



**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA**



**CARACTERIZACIÓN DE UNA POBLACIÓN
DE 93 PACIENTES
CON CÁNCER DE OROFARINGE**

TESIS DOCTORAL
Presentada por:
María Taberner Sanchís

Dirigida por:
Prof. Dr. Jorge Basterra Alegría
Prof. Dr. Jose Vicente Bagán Sebastián

Valencia, Febrero 2020

Facultad de Medicina y Odontología. Departamento de Estomatología.
Programa de doctorado en Odontología.



Caracterización de una población de 93 pacientes con cáncer de orofaringe.

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

María Taberner Sanchis.

Directores:

Prof. Dr. Jorge Basterra Alegría

Prof. Dr. José Vicente Bagán Sebastián

Febrero 2020.

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA.

D. Jorge Basterra Alegría, Catedrático de Universidad del Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia.

D. José Vicente Bagán Sebastián, Catedrático de Universidad del Departamento de Estomatología de la Universidad de Valencia.

CERTIFICAN:

Que la presente tesis doctoral, titulada "Caracterización de una población de 93 pacientes con cáncer de orofaringe", corresponde al trabajo realizado por D. María Taberner Sanchis, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Odontología de la Universidad de Valencia.

Y para que conste firman el presente certificado en València a 20 de enero de 2020.

Fdo:
Prof. Dr. Jorge Basterra Alegría

Fdo:
Prof. Dr. José Vicente Bagán Sebastián.

Agradecimientos

Me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que, de una forma u otra, me han ayudado en el camino recorrido para realizar este trabajo.

- A mi director el Prof. Dr. Jorge Basterra Alegría, por su inspiración, generosidad y orientación sin los cuales este trabajo no se hubiera podido llevar a cabo. Por ser un referente tanto a nivel personal como profesional.

- A mi director el Prof. Dr. José Vicente Bagán Sebastián, que ya en la facultad fue capaz de crear especial inquietud por los conocimientos de su especialidad. Por ayudarme a querer crecer más día a día.

- A los doctores del servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Valencia, por abrirme las puertas de su servicio, por su profesionalidad y ayuda, indispensables para la elaboración de este trabajo.

- A mis amigos y compañeros de trabajo de la Universidad CEU Cardenal Herrera, que han compartido conmigo el día a día de este proyecto y siempre me han tendido una mano cuando lo he necesitado.

- A todos mis amigos que siempre han sabido animarme y desestresarme cuando más lo necesitaba, sin su amistad nada sería posible.

- A Merche y Nemesio, por estar siempre a mi lado para ayudarme, guiarme y darme buenos consejos. Por dejarme formar parte de su maravillosa familia.

- A mi hermana Amparo, por ser mi compañera de camino y consejera, gracias. A su marido Nicolás e hijos Nicolás y Biel, siempre dispuestos a alegrarme el día.

-A mi hermano Paco, por sus consejos de investigación y sus incesantes ánimos para superar los retos que este proyecto supone A su mujer Mari Carmen y sus hijos Arnau e Inés fuente constante de cariño.

- A mis abuelos, por su esfuerzo y constancia, por enseñarme la importancia de la familia. En especial a mi abuelo Vicente, por su fe ciega en mí, y por ser un gran ejemplo a seguir.

- A mis padres Paco y Amparo, guías de mi vida, gracias por ayudarme a crecer en los valores que hoy en día me hacen ser la persona que soy y por trasmitirme el amor y la fortaleza necesarios para conseguir mis metas.

- A mi admirado tío Vicente, pilar fundamental tanto de mi vida personal como académica, por ser mi maestro, por trasmitirme su pasión por la ciencia y por permitirme aprender a su lado.

- A mi marido Álvaro, por su apoyo, su ayuda, su paciencia, su habilidad para tranquilizarme y hacerme sonreír, en definitiva, por ser mi compañero de vida. Sin ti nada sería posible.

