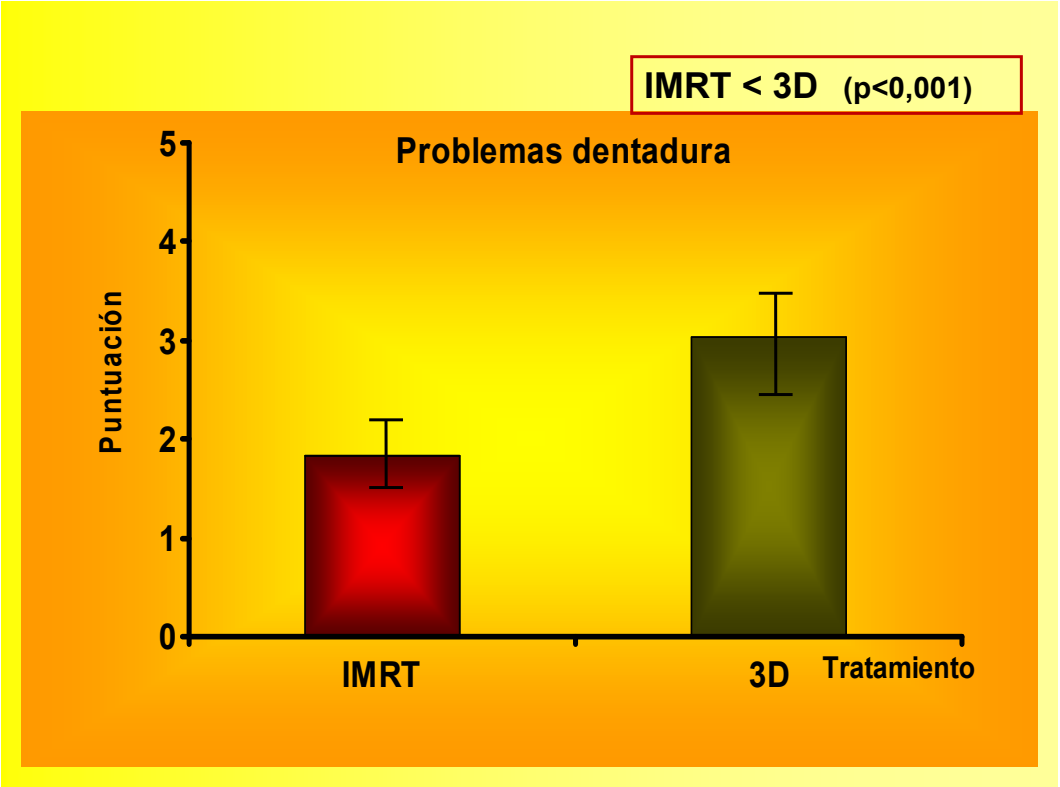


Figura 103. Puntuación de problemas con la dentadura en los pacientes tratados con cáncer de cabeza y cuello.

En el análisis estadístico **sí se aprecian diferencias estadísticamente significativas** en los resultados obtenidos sobre los problemas relacionados con la dentadura, siendo significativamente menores en los pacientes tratados con la técnica 3D, lo que expresa que los problemas relacionados con la dentadura son menores en los pacientes tratados con la IMRT que en los pacientes tratados con la técnica 3D.

○ *31. RESULTADO PARCIAL DEL CUESTIONARIO: SEQUEDAD DE BOCA*

Analizando los resultados del ítem de la sequedad de boca que corresponde a la cuestión 11 del test QLQ-H&N35, se muestran en la Figura 104.

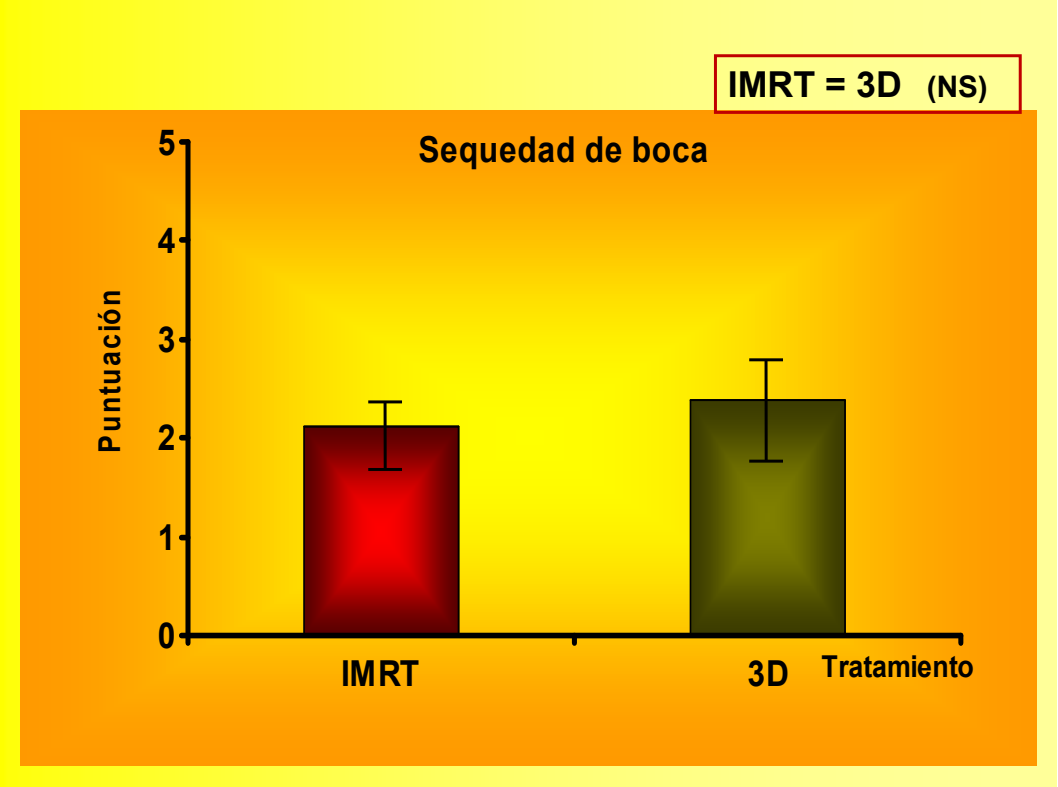


Figura 104. Media y desviación estándar en "Sequedad" en los pacientes tratados con cáncer de cabeza y cuello.

El análisis estadístico **no aprecia diferencias estadísticamente significativas** en los problemas derivados por la sequedad de boca entre los pacientes tratados con IMRT o 3D, lo que expresa que la sequedad de boca, como secuela crónica, es similar en ambos grupos de pacientes y ha resultado independiente de la técnica empleada.

○ *32. RESULTADO PARCIAL DEL CUESTIONARIO: SALIVA ESPESA*

La calificación media obtenida sobre el ítem de la saliva espesa que corresponde a la cuestión 12 del test QLQ-H&N35 se expresa gráficamente en la siguiente figura (Figura 105).

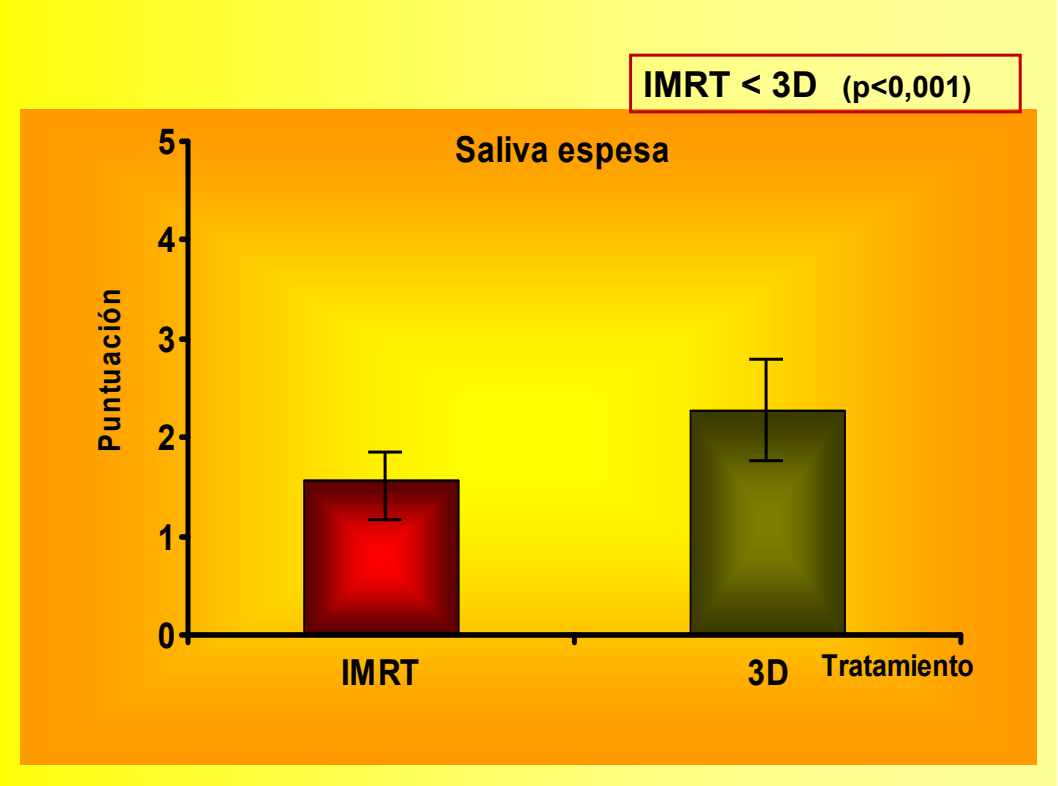
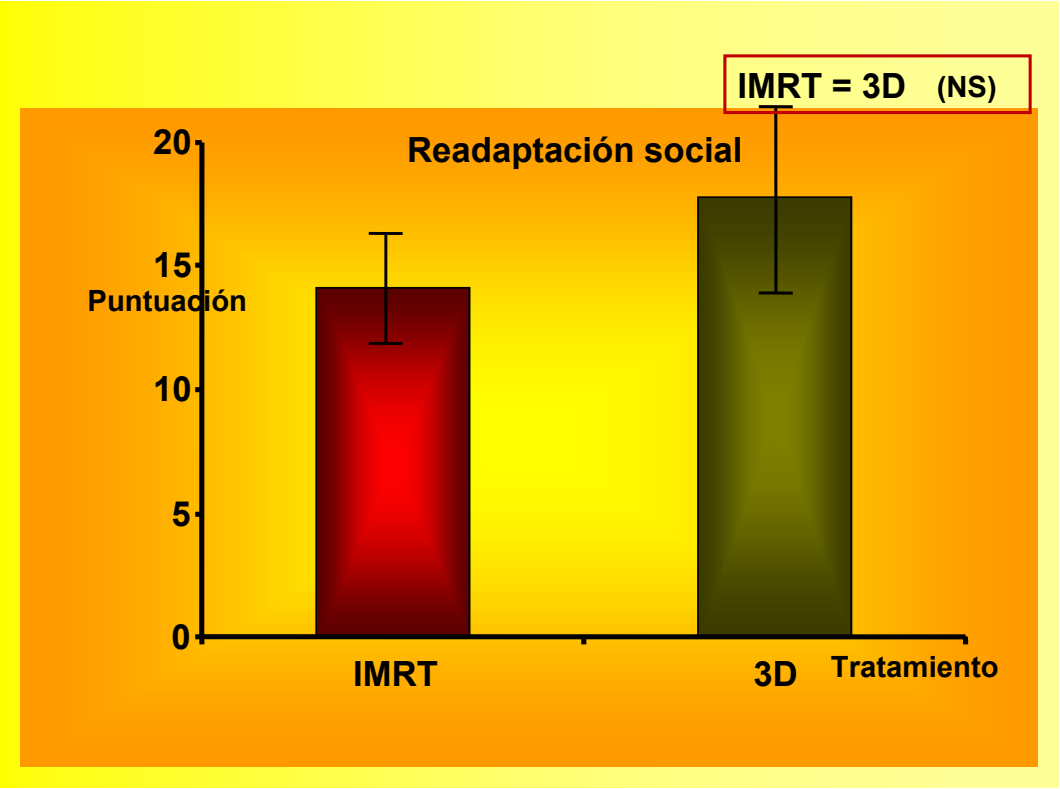


Figura 105. Media y desviación estándar en "Espesa" en los pacientes tratados con cáncer de cabeza y cuello.

En el análisis estadístico **sí se muestran diferencias estadísticamente significativas** en las puntuaciones obtenidas en la saliva entre los grupos de pacientes tratados, siendo significativamente menor en los pacientes tratados con IRMT; lo que expresa que los problemas derivados de saliva espesa, como secuela crónica del tratamiento radiológico, es significativamente menor en los pacientes tratados con IRMT que los pacientes tratados con 3D.

○ *33. RESULTADO PARCIAL DEL CUESTIONARIO: REINTEGRACIÓN SOCIAL*

La puntuación obtenida de los ítems correspondientes para la evaluación de la reintegración social tras el tratamiento oncológico (cuestiones 17-28 del test QLQ-H&N35) se muestran en la siguiente figura (Figura 106).



igura 106. Puntuación media obtenida sobre la readaptación social de los pacientes tratados de cáncer de cabeza y cuello.

El análisis estadístico **no aprecia diferencias estadísticamente significativas** en los pacientes tratados con las dos técnicas estudiadas, lo que expresa que en la reintegración social es similar en los dos grupos de pacientes estudiados.

○ *34. RESULTADO PARCIAL DEL CUESTIONARIO: INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO EN LA PAREJA*

La puntuación media obtenida del análisis de los ítems correspondientes a la evaluación de influencia del tratamiento oncológico en la relación con la pareja y a nivel sexual (cuestiones 29-30 del test QLQ-H&N35), se muestran en la siguiente figura (Figura 107).

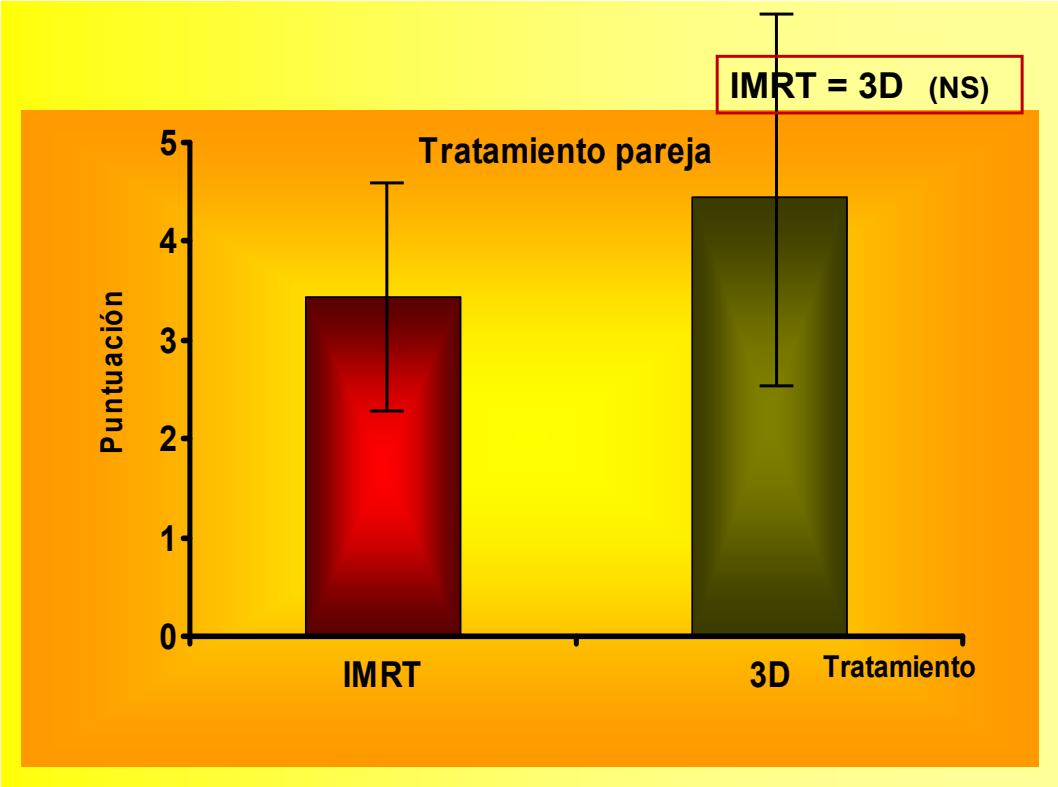


Figura 107. Puntuación media obtenida sobre la influencia del tratamiento en la pareja en los pacientes tratados de cáncer de cabeza y cuello.

El análisis estadístico **no aprecia diferencias estadísticamente significativas** entre los dos grupos estudiados, lo que expresa que los efectos del tratamiento que puedan influir en la relación con la pareja son similares en los pacientes tratados con ambas técnicas.

○ *35. SUPERVIVENCIA GLOBAL.*

El analisis de la supervivencia global de las dos poblaciones de pacientes tratados por cáncer de cabeza y cuello se presentan en las siguientes gráficas utilizando la curva de Kaplan-Meyer a 24 y 36 meses respectivamente (Figuras 108 y 109).

En los pacientes tratados con la técnica 3D la supervivencia a los 24 meses es del 68 % y la superviviencia a los 36 meses de finalizado el tratamiento alcanza el 57 % (Figura 108). A los 50 meses la supervivencia obtenida en los pacientes tratados en este grupo es del 50 %.

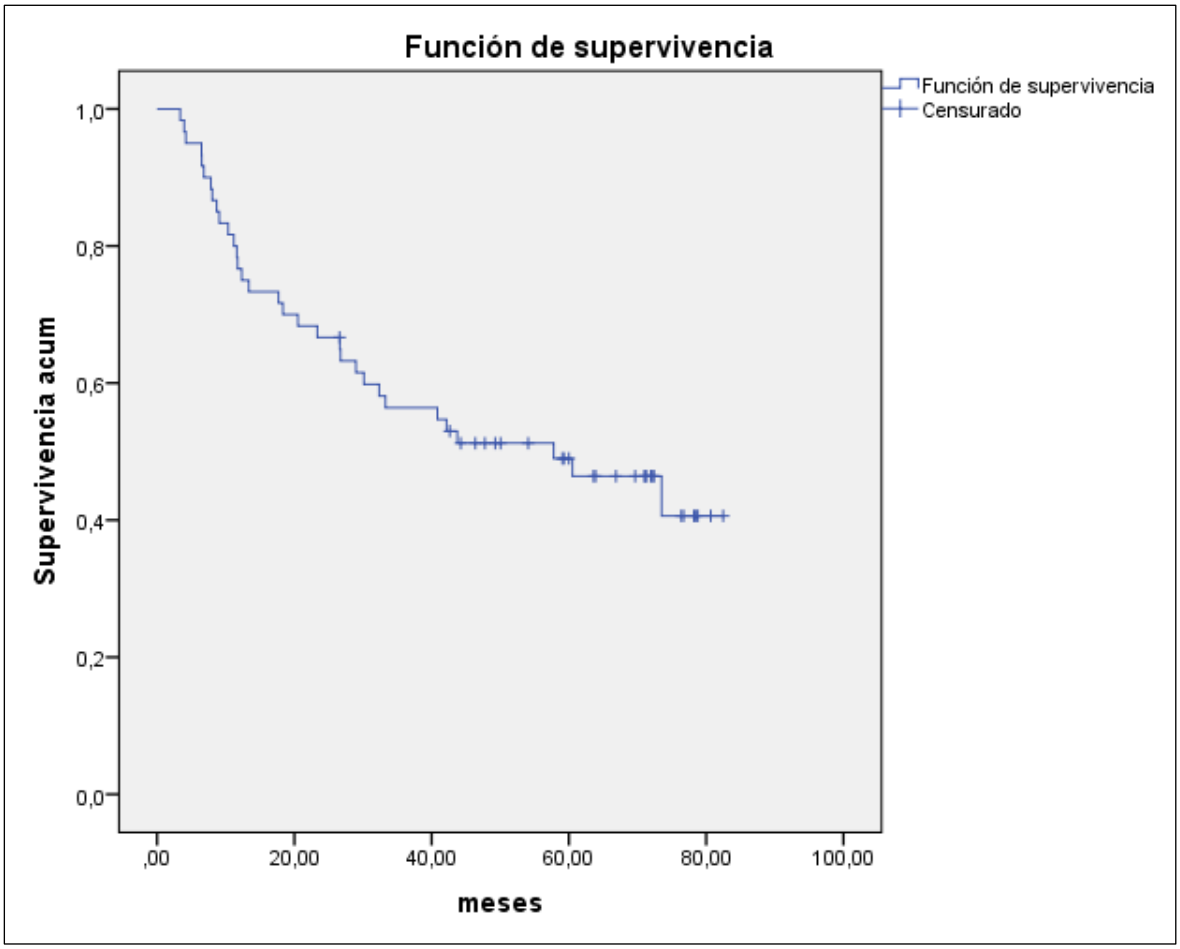


Figura 108. Supervivencia de los pacientes tratados con técnica 3D.

En los pacientes tratdos con IMRT, la supervivencia global a los 24 meses de finalizado el tratamiento alcanza el 65 % y a los 36 meses supera el 60 % (Figura 109). A los 50 meses de finalizado el tratamiento radiológico la supervivencia en este grupo de pacientes alcanza el 60 %.

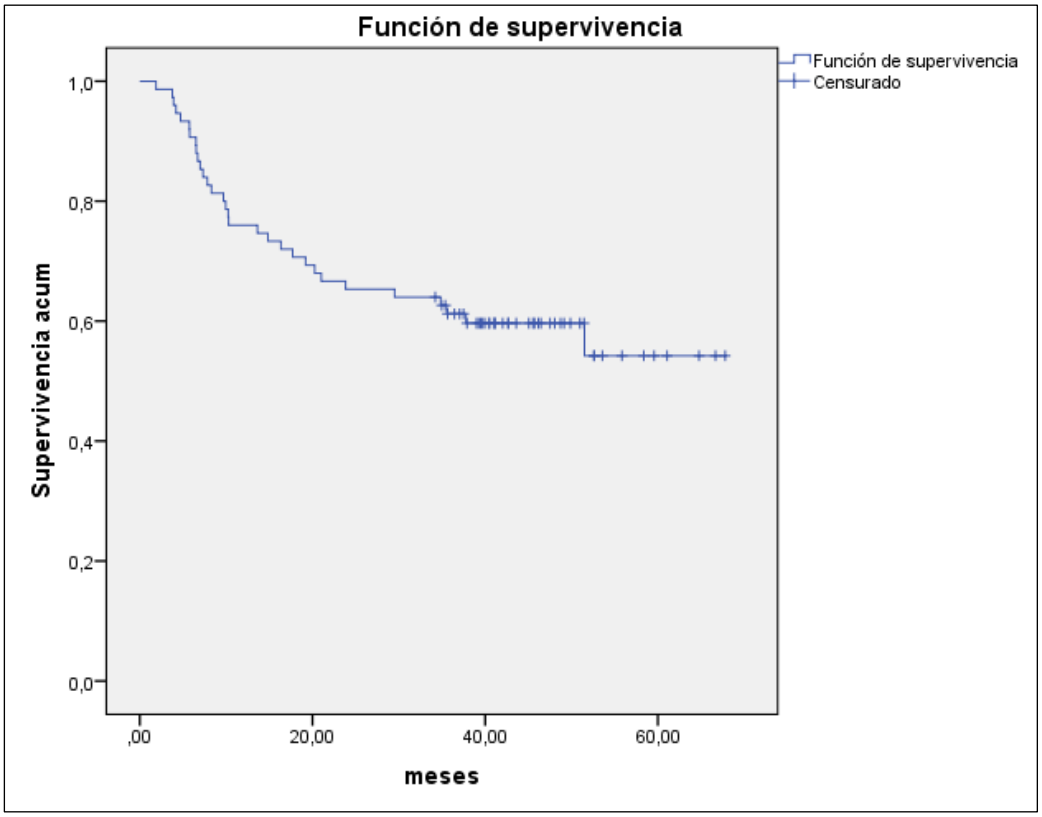


Figura 109. Supervivencia de los pacientes tratados con técnica IMRT .

El análisis estadístico **no aprecia diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global** obtenida por estos dos diferentes tratamientos, lo que expresa que la supervivencia de los pacientes tratados por cáncer de cabeza y cuello es similar en los dos grupos sometidos a estudio.

Hemos intentado valorar también la supervivencia libre de enfermedad, ya aporta un dato fundamental en nuestro estudio, en tanto en cuanto se valora el papel de la RDT como tratamiento local y la posible mejora de control locorregional al permitir una escalada de dosis a nivel tumoral o de lecho tumoral. Sin embargo, se ha obtenido un número muy pequeño de pacientes y, por tanto, supone una limitación a la hora de poder

hacer una interpretación de los mismos. No hemos considerado que fueran datos fiables para el estudio estadístico.

VI.DISCUSIÓN

VI.DISCUSIÓN.

Desde el año 2005 en la Región de Murcia coexisten dos Centros en donde se aplica tratamiento Oncológico de Radioterapia externa: C.S. Virgen de la Arrixaca e Instituto Oncológico del Sureste. Este último centro cubre las necesidades para aquellos pacientes remitidos desde los Hospitales Universitarios Morales Meseguer, Hospital Universitario Reina Sofía, así como de algunos centros privados. Durante los años 2008 y 2009 también acogió a los pacientes derivados desde el Hospital General Universitario Virgen del Rosell de Cartagena, para facilitar al Hospital "Virgen de la Arrixaca" el cambio de sus aceleradores lineales de tratamiento oncológico. Debido a esta circunstancia existe más población en nuestras series de pacientes tratados durante estos dos años que en el resto de los tres años anteriores.

Aunque el Instituto Oncológico es una unidad independiente y no está ubicado en suelo hospitalario, los profesionales Oncólogos Radioterápicos se desplazan de forma regular para asistir a las sesiones multidisciplinarias de los Comités de Tumores y participan de forma activa en la selección de los tratamientos más apropiados para cada paciente; así como para intervenir en los problemas surgidos a lo largo de sus tratamientos, su seguimiento y su evolución. El Comité de Tumores del

área de Cabeza y Cuello es muy activo, y la radioterapia tiene una importancia trascendental. En este Comité multidisciplinario, el tratamiento de Radioterapia se ha considerado de elección de forma radical exclusiva o concomitante con Quimioterapia o con terapias personalizadas (caso del Cetuximab), o adyuvante a la Cirugía en los tumores diagnosticados del área de cabeza y cuello. En Oncología Radioterápica, la técnica de la modulación de la intensidad o fluencia de los haces-IMRT, ha supuesto una revolución en cuanto a la posibilidad de escalar dosis en el volumen blanco, pasando así del concepto de "conformación de dosis" en radioterapia 3D al de "intensidad de dosis" en determinados volúmenes que por proximidad de órganos sanos nos interesa la protección en órganos críticos y dosis radicales en el tumor. Estas dificultades secundarias a la propia anatomía son el paradigma del tratamiento con radioterapia en tumores de cabeza y cuello (Purdy, 1996; Hong y cols., 1999; Zackrisson y cols., 2000; Zelefsky y cols., 2002; Studer y cols., 2006; Eisbruch y cols., 2010).

Desde la puesta en marcha del segundo acelerador lineal en el Instituto Oncológico del Sureste, Elekta Synergy, ya provisto de la técnica de IMRT, comienzan a prescribirse tratamientos con intensidad modulada. Las primeras patologías que se beneficiaron de esta técnica fueron los pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello y de cáncer de próstata (Zelefsky y cols., 2000, 2002; Pollack y cols., 2002; Zietman y cols., 2005); este estudio se refiere sólo a los tumores de cabeza y cuello.

Entre las dos poblaciones de nuestro estudio existen más pacientes con protocolos basados en QT neoadyuvante a partir de 2008, la intención de conservar órgano y la función, en algunas localizaciones se convierte en una necesidad. La QT con intención primaria seguida de QT-RDT o RDT exclusiva se integran en todos los protocolos asistenciales debido a las nuevas publicaciones para la conservación de órgano (Hitt y cols., 2005; Calais y cols., 2006; Posner y cols., 2007; Vermorker y cols., 2007; Pointreau y cols., 2009). De ahí algunas posibles diferencias del abordaje realizado en algunos pacientes, sobre todo en hipofaringe y laringe, con el objetivo de aumentar la conservación del órgano y su funcionalidad (sobre todo la voz).

El **primer objetivo** del estudio es analizar la dosimetría de las isodosis que cubren los volúmenes de tratamiento y de aquellos volúmenes que deberían protegerse, determinando posibles diferencias, si existieran, entre ambas técnicas y siguiendo las características generales previamente descritas en tumores de cabeza y cuello (Grégoire y cols., 2000; 2003; Chao y cols., 2002) y de tolerancia de los órganos a riesgo que se ven incluidos dentro del volumen irradiado (Lee y cols., 2007; Rosenthal y cols., 2008).

En Radioterapia, es sumamente importante la cobertura de los volúmenes a tratar así como qué porcentaje alcanzamos de las dosis preestablecidas deseadas. Según los criterios de la ICRU 62 (1999), los volúmenes deben cubrirse por el volumen tratado alcanzando el mejor índice de conformidad (coeficiente del volumen tratado y el volumen del PTV); y, todo ello, con la mayor homogeneidad dentro del blanco, es decir la mínima existencia de puntos calientes. En el Instituto Oncológico del Sureste se trabaja para que al menos el 95% de la dosis cubra el 95% del volumen delimitado (ICRU 62, 1999; ICRU 83, 2010).

En este estudio, hemos determinado que con la técnica de IMRT se consigue una cobertura de los PTVs cercana al 95% o incluso mayor; mientras que en los pacientes del grupo tratado con 3D no alcanza valores mayores del 90%. Además, la dosis media del 107% es mayor en los pacientes tratados con técnica 3D que con la técnica de intensidad modulada, lo que nos indica mayores volúmenes irradiados con dosis del 107% de la dosis prescrita en el tratamiento con técnica convencional lo que implica mayor existencia de puntos calientes y de máximos con peor índice de conformidad..

Mediante la diferencia entre los valores máximos y mínimos del cubrimiento de los PTVs para cada una de las dosis prescritas, obtenemos un rango que nos permite interpretar el grado de homogeneidad en las planificaciones realizadas con ambas técnicas. Mientras que para la población tratada con IMRT la variabilidad entre los valores máximos y mínimos de cada dosis es menor con respecto a la otra técnica y la media de V107 es de 1,43 Gy; con la técnica 3D dicha variabilidad es mayor y la

media de V107 es de 4,9 Gy. Además en el estudio, las planificaciones con IMRT resultan más homogéneas, con menores puntos calientes y permiten alcanzar mejor los criterios de conformidad y homogeneidad que con la técnica 3D. La falta de mejor conformación en la técnica 3D explicaría las mayores dosis recibidas en los volúmenes que no interesa irradiar. Por otra parte, una de las ventajas clínicas que para el paciente supone el tratamiento con IMRT es la sencillez en la administración, pues aunque tenga una mayor complejidad la planificación por la necesidad de realizar varios controles de calidad previos al propio tratamiento, se evitan las clásicas

La planificación con IMRT permite conformar la dosis deseada a los volúmenes delimitados protegiendo órganos vecinos, y esta idea que se formuló de forma teórica, se comenzó a implantar en algunas instituciones y posteriormente se publicaron estudios retrospectivos y últimamente prospectivos que confirman la gran importancia de la técnica en la actualidad. En este sentido, Boyer y cols. (1997) describen en un estudio dosimétrico sobre diferentes tumores de cabeza y cuello mejores resultados teóricamente obtenidos con la IMRT frente a la 3D. También Eisbruch y cols. (1998) en 15 pacientes comparan la técnica de IMRT con las convencionales 2D y 3D concluyendo la menor irradiación de las glándulas parótidas con la primera técnica. De igual forma, Kuppersmith y cols. (1999) también describen en su estudio retrospectivo sobre 28 pacientes que para la técnica de IMRT y realización de boost integrado existe una reducción del tiempo total empleado en la radiación (de 7-8 semanas a 5 semanas) y una disminución de dosis en órganos de riesgo, especialmente en parótidas (no superando los 30 Gy) sugiriendo que ello redundaría en una posible mejoría en la calidad de vida y mejor repercusión clínica de la radioterapia en los pacientes tratados con esta técnica.

En definitiva, nuestros resultados dosimétricos ponen de manifiesto, como los de otros autores, la existencia de:

- Mejor homogeneidad y conformidad con IMRT, en base a la isodosis de referencia del V107 calculado en ambas poblaciones para cada una de las técnicas y por las diferencias entre los valores de cobertura mayores y menores de las dosis prescritas respectivamente, resultados similares a los previamente descritos por

diferentes autores (Nutting 2001; Amols y cols., 2003; Aoyama y cols., 2006; Hermanto y cols., 2007; Salama 2009; Yang y cols., 2009).

- Mejor cobertura de los PTVs para el 95% y 90% de las dosis prescritas con la IMRT y el 100% de la dosis de bajo riesgo frente a la 3D. En el caso del 100% de la dosis prescrita para la dosis radical, postoperatoria y de alto riesgo no se observan diferencias significativas entre ambas técnicas de tratamiento, y esto es debido a diferentes causas, entre las que se encuentran el "build up" en la forma de delineación del volumen, presencia de aire, cambios de densidades, etc. (Podgorsak, 2005); que pueden producir una reducción de dosis que en determinadas circunstancias excede el 15% como recientemente se ha descrito (Levitt y cols., 2012).

- Mejor protección de determinados órganos de riesgo con la técnica IMRT respecto a la 3D, y uno de los más importantes son las glándulas parótidas, por lo que la xerostomía implica en la calidad de vida de los pacientes; coincidiendo también con las descripciones previas de diferentes autores (Kuppersmith y cols., 1999; Eisbruch y cols., 1998; 1999; 2001; Chao y cols., 2001; Kam y cols., 2007; Nutting y cols., 2011); y manteniendo que las dosis limitantes no deben superar la dosis media de 26 Gy en ambas parótidas o 20 Gy en la parótida homolateral, como han puesto de manifiesto algunos autores (Eisbruch y cols., 1999; Hunt y cols, 2006; Lee y cols., 2007) y últimamente confirmado por Deasy y cols. (2010) en el estudio QUANTEC (Quantitative Analisys of Normal Tissue Effects in the Clinic), tal vez el mayor esfuerzo realizado hasta hoy en dosimetría, investigación, intercambio de comunicación y biología sobre órganos sanos en radioterapia clínica.

- Por el contrario, hemos demostrado en nuestros pacientes una mayor dosis máxima en el tronco cerebral con la técnica IMRT frente a la 3D. Estos resultados se han considerado inducidas ante la necesidad de introducir varias entradas de campos de radiación para poder modular la dosis. Esto tiene como consecuencia, que las regiones anatómicas que no se quieren tratar reciban parte de la irradiación por entrada y salida del campo (dosis de irradiación integral). Así, para que la técnica de IMRT consiga no irradiar a elevadas dosis unos órganos de riesgo es inevitable aplicar

dosis bajas en otros tejidos que por lo común no se hacía necesario con la técnica 3D (Rosenthal y cols., 2008; Vergeer y cols., 2009).

Nuestro **segundo objetivo** ha pretendido valorar la supervivencia global en nuestras dos poblaciones tratadas para determinar la existencia de una posible mejoría significativa en los pacientes tratados con IMRT. La supervivencia libre de enfermedad ha sido el parámetro a considerar, pero no hemos conseguido todos los datos de nuestros pacientes por problemas de infraestructura, al ser un centro no ubicado física y tecnológicamente en hospitales del Servicio Murciano de Salud, por lo que se carece de una red integrada y las llamadas individuales a los pacientes y/o familiares no siempre han conseguido el objetivo buscado, por lo cual los resultados recopilados resultan demasiado sesgados.