Índice	1
Listado de tablas.....	5
Listado de figuras.....	11
Resumen	17
TÍTULO	17
INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	17
RESULTADOS.....	18
CONCLUSIONES	19
1. Introducción.....	23
1.1 CONCEPTO DE CÁNCER.....	23
1.2 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA.....	24
1.3 ETIOPATOGENIA	30
1.3.1 Alteraciones moleculares.....	30
1.3.2 Factores de riesgo relacionados con el desarrollo del cáncer de orofaringe.....	37
1.4 ESTADIAJE Y CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OROFARINGE...	42
2. Anatomía aplicada	61
2. 1 ANATOMÍA APLICADA DE LA REGIÓN AMIGDALINA.....	61
2.1.1 Anatomía de las fosas amigdalinas.....	62
2.1.2 Anatomía de la amígdala.	63
2.1.3 Musculatura de la región amigdalina.....	64
2.1.4 Inervación de la región amigdalina.	66
2.1.5 Vascularización de la región amigdalina.	67
2. 2 ANATOMÍA APLICADA A LA REGIÓN DE LA LENGUA.	68
2.2.1 Anatomía de la porción faríngea o base de la lengua.	68
2.2.2 Esqueleto osteofibroso de la lengua.	69
2.2.3 Músculos de la lengua.	71
2.2.4 Inervación de la lengua.....	73
2.2.5 Vascularización de la lengua.	75

3. Objetivo	79
4. Material y Métodos.	83
4.1 MATERIAL.....	83
4.1.1 Diseño del estudio.	83
4.1.2 Población de estudio.....	84
4.2 MÉTODOS.....	85
4.3 ESTUDIO ESTADÍSTICO.	89
4.3.1. Software empleado.	89
4.3.2. Pruebas estadísticas.	90
5. Resultados	99
5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA	99
5.2 ANÁLISIS DEL VPH.	111
5.3 ANÁLISIS DE LA RECIDIVA.	114
5.3.1 Análisis de los pacientes con recidiva.	114
5.3.2 Análisis de los pacientes sin recidiva.	118
5.3.4 Relación entre los parámetros: combinación de tratamientos, diferenciación tumoral, y N con recidiva.....	120
5.4 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.	124
5.4.1 Análisis de la relación entre la supervivencia y el tipo de tratamiento recibido.....	124
5.4.2. Análisis de la relación entre el género y la supervivencia.	128
5.4.3 Análisis de la relación entre los hábitos tóxicos y la supervivencia.....	130
5.4.4 Análisis de la relación entre el VPH y la supervivencia.	131
5.4.5 Análisis de la relación entre “T” y supervivencia.	132
5.4.6 Análisis de la relación entre “N” y supervivencia.	133
5.4.7 Análisis de la relación entre el tiempo de supervivencia, la recidiva, el estadio tumoral y el tratamiento recibido.....	134
5.4.8 Relación entre “T”, tiempo de supervivencia y recidiva.	138
5.5. MODELO LINEAL GENERALIZADO: REGRESIÓN LOGIT.	140
6. Discusión	149
6.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	149
6.2 ANÁLISIS DEL VPH.	153
6.3 ANÁLISIS DE LA RECIDIVA.	154
6.4 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.	157

6.5 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA Y TIPO DE TRATAMIENTO.....	158
6.6 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE GÉNERO Y SUPERVIVENCIA.	159
6.7 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE HÁBITOS TÓXICOS Y SUPERVIVENCIA.	160
6.8 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE VPH Y LA SUPERVIVENCIA.	161
6.9 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE “T” Y SUPERVIVENCIA.....	161
6.10 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE “N” Y SUPERVIVENCIA. .	162
6.11 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA, LA RECIDIVA, EL ESTADIO DEL TUMOR Y EL TRATAMIENTO.	163
6.12 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE “T”, TIEMPO DE SUPERVIVENCIA Y RECIDIVA.	164
6.13 MODELO LINEAL GENERALIZADO: REGRESIÓN LOGIT	165
7. Conclusiones	171
8. Bibliografía	175
9. Anexos	191
9.1 COMITÉ DE ÉTICA.	191
9.2 TABLAS Y PRUEBAS ESTADÍSTICAS.	192