A pesar de los avances tecnológicos en Radioterapia y de los esfuerzos en la innovación de agentes quimioterápicos y técnicas quirúrgicas, hoy día los diferentes autores describen una supervivencia global en tumores de cabeza y cuello localmente avanzado entre el 30%-40% a 5 años (Cooper y cols., 2004; Gupta y cols., 2014). Con la incorporación de las nuevas estrategias como son el desarrollo de fraccionamientos alterados en Radioterapia (no convencionales), la integración de Quimioterapia con la Radioterapia ya sea de forma concomitante o secuencial, avances en cirugía con conservación parcial de la fonación (laringuectomía supraglótica, etc) y, sobre todo, la mejora tecnológica que representa la IMRT o su variante volumétrica (VMAT), así como la introducción de nuevas terapias personalizadas se ha conseguido una disminución de las toxicidades agudas, sub-agudas y crónicas, aunque de momento no han impactado en la mejora global de la supervivencia (Brizel y cols., 1998; Fu y cols., 2000; Trotti y cols., 2005; Bourhis y cols., 2006; Budach y cols., 2006; Pow y cols., 2006; Corvó, 2007; Kam y cols., 2007; Ang y cols., 2010; Nutting y cols., 2011).

Brizel y cols. (1998) en su estudio randomizado de 122 pacientes, con 116 diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado y la mayoría irresecable, describe un control locorregional del 70 % en el brazo combinado (QT-

RDT) frente a 44 % en el de RDT sóla mediante hiperfraccionamiento, describiendo que la supervivencia global a 3 años es del 34 % frente al 55 %, pero **no apreciando diferencias estadísticamente significativas**.

Aldelstein y cols. (1998) en su estudio randomizado con 295 pacientes agrupados en tres grupos de RDT exclusiva, QT-RDT y RDT con fraccionamiento alterado, en cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado e irresecable, y tras un seguimiento medio de 41 meses los autores describen una supervivencia global entre el 23 % y el 37 %; aunque la supervivencia es mayor en el brazo combinado con QT frente a los de RDT exclusiva, **las diferencias no son estadísticamente significativas**.

Fu y cols. (2000) evalúan el fraccionamiento acelerado en 1.113 pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado mostrando un beneficio significativo en el control locorregional y en la supervivencia libre de enfermedad tras el hiperfraccionamiento y el fraccionamiento acelerado mediante boost concomitante. Tras un seguimiento de 23 y 41 meses para los pacientes vivos **no aprecian diferencias estadísticamente significativas** entre sus diferentes grupos respecto a supervivencia global.

Brizel y cols. (2000) publican un meta-análisis donde describen un beneficio en la supervivencia global mediante los tratamientos radioterápicos con fraccionamientos alterados frente al convencional del 3,4 % a 5 años y del 6,4 % en control locorregional para el mismo periodo. Poco después se publica un análisis con 19 estudios realizados desde 1990 al 2004 asumiendo tratamientos de RDT y excluyendo tratamientos combinados. Muestra una relación entre el control locorregional y la supervivencia global; para una mejoría del 10 % a 2 años en el control locorregional, que traduce un aumento en la supervivencia global del 6,7 % a 5 años (Wadsley y Bentzen, 2004).

En el estudio RTOG 01-29 (Ang y cols., 2010), en donde 721 pacientes de cáncer escamoso de laringe, orofaringe, hipofaringe y cavidad oral estadíos III y IV reciben RDT con fraccionamiento estándar 70 Gy y QT concomitante CDDP 100 mg/m^2/21 días; comparándola con RDT con esquema de fraccionamiento acelerado con boost

concomitante en los 12 últimos días de la RDT e igual esquema de CDDP, **tampoco aprecian diferencias significativas en la supervivencia global**. Este estudio demuestra que el fraccionamiento alterado no ofrece beneficio frente al convencional si van acompañados de QT. Tampoco se ha conseguido demostrar aumento de la supervivencia global en pacientes tratados con QT de inducción (VALCSG, 1991; Forastiere y cols., 2003; 2013).

Por el contrario, Pignon y cols. (2000) publican un meta-análisis de datos individuales recogidos de los propios ensayos (no de la literatura) y se demuestra un beneficio en la supervivencia global a 2 y 5 años con la QT administrada de forma concurrente a la RDT entre el 6,5 % al 8 % dependiendo del método de análisis utilizado. Una actualización posterior de los datos del meta-análisis en que se añaden 24 estudios nuevos confirma el beneficio de añadir QT a la RDT, y el beneficio es mayor en el tratamiento concomitante con un 8% (hazard ratio de 0,81) frente a la QT neoadyuvante con un beneficio del 2 %. Si el tratamiento simultáneo es el Cisplatino, este beneficio llega al 11 % (Pignon y cols., 2007).

También Rusthoven y cols. (2008) muestran un aumento de supervivencia de la población de pacientes tratados por cáncer de cabeza y cuello coincidente con el uso de QT-RDT concomitante. De la misma manera, Gupta y cols. (2014) describen un incremento de la supervivencia global a 5 años que pasa del 43,6 % al 51,8 % tras la incorporación del tratamiento concomitante en su evaluación realizada durante los últimos años (2003-2008). Forastiere y cols. (2003;2013) muestran en el brazo de la QT-RDT un aumento del control locorregional, pero no en la supervivencia global frente al brazo con QT de inducción y RDT sóla.

Según estos datos existe un aumento en el control locorregional y en la supervivencia global en aquellos pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello que se tratan con esquemas en los que se combine QT-RDT o, en caso de RDT exclusiva con fraccionamientos alterados.

Hasta ahora el fraccionamiento alterado combinado con QT cuando es comparado con el fraccionamiento convencional también combinado no ha mostrado diferencias en la supervivencia global. En nuestro estudio, aunque los resultados no pueden ser extrapolables por el pequeño número de pacientes y los tratamientos aplicados muy heterogéneos, el uso de QT concomitante en ambas poblaciones con fraccionamiento alterado (IMRT alcanzando dosis radical, 2,12 Gy por fracción) y con fraccionamiento convencional (3D alcanzando dosis de 70 Gy a 2 Gy por fracción) pueda haber influido en no poder demostrar diferencias significativas en la supervivencia global entre nuestros grupos de pacientes.

Al igual que en nuestro estudio, comparando las técnicas empleadas, diferentes autores en estudios aleatorizados que comparan RDT convencional con IMRT tampoco han evidenciado un aumento de la supervivencia global (Pow y cols., 2006; Kam y cols., 2007; Nutting y cols., 2011).

Existen algunos autores que describen mejoría en el control locorregional e incluso en la supervivencia global con el uso de IMRT (Hodge y cols., 2007; Clavel y cols., 2012), pero uno de los problemas comunes en los estudios retrospectivos es la existencia de sesgos en la selección de los pacientes para la utilización de una u otra técnica. Esto lo recoge Hodge y cols. (2007) observando que existe una denominada "curva de aprendizaje" para la realización de la técnica IMRT, mostrando en 3 series de pacientes de cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado (técnica convencional; técnica convencional pero ya existía en el centro IMRT e IMRT) una mayor supervivencia global en los tratados con IMRT. Sin embargo, en aquellos pacientes con enfermedad más avanzada (N3, N2c, T4) mantuvieron la indicación de técnica convencional en vez de IMRT por falta de experiencia con esta última técnica. Resultados similares se describen también en el estudio de Clavel y cols. (2012).

Recientemente se ha decrito una mejoría de la supervivencia libre de enfermedad con el uso de IMRT en base a los datos SEER *(Surveillance, Epidemiology and Results)* en una población de más de 3000 pacientes analizados desde 1999 a 2007 (Beadle y cols., 2014). Los estudios necesarios para que aparezca el beneficio, el

número de pacientes necesario en una patología relativamente escasa va a ser muy difícil conseguir ensayos en la práctica clínica. Obviamente en nuestra serie, con un número aceptable para ser una sóla institución y no ser un estudio prospectivo ni aleatorizado es imposible llegar a resultados de beneficio en supervivencia global.

Aunque en nuestro trabajo no hemos apreciado diferencias entre ambas técnicas, sí existen diferencias significativas en el manejo quirúrgico de estas dos poblaciones de pacientes, siendo menor en los pacientes tratados con IMRT que con la técnica convencional (33 % frente a 57 % respectivamente); sin embargo, estas diferencias en el tratamiento primario no sólo no ha alterado la supervivencia global de los pacientes sino que además, aporta una mejoría en la calidad de vida de los pacientes posiblemente debido a su capacidad de conformación, escalada de dosis mediante el boost concomitante y la protección de órganos vecinos.

En nuestro **tercer objetivo** hemos pretendido valorar lo que ha supuesto para nuestros pacientes el tratamiento radioterápico, fundamentalmente en lo referente a su actividad física y personal y, en definitiva, en su calidad de vida tras el tratamiento oncológico.

En la literatura científica hemos encontrado más de 100 estudios publicados en Fase III y 6 metaanálisis de Quimio-Radioterapia o fraccionamientos alterados de Radioterapia, apenas hacen referencia a la calidad de vida y toxicidades permanentes tras los fraccionamientos no convencionales o la QT-RDT (El-Sayed y cols., 1996; Bourhis y cols., 2004; Baujat y cols., 2006; Bourhis y cols., 2006; Budach y cols., 2006; Pignon y cols., 2009; Blanchard, 2011). Sin embargo, sólo 3 estudios en Fase III muestran las posibles ventajas de la IMRT sobre la Radioterapia convencional 3D o 2D en calidad de vida: Pow y cols. (2006) evalúa xerostomía y calidad de vida comparando el tratamiento de cáncer de nasofaringe con técnica convencional frente a IMRT; Kam y cols. (2007) compara los resultados de xerostomía con técnicas de IMRT y 2D en cáncer de nasofaringe y Nutting y cols. (2011) en el estudio PASPORT de xerostomía entre población tratada de cáncer de cuello localmente avanzado mediante técnica 3D e IMRT.

Diferentes estudios han descrito la capacidad de la IMRT para proteger los órganos de riesgo en el tratamiento oncológico dentro de la esfera ORL en comparación con la técnica convencional 2D o 3D a nivel dosimétrico, así como sus posibles consecuencias en la calidad de vida del paciente (Chao y cols., 2001; Lee y cols., 2002; De Arruda y cols., 2006; Vergeer y cols., 2009). Poseer un instrumento de valoración de la calidad de vida resulta atractivo, pero la elaboración y su validación posterior exige mucho tiempo y la incertidumbre de que pueda ser útil; la tendencia actual se dirige a la internacionalización de los instrumentos ya validados para poder comparar los resultados entre diferentes poblaciones. No obstante, numerosos autores describen que la dificultad en la interpretación de los resultados de calidad de vida deriva en su enorme heterogeneidad ya que el instrumento de evaluación no siempre ha sido idéntico (Tribius y Bergelt, 2011). Uno de los cuestionarios ampliamente utilizado para determinar la calidad de vida global del paciente es el desarrollado por la EORTC QLQ-C30, con el cuestionario EORTC QLQH&N35 especialmente diseñado para cabeza y cuello, utilizado de forma habitual en los estudios de calidad de vida y alcanzando hasta el 34 % de los estudios que lo han utilizado en su metodología (Ojo y cols., 2012). Por esta razón, nosotros hemos seleccionado el EORTC QLQH&N35 para nuestro estudio.

Hess y cols. (2012) recogen una revisión sobre calidad de vida en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con técnica de RDT convencional e IMRT entre los años 2005-2012 con un total de 14 estudios. Estos estudios reflejan ventajas de la IMRT, aunque sus resultados son criticados por su pequeño tamaño muestral o por la heterogeneidad en las características de los tratamientos aplicados en RDT. No obstante, describen mejores resultados de la calidad de vida en los pacientes tratados con IMRT que en los pacientes tratados con RDT convencional tras un seguimiento de 3-6 meses de finalizado el tratamiento radioterápico, con una potencial mejoría confirmada tras 2-3 años de evolución.

En nuestros pacientes hemos apreciado diferencias estadísticamente significativas en el resultado global del cuestionario de calidad de vida EORTC N&N35

(54 puntos *versus* 46 puntos) coincidiendo las mejores calificaciones de la calidad de vida con el tratamiento de IMRT y destacando específicamente el estado de los dientes (3 puntos *versus* 1,8 puntos) y en la situación de saliva espesa (2,3 puntos *versus* 1,6 puntos).

Para numerosos autores la xerostomía constituye el factor determinante que mejor describe la calidad de vida de los pacientes, la protección de las glándulas parótidas mediante la utilización de la IMRT ha supuesto un avance para estos dos síntomas (Braam y cols., 2007; Rades y cols., 2006; Vergeer y cols., 2009; Tribius y Bergelt, 2011). Según estos resultados nosotros estudiamos la xerostomía en función de los grados según escala de RTOG (Cox J.D. y cols, 1995) y en nuestro trabajo describimos xerostomía ≥G2 (50 % *versus* 41 %) para 3D e IMRT respectivamente. Además, desglosado por grados, todos los grados de xerostomía son mejores con la técnica IMRT, excepto en el grado G2, no presentando tampoco diferencias estadísticamente significativas. El resultado de xerostomía según los resultados del cuestionario no muestra diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, una de las críticas más importantes al cuestionario QLQ-H&N35 es la escasa información que recoge de la xerostomía y de la boca seca, ya que sólo dedica un único ítem a cada aspecto (Beetz y cols., 2010).

Ringash y cols. (2005) describen una mejor calidad de vida a los seis meses de finalizar el tratamiento de RDT a pesar de mantener xerostomía como síntoma secundario, y concluyen que la xerostomía es independiente del resultado obtenido en los cuestionarios de calidad de vida. Sin embargo, Momm (2005) en réplica y en concordancia con otros autores (Braam y cols., 2007; Rades y cols., 2006; Vergeer y cols., 2009; Tribius y Bergelt, 2011) destacan que ambos parámetros se encuentran relacionados entre sí, sugiriendo la necesidad de nuevas valoraciones tanto de la calidad de vida como de los grados de xerostomía. La valoración debe ser a mayor tiempo tras finalizar el tratamiento ya que seis meses es un periodo muy corto para la evaluación correcta de los resultados en este campo.

En función de lo publicado en la literatura científica sobre la preservación de las glándulas parótidas, la técnica IMRT consigue mayor conservación del flujo salivar y su traducción en el cuestionario en relación a la sequedad de boca y saliva espesa es mejor (Nutting y cols., 2007; Vergeer y cols., 2009), apreciándose una relación indirecta, a mayor dosis media en glándulas parótidas menor flujo salivar a un año del tratamiento (Henson y cols., 2001, Malouf y cols., 2003, Parliament y cols., 2004, Jabbari y cols., 2005). En una revisión de la literatura (Dirix y Nuyts, 2010) confirman la xerostomía como causa más prominente tras la RDT, con dolor, dificultades para la fonación, infecciones, pérdida de peso, etc; la IMRT puede ser capaz de proteger parcialmente una prótida recibiendo, el resto del órgano, dosis más bajas, pudiendo aumentar con el paso del tiempo el flujo salivar por glándulas salivares irradiadas a dosis más bajas. La saliva no es exclusiva de las glándulas parótidas, entre el 20-30% es secreción de las glándulas submaxilares y el 2-5% por las sublinguales. La saliva producida por las submaxilares no es en estado de estimulación, su producción produce mucina que lubrica la mucosa y contribuye, cuando falta a la mayor sensación de boca seca. Las glándulas parótidas tienen secreción salivar puramente serosa y acuosa. Estas diferencias pueden explicar las discrepancias entre la producción de saliva y síntomas objetivos. La patogénesis de la xerostomía es compleja y no sólo depende de la protección parotídea, sino de otras glándulas salivares.

En nuestro estudio hubiera sido mejor medir el flujo salival producido por las glándulas parótidas, pero nos ha resultado imposible al carecer de la infraestructura necesaria para ello. No obstante, esta determinación para algunos autores es muy discutida, ya que algunos estudios reflejan que aun existiendo flujo en glándulas salivares, la sensación subjetiva de boca seca es peor y los resultados en calidad de vida sorprendentemente son también peores a los que podría esperarse. Braam y cols. (2007) observan que, a pesar de obtener un flujo salivar del 69 % a 12 meses y 79 % a 5 años, el resultado del cuestionario no sugiere ninguna mejoría clínica. También estos autores describen que el 41 % de los pacientes tratados con IMRT mantienen sensación de boca seca, resultados que coinciden con los obtenidos en nuestro estudio.

Efectivamente en función de nuestros resultados dosimétricos, las parótidas están más protegidas mediante la técnica de IMRT que con la técnica 3D. Por ello, podríamos esperar diferencias también estadísticamente significativas en cuanto a la xerostomía de grado ≥2 en nuestro trabajo. Sin embargo, esta ausencia de significación estadística podría deberse al pequeño número de pacientes que conforman nuestro análisis de calidad de vida, así como a que las poblaciones no son coetáneas en el tiempo. La población de pacientes primeramente tratada y con mayor tiempo de evolución corresponde a los pacientes tratados con 3D, y esto ha podido suponer un sesgo en la percepción de los síntomas ya que estos pacientes cumplimentan el cuestionario con una mayor evolución tras el tratamiento radioterápico y por ello podrían expresar una mejor sintomatología y satisfacción en este aspecto.

En un estudio prospectivo, la xerostomía con IMRT *versus* 2D a un año de seguimiento es del 39 % *versus* 82 % a favor de la IMRT en pacientes de nasofaringe de estadio temprano (Kam y cols., 2007); esta mayor diferencia que presentan es debido a la mayor xerostomía de los pacientes tratados con 2D mientras que los resultados de xerostomía ≥G2 con IMRT son perfectamente equiparables a los obtenidos en nuestro estudio (41%), igualmente coincide con el resultado del estudio de Nutting y cols. (2011) donde describen un 38 % de xerostomía ≥G2 a un año con IMRT. Los resultados de este estudio sobre la calidad de vida valorada mediante el cuestionario EORTC QLQC30 y EORTC QLQH&N35 a 24 meses muestran mejor calidad de vida con IMRT, pero sin apreciar diferencias significativas. También observan la falta de correlación entre flujo salivar y xerostomía, postulando que las diferencias se deben a la percepción subjetiva del paciente y a la irradiación de las glándulas submandibulares o cavidad oral que causarían comorbilidad añadida. Pow y cols. (2006) describen mayor flujo salivar en pacientes tratados de nasofaringe con IMRT y mejores resultados valorados con distintos cuestionarios de calidad de vida (QLQC30, QLQH&N35, SF36). Sin embargo, para el síntoma de boca seca no describen ningún tipo de mejoría.