Tabla 1. Oncogenes implicados en los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello (19).....	36
Tabla 2. Genes supresores de tumores relacionados con carcinomas de cabeza y cuello (19).....	37
Tabla 3. Definición de los criterios de selección del momento de clasificación según la 8ª edición de la AJCC (49).....	45
Tabla 4. Clasificación del tumor primario para cáncer de orofaringe mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49)....	46
Tabla 5. Clasificación clínica de los ganglios linfáticos regionales para cáncer de orofaringe mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).....	47
Tabla 6. Clasificación anatomopatológica de los ganglios linfáticos regionales para cáncer de orofaringe mediado por VPH (16) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).....	48
Tabla 7. Clasificación de las metástasis a distancia para cáncer de orofaringe mediado por VPH (16) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).....	48
Tabla 8. Estadaje según el cTNM para cáncer de orofaringe mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).....	49
Tabla 9. Estadaje según el pTNM para cáncer de orofaringe mediado por (VPH(16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC(49).....	50
Tabla 10. Clasificación del tumor primario para cáncer de orofaringe no testado o no mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).....	51
Tabla 11. Clasificación clínica de los ganglios linfáticos regionales para cáncer de orofaringe no testado o no mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).....	52
Tabla 12. Clasificación patológica de los ganglios linfáticos regionales para cáncer de orofaringe no testado o no mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).....	54
Tabla 13. Clasificación de las metástasis a distancia para cáncer de orofaringe no testado o no mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).....	56
Tabla 14. Estadaje según cTNM y pTNM para cáncer de orofaringe no testado o no mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).....	57
Tabla 15. Descripción de las variables del estudio con pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	86
Tabla 16. Distribución de la muestra en función del grado de diferenciación histológica en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	101

Tabla 17. Localización primaria del tumor en pacientes con VPH+ y VPH- con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	113
Tabla 18. Tratamiento estadístico de la chi-cuadrado en el estudio de la relación de tratamientos recibidos por los pacientes con recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	122
Tabla 19. Tratamiento estadístico: a) chi-cuadrado y b) medidas simétricas en el estudio de la relación de del grado de diferenciación tumoral y la recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	123
Tabla 20. Prueba estadística LogRank para determinación de Chi-cuadrado para en el análisis de supervivencia y tratamientos recibidos por pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	127
Tabla 21. Análisis descriptivo de la supervivencia en función del género en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	128
Tabla 22. Prueba estadística Log-Rank para el análisis de supervivencia y género en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	130
Tabla 23. Resumen del modelo de componentes principales categóricos en el análisis de la relación entre las variables: tiempo de supervivencia, recidiva, estadio del tumor y tratamiento médico recibido en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospita	135
Tabla 24. Saturaciones de las variables analizadas en el modelo de componentes principales categóricos que analizan la relación entre las variables: tiempo de supervivencia, recidiva, estadio del tumor y tratamiento médico recibido en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	135
Tabla 25. Tabla resumen del procesamiento de los datos utilizados en el modelo lineal generalizado: regresión logit. Los datos corresponden a los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	141
Tabla 27. Prueba de Hosmer y Lemeshow para medir la bondad del modelo seleccionado y que pretende explicar la supervivencia de pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	142
Tabla 28. Clasificación del modelo seleccionado y que pretende explicar la supervivencia de pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	143
Tabla 29. Modelo con las variables recidiva y N, y que pretende explicar la supervivencia de pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el	

Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	145
Tabla 30. Distribución de género de pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	192
Tabla 31. Distribución de la localización primaria del tumor de pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	192
Tabla 32. Distribución del tipo de clasificación empleado para determinar el TNM de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	193
Tabla 33. Distribución de clasificación T de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	193
Tabla 34. Distribución de clasificación N de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	193
Tabla 35. Distribución de clasificación M de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	194
Tabla 36. Distribución del grado de diferenciación de los tumores de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	194
Tabla 37. Distribución del estadio en función del TNM de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	195
Tabla 38. Distribución del consumo de tabaco de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	195
Tabla 39. Distribución del consumo de alcohol de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	196
Tabla 40. Distribución de los tratamientos recibidos por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	196
Tabla 41. Análisis de la relación entre el estadio T y el tratamiento recibido por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	198
Tabla 42. Análisis de la relación entre el estadio N y el tratamiento recibido por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	200
Tabla 43. Descripción de las frecuencias en las que se realizó vaciamiento ganglionar en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	201

Tabla 44. Distribución de la cantidad de ganglios que se resecaron cuando se realizó vaciamiento ganglionar en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	201
Tabla 45. Distribución de la cantidad de ganglios positivos cuando se realizó vaciamiento ganglionar en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	202
Tabla 46. Distribución de la cantidad con rotura capsular cuando se realizó vaciamiento ganglionar en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	202
Tabla 47. Distribución del estado de los márgenes quirúrgicos en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	203
Tabla 48. Distribución de la infiltración vascular en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	203
Tabla 49. Distribución de la afectación neural en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	204
Tabla 50. Distribución de la afectación linfática en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	204
Tabla 51. Distribución de la presencia de recidiva en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	205
Tabla 52. Distribución de la recidiva en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	205
Tabla 53. Distribución de la supervivencia en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	205
Tabla 54. Distribución por grupos de los años de supervivencia en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	206
Tabla 55. Prueba de normalidad para el estudio del VPH en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	206
Tabla 56. Prueba de muestras independientes para la edad y el VPH en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	207
Tabla 57. Distribución de la localización primaria tumoral en los pacientes VPH+ en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	208

Tabla 58. Pruebas estadísticas para el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la recidiva en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	209
Tabla 59. Distribución de clasificación T de los pacientes con recidiva tras cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	209
Tabla 60. Distribución de clasificación N de los pacientes con recidiva tras cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	210
Tabla 61. Distribución de clasificación M de los pacientes con recidiva tras cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	210
Tabla 62. Estadísticos para el tiempo de supervivencia de los pacientes con recidiva de cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	211
Tabla 63. Distribución por grupos de supervivencia de los pacientes con recidiva de cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	211
Tabla 64. Estadísticos para el tiempo transcurrido entre la aparición de recidiva y la muerte en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	212
Tabla 65. Relación entre la diferenciación tumoral y la recidiva en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	213
Tabla 66. Estadísticos para el tiempo de supervivencia en los pacientes sin recidiva de cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	214
Tabla 67. Distribución por grupos de supervivencia en los pacientes sin recidiva de cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	214
Tabla 68. Distribución de clasificación T de los pacientes sin recidiva tras cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	215
Tabla 69. Distribución de clasificación N de los pacientes sin recidiva tras cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	215
Tabla 70. Distribución de clasificación M de los pacientes sin recidiva tras cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	216
Tabla 71. Relación entre la recidiva y los tratamientos recibidos por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	217

Tabla 72. Relación entre la recidiva y la diferenciación tumoral en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	218
Tabla 73. Relación entre la supervivencia y los tratamientos recibidos por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	219
Tabla 74. Estadísticos para el tiempo de supervivencia según el género de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	220
Tabla 75. Estadísticos para el tiempo de supervivencia según el consumo de alcohol y tabaco en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	221
Tabla 76. Relación entre la afectación por VPH y la supervivencia en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	221
Tabla 77. Estadísticos para el tiempo de supervivencia en función de los tratamientos recibidos en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	223
Tabla 78. Relación entre el estadio T y la supervivencia en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	224
Tabla 79. Relación entre el estadio N y la supervivencia en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	225
Tabla 80. Relación entre el estadio T, la recidiva y supervivencia en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	226
Tabla 81. Tiempo de supervivencia para los pacientes con recidiva de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	227

Figura 1. Observación microscópica de las perlas de queratina o globo córneo del carcinoma epidermoide bien diferenciado. Tinción Hematoxilina-Eosina a 400x (a) y a 200x (b) (5).	25
Figura 2. Observación microscópica de la disposición anárquica de las células del carcinoma epidermoide indiferenciado. Tinción Hematoxilina-Eosina 400x (5).	26
Figura 3. Observación microscópica de carcinoma verrucoso con nidos de células escamosas bien diferenciadas sin mitosis anómalas que parecen empujar al estroma (a) y presencia de abundante infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario (b). Tinción Hematoxil (5).	27
Figura 4. Observación microscópica de carcinoma basaloide: infiltración estromal de células basaloides (a) rodeado de nidos de queratina (b). Tinción Hematoxilina-Eosina a 100x (5).	28
Figura 5. Observación microscópica de carcinoma basaloide donde vemos células basaloides (a) rodeadas de nidos escamosos (b). Tinción Hematoxilina- Eosina a 200x (5).	28
Figura 6. Observación microscópica del carcinoma sarcomatoide donde observamos células tumorales escamosas junto a componente estromal fusocelular (b). Tinción Hematoxilina-Eosina a 400x (5).	29
Figura 7. Observación microscópica del carcinoma adenoide quístico donde se observan la presencia de ductos con células cuboideas sin atipia (14).	30
Figura 8. Modelo de progresión genética en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (19).	31
Figura 9. Diagrama de flujo para la determinación del TNM y estadio tumoral para cáncer de orofaringe en sus diferentes divisiones (49).	44
Figura 10. Componentes de la orofaringe. (Instituto Nacional del Cancer) ..	61
Figura 11. Corte sagital medio de la cabeza donde se observan las inyecciones musculares de la faringe (50).	66
Figura 12. Gráficos de frecuencias de género y edad de la muestra estudiada correspondiente a pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018. 99	
Figura 13. Descripción de la localización primaria tumoral en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	100
Figura 14. Descripción de las frecuencias para el estudio del VPH en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	101
Figura 15. Distribución de la muestra en función de los criterios empleados para adjudicación del TNM en los pacientes con cáncer de orofaringe	

tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.(49)	102
Figura 16. Distribución de T (16 a), N (16 b), M (16 c) en función de los criterios TNM anteriormente expuestos en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018 (49).	103
Figura 17. Frecuencias de estadios en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018 (49).	103
Figura 18. Frecuencias del consumo de tabaco y alcohol en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	104
Figura 19. Frecuencias de los tipos de tratamiento recibidos por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	104
Figura 20. Representación de la relación entre el tamaño tumoral y el tratamiento recibido por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	105
Figura 21. Representación de la relación entre la afectación ganglionar y el tratamiento recibido por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	106
Figura 22. Frecuencias de utilización de la técnica de vaciamiento ganglionar por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	107
Figura 23. Frecuencias de número de ganglios resecaados para los pacientes con vaciamiento ganglionar en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	107
Figura 24. Distribución de la afectación de los ganglios linfáticos resecaados en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	108
Figura 25. Frecuencias de ganglios linfáticos con rotura capsular en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	108
Figura 26. Frecuencias para el estado de los márgenes quirúrgicos en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	109
Figura 27. Frecuencias de infiltración vascular, neural y linfática en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	109
Figura 28. Frecuencias de recidiva, persistencia de enfermedad y no recidiva en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	110

Figura 29. Frecuencias de supervivencia de la muestra de pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	110
Figura 30. Distribución de supervivencia por grupos y media de supervivencia en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	111
Figura 31. Distribución por edades de los pacientes con VPH+ y VPH- en la población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	112
Figura 32. Histograma de frecuencias de la población con respecto al tiempo desde el diagnóstico hasta la recidiva en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	114
Figura 33. Descripción de la distribución del TNM inicial para los pacientes con recidiva de una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018 (49).....	115
Figura 34. Descripción estadística del tiempo de supervivencia de pacientes con recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	116
Figura 35. Descripción por grupos de la supervivencia para los pacientes con recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	116
Figura 36. Curva de Kaplan Meier que describe la probabilidad de supervivencia en años para los pacientes con recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.....	117
Figura 37. Descripción estadística del tiempo transcurrido desde la recidiva hasta la muerte en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	118
Figura 38. Descripción estadística del tiempo de supervivencia de pacientes sin recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018	119
Figura 39. Descripción por grupos de la supervivencia para los pacientes sin recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	119
Figura 40. Descripción de la distribución del TNM inicial para los pacientes sin recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018 (49).....	120

Figura 41. Relación de tratamientos recibidos por los pacientes con recidiva y sin recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	121
Figura 42. Descripción de la diferenciación tumoral en pacientes con recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	123
Figura 43. Descripción de las frecuencias de afectación ganglionar (tipo N) en pacientes con recidiva y sin recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	124
Figura 44. Curva de Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia y los tratamientos recibidos por pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	127
Figura 45. Curva de Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia y el género en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	129
Figura 46. Gráfico de barras para la supervivencia y los hábitos tóxicos en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	131
Figura 47. Gráfico de barras para la supervivencia (valores sí, no) y el estudio del VPH (valores positivo, negativo, no estudiado) en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	132
Figura 48. Gráfico de barras del estudio que relaciona el tamaño tumoral (T) y la supervivencia en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	133
Figura 49. Gráfico de barras del estudio que relaciona el grado de afectación ganglionar (N) y la supervivencia en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	134
Figura 50. Saturaciones de las variables analizadas en el modelo de componentes principales categóricas que analizan la relación entre las variables: tiempo de supervivencia, recidiva, estadio del tumor y tratamiento médico recibido en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	136
Figura 51. Gráfico conjunto de categorías para el análisis del tiempo de supervivencia, el estadio, los tratamientos médicos recibidos y la recidiva en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	137
Figura 52. Gráfico conjunto de categorías para el análisis del tiempo de supervivencia, el estadio del tumor (T) y la recidiva en pacientes con	

cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	139
Figura 53. Gráfico de barras para el análisis del tiempo de supervivencia, el estadio del tumor (T) y la recidiva en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	140
Figura 54. Frecuencias de supervivencias con respecto a las variables “N”, y recidiva en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.	144

Título

Caracterización de una población de 93 pacientes con cáncer de orofaringe.