Como señalábamos previamente, en nuestra opinión también influye la situación en la que se encuentra el paciente en el momento de la realización del cuestionario. El concepto “libre de enfermedad” está más presente en aquel que se

trató en el 2005 y sigue vivo; mientras que aquellos pacientes valorados entre el 2008 y 2009, tienen más recientes el diagnóstico de la enfermedad y los tratamientos recibidos. Estos pacientes coinciden en nuestro estudio, son los tratados con la técnica IMRT. En otras palabras, consideramos importante la influencia de la subjetividad del paciente en estos aspectos como señalaba Nutting y cols. (2011).

Bjordal y cols. (2000) utilizando conjuntamente el cuestionario de calidad de vida QLQ-C30 y el QLQ-H&N35, describen resultados diferentes en síntomas de calidad de vida según se encuentre el paciente respecto al estado de su enfermedad. De mejor a peor resultado en la percepción de calidad de vida por el paciente describe: 1) "libre de enfermedad"; 2) "nuevo diagnóstico" y 3) "recurrencia de la enfermedad", tal y como se muestra en la Figura 100.

Differences in mean scores (± S.D.)[a] of scales and single items of the QLQ-C30 and the QLQ-H&N35 by disease status

	Newly diagnosed (n = 204)	Recurrent (n = 58)	Disease-free (n = 360)	P value[b]	RE
QLQ-C30					
Physical functioning	84±21.4	79±21.1	85±18.8	0.2	21
Role functioning	81±30.2	63±37.3	84±25.4	<0.001	110
Emotional functioning	72±25.2	68±26.8	81±22.8	<0.001	148
Cognitive functioning	83±21.5	79±25.7	86±19.8	0.1	25
Social functioning	85±21.5	70±32.1	86±22.8	<0.001	95
Fatigue	26±24.7	36±29.4	21±23.6	<0.001	93
Nausea/vomiting	5±12.0	6±14.2	5±13.3	0.6	6
Pain	20±24.9	38±33.2	15±23.0	<0.001	208
Dyspnoea	20±27.8	16±25.1	20±29.5	0.6	6
Insomnia	28±31.6	33±35.3	22±30.5	0.006	57
Appetite loss	15±28.1	37±37.1	13±25.8	<0.001	19
Constipation	13±25.1	19±31.9	11±23.6	0.1	23
Diarrhoea	5±15.6	5±13.7	5±16.0	0.9	1
Financial problems	12±22.6	17±31.6	14±27.6	0.8	3
General QOL	63±23.9	55±22.8	73±21.7	<0.001	230
QLQ-H&N35					
Pain	21±22.5	34±29.9	13±18.0	<0.001	24
Swallowing	15±22.8	32±31.3	15±22.2	<0.001	105
Senses	8±18.4	26±29.8	19±28.9	<0.001	183
Speech	23±25.6	31±25.6	19±23.4	<0.001	94
Social eating	12±19.4	34±32.4	16±26.4	<0.001	165
Social contact	6±11.9	18±22.3	8±16.9	<0.001	88
Sexuality	27±34.0	46±38.8	25±33.1	<0.001	95
Teeth	17±27.4	19±33.3	19±30.8	0.9	1
Opening mouth	11±24.4	33±39.8	14±27.0	<0.001	118
Dry mouth	24±28.4	42±38.1	45±38.2	<0.001	237
Sticky saliva	20±26.8	45±38.9	37±37.2	<0.001	181
Coughing	27±28.2	24±30.7	24±28.4	0.3	12
Feeling ill	18±27.4	35±35.4	12±23.1	<0.001	170

RE, relative efficiency; QOL, quality of life.
[a] A high score for a functional scale or global QOL implies a high level of functioning or global QOL, whereas a high score for a symptom scale or single item implies a high level of symptoms.
[b] Kruskal–Wallis test.

Figura 100. Diferencias en escalas e ítems de QLQ-C30 y QLQ-H&N35 según "estado de la enfermedad" (Bjordal y cols., 2000).

Así, en el estado de "libre de enfermedad" se obtiene mejores resultados que con "nuevo diagnóstico" y los peores resultados se describen cuando el paciente se encuentra en el estado de "enfermedad recurrente".

Hammerlid y cols. (2001) realizaron una evaluación prospectiva de la calidad de vida posterior al tratamiento con 3 años de seguimiento, observando mejoría en la puntuación global del cuestionario, exceptuando los síntomas referidos a Xerostomía, sentidos, dientes y apertura de boca. En nuestro estudio, toda la población 3D tiene un periodo libre de enfermedad ≥ a cuatro años. Mientras que los valorados en la población tratada con IMRT presentan un periodo libre de enfermedad ≤ a cuatro años, aunque nunca inferior a dos años. List y cols. (1999) observan mejoras validadas por el cuestionario a los 12 meses tras el tratamiento recibido con QT-RDT radical en cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado, quedando también la boca seca y el sentido del gusto como síntomas rebeldes a su mejoría. Yao y cols. (2007) también describen mejoría a los 12 meses tras el tratamiento en orofaringe tratado con 3D e IMRT, siendo más rápida la mejoría del grupo de IMRT ya que evidencian a los 3 meses mejores calificaciones globales en el cuestionario utilizado.

El daño en la dentadura es mayoritariamente indirecto debido a la disminución del flujo salivar; se han publicado numerosos estudios respecto al tratamiento, prevención y causas del daño dental tras el tratamiento oncológico y también estudios de revisión (Jham, da Silva., 2006; Hong y cols., 2010; Tolentino y cols., 2011) concluyendo la importancia de la prevención y una buena higiene oral (Vissink y cols., 2003a; 2003b). No hemos encontrado en la literatura científica una mejor evolución dental relacionada con el uso de la IMRT en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello, aunque sí se ha descrito la importancia de la localización, siendo los problemas dentales más frecuentes en las localizaciones del cáncer en cavidad oral que en el resto de localizaciones (Bjordal y cols., 2000; Vergeer y cols., 2009).

Sin embargo, la saliva espesa en concordancia con algunos resultados descritos en la bibliografía revisada, resulta significativamente menor en el tratamiento con IMRT (Jallema y cols., 2005; Vergeer y cols., 2009).

Nuestros resultados, tanto en radiodermitis como en mucositis aguda, no muestran grandes diferencias entre las dos poblaciones de pacientes tratados (3D e

IMRT). En este sentido algunos autores observan menor toxicidad aguda para radiodermitis (Vergeer y cols., 2009) y mucositis (Lee y cols., 2006) mientras que otros no observan diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas (Chao y cols., 2000; Sultanem y cols., 2000; Hodge y cols., 2007; Nutting y cols., 2011; Clavel y cols., 2012).

Cabe destacar que son significativas las diferencias en el tiempo total empleado para la administración de RDT, siendo menor en los pacientes tratados con IMRT que en los tratados con 3D, no siendo estadísticamente significativas el número de paradas realizadas, pero sí el tiempo empleado en estas paradas. Sería de esperar que un tiempo total de tratamiento no prolongado a la hora de administrar RDT, supusiera una mejora en el control locorregional (Van den Bogaert y cols., 1995; Kwong y cols., 1997), pero no hemos podido determinarlo en nuestro estudio.

En resumen, en nuestro primer objetivo coincidimos con la literatura científica en la mejor cobertura de los PTVs y protección de los órganos de riesgo estudiados: médula espinal, parótidas y V60 de mandíbula con diferencias estadísticamente significativas entre técnica 3D e IMRT, siendo esta última la que mejor cumple tanto los criterios de cubrimiento de los volúmenes como la protección de órganos vecinos. El tronco cerebral se irradia más con IMRT, pero cumpliendo la dosis de tolerancia (< 54 Gy) (Lee y cols., 2007; Rosenthal y cols., 2008; Vergeer y cols., 2009).

El incremento en mejorar la supervivencia global, supervivencia libre de recaída y el control locorregional en cabeza y cuello se basa en el tratamiento multidisciplinar con cirugía, RDT, QT y terapias dirigidas. En tumores localmente avanzados en los que la RDT es la parte principal del tratamiento, los tratamientos combinados de QT-RDT o RDT-Cetuximab mejoran los resultados de la RDT exclusiva. Los fraccionamientos alterados han demostrado mejorar también, en estos tumores, la supervivencia global y el control locorregional (Aldelstein y cols., 1998; Brizel y cols., 1998; Pignon y cols., 2000; Fu y cols., 2000; Ang y cols., 2010), pero el beneficioterapéutico es tan limitado y las toxicidades tan importantes que si se combinan ambas mejoras no se obtiene beneficio y se incrementan toxicidades (Chitapanarux y cols., 2013).

El tratamiento con la conservación de órgano mediante QT de inducción seguido de tratamiento radical (cirugía o RDT sóla o combinada) o QT-RDT radical se observa más en la población tratada con IMRT sin impacto en la supervivencia global de estos pacientes, pero añadiendo una mejoría significativa en la calidad de vida (Bjordal y cols., 1994.

La xerostomía en nuestros pacientes tratados con IMRT muestran los mismos resultados que los trabajos randomizados de Kam y cols. (2007) y Nutting y cols. (2011). También observamos mejores resultados valorados mediante el cuestionario de calidad de vida EORTC H&N35.

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES.

Las conclusiones que hemos obtenido en esta Tesis Doctoral son las siguientes:

1ª. Las dosis de radiación que reciben los órganos de riesgo y tejidos sanos adyacentes al tumor en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello son menores con la IMRT que con la 3D, lo que permitiría una mayor protección en los pacientes tratados con IMRT.

2ª. La supervivencia global obtenida en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello son similares en ambas técnicas estudiadas.

3ª. La calidad de vida es mejor en los pacientes tratados con IMRT que en los tratados con 3D. Fundamentalmente, por el estado de la dentadura y la saliva; así como por el menor número de complicaciones radioinducidas y el de intervenciones quirúrgicas asociadas.

VIII. RESUMEN

VIII. RESUMEN.

Se comparan las características dosimétricas, supervivencia global y calidad de vida en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con dos técnicas de: 3D e IMRT. Se estudian 168 pacientes consecutivos remitidos para tratamiento radioterápico a nuestra unidad desde agosto de 2005 hasta diciembre del 2009. Nuestros resultados muestran dosis de radiación menores en los tejidos sanos adyacentes al tumor con IMRT ($p<0,001$), con una supervivencia global de los pacientes similar en ambas técnicas y mejor calidad de vida en los pacientes tratados con IRMT a 2 y 3 años de seguimiento ($p>0,001$), fundamentalmente por el estado de dientes y saliva; observándose, además, una disminución de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con IMRT ($p<0,01$).

La IMRT permite un mayor control dosimétrico de la radiación administrada al paciente con el aumento de su calidad de vida, aunque sin un incremento significativo de su supervivencia global.

IX. BIBLIOGRAFÍA

IX BIBLIOGRAFÍA

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N. J., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman S. B, de Haes J., Kaasa S., Klee M., Osoba D., Razavi D., Rofe P.B., Schraub S., Sneeuw K., Sullivan M., Takeda F. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. **J Natl Cancer Inst** 1993; 85: 365-76.

2. Aaronson N.K. Assesment of quality of life benefits from adjuvant therapies in breast cancer. Recent results. **Cancer res** 1993; 127: 201-10.

3. Adelstein D.J., Li Y., Adams G.L., Wagner H., Kish J.A., Ensley J.F., Schuller D.E., Forastiere A.A. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. **J Clin Oncol** 2003; 21: 92-8.

4. Amdur R.J., Parsons J.T., Mendenhall W.M., Million R.R., Stringer S.P., Cassisi N.J. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1989; 16: 25–36.

5. Amols H.I., Ling C.C., Leibel S.A. Overview of the IMRT process. En: **A practical guide to intensity-modulated radiation therapy**. Edit. Medical Physics Publishing, Madison, 2003: 15-51.

6. Andreassen C.N., Grau C., Lindegaard J.C. Chemical Radioprotection: A Critical Review of Amifostine as a Cytoprotector in Radiotherapy. **Semin Radiat Oncol** 2003: 13: 62-72.

7. Ang K.K., Harris J., Wheeler R., Weber R., Rosenthal D.I., Nguyen-Tân P.F., Westra W.H., Chung C.H., Jordan R.C., Lu C., Kim H., Axelrod R., Silverman C.C., Redmond K.P., Gillison M.L. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. **N Engl J Med** 2010; 363: 24-35.

8. Antonadou D., Pepelassi M., Synodinou M., Puglisi M., Throuvalas N. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head and neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 52(3): 739-47.

9. Aoyama H., Westerly D.C., Mackie T.R., Olivera G.H., Bentzen S.M., Patel R.R., Jaradat H., Tome W.A., Ritter M.A., Mehta M.P. Integral radiation dose to normal structures with conformal external beam radiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2006; 64: 962-67.

10. Arraras J.I., Arias de la Vega F., Illarramendi J.J., Manterola A., Salgado E., Domínguez M.A., Vera R. Calidad de vida relacionada con la salud en los servicios de Oncología del Hospital de Navarra. Grupo de Calidad de Vida de la EORTC. **An Sist Sanit Navar** 2011; 34: 9-20.

11. Arraras J.I., Arias F., Tejedor M., Pruja E., Marcos M., Martínez E., Valerdi J. The EORTC QLQ-C30 (version 3.0) quality of life questionnaire: validation study for Spain with head and neck cancer patients. **Psycho-Oncology** 2002; 11: 249-56.

12. Arraras J.I., Arias F., Tejedor M., Vera R., Prujá E., Marcos M., Martínez E., Valerdi J.J. El cuationario de calidad de vida para tumors de cabeza y cuello de la EORTC QLQ-H&N35. Estudio de validación para nuestro país. Oncología 2001; 24: 36-45.

13. Bachaud J.M, Cohen-Jonathan E., Alzieu C., Jean-Marc D., Serrano E., Daly-Schveitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1996; 36:999-1004.

14. Baujat, B, Audry H, Bourhis J, Chan A., Onat H., Chua D.T., Kwong D.L., al-Sarraf M., Chi K-H., Hareyama M., Leung S.F., Thephamongkhol K., Pignon J.P. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individualized patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. **Int J Radiat Oncol Phys** 2006; 64: 47-56.

15. Beadle B.M., Liao K.P., Elting L.S., Buchholz T.A., Ang K.K., Garden A.S., Guadagnolo B.A. Improved survival using intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancer: A SEER-Medicare analisis. **Cancer** 2014; 13 (in press). Oral presentation at the 2013 Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology (ASTRO), Atlanta.

16. Beaudoin L. Analytical Approach to the Solution of the Dosimetry in Heterogeneous Media (Ph.D. Tesis) Toronto, Ontario: University of Toronto 1968).

17. Beauvillain C., Mahé M., Bourdin S., Peuvrel P., Bergerot P., Rivière A., Vignoud J., Deraucourt D., Wesoluch M. Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. **Laryngoscope** 1997; 107: 648-53.

18. Beetz I., Burlage F.R., Bijl H.P., Hoegen-Chouvalova O., Christianen M., Vissink A., van der Laan B., de Bock G., Langendijk J.A. The Groningen Radiotherapy-Induced Xerostomia questionnaire: Development and validation of a new questionnaire. **Radiother Oncol** 2010; 97: 127-31.

19. Bergman B. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Kaasa S., Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. **Eur J Cancer** 1994; 30: 635-42.

20. Bernier J., Cooper J.S. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence? **The Oncologist** 2005; 10: 215-24.

21. Bernier J., Cooper J.S., Pajak T.F., van Glabbeke M., Bourhis J., Forastiere A., Ozsahin E.M., Jacops J.R., Jassem J., Ang K.K., Lefèbvre J.L. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). **Head Neck** 2005; 10: 843-50.

22. Bernier J., Domenge C., Ozsahin M., Matuszewska K., Lefebvre J.L., Greiner R.H., Giralt J., Maingon P., Rolland F., Bolla M., Cognetti F., Bourhis J., Kirkpatrick A., Van Glabbeke M. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial (EORTC 22931). Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. **N Engl J Med** 2004; 350 (19): 1945-52.

23. Bjordal K., Ahlner-Elmqvist M., Tolleson E., Jensen A.B., Razavi D., Maher E.J., Kaasa S. Development of a European Organization for Research and Treatment of cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer. **Acta Oncol** 1994; 33: 879-85.

24. Bjordal K., de Graeff A., Fayers P.M., Hammerlid E., van Pottelsberghe C., Curran D., Ahlner-Elmqvist M., Maher E.J., Meyza J.W., Brédart A., Söderholm A.L., Arraras J.J., Feine J.S., Abendstein H., Morton R.P., Pignon T., Huguenin P., Bottomly A., Kaasa S. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. **Eur J Cancer** 2000; 36: 1796-807.

25. Bjordal K., Hammerlid E., Ahlner-Elmqvist M., de Graeff A., Boysen M., Evensen J.F., Biörklund A., de Leeuw J.R., Fayers P.M., Jannert M., Westin T., Kaasa S. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the EORTC QLQ-H&N35. **J Clin Oncol** 1999; 17: 1008-19.

26. Bjordal K., Kaasa S., Mastekaasa A. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: a follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1994; 28: 847-56.

27. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner M.R., Vermorken J.B., Hernandez J.J, Bourredjem A., Calais G., Paccagnella A., Hitt R., Pignon J.P. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: An

individual patient data meta-analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer group. **J Clin Oncol** 2013; 31: 2854-60.

28. Blanchard P., Baujat B., Holostenco V., Bourredjem A., Baey C., Bourhis J., Pignon J.P. on behalf of the MACH-CH Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. **Radiother Oncol** 2011; 100**;** 33-40. Accesible en: http://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(11)00004-1/pdf (Febrero 2014).

29. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., Azarnia N., Shin D.M., Cohen R.B., Jones C.U., Sur R., Raben D., Jassem J., Ove R., Kies M.S., Baselga J., Youssoufian H., Amellal N., Rowinsky E.K., Ang K.K. Radiotherapy plus Cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. **Lancet Oncol** 2010; 11: 21-28.

30. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus Cetuximab for squamous cell carcinoma of head and neck cancer. **N Engl J Med** 2006; 354: 567-78.

31. Bortfeld T. IMRT: a review and preview. **Phys Med Biol** 2006; 51: R363–79.

32. Bortfeld T. Optimized planning using physical objectives and constraints. **Semin Radiat Oncol** 1999; 9: 20-34.

33. Bortfeld T., Bürkelbach J., Boesecke R., Schlegel W. Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy. **Phys Med Biol** 1990; 35: 1424-34.

34. Bortfeld T., Bürkelbach J., Boesecke R., Schlegel W. Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy. **Phys Med Biol** 1990; 35: 1423-34.

35. Bortfeld T., Kahler D.L., Waldron T.J., Boyer A.L. X-ray field compensation with multileaf collimators. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1994; 28: 723-30.

36. Bourhis J., Amand C., Pignon J-P. Up-date of MACH-NC (Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. **J Clin Oncol** 2004; 22(S14) Abstract 5505.

37. Bourhis J., De Crevoisier R., Abdulkarim B., Deutsch E., Lusinchi A., Luboinski B., Wibault, P., Eschwege F. A randomized study of very accelerated radiotherapy with and without amifostine in head and neck squamous cell carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 46: 1105-8.

38. Bourhis J., Overgaard J., Audry H., Ang K.K., Saunders M., Bernier J., Horiot J-C., Le Maître A., Pajak T.F., Poulsen M.G., O´Sullivan B., Dobrowsky W., Hliniak A., Skladowsky K, Hay J.H., Pinto L., Fallai C., Fu K.K., Sylvester R., Pignon J.P. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. **Lancet** 2006; 368: 843-54.

39. Bourhis J., Syz N., Overgaard J., Ang K.K., Dische S., Horiot J., Hilniak A., Poulsen M., O´Sullivan B., Dobrowsky W., Fallai C., Pinto L., Skladowsky K., Hay J.H., Fu K.K., Sylvester R., Pignon J. Conventional vs modified fractionated radiotherapy. meta-analysis of radiotherapy in head & neck squamous cell carcinoma : a meta-analysis based on individual patient data. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 5 (S): 71-72.

40. Boyer A.L., Geis P., Grant W., Carol M. Modulated beam conformal therapy for head and neck tumors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1997; 39: 227-36.

41. Braam P.M., Roesink J.M., Raaijmakers C.P.J., Busschers W.B., Terhaard C.H.J. Quality of life and salivary output in patients with head-and-neck cancer five years after radiotherapy. **Radiat Oncol**. 2007 2:3.

42. Brahme A. Design principles and clinical possibilities with a new generation of radiation therapy equipment: a review. **Act Oncol** 1987; 26: 403-12.

43. Brahme A. Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. **Radiother Oncol** 1988; 12: 129-40.

44. Brahme A.; Argren A. K. Optimal dose distribution for eradication of heterogeneous tumors. **Act Oncol** 1987; 26: 377-85.

45. Brennan M.T., Elting L.S., Spijkervet F.K. Systematic reviews of oral complications from cancer therapies, Oral Care Study Group, MASCC/ISOO: methodology and quality of the literature. **Support Care Cancer** 2010; 18: 979-84.

46. Brizel D.M., Albers M.E., Fisher S.R., Scher R.L., Richtsmeier W.J., Hars V., George S.L., Huang A.T., Prosnitz L.R. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent

chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. **N Engl J Med** 1998; 338: 1798–804.

47. Brizel D.M., Wasserman T.H., Henke M., Strnad V., Rudat V., Monnier A., Eschwege F., Zhang J., Russell L., Oster V., Sauer R. Phase III Randomized Trial of Amifostine as a Radioprotector in H&N cancer. **J Clin Oncol** 2000; 18: 3339-45.

48. Browman G.P., Levine M.N., Hodson D.I., Sathya J., Russell R., Skingley P., Cripps C., Eapen L., Girard A. The Head and Neck Radiotherapy Questionnaire: a morbidity/quality-of-life instrument for clinical trials of radiation therapy in locally advanced head and neck cancer. **J Clin Oncol**. 1993; 11: 863-72.

49. Budach W., Hehr T, Budach V. Belka C., Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. **Cancer** 2006; 31 (6): 28.

50. Büntzel J., Glatzel M., Kuttner K., Weinaug R., Fröhlich D. Amifostine in simultaneous radiochemotherapy of advanced head and neck cancer. **Semin Radiat Oncol** 2002; 12(1S1): 4-13.

51. Burri R.J., Lee N.Y. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for head and neck cancer. **Expert Rev Anticancer Ther** 2009; 9: 293-302.

52. Calvo F.A., Biete A., Pedraza V., Giralt J. y de las Heras M. Oncología Radioterápica. Principios, métodos, gestión y práctica clínica. Ed. Arán, Madrid, 2010.

53. Castadot P., Lee J.A., Geets X., Grégoire V. Adaptative radiotherapy of head and neck cancer. **Semin Radiat Oncol** 2010; 20: 84-93.

54. Chao C.K., Deasy J.O., Markman J., Haynie J., Pérez C.A., Purdy J.A., Low D.A. A prospective study of salivary function sparing in patients with head and neck cancer receiving intensity modulated or three dimensional radiation therapy: initial results. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 49: 907-16.

55. Chao C.K., Wippold F.j., Ozyigit G., Tran B.N., Dempsey J.F. determination and delineation of nodal target volumes for head and neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 53: 1174-84.

56. Chao K.S., Low D.A., Perez C.A., Purdy J.A. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: The Mallinckrodt experience**. Int J Cancer.** 2000; 90: 92-103.

57. Chao K.S., Majhail N., Huang C.J., Simpson J.R., Perez C.A., Haughey B., Spector G. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: A comparison with conventional techniques. **Radiother Oncol** 2001; 61: 275-80.

58. Chitapanarux I., Tharavichitkul E., Kamnerdsupaphon P., Pukanhapan N., Vongtama R. Randomized phase III trial of concurrent chemoradiotherapy vs accelerated hyperfractionation radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. **J Radiat Res** 2013; 54:1110-17.

59. Clavel S., Nguyen D.H., Fortin B., Després P., Khaouam N., Donath D., Soulières D., Guertin L., Nguyen-Tan P.F. Simultaneous integrated boost using intensity-modulated Radiotherapy compared with conventional radiotherapy in patients treated with concurrent carboplatin and 5-fluorouracil for locally advanced oropharyngeal carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2012; 82: 582-99.

60. Cohen M.H., Chen H., Shord S., Fuchs C., He K., Zhao H., Sickafuse S., Keegan P., Pazdur R. Approval summary: Cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and 5-Fluorouracil for the first-line treatment of patients with recurrent locoregional or metastatic squamous cell head and neck cancer. **The Oncologist** 2013; 18: 460-66.

61. Contreras J., Herruzo I. Radioterapia conformada en tres dimensiones con intensidad modulada (IMRT): Nuevas estrategias en tumores de cabeza y cuello. **Oncología** 2004; 27: 4-12.

62. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A., Jacobs J., Campbell B.H., Saxman S.B., Kish J.A., Kim H.E., Cmelak A.J., Rotman M., Machtay M., Ensley J.F., Chao K.S.C., Schultz C.J., Lee N., Fu K.K. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. For the Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. **N Engl J Med 2004**; 350: 1937-44.

63. Cormack A.M. A problem in rotation therapy with X rays. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1987; 13: 623-30.

64. Cormack A.M., Cormack R.A. A problem in rotation therapy with X-rays: dose distributions with an axis of symmetry. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1987; 13: 1921-25.

65. Corvó R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. **Radiother Oncol** 2007; 85: 156-70.

66. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). **Int Radiat Oncol Biol Phys** 1995; 31: 1341-46.

67. Cunningham J.R. Scatter-air ratios. **Phys Med Biol** 1972; 17: 42-51.

68. Darby S.C., McGale P., Taylor C.W., Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. **Lancet Oncol** 2005; 6: 557-565.

69. De Arruda F., Puri D., Zhung J., Narayana A., Wolden S., Hunt M., Stambuk H., Pfister D., Krauss D., Shaha A., Shah J., Lee N. Intensity-Modulated Radiation Therapy For The Treatment of Oropharyngeal Carcinoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2006; 64:363-373.

70. De Neve W., De Wagter C., De Jaeger K., Thienpont M., Colle C., Derycke S., Schelfhout J. Planning and delivering high doses to targets surrounding the spinal cord at the lower neck and upper mediastinal levels: static beam-segmentation technique executed with a multileaf collimator. **Radiother Oncol** 1996; 40: 271-79.

71. Deasy O., Moiseenko V., Marks L., Chao K.S., Nam J., Eisbruch A. Radiotherapy Dose-Volume effects on salivary gland function. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2010; 76: S58–63.

72. Dirix P., Nuyts S. Evidence-based organ-sparing radiotherapy in head and neck cancer. **Lancet Oncol** 2010; 11: 85-91.

73. Domenge C., Hill C., Lefebvre J.L., De Raucourt D., Rhein B., Wibault P., Marandas P., Coche-Dequeant B., Stromboni-Luboinski M., Sancho-Garnier H., Luboinski B. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French. Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete et du Cou (GETTEC). **Br J Cancer** 2000; 83: 1594-98.

74. Dziegielewski P.T., O´Connell D.A., Klein M., Fung C., Singh P., Mlynarek A.M., Fung D., Harris J.R., Seikaly H. Primary total laryngectomy versus organ preservation

for T3/T4a laryngeal cancer: a population-based analysis of survival. **J Otolaryngol Head Neck Surg** 2012; 41: 56-64.

75. Eisbruch A., Harris J., Garden A.S., Chao C.K., Straube W., Harari P.M., Sanguineti G., Jones C.U., Bosch W.R., Ang K.K. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2010; 76: 1333-38.

76. Eisbruch A., Kim H.M., Terrell J.E., Marsh L.H., Dawson L.A., Ship J.A. Xerostomia and its predictors following parotids-paring irradiation of head and neck cancer. **Int Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 50: 695-704.

77. Eisbruch A., Ten Haken R.K., Kim H.M., Marsh L.H., Ship J.A. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1999; 45: 577–87.

78. El-Sayed S., Nelson N., Adyuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. **J Clin Oncol** 1996; 14: 838-47.

79. Forastiere A.A., Adelstein D.J., Manola J. Induction chemotherapy Meta-analysis in head and neck cancer: right answer, wrong question. **J Clin Oncol** 2013; 31: 2844-46.

80. Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M., Pajak T.F., Weber R., Morrison W., Glisson B., Trotti A., Ridge J.A., Chao C., Peters G., Lee D.J., Leaf A., Ensley J., Cooper J. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. **N Engl J Med** 2003; 349: 2091-98.

81. Forastiere A.A., Zhang Q., Weber R.S., Maor M.H., Goepfert H., Pajak T.F., Morrison W., Glisson B., Trotti A., Ridge J.A., Thorstad W., Wagner H., Ensley J.F., Cooper J.S. Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in patients With Locally Advanced Larynx Cancer. **J Clin Oncol** 2013; 31: 845-52.

82. Forastiere A.A., Zhang Q., Weber R.S., Ridge J.A. Reply to E.G. Russi et all and R. Haddad. **J Clin Oncol** 2013; 31: 3171.

83. Fraass B.A., Kessler M.L., McShan D.L., Marsh L.H., Watson B.A., Dusseau W.J., Eisbruch A., Sandler H.M., Lichter A.S. Optimization and clinical use of multisegment

intensity-modulated radiation therapy for high-dose conformal therapy. **Semin Radiat Oncol** 1999; 9: 60-77.

84. Fraass B.A., McShan D.L. 3-D treatment planning. I. Overview of a clinical planning system. En: Proceedings of the 9th International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Scheveningen, 1987.

85. Fraass, B.A., McShan D.L. 3-D treatment planning: I. Overview of a clinical planning system. En: Proceedings of them 9th International Conference on Computers in Radiotherapy, Tilburg 1987: 273-276.

86. Fu K.K., Pajak T.F., Trotti A., Jones C.U., Spencer S.A., Phillips T.L., Garden A.S., Ridge J.A., Cooper J.S., Ang K.K. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003**. Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 48:7-16.

87. Galvin J.M., Chen X-G., Smith R.M. Combining multileaf fields to modulate fluence distributions. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1993; 27: 697–705.

88. Goitein M, Abrams M. Multidimensional treatment planning: I Delineation of anatomy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1983; 9: 777-87.

89. Goitein M., Abrams M., Rowell D., Pollari H., Wiles J. Multidimensional treatment planning: II Beam´s eye view, back projection and projection through CT sections. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1983; 9: 789-97.

90. Goulart B.H., Damsey S.D., Parvathaneni U. Observational study designs for comparative effectiveness research: An alternative approach to close evidence gaps in head and neck cancer. . **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2014; 88: 106-14.

91. Grégoire V., Coche E., Cosnard G., Hamoir M., Reychler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. **Radiother Oncol** 2000; 56: 135-50.

92. Grégoire V., Levendag P., Ang K.K., Bernier J., Braaksma M., Budach V., Chao C., Coche E., Cooper J., Cosnard G., Eisbruch A., El-Sayed S., Emami B., Grau C., Hamoir M., Lee N., Maingon P., Muller K., Reychler H. CT-based delineation of lymph node levels

and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. **Radiother Oncol** 2003; 69: 227-36.

93. Guadagnolo B.A. Liu C.C., Cormier J.N., Du X.L. Evaluation of trends in the use of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer from 2000 through 2005: Socioeconomic disparity and geographic variation in a large population-based cohort. **Cancer** 2010; 116: 3505-12.

94. Gupta S., Kong E., Booth C.M., Mackillop W.J. Impact of concomitant chemotherapy on outcomes of radiation therapy for head and neck cancer: A population-based study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2014; 88: 115-21.

95. Haddad R.I., Shin D.M. Recent advances in head and neck cancer. **N Engl J Med** 2008; 359: 1143-54.

96. Halpering E.C., Pérez C.A., Brady L.W. **Principles and practice of Radiation Oncology**. 2008, 5º ed. Philadelphia (USA).

97. Hammerlid E., Silander E., Hörnestam L, Sullivan M. Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer—A longitudinal study. **Head Neck** 2001; 23: 113–25.

98. Henson B.S., Inglehart M.R., Eisbruch A., Ship J.A. Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. **Oral Oncol** 2001; 37: 84–93.

99. Hermanto U., Frija E.K., Lii M.F., Chang E.L., Mahajan A., Woo S.Y. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and conventional three-dimensional conformal radiotherapy for high-grade gliomas: does IMRT increase the integral dose to normal brain? **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 67: 1135-44.

100. Hess CB, Chen AM. Global and health-related quality of life after intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. **Expert Rev Anticancer Ther** 2012; 12: 1469-77.

101. Hitt R., López-Pousa A., Martínez-Trufero J., Escrig V., Carles J., Rizo A., Isla D., Vega M.E., Martí J.L., Lobo F., Pastor P., Valentí V., Belón J., Sánchez M.A., Chaib C., Pallarés C., Antón A., Cervantes A., Paz-Ares L., Cortés-Funes H. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Fluorouracil to Paclitaxel, Cisplatin, and fluorouracil Induction

Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer. **J Clin Oncol** 2005; 23 (34): 8636-45.

102. Hodge C.W., Soren M. Bentzen, Wong G, Palazzi-Churas K.L., Wiederholt P.A., Gondi V., Richards G.M., Hartig G.K., Harari P.M. Are we influencing outcome in oropharynx cancer with intensity modulated Radiotherapy? An inter-era comparison. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 69: 1032-41.

103. Hong C.H., Napeñas J.J., Hodgson B.D., Stokman M.A., Mathers-Stauffer V., Elting L.S., Spijkervet F.K., Brennan M.T. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. **Support Care Cancer** 2010; 18: 1007-21.

104. Hong L., Hunt M., Chui C., Spirou S., Forster K., Lee H., Yahalom J., Kutcher G.J., McCormick B. Intensity-modulated tangential beam irradiation of the intact breast. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1999; 44: 1155–64.

105. Hsiung C.Y., Yorke E.D., Chui C.S., Hunt M.A., Ling C.C., Huang E.Y., Wang C.J., Chen H.C., Yeh S.A., Hsu H.C., Amols H.I. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional three-dimensional conformal radiotherapy for boost or salvage treatment of nasopharyngeal carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 53: 638-47.

106. Hunt M.A., Jackson A., Narayana A., Lee N. Geometric factors influencing dosimetric sparing of the parotid glands using IMRT. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2006; 66:296-304.

107. Hunt M.A., Zelefsky M.J., Wolden S., Chui C.S., Losasso T., Rosenzweig K., Chong L., Spirou S.V., Fromme L., Lumley M., Amols H.A., Ling C.C., Leibel S.A. Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 49: 623–32.

108. **ICRU 62**. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). 1999.

109. **ICRU 83**. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). 2010; 10.

110. IMRT-CWG: Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity-Modulated Radiotherapy Current status and issues of interest. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 51: 880-914.

111. Jabbari S., Kim H.M., Feng M., Lin A., Tsien C., Elshaikh M., Terrel J.E., Murdoch-Kinch C., Eisbruch A. Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity-modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: Initial report. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2005; 63: 725–31.

112. Jellema A.P., Doornaert P., Slotman B.J., Leemans C.R, Langendijk J.A. Does radiation dose to the salivary glands and oral cavity predict patient-rated xerostomia and sticky saliva in head and neck cancer patients treated with curative radiotherapy? **Radiother Oncol** 2005; 77: 164-71.

113. Jham B.C., da Silva Freire A.R. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. **Rev Bras Otorrinolaringol** 2006; 72: 704-8.

114. Johnson J.T., Ferreti G.A., Nethery W.J., Valdez I.H., Fox P.C., Ng D., Muscoplat C.C., Gallagher S.C. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with H&N cancer. **N Engl J Med** 1993; 329: 390-395.

115. Kallman P., Lind B., Eklof A., Brahme A. Shaping of arbitrary dose distributions by dynamic multileaf collimation. **Med Phys Biol** 1988; 33; 1291-300.

116. Kam M.K., Leung S.F., Zee B., Ricky C.M., Joyce S.J., Mo F., Lai M., Ho R., Cheung K., Brian Y.K., Samuel C.K., Peter C.H., Peter T.M., Kwan W., Anthony C.T. Prospective Randomized Study of Intensity-Modulated Radiotherapy on Salivary Gland Function in Early-Stage Nasopharyngeal Carcinoma Patients. **J Clin Oncol** 2007; 25: 4873-79.

117. Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutics in cancer. In: MacLoed CM, ed. Evaluation of Chemotherapeutic Agents. **New York: Columbia Press** 1949; 191-205.

118. Kemp G., Rose P., Lurain J., Berman M., Manetta A., Boullet B., Homesley H., Belpomme D., Glick J. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: Results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. **J Clin Oncol** 1996; 14:2101-12.

119. Kohler R.E., Sheets N.C., Wheeler S.B., Nutting C., Hall E., Chera B.S. Two-year and lifetime cost-effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiation therapy for head-and-neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2013; 87: 683-89.

120. Kuppersmith R.B., Greco S.C., Teh B.S., Donovan D.T., Grant W., Chiu J.K., Cain R.B., Butler E.B. Intensity-modulated radiotherapy: first results with this new technology on neoplasms of the head and neck. **Ear Nose Throat J** 1999; 78: 238-41.

121. Kwong D.L., Sham J.S., Chua D.T., Choy D.T., Au G.K., Wu P.M. The effect of interruptions and prolonged treatment time in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1997; 39: 703-10.

122. Le Veque F.G., Montgomery M., Potter D., Zimmer M.B., Rieke J.W., Steiger B.W., Gallagher S.C. and Muscoplat C.C. A multicenter, randomized, doubled-blind, placebo-controled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in H&N cancer patients. **J Clin Oncol** 1993; 11:1124-31.

123. Lee C., Langen K.M., Lu O., Haimerl J., Schnarr E., Ruchala K.J., Olivera G.H., Meeks S.L., Kuppelian P.A., Shellenberger T.D., Mañon R.R. Assesment of parotid gland dose changes during H&N cancer Radiotherapy using daily megavoltage computed tomography an deformable image registration. I**nt J Radiat Oncol Biol Phys** 2008; 71: 1563-71.

124. Lee N., de Arruda F.F., Puri D.R., Wolden S.L., Narayana A., Mechalakos J., Venkatraman E.S., Kraus D., Shaha A., Shah J.P., Pfister D.G., Zelefsky M.J. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and Concomitant boost radiotherapy in the setting of Concurrent chemotherapy for locally advanced Oropharyngeal carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2006; 66: 966-74.

125. Lee N., Mechalakos J., Puri D.R., Hunt M. Choosing an intensity-modulated radiation therapy technique in the treatment of head-and-neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 68: 1299-309.

126. Lee N., Puri D.R., Blanco A.I., Chao K.S. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update. **Head Neck** 2007; 29: 387-400.

127. Lee N., Xia P., Quivey J.M., Sultanem K., Poon I., Akazawa C., Akazawa P., Weinberg V., Fu K.K. Intensity-Modulated Radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 53: 12-22.

128. Lefebvre J.L., Chevalier D., Luboinski B., Kirkpatrick A., Collette L., Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European

Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cooperative Group. **J Natl Cancer Inst** 1996; 88: 890-99.

129. Lefebvre J.L., Chevalier D., Luboinski B., Traissac L., Andry G., De Raucourt D., Collette L., Bernier J. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. Is laryngeal preservation (LP) with induction chemotherapy (ICT) safe in the treatment of hypopharyngeal SCC? Final results of the phase III EORTC 24891 trial. **J Clin Oncol** 2004; 22: 5531

130. Levitt S.H., Purdy J.A., Pérez C.A., Poortmans P. Technical Basis of Radiation Therapy. Practical Clinical Aplications (5ª ed.). Springer, Berlín, 2012.

131. Ling C.C., Burman C., Chui C.S., Kutcher G.J., Leibel S.A., Losasso T., Mohan R., Bortfeld T., Reinstein L., Spirou S., Wang X.H, Wu Q., Zelefsky M., Fuks Z. Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1996; 35: 721-730).

132. List M.A., D´Antonio L., Cella D., Siston A., Mumby P., Haraf D., Vokes E. The Performance Status Scale for Head and Neck Cancer patients and the Functional Assessment Cancer Therapy-Head and Neck Scale. A study of Utility and validity. **Cancer** 1996; 77: 2294-301.

133. List M.A., Ritter-Sterr C., Lansky S.B. Performance status scale for head and neck cancer patients. **Cancer** 1990; 66: 564-69.

134. List M.A., Siston A., Haraf D., Schumm P., Kies M., Stenson K., Vokes E. Quality of life and performance in advanced head and neck cancer patients on concomitant chemoradiotherapy: A prospective examination. **J Clin Oncol** 1999; 17:1020 –28.

135. List M.A., Stracks I, Colangelo I. How do head and neck cancer patients prioritize treatment outcomes before initiating treatment. **J Clin Oncol**: 2000; 18: 877-84.

136. Lyman J.T. Complication probability as assessed from dose volume histograms. **Radiat Res** 1985; 104: S13-S19.

137. Lyman J.T., Wolbarst A.B. Optimization of radiation therapy. III. A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1987; 13: 103-09.

138. Ma J., Liu Y., Yang X., Zhang C-P., Zhang Zhi-Y., Zhong L-P. Induction chemotherapy in patients with resectable head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. **World J Surg Oncol** 2013; 11: 67.

139. Mackie T.R., Holmes T., Swerdloff S., Reckwerdt P., Deasy J.O., Yang J., Paliwal B., Kinsella T. Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. **Med Phys** 1993; 20: 1709-19.

140. Malouf J.G., Aragon C., Henson B.S., Eisbruch A., Ship J.A. Influence of parotid sparing radiotherapy on xerostomia in head and neck cancer patients. **Cancer Detect Prev** 2003; 27:305–10.

141. Márquez J.A., Sánchez R., Roldán J., Ostos P., López P. Calidad de vida en pacientes tratados mediante laringectomía parcial supracricoidea con cricohioidoepiglotopexia (CHEP). **Acta otorrinolaringol Esp** 2004; 55: 409.

142. Mc Shan D.L., Silverman A., Lanza D., Reinstein L.E., Glicksman A.S. A computerized three-dimensional treatment planning system utilizing interactive color graphics. **Br J Radiol** 1979; 52: 478-81.

143. Mendenhall W.M., Hinerman R.W., Amdur R.J., Malyapa R.S., Lansford C.D., Werning J.W., Villaret D.B. Postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of head and neck. **Clin Med Res** 2006; 4: 200-08.

144. Mohan R., Barest G., Brewster L.J., Chui C.S., Kutcher G.J., Laughlin J.S., Fuks Z. A comprehensive three-dimensional radiation treatment planning system. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1988; 15: 481-95.

145. Mohan R., Wu Q., Manning M., Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for Intensity-Modulated Radiation Therapy of Head and Neck Cancers. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 46: 619-30.

146. Momm F., Lutterbach J. Postradiotherapy quality of life for head-and neck cancer patients is dependent of xerostomia: in regard to Ringash et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61:1403–07). Ringash J., O´Sullivan B., Waldron J., Warde P. **Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys** 2005; 63: 969–71.

147. Mundt A.J., Roeske J.C., Lujan A.E., Yamada S.D., Waggoner S.E., Initial clinical experience with intensity-modulated whole-pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies. **J Gynec Oncol** 2001; 82: 456-63

148. Murdoch-Kinch C.A., Kim H.M., Vineberg K.A., Ship J.A., Eisbruch A. Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2008; 72: 373-82.

149. Nguyen N.P., Sallah S., Karlsson U., Antoine J.E. Combined chemotherapy and radiation therapy Head and Neck malignancies. Quality of life issues. **Cancer** 2002; 94: 1131-41.

150. Nutting C.M., Convery D.J., Cosgrove V.P., Rowbottom C., Vini L., Harmer C., Dearnaley D.P., Webb S. Improvements in target coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland. **Radiother Oncol** 2001; 60: 173-80.

151. Nutting C.M., Morden J.P., Harrington K.J., Urbano T.G., Bhide S.A., Clark C., Miles E.A., Miah A.B., Newbold K., Tanay M.A., Adab F., Jefferies S.J., Scrase C., Yap B.K., A'Hern R.P., Sydenham M.A., Emson M., Hall E. On behalf of the PARSPORT trial management group. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomized controlled trial. **Lancet Oncol** 2011; 12: 127–36.

152. Parliament M.B., Scrimger R.A., Anderson S.G., Kurien E.C., Thompson H.K., Field G.C., Hanson J. Preservation of oral health-related quality of life and salivary flow rates after inverse-planned intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for head-and-neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2004; 58: 663–73.

153. Pérez-Romasanta L.A., Calvo F.A. Práctica clínica en Oncología Radioterápica. GICOR (Grupo de Investigación en Oncología Radioterápica). Arán Ediciones, Madrid, 2013.

154. Pignon J.P., Bourhis J., Domenge C., Designé L. On behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. **Lancet** 2000; 355: 949-55.

155. Pignon J.P., Le Maître A., Bourhis J. On behalf of the MACH-NC. Collaborative Group Meta-analyses of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2007; 69: S112–14.

156. Pignon J.P., le Maitre A., Maillard E., Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomized trials and 17,346 patients. **Radiother Oncol** 2009; 92: 4-14.

157. Pignon J.P., Olivotto I., Rakovitch E., Gardner S., Sixel K., Beckham W., Vu T.T., Truong P., Ackerman I., Paszat L. A multicenter randomized trial of breast Intensity-Modulated Radiation Therapy to reduce acute radiation dermatitis. **J Clin Oncol** 2008; 26: 2085-92.

158. Podgorsak A. Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students. International Atomic Energy Agency. Viena, 2005.

159. Pointreau Y., Garaud P., Chapet S., Sire C., Tuchais C., Tortochaux J., Faivre S., Guerrif S., Alfonsi M., Calais G. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. **J Natl Cancer Inst** 2009; 101: 498-506.

160. Pollack A., Zagars G., Starkschall G., Antolak J.A., Lee J.J., Huang E., von Eschenbach A.C., Kuban D.A., Rosen I. Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson Phase III randomized trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 53: 1097-105.

161. Posner M.R., Hershock D.M., Blajman C.R., Mickiewicz E., Winquist E., Gorbounova V., Tjulandin S., Shin D.M., Cullen K., Ervin T.J., Murphy B.A., Raez L.E., Cohen R.B., Spaulding M., Tishler R.B., Roth B., Viroglio R.C., Venkatesan V., Romanov I., Agarwala S., Harter K.W., Dugan M., Cmelak A., Markoe A.M., Read P.W., Steinbrenner L., Colevas A.D., Norris C.M., Haddad R.I. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. TAX 324 Study Group. **N Engl J Med** 2007; 357:1705-15.

162. Pow E.H., Kwong D.L., McMillan A.S., Wong M.C., Sham J.S., Leung L.H., Leung W.K. Xerostomia and quality of life after IMRT vs conventional radiotherapy for early stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2006; 66: 981-91.

163. Purdy J.A. Intensity-modulated radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1996; 35: 845-46.

164. Purdy JA, Wong JW, Harms WB. Three dimensional radiation treatment planning system. Proceedings of the 9th International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Scheveningen, 1987.

165. Rades D., Fehlauer F., Wroblesky J., Albers D., Schild S.E., Schmidt R. Prognostic factors in head-and-neck cancer patients treated with surgery followed by intensity-modulated radiotherapy (IMRT), 3D-conformal radiotherapy, or conventional radiotherapy. **Oral Oncol**. 2007; 43: 535-43.

166. Rasey J.S, Grunbaum Z., Krohn K.A., Menard T.W., Spence A.M. Biodistribution of the radioprotective drug S-labeled 3-amino-2-hydroxy-propyl phosphoro-thioate (WR77913). **Radiat Res** 1985; 102: 130-37.

167. Reinstein L.E., Mc Shan D., Webber B.M., Glicksman A.S. A computer-assisted three-dimensional treatment planning system. **Radiology** 1978; 127: 259-64.

168. Richard J.M., Sancho-Garnier H., Pessey J.J., Luboinski B., Lefebvre J.L., Dehesdin D., Stromboni-Luboinski M., Hill C. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. **Oral Oncol** 1998; 34: 224-28.

169. Richard J.M., Sancho-Garnier H., Pessey J.J., Luboinski B., Lefebvre J.L., Dehesdin D., Stromboni-Luboinski M., Hill C. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. **Oral Oncol** 1998; 34: 224-28.

170. Ringash J., Warde P., Lockwood G., O'Sullivan B, Waldron J., Cummings B. Postradiotherapy quality of life for head-and-neck cancer patients is independent of xerostomia. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2005; 61: 1403–07.

171. Rosenthal D.I., Chambers M.S., Fuller C.D., Rebueno N.C., Garcia J., Kies M.S., Morrison W.H., Ang K.K., Garden A.S. Beam path toxicities to non-target structures during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2008; 72: 747-55.

172. Rosenthal D.I., Chambers M.S., Weber R.S., Eisbruch A. A phase II study to asses the efficacy of Amifostina for sabmandibular/sublingual salivary sparing during the treatment of H&N cancer with IMRT for parotid salivary sparing. **Semin Oncol** 2004; 31: 25-28.

173. Rosenthal D.I., Mendoza T.R., Chambers M.S., Burkett V.S., Garden A.S., Hessell A.C., Lewin J.S., Ang K.K., Kies M.S., Gning I., Wang X.S., Cleeland C.S. The M.D.

Anderson Symptom Inventory-Head and Neck module, a patient-reported outcome instrument, accurately predicts the severity of radiation-induced mucositis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2008; 72: 1355-61.

174. Rudat V., Meyer J., Momm F., Bendel M., Henke M., Strnad V., Grötz K., Schulte A. Protective effect of amifostine on dental health after radiotherapy of the head and neck. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 48: 1339-43.

175. Rudat V., Münter M., Rades D., Grötz K.A., Bajrovic A., Haberkorn U., Brenner W., Debus J. The effect of Amifostine or IMRT to preserve the parotid function after radiotherapy of the H&N region measured by quantitative salivary gland scintigraphy. **Radiot Oncol** 2008; 89: 71-80.

176. Rusthoven K.E., Raben D., Chen C. Improved survival in patients with stage III-IV head and neck cancer treated with radiotherapy as primary local treatment modalito. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2008; 72: 343-50.

177. Salama J.K., Haddad R.I., Kies M.S., Pusse P.M., Dong L., Brizel D.M., Eisbruch A., Tishler R.B., Trotti A.M., Garden A.S. Clinical practice guidance for radiotherapy planning after induction chemotherapy in locoregionally advanced head-and-neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2009; 75: 725-33.

178. Seung S., Bae J., Solhjem M., Bader S., Gannett D., Hansen E.K., Louie J., Underhill K., Cha C. Intensity-modulated Radiotherapy for head and neck cancer in the community setting. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2008; 72: 1075-81.

179. Siochi R.A. Minimizing static intensity modulation delivery time using an intensity solid paradigm. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1999; 43: 671-80.

180. Smid L., Budihna M., Zakotnik B. Soba E., Strojan P., Fajdiga I., Zargi M., Oblak I., Dremelj M., Lesnicar H.† Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for advanced head and neck carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2003; 56: 1055-1062.

181. Sprangers M., Groenvold M., Arraras J.I., Franklin J., Velde A., Muller M. The EORTC Breast Cancer-Specific Quality-of-Life questionnaire Module (QLQ-BR23): first results from a three-country field study. **J Clin Oncol** 1996; 14: 2756-68.

182. Sprangers M., Velde A., Aaronson N.K. The construction and testing of the EORTC colorectal cancer specific Quality of Life questionnaire module (QLQ-CR38). **Eur J Cancer** 1999; 35: 238-47.

183. Sterling T.D., Knowlton K.C., Weinkam J.J., Sterling D.M. Dynamic display of radiotherapy plans using computer-produced films. **Radiology** 1973; 107: 689-91.

184. Sterling T.D., Perry H., katz L. Automation of radiation treatment planning V. Calculation and visualization of the total treatment volume. **Br J Radiol** 1965; 38: 906-13.

185. Studer G., Huguenin P.U., Davis J.B., Kunz.G., Lütolf U.M., Glanzmann C. MRT using simultaneously integrated boost (SIB) in head and neck cancer patients. **Radiat Oncol** 2006; 1: 7.

186. Sultanem K., Shu H.K., Xia P., Akazawa C., Quivey J.M., Verhey L.J., Fu K.K. Three-dimensional intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: the University of California-San Francisco experience. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 2000; 48: 711-22.

187. Takahashi S. Conformation radiotherapy: Rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. **Acta Radiol Suppl** 1965; 242: 1–42.

188. Terrell J.E., Nanavati K.A., Esclamado R.M., Bishop J.K., Bradford C.R., Wolf G.T. Head and neck cancer-specific quality of life: instrument validation. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 1997; 123: 1125-32.

189. Thomas Bortfeld. IMRT: a review and preview. **Phys Med Biol** 2006; 51: 363–79.

190. Tolentino E. de S., Centurion B.S., Ferreira L.H., Souza A.P., Damante J.H., Rubira-Bullen I.R. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. **J Appl Oral Sci** 2011; 19: 448-54.

191. Tong M.C., Lo P.S., Wong K.H., Yeung R.M., van Hasselt C.A., Eremenco S., Cella D. Development and validation of the functional assessment of cancer therapy nasopharyngeal cancer subscale. **Head Neck** 2009; 31: 738-47.

192. Tribius S., Bergelt C. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: is there a worthwhile quality of life gain?. **Cancer Treat Rev** 2011; 37: 511-19.

193. Trotti A., Fu K.K., Pajak T. F., Jones C.U., Spencer S.A., Phillips T.L., Garden A.S., Ridge J.A., Cooper J.S., Ang K.K. Long term outcomes of RTOG 90–03: A comparison of hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation Radiotherapy for Head and Neck squamous cell carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2005; 63: 70-71.