Introducción y objetivos

El cáncer de orofaringe representa aproximadamente el 0,6% de todos los tumores del organismo. Sin embargo, si nos centramos en las vías aerodigestivas superiores, este tipo representaría el 18% de los cánceres de cabeza y cuello. Se trata de un cáncer con predilección por el género masculino y se presenta generalmente entre la quinta y la sexta década de vida. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide, presente en más del 90% de los casos. El tabaco, el alcohol y el virus del papiloma humano (VPH) son considerados los principales factores etiológicos. En sus inicios presenta una sintomatología muy silente motivo por lo que su diagnóstico se retrasa hasta estadios más avanzados. La recidiva de la enfermedad y el segundo cáncer primario son las principales razones que empeoran el pronóstico de estos pacientes. El objetivo de este trabajo fue caracterizar una población de 93 pacientes con cáncer de orofaringe.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo transversal de los pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de orofaringe tratados en el Hospital

General de Valencia en el periodo 2000-2018. El estudio se realizó a través de la evaluación de historias clínicas.

Tras la revisión de las 230 historias clínicas, y teniendo en cuenta los criterios de inclusión antes indicados, se seleccionaron un total de 93 historiales de las que se analizaron los siguientes datos: edad, género, localización primaria, consumo de tabaco, consumo de alcohol, realización de estudio de VPH, disección de cuello, número de ganglios resecaos, número de ganglios positivos, infiltración vascular, infiltración neural, infiltración linfática, afectación de márgenes quirúrgicos, supervivencia, clasificación y estadiaje del cáncer de orofaringe o TNM (8ª ed. American Joint Committee on Cancer (AJCC)), fecha de diagnóstico, fecha de recidiva, fecha exitus, diferenciación tumoral, tratamiento recibido, estadiaje, tiempo de supervivencia y tiempo desde el diagnóstico hasta la recidiva. Tras la recogida de datos se procedió a su análisis estadístico mediante el software SPSS 24.0 para Windows.

Resultados

La población objeto de estudio presentó las siguientes características: predilección por sexo masculino, entre la quinta y sexta década de vida, localización amigdalina con un elevado grado de diferenciación tumoral, una clasificación TNM marcada por elevada frecuencia de tumores T3, N0 y M0 y un estadio IVa, fuertes consumidores de alcohol y tabaco, y con diversidad de tratamientos adaptados a las necesidades específicas de cada paciente, con mayor frecuencia quimioterapia+radioterapia y quimioterapia+cirugía+radioterapia. Los pacientes sufrieron recidiva en el 34,4% de casos y la supervivencia

global fue de 23,7%. La distribución del TNM de estos pacientes presentó fuerte predilección por “T” y “N” altas, T4a y N2. Los pacientes con recidiva presentaron una supervivencia inferior o igual a cinco años en el 50% de los casos con una media de 6,4 años. La distribución del TNM de estos pacientes presentó un “T” y un “N” menores T2-3 y N0, y los tratamientos más frecuentes en este grupo fueron la radioterapia y la cirugía.

Conclusiones

Los estudios retrospectivos sobre el cáncer de orofaringe pueden tener importancia para conocer los factores que más afectan a la supervivencia de esta enfermedad, y poder así preparar estrategias encaminadas a su prevención. El modelo lineal generalizado (regresión logit) obtenido nos indica que las variables explicativas de la supervivencia de los pacientes del estudio son N y recidiva. Por esta razón, el diagnóstico precoz del cáncer de orofaringe es imprescindible para el aumento de la supervivencia de estos pacientes.

1. Introducción

1.1 Concepto de cáncer

La Sociedad Española de Oncología Médica ha presentado al cáncer como una de las principales causas de mortalidad en el mundo (1–3). Debido a la importancia de esta patología, son muchos los organismos que podemos encontrar encargados del estudio de esta enfermedad. A continuación, se muestra la definición de esta enfermedad que sugieren tres de estos importantes organismos a nivel mundial:

La Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) lo define como “el proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células que puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo” (3).

La Asociación Americana de Cáncer lo define como “una enfermedad que se puede originar en cualquier parte del cuerpo y que comienza cuando las células crecen descontroladamente sobrepasando a las células normales, lo cual dificulta que el cuerpo funcione de la manera que debería” (4).