194. Trotti A., Johnson D.J., Gwede C., Casey L., Sauder B., Cantor A., Pearlman J. Development of a head and neck companion module for the quality of life-radiation therapy instrument (QOL-RTI). **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 42: 257–61.

195. Tupchong L., Scott C.B., Blitzer P.H., Marcial V.A., Lowry L.D., Jacobs J.R., Stetz J., Davis L.W., Snow J.B., Chandler R., Kramer S., Pajak T.F. Randomized study of preoperative versus postoperative Radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: Long-term follow-up of RTOG study 73-03. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1991: 20; 21-28.

196. Utley J.F., Marlowe C. Waddell W.J. Distribution of 35S-labeled WR-2721 in normal and malignant tissues of the mouse. **Radiat Res** 1976; 68: 284-91.

197. Vacha P., Fehlauer F, Mahlmann B, Marx M, Hinke A, Sommer K, Richter E, Feyerabend T. Randomized phase III trial of postoperative radiochemotherapy +/- amifostine in head and neck cancer. Is there evidence for radioprotection?. **Strahlenther Onkol** 2003; 179: 385-89.

198. VALCSG. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction of Chemotherapy plus Radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. **N Engl J Med** 1991 324: 1685-90.

199. Van de Geijn J. A computer program for 3-D planning in external beam radiation therapy, EXTDØS. **Computer Programs in Biomedicine** 1970; 1: 47-57.

200. Van de Geijn J. The Computation of Two and Three Dimensional Dose Distributions in Cobalt 60 Teletherapy. **Br J Radiol** 1965; 38: 369-77.

201. Van de Water T.A., Bijl H.P., Westerlaan H.E., Langendijk J.A. Delineation guidelines for organs at risk involved in radiation -induced salivary dysfunction and xerostomia**. Radiother Oncol** 2009; 93: 545-52.

202. Van den Bogaert W., Van der Leest A., Rijnders A., Delaere P., Thames H., van der Schueren E. Does tumor control decrease by prolonging overall treatment time or interrupting treatment in laryngeal cancer? **Radiother Oncol** 1995; 36: 177-82.

203. Van Gestel D., Varellen D., Van de Voorde L., de Ost B., De Kerf G., Vanderveken O., Van Laer C., Van den Weyngaert D., Vermorken J.B., Gregoire V. The potencial of Helical Thomotherapy in the treatment of head and neck cancer. **The Oncologist** 2013; 18: 697-706.

204. Veerger M.R., Doornaert P.A., Rietveld D.H., Leemans C.R., Slotman B.J., Langendijk J.A. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program . **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2009; 74: 1-8.

205. Vermorken J.B., Remenar E., Van Herpen C., Gorlia T., Mesia R., Degardin M., Stewart J.S., Jelic S., Betka J., Preiss J.H., Weyngaert D., Awada A., Cupissol D., Kienzer H.R., Rey A., Desaunois I., Bernier J. and Lefebvre J.L. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neckcancer. EORTC 24971/TAX 323 Study Group. **N Engl J Med** 2007; 357:1695-704.

206. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, Jansma J, Coppes RP (2003). Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. **Crit Rev Oral Biol Med** 2003; 14:213-25.

207. Vissink A., Jansma J., Spijkervet F.K.L., Burlage F.R., Coppes R.P. Oral Sequelae of Head and Neck Radiotherapy. **Crit Rev Oral Biol Med** 2003; 14: 199-212.

208. Wadsley J.C., Bentzen S.M. Investigation of relationship between change in locorregional control and change in overall survival in randomized controlled trials of modified of radiotherapy in head and neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2004; 60: 1405–09.

209. Wadsley J.C., Bentzen S.M. Investigation of relationship between change in locoregional control and change in overall survival in randomized controlled trials of modified radiotherapy in head-and-neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2004; 60: 1405-9.

210. Webb S. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT): a clinical reality for cancer treatment, ''any fool can understand this''. **Br J Radiol** 2005; 78: 64-72.

211. Webb S. Optimisation of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing **Phys Med Biol** 1989; 34: 1349-70.

212. Webbs S. Optimization by simulated annealing of three-dimensional conformal treatment planning for radiation fields defined by a multileaf collimator. **Phys Med Biol** 1991; 36: 1227-37.

213. Webbs S. Optimization by simulated annealing of three-dimensional, conformal treatment planning for radiation fields determined by a multileaf collimator. Inclusion of two dimensional modulation of the x-ray intensity. **Phys Med Biol** 1992; 37: 1689-704.

214. Weymuller E.A., Alsarraf R., Yueh B., Deleyiannis F.W., Coltrera M.D. Analisys of teh performance characteristics of the University of Washington Quality of Life instrument and its modification (UW-QOL-R). **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2001; 127: 489-93

215. Winquist E., Oliver T., Gilbert R. Postoperative Chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review with meta-analysis. **Head Neck** 2007; 29: 38-46.

216. Xing L., Chen Y., Luxton G., Li J.G., Boyer A.L. Monitor unit calculation for an intensity modulated photon field by a simple scatter-summation algorithm. **Phys Med Biol** 2000; 45: 1-7.

217. Yang B. , Zhu L. , Cheng H. , Li Q. , Zhang Y. , Zhao Y. Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy in patients with gynecologic malignancies: a systematic review and meta-analysis**. Radiat Oncol** 2012; 7:197.

218. Yang R., Xu S., Jiang W., Xie C., Wang J. Integral dose in three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy and helical tomotherapy. **Clin Oncol** 2009; 21: 706-12.

219. Yao M., Karnell L., Funk G.F., Lu H., Dornfeld K., Buatti J.M. Health-related quality-of-life outcomes following IMRT versus conventional radiotherapy for

oropharyngeal squamous cell carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 69: 1354–60.

220. Yu C.X. Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. **Phys Med Biol** 1995; 40: 1435-49.

221. Yuhas J.I.M., Spellman J.M., Culo F. The role of WR-2721 in Radiotherapy and/or Chemotherapy. **Cancer Clin Trials** 1980; 3: 211-16.

222. Zackrisson B., Arevärn M., Karlsson M. Optimized MLC-beam arrangements for tangential breast irradiation. **Radiother Oncol** 2000; 54: 209-12.

223. Zelefsky M.J., Fuks Z., Happersett L., Lee H.J., Ling C.C., Burman C.M. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. **Radiother Oncol** 2000; 55: 241-49.

224. Zelefsky M.J., Fuks Z., Hunt M., Yamada Y., Marion C., Ling C.C., Amols H., Venkatraman E.S., Leibel S.A. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 53: 1111-16.

225. Zietman A., DeSilvio M., Slater J., Rossi C.J., Miller D.W., Adams J.A., Shipley W.U. Comparison of convencional dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: A randomized controlled trial. **J Am Med Assoc** 2005; 294:1233-39.

XI. ANEXOS

ANEXO I

Durante la semana pasada

No	Pregunta	No [illegible]	Un poco	Bastante	Mucho
1	Ha tenido dolor en su boca?	1	2	3	4
2	Ha tenido dolor en su mandíbula?	1	2	3	4
3	Ha tenido escosor en su boca?	1	2	3	4
4	Ha tenido dolor en su garganta?	1	2	3	4
5	Ha tenido problemas para tragar líquidos?	1	2	3	4
6	Ha tenido problemas para tragar comida en puré?	1	2	3	4
7	Ha tenido problemas para tragar comida sólida?	1	2	3	4
8	Ha tenido atragantamiento al tragar?	1	2	3	4
9	Ha tenido problemas con sus dientes?	1	2	3	4
10	Ha tenido problemas abriendo mucho su boca?	1	2	3	4
11	Ha tenido sequedad de boca?	1	2	3	4
12	Ha tenido saliva espesa?		2		
13	Ha tenido problemas para sentir olores?	1	2	3	4
14	Ha tenido problemas para sentir sabores?	1	2	3	4
15	Ha tenido tos?	1	2	3	4
16	Ha tenido ronquera?	1	2	3	4
17	Se ha sentido mal?	1	2	3	4
18	Le ha parecido sentirse molesto?	1	2	3	4
19	Ha tenido problemas comiendo?	1	2	3	4
20	Ha tenido problemas comiendo frente a su familia?	1	2	3	4
21	Ha tenido problemas comiendo frente a otra gente?	1	2	3	4
22	Ha tenido problemas disfrutando sus comidas?	1	2	3	4
23	Ha tenido problemas hablando a otra gente?	1	2	3	4
24	Ha tenido problemas hablando por teléfono?	1	2	3	4
25	Ha tenido problemas teniendo contacto social con su familia?	1	2	3	4
26	Ha tenido problemas teniendo contacto social con amigos?	1	2	3	4
27	Ha tenido dificultad para salir en público?	1	2	3	4
28	Ha tenido problemas teniendo contacto físico con familiares y amigos?	1	2	3	4
29	Ha sentido menos interés en el sexo?	1	2	3	4

30	Ha disfrutado menos sexualmente?				

Durante la última semana

No	Pregunta	Si	No
31	Ha usado analgésicos?	1	2
32	Ha tomado cualquier suplemento nutricional? (excluyendo vitaminas)	1	2
33	Ha utilizado sonda de alimentación?	1	2
34	Ha perdido peso?	1	2
35	Ha ganado peso?	1	2

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias			
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
Edad	Se han asumido varianzas iguales	,007	,936	1,247	166	,214	2,295
	No se han asumido varianzas iguales			1,249	164,806	,213	2,295
PO100	Se han asumido varianzas iguales	6,248	,015	,605	67	,547	2,49754
	No se han asumido varianzas iguales			,685	60,378	,496	2,49754
PO95	Se han asumido varianzas iguales	10,553	,002	-3,398	67	,001	-9,5186
	No se han asumido varianzas iguales			-3,993	49,722	,0005	-9,5186
PO90	Se han asumido varianzas iguales	14,455	,000	-3,922	67	,000	-6,398
	No se han asumido varianzas iguales			-4,657	46,481	,0005	-6,398
R100	Se han asumido varianzas iguales	13,548	,000	,418	94	,677	,96911
	No se han asumido varianzas iguales			,363	46,094	,718	,96911
R95	Se han asumido varianzas iguales	30,076	,000	-5,933	94	,000	-8,04195
	No se han asumido varianzas iguales			-4,902	41,138	,0005	-8,04195
R90	Se han asumido varianzas iguales	37,906	,000	-6,959	94	,000	-6,49374
	No se han asumido varianzas iguales			-5,431	36,569	,0005	-6,49374
AR100	Se han asumido varianzas iguales	13,000	,000	-,903	101	,369	-2,92663
	No se han asumido varianzas iguales			-,674	29,775	,506	-2,92663
AR95	Se han asumido varianzas iguales	45,108	,000	-7,611	101	,000	-17,49718
	No se han asumido varianzas iguales			-4,670	25,875	,0005	-17,49718
AR90	Se han asumido varianzas iguales	58,742	,000	-8,347	101	,000	-14,42594
	No se han asumido varianzas iguales			-4,975	25,460	,0005	-14,42594
BR100	Se han asumido varianzas iguales	1,841	,177	3,031	157	,003	5,64602
	No se han asumido varianzas iguales			2,994	142,640	,003	5,64602
BR95	Se han asumido varianzas iguales	38,575	,000	-11,758	157	,000	-9,28208

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
Edad	Se han asumido varianzas iguales	,007	,936
	No se han asumido varianzas iguales		
PO100	Se han asumido varianzas iguales	6,248	,015
	No se han asumido varianzas iguales		
PO95	Se han asumido varianzas iguales	10,553	,002
	No se han asumido varianzas iguales		
PO90	Se han asumido varianzas iguales	14,455	,000
	No se han asumido varianzas iguales		
R100	Se han asumido varianzas iguales	13,548	,000
	No se han asumido varianzas iguales		
R95	Se han asumido varianzas iguales	30,076	,000
	No se han asumido varianzas iguales		
R90	Se han asumido varianzas iguales	37,906	,000
	No se han asumido varianzas iguales		
AR100	Se han asumido varianzas iguales	13,000	,000
	No se han asumido varianzas iguales		
AR95	Se han asumido varianzas iguales	45,108	,000
	No se han asumido varianzas iguales		
AR90	Se han asumido varianzas iguales	58,742	,000
	No se han asumido varianzas iguales		
BR100	Se han asumido varianzas iguales	1,841	,177
	No se han asumido varianzas iguales		
BR95	Se han asumido varianzas iguales	38,575	,000

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias		
			95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
Edad	Se han asumido varianzas iguales	1,841	-1,339	5,929
	No se han asumido varianzas iguales	1,837	-1,332	5,922
PO100	Se han asumido varianzas iguales	4,12531	-5,73661	10,73170
	No se han asumido varianzas iguales	3,64564	-4,79388	9,78897
PO95	Se han asumido varianzas iguales	2,8015	-15,1104	-3,9269
	No se han asumido varianzas iguales	2,3840	-14,3077	-4,7296
PO90	Se han asumido varianzas iguales	1,631	-9,655	-3,142
	No se han asumido varianzas iguales	1,374	-9,163	-3,633
R100	Se han asumido varianzas iguales	2,31665	-3,63065	5,56887
	No se han asumido varianzas iguales	2,67007	-4,40518	6,34340
R95	Se han asumido varianzas iguales	1,35554	-10,73342	-5,35049
	No se han asumido varianzas iguales	1,64070	-11,35507	-4,72884
R90	Se han asumido varianzas iguales	,93308	-8,34639	-4,64108
	No se han asumido varianzas iguales	1,19563	-8,91728	-4,07020
AR100	Se han asumido varianzas iguales	3,24031	-9,35454	3,50128
	No se han asumido varianzas iguales	4,34439	-11,80186	5,94861
AR95	Se han asumido varianzas iguales	2,29895	-22,05767	-12,93669
	No se han asumido varianzas iguales	3,74696	-25,20097	-9,79338
AR90	Se han asumido varianzas iguales	1,72837	-17,85457	-10,99731
	No se han asumido varianzas iguales	2,89996	-20,39306	-8,45882
BR100	Se han asumido varianzas iguales	1,86251	1,96721	9,32482
	No se han asumido varianzas iguales	1,88604	1,91781	9,37422
BR95	Se han asumido varianzas iguales	,78943	-10,84136	-7,72281

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		
		F	Sig.	
BR95	No se han asumido varianzas iguales			
BR90	Se han asumido varianzas iguales	64,589	,000	←
	No se han asumido varianzas iguales			
DmaxTronco	Se han asumido varianzas iguales	1,053	,306	
	No se han asumido varianzas iguales			
Dmax medula	Se han asumido varianzas iguales	20,040	,000	
	No se han asumido varianzas iguales			←
DmeanparotD	Se han asumido varianzas iguales	23,679	,000	
	No se han asumido varianzas iguales			←
DmeanParotl	Se han asumido varianzas iguales	31,371	,000	
	No se han asumido varianzas iguales			←
V60mand	Se han asumido varianzas iguales	32,373	,000	
	No se han asumido varianzas iguales			←
DmaxMand	Se han asumido varianzas iguales	,003	,954	
	No se han asumido varianzas iguales			NS
V107	Se han asumido varianzas iguales	19,248	,000	
	No se han asumido varianzas iguales			←
DiasTTO	Se han asumido varianzas iguales	2,256	,135	
	No se han asumido varianzas iguales			NS
T	Se han asumido varianzas iguales	,220	,640	
	No se han asumido varianzas iguales			NS
N	Se han asumido varianzas iguales	1,980	,161	
	No se han asumido varianzas iguales			NS

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias			
		t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
BR95	No se han asumido varianzas iguales	-11,192	94,510	,000	-9,28208
BR90	Se han asumido varianzas iguales	-12,787	157	,000	-6,63545
	No se han asumido varianzas iguales	-12,090	86,774	,0005	-6,63545
DmaxTronco	Se han asumido varianzas iguales	-3,556	152	,001	-6,737
	No se han asumido varianzas iguales	-3,553	150,739	,001	-6,737
Dmax medula	Se han asumido varianzas iguales	14,925	160	,000	4,7529
	No se han asumido varianzas iguales	15,760	129,650	,0005	4,7529
DmeanparotD	Se han asumido varianzas iguales	15,516	160	,000	26,10177
	No se han asumido varianzas iguales	14,710	101,982	,0005	26,10177
DmeanParotI	Se han asumido varianzas iguales	15,701	159	,000	26,8716
	No se han asumido varianzas iguales	14,819	93,852	,0005	26,8716
V60mand	Se han asumido varianzas iguales	3,500	159	,001	11,488
	No se han asumido varianzas iguales	3,321	99,506	,001	11,488
DmaxMand	Se han asumido varianzas iguales	-,585	159	,559	-,822
	No se han asumido varianzas iguales	-,596	158,304	,552	-,822
V107	Se han asumido varianzas iguales	3,042	159	,003	3,49716
	No se han asumido varianzas iguales	2,839	83,014	,006	3,49716
DiasTTO	Se han asumido varianzas iguales	3,654	165	,0005	4,551
	No se han asumido varianzas iguales	3,571	129,159	,001	4,551
T	Se han asumido varianzas iguales	3,328	166	,001	1,199
	No se han asumido varianzas iguales	3,346	165,825	,001	1,199
N	Se han asumido varianzas iguales	-,413	166	,680	-,201
	No se han asumido varianzas iguales	-,410	156,787	,683	-,201

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias		
			95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
BR95	No se han asumido varianzas iguales	,82938	-10,92871	-7,63545
BR90	Se han asumido varianzas iguales	,51892	-7,66041	-5,61050
	No se han asumido varianzas iguales	,54884	-7,72638	-5,54453
DmaxTronco	Se han asumido varianzas iguales	1,894	-10,479	-2,994
	No se han asumido varianzas iguales	1,896	-10,484	-2,990
Dmax medula	Se han asumido varianzas iguales	,3184	4,1240	5,3818
	No se han asumido varianzas iguales	,3016	4,1563	5,3496
DmeanparotD	Se han asumido varianzas iguales	1,68224	22,77951	29,42403
	No se han asumido varianzas iguales	1,77441	22,58223	29,62131
DmeanParotI	Se han asumido varianzas iguales	1,7114	23,4915	30,2517
	No se han asumido varianzas iguales	1,8133	23,2711	30,4721
V60mand	Se han asumido varianzas iguales	3,282	5,006	17,970
	No se han asumido varianzas iguales	3,459	4,625	18,350
DmaxMand	Se han asumido varianzas iguales	1,404	-3,596	1,952
	No se han asumido varianzas iguales	1,379	-3,545	1,902
V107	Se han asumido varianzas iguales	1,14956	1,22678	5,76755
	No se han asumido varianzas iguales	1,23203	1,04671	5,94761
DiasTTO	Se han asumido varianzas iguales	1,245	2,092	7,011
	No se han asumido varianzas iguales	1,275	2,029	7,074
T	Se han asumido varianzas iguales	,360	,488	1,909
	No se han asumido varianzas iguales	,358	,491	1,906
N	Se han asumido varianzas iguales	,486	-1,161	,760
	No se han asumido varianzas iguales	,490	-1,168	,767

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
R	Se han asumido varianzas iguales	,233	,630
	No se han asumido varianzas iguales		
M	Se han asumido varianzas iguales	,113	,738
	No se han asumido varianzas iguales		
Xerostomia	Se han asumido varianzas iguales	,561	,456
	No se han asumido varianzas iguales		
Cuestionario	Se han asumido varianzas iguales	12,193	,001
	No se han asumido varianzas iguales		
Dolor	Se han asumido varianzas iguales	,706	,404
	No se han asumido varianzas iguales		
deglucion	Se han asumido varianzas iguales	5,182	,026
	No se han asumido varianzas iguales		
Dientes	Se han asumido varianzas iguales	,419	,520
	No se han asumido varianzas iguales		
sequedad	Se han asumido varianzas iguales	,600	,441
	No se han asumido varianzas iguales		
Espesa	Se han asumido varianzas iguales	5,382	,023
	No se han asumido varianzas iguales		
Social	Se han asumido varianzas iguales	7,798	,007
	No se han asumido varianzas iguales		

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias			
		t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
R	Se han asumido varianzas iguales	-,309	124	,758	-,036
	No se han asumido varianzas iguales	-,313	114,926	,755	-,036
M	Se han asumido varianzas iguales	-,796	151	,427	-,077
	No se han asumido varianzas iguales	-,789	140,935	,431	-,077
Xerostomia	Se han asumido varianzas iguales	1,624	67	,109	,389
	No se han asumido varianzas iguales	1,593	54,192	,117	,389
Cuestionario	Se han asumido varianzas iguales	3,112	68	,003	8,810
	No se han asumido varianzas iguales	2,784	37,649	,008	8,810
Dolor	Se han asumido varianzas iguales	,269	67	,789	,090
	No se han asumido varianzas iguales	,257	49,164	,798	,090
deglucion	Se han asumido varianzas iguales	1,057	67	,294	,697
	No se han asumido varianzas iguales	,969	40,897	,338	,697
Dientes	Se han asumido varianzas iguales	4,485	67	,000	1,278
	No se han asumido varianzas iguales	4,404	54,384	,000	1,278
sequedad	Se han asumido varianzas iguales	,971	67	,335	,247
	No se han asumido varianzas iguales	,952	53,936	,345	,247
Espesa	Se han asumido varianzas iguales	2,938	67	,005	,725
	No se han asumido varianzas iguales	2,774	46,291	,008	,725
Social	Se han asumido varianzas iguales	1,540	67	,128	2,791
	No se han asumido varianzas iguales	1,410	40,605	,166	2,791

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias		
		Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
R	Se han asumido varianzas iguales	,118	-,270	,197
	No se han asumido varianzas iguales	,116	-,267	,194
M	Se han asumido varianzas iguales	,097	-,269	,114
	No se han asumido varianzas iguales	,098	-,270	,116
Xerostomia	Se han asumido varianzas iguales	,240	-,089	,868
	No se han asumido varianzas iguales	,244	-,101	,879
Cuestionario	Se han asumido varianzas iguales	2,831	3,161	14,458
	No se han asumido varianzas iguales	3,164	2,401	15,218
Dolor	Se han asumido varianzas iguales	,334	-,576	,756
	No se han asumido varianzas iguales	,348	-,610	,790
deglucion	Se han asumido varianzas iguales	,660	-,620	2,013
	No se han asumido varianzas iguales	,719	-,756	2,150
Dientes	Se han asumido varianzas iguales	,285	,709	1,847
	No se han asumido varianzas iguales	,290	,696	1,859
sequedad	Se han asumido varianzas iguales	,254	-,260	,753
	No se han asumido varianzas iguales	,259	-,273	,766
Espesa	Se han asumido varianzas iguales	,247	,232	1,217
	No se han asumido varianzas iguales	,261	,199	1,250
Social	Se han asumido varianzas iguales	1,812	-,826	6,408
	No se han asumido varianzas iguales	1,979	-1,208	6,789

Tablas de contingencia

estudio de residuo

Diagnostico * Grupo

Tabla de contingencia

			Grupo		Total
			3D	IMRT	
Diagnostico	0	Recuento	4	16	20
		Frecuencia esperada	9,4	10,6	20,0
		Residuos corregidos	-2,6	2,6	
	1	Recuento	6	20	26
		Frecuencia esperada	12,2	13,8	26,0
		Residuos corregidos	-2,7	2,7	
	2	Recuento	9	11	20
		Frecuencia esperada	9,4	10,6	20,0
		Residuos corregidos	-,2	,2	
	3	Recuento	12	6	18
		Frecuencia esperada	8,5	9,5	18,0
		Residuos corregidos	1,8	-1,8	
	4	Recuento	20	16	36
		Frecuencia esperada	16,9	19,1	36,0
		Residuos corregidos	1,2	-1,2	
	5	Recuento	16	11	27
		Frecuencia esperada	12,7	14,3	27,0
		Residuos corregidos	1,4	-1,4	
	6	Recuento	1	0	1
		Frecuencia esperada	,5	,5	1,0
		Residuos corregidos	1,1	-1,1	
	8	Recuento	1	0	1
		Frecuencia esperada	,5	,5	1,0
		Residuos corregidos	1,1	-1,1	
	9	Recuento	0	1	1
		Frecuencia esperada	,5	,5	1,0
		Residuos corregidos	-,9	,9	
	10	Recuento	2	1	3
		Frecuencia esperada	1,4	1,6	3,0
		Residuos corregidos	,7	-,7	
	11	Recuento	4	1	5
		Frecuencia esperada	2,4	2,6	5,0
		Residuos corregidos	1,5	-1,5	
	12	Recuento	1	1	2
		Frecuencia esperada	,9	1,1	2,0
		Residuos corregidos	,1	-,1	

Tabla de contingencia

			Grupo		
			3D	IMRT	Total
Diagnostico	13	Recuento	3	4	7
		Frecuencia esperada	3,3	3,7	7,0
		Residuos corregidos	-,2	,2	
	14	Recuento	0	1	1
		Frecuencia esperada	,5	,5	1,0
		Residuos corregidos	-,9	,9	
Total		Recuento	79	89	168
		Frecuencia esperada	79,0	89,0	168,0

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	24,075[a]	13	,030
Razón de verosimilitudes	26,639	13	,014
Asociación lineal por lineal	5,336	1	,021
N de casos válidos	168		

a. 16 casillas (57,1%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,47.

Cirugia * Grupo

Tabla de contingencia

			Grupo		
			3D	IMRT	Total
Cirugia	0	Recuento	45	28	73
		Frecuencia esperada	34,3	38,7	73,0
		Residuos corregidos	3,3	-3,3	
	1	Recuento	32	60	92
		Frecuencia esperada	43,3	48,7	92,0
		Residuos corregidos	-3,5	3,5	
	3	Recuento	2	0	2
		Frecuencia esperada	,9	1,1	2,0
		Residuos corregidos	1,5	-1,5	
	4	Recuento	0	1	1
		Frecuencia esperada	,5	,5	1,0
		Residuos corregidos	-,9	,9	
Total		Recuento	79	89	168
		Frecuencia esperada	79,0	89,0	168,0

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14,938[a]	3	,002
Razón de verosimilitudes	16,217	3	,001
Asociación lineal por lineal	6,184	1	,013
N de casos válidos	168		

a. 4 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,47.

Histologia * Grupo

Tabla de contingencia

			Grupo		
			3D	IMRT	Total
Histologia	1	Recuento	76	76	152
		Frecuencia esperada	71,5	80,5	152,0
		Residuos corregidos	2,4	-2,4	
	2	Recuento	0	1	1
		Frecuencia esperada	,5	,5	1,0
		Residuos corregidos	-,9	,9	
	4	Recuento	2	6	8
		Frecuencia esperada	3,8	4,2	8,0
		Residuos corregidos	-1,3	1,3	
	5	Recuento	1	5	6
		Frecuencia esperada	2,8	3,2	6,0
		Residuos corregidos	-1,5	1,5	
	6	Recuento	0	1	1
		Frecuencia esperada	,5	,5	1,0
		Residuos corregidos	-,9	,9	
Total		Recuento	79	89	168
		Frecuencia esperada	79,0	89,0	168,0

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,093[a]	4	,192
Razón de verosimilitudes	7,181	4	,127
Asociación lineal por lineal	5,352	1	,021
N de casos válidos	168		

a. 8 casillas (80,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,47.

Diferenciacion * Grupo

Tabla de contingencia

			Grupo		
			3D	IMRT	Total
Diferenciacion	0	Recuento	9	11	20
		Frecuencia esperada	9,1	10,9	20,0
		Residuos corregidos	-,1	,1	
	1	Recuento	30	35	65
		Frecuencia esperada	29,6	35,4	65,0
		Residuos corregidos	,2	-,2	
	2	Recuento	12	15	27
		Frecuencia esperada	12,3	14,7	27,0
		Residuos corregidos	-,1	,1	
Total		Recuento	51	61	112
		Frecuencia esperada	51,0	61,0	112,0

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,025[a]	2	,987
Razón de verosimilitudes	,025	2	,987
Asociación lineal por lineal	,003	1	,956
N de casos válidos	112		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9,11.

NS

Tto * Grupo

Tabla de contingencia

			Grupo		
			3D	IMRT	Total
Tto	0	Recuento	3	6	9
		Frecuencia esperada	4,2	4,8	9,0
		Residuos corregidos	-,8	,8	
	1	Recuento	6	18	24
		Frecuencia esperada	11,3	12,7	24,0
		Residuos corregidos	-2,3	2,3	
	2	Recuento	17	30	47
		Frecuencia esperada	22,1	24,9	47,0
		Residuos corregidos	-1,8	1,8	
	3	Recuento	10	6	16
		Frecuencia esperada	7,5	8,5	16,0
		Residuos corregidos	1,3	-1,3	
	4	Recuento	23	12	35
		Frecuencia esperada	16,5	18,5	35,0
		Residuos corregidos	2,5	-2,5	
	5	Recuento	20	17	37
		Frecuencia esperada	17,4	19,6	37,0
		Residuos corregidos	1,0	-1,0	
Total		Recuento	79	89	168
		Frecuencia esperada	79,0	89,0	168,0

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14,753[a]	5	,011
Razón de verosimilitudes	15,116	5	,010
Asociación lineal por lineal	9,514	1	,002
N de casos válidos	168		

a. 2 casillas (16,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,23.

MotivoS5op * Grupo

Tabla de contingencia

			Grupo		Total
			3D	IMRT	
MotivoS5op	0	Recuento	7	9	16
		Frecuencia esperada	6,0	10,0	16,0
		Residuos corregidos	,9	-,9	
	2	Recuento	2	5	7
		Frecuencia esperada	2,6	4,4	7,0
		Residuos corregidos	-,6	,6	
	3	Recuento	0	1	1
		Frecuencia esperada	,4	,6	1,0
		Residuos corregidos	-,8	,8	
Total		Recuento	9	15	24
		Frecuencia esperada	9,0	15,0	24,0

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,105[a]	2	,576
Razón de verosimilitudes	1,449	2	,485
Asociación lineal por lineal	,924	1	,336
N de casos válidos	24		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,38.

Sexo * Grupo

Tabla de contingencia

			Grupo		Total
			3D	IMRT	
Sexo	2	Recuento	15	28	43
		Frecuencia esperada	17,4	25,6	43,0
		Residuos corregidos	-1,2	1,2	
	3	Recuento	1	1	2
		Frecuencia esperada	,8	1,2	2,0
		Residuos corregidos	,3	-,3	
	4	Recuento	3	3	6
		Frecuencia esperada	2,4	3,6	6,0
		Residuos corregidos	,5	-,5	
	5	Recuento	0	1	1
		Frecuencia esperada	,4	,6	1,0
		Residuos corregidos	-,8	,8	
	6	Recuento	2	5	7
		Frecuencia esperada	2,8	4,2	7,0
		Residuos corregidos	-,7	,7	
	7	Recuento	0	1	1
		Frecuencia esperada	,4	,6	1,0
		Residuos corregidos	-,8	,8	
	8	Recuento	6	1	7
		Frecuencia esperada	2,8	4,2	7,0
		Residuos corregidos	2,6	-2,6	
	16	Recuento	1	1	2
		Frecuencia esperada	,8	1,2	2,0
		Residuos corregidos	,3	-,3	
Total		Recuento	28	41	69
		Frecuencia esperada	28,0	41,0	69,0

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,645[a]	7	,279
Razón de verosimilitudes	9,592	7	,213
Asociación lineal por lineal	1,789	1	,181
N de casos válidos	69		

a. 14 casillas (87,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,41.

Exitus * Grupo

Tabla de contingencia

			Grupo		Total
			3D	IMRT	
Exitus	0	Recuento	32	32	64
		Frecuencia esperada	28,3	35,7	64,0
		Residuos corregidos	1,3	-1,3	
	1	Recuento	26	41	67
		Frecuencia esperada	29,7	37,3	67,0
		Residuos corregidos	-1,3	1,3	
Total		Recuento	58	73	131
		Frecuencia esperada	58,0	73,0	131,0

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,662[a]	1	,197		
Corrección por continuidad[b]	1,240	1	,266		
Razón de verosimilitudes	1,666	1	,197		
Estadístico exacto de Fisher				,221	,133
Asociación lineal por lineal	1,650	1	,199		
N de casos válidos	131				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 28,34.
b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

NS

Estadísticos de grupo

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	3D	79	61,13	11,686	1,315
	IMRT	89	58,83	12,101	1,283
PO100	3D	41	63,9668	20,34312	3,17706
	IMRT	28	61,4693	9,46125	1,78801
PO95	3D	41	85,582	14,3697	2,2442
	IMRT	28	95,100	4,2564	,8044
PO90	3D	41	91,81	8,451	1,320
	IMRT	28	98,21	2,018	,381
R100	3D	34	60,4009	14,24942	2,44375
	IMRT	62	59,4318	8,47092	1,07581
R95	3D	34	84,9285	9,03606	1,54967
	IMRT	62	92,9705	4,24321	,53889
R90	3D	34	90,7103	6,79231	1,16487
	IMRT	62	97,2040	2,12172	,26946
AR100	3D	26	63,6304	21,18990	4,15568
	IMRT	77	66,5570	11,11352	1,26650
AR95	3D	26	77,5227	18,94167	3,71477
	IMRT	77	95,0199	4,30078	,49012
AR90	3D	26	83,4273	14,71955	2,88674
	IMRT	77	97,8532	2,42725	,27661
BR100	3D	74	72,7165	12,80824	1,48893
	IMRT	85	67,0705	10,67340	1,15769
BR95	3D	74	87,1003	6,65675	,77383
	IMRT	85	96,3824	2,75123	,29841
BR90	3D	74	91,9215	4,51291	,52462
	IMRT	85	98,5569	1,48675	,16126
DmaxTronco	3D	75	38,06	11,985	1,384
	IMRT	79	44,79	11,524	1,297
Dmax medula	3D	74	45,024	1,2037	,1399
	IMRT	88	40,271	2,5062	,2672
DmeanparotD	3D	74	49,4154	13,92239	1,61844
	IMRT	88	23,3136	6,82394	,72743
DmeanParotl	3D	74	49,838	14,5858	1,6956
	IMRT	87	22,967	5,9965	,6429
V60mand	3D	74	21,69	27,340	3,178
	IMRT	87	10,20	12,723	1,364
DmaxMand	3D	74	66,84	7,743	,900
	IMRT	87	67,66	9,744	1,045
V107	3D	74	4,9495	10,25294	1,19188

Estadísticos de grupo

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
V107	IMRT	87	1,4523	2,90981	,31196
DiasTTO	3D	79	52,39	9,718	1,093
	IMRT	88	47,84	6,147	,655
T	3D	79	5,37	2,220	,250
	IMRT	89	4,17	2,423	,257
N	3D	79	4,11	3,347	,377
	IMRT	89	4,31	2,956	,313
TipoRDT	3D	79	1,00	,000[a]	,000
	IMRT	89	,00	,000[a]	,000
R	3D	52	1,92	,621	,086
	IMRT	74	1,96	,671	,078
M	3D	70	2,20	,628	,075
	IMRT	83	2,28	,570	,063
Xerostomia	3D	28	1,54	1,036	,196
	IMRT	41	1,15	,937	,146
Cuestionario	3D	28	48,71	15,314	2,894
	IMRT	42	39,90	8,296	1,280
Dolor	3D	28	4,82	1,541	,291
	IMRT	41	4,73	1,225	,191
deglucion	3D	28	6,43	3,393	,641
	IMRT	41	5,73	2,086	,326
Dientes	3D	28	3,11	1,227	,232
	IMRT	41	1,83	1,116	,174
sequedad	3D	28	2,39	1,100	,208
	IMRT	41	2,15	,989	,154
Espesa	3D	28	2,29	1,182	,223
	IMRT	41	1,56	,867	,135
Social	3D	28	17,57	9,359	1,769
	IMRT	41	14,78	5,690	,889

a. No puede calcularse T porque las desviaciones típicas de ambos grupos son 0.