La Sociedad Española de Oncología Médica define el cáncer como “una patología que engloba un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y se diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo. Las células normales se dividen y mueren durante un periodo de tiempo programado. Sin embargo, la célula cancerosa o tumoral “pierde” la capacidad para morir y se divide casi sin límite. Tal multiplicación en

el número de células llega a formar unas masas, denominadas “tumores” o “neoplasias”, que en su expansión pueden destruir y sustituir a los tejidos normales” (2).

Los carcinomas de orofaringe se caracterizan por iniciarse y crecer en el tracto faríngeo localizado entre dos planos paralelos y horizontales que pasan por el velo del paladar y por el hueso hioides, respectivamente (5).

1.2 Clasificación histológica.

El cáncer de orofaringe se clasifica histológicamente en función de las células que originan las lesiones neoplásicas de esta región.

Así pues, cuando se realiza el estudio anatomopatológico de la lesión nos podremos encontrar, fundamentalmente, ante tres escenarios diferentes: (a) si se observa que la muestra procede de células escamosas del epitelio estratificado, lo denominaremos carcinoma escamoso o epidermoide; (b) cuando presenta un patrón de crecimiento glandular recibirá el nombre de adenocarcinoma; y (c) si su procedencia es el tejido conectivo serán linfomas, sarcomas, etc. (estos últimos no son motivo de estudio de este trabajo). Generalmente las células de un mismo tumor son muy parecidas entre sí, no obstante, en algunas ocasiones podemos encontrar situaciones en las que hay diferenciación divergente de un mismo tipo celular. A estas neoplasias se les denominará tumor mixto (5).

Se destaca que más del 90% de los tumores malignos de la orofaringe son carcinomas epidermoides (a) derivados del epitelio de revestimiento (6).

El estudio histológico de las lesiones indica también el grado de diferenciación de éstas. Este dato se refiere a la similitud que se observa en la forma, disposición y función con las células tumorales de las que proceden, las que originaron el tumor. Según esto, se clasificarán en indiferenciados, levemente diferenciados, moderadamente diferenciados y bien diferenciados, de forma que cuanto menor sea el parecido más indiferenciado será el carcinoma (7). A la ausencia de diferenciación se le denomina anaplasia. El cáncer bien diferenciado se origina a partir de la maduración de células no diferenciadas. El cáncer no diferenciado evoluciona de células de reserva sin maduración. Por ello, la falta de diferenciación celular no es consecuencia de la dediferenciación (5).

Los carcinomas epidermoides bien diferenciados se disponen, generalmente, en forma de globos córneos, como se puede observar en la figura 1, y suelen estar queratinizados. En cambio en los carcinomas indiferenciados, se observa una disposición anárquica de células con diferentes formas y sin queratina, que por lo general se encuentran en fase de mitosis (Figura 2) (5).

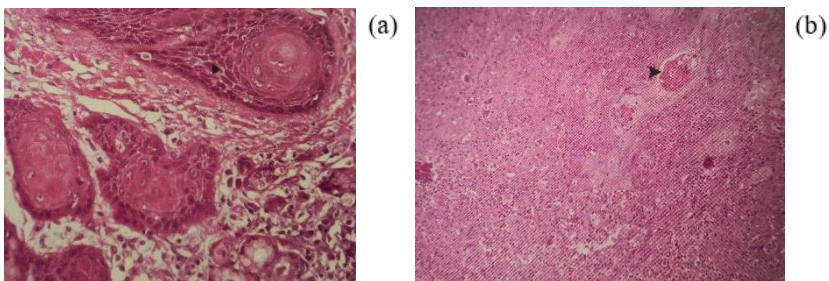


Figura 1. Observación microscópica de las perlas de queratina o globo córneo del carcinoma epidermoide bien diferenciado. Tinción Hematoxilina-Eosina a 400x (a) y a 200x (b) (5).

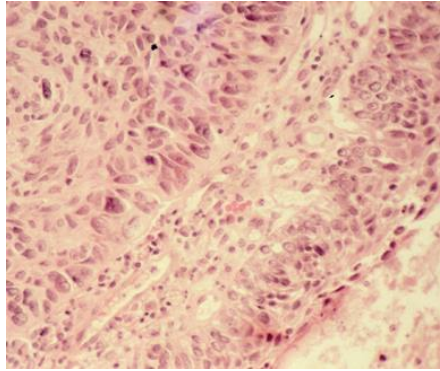


Figura 2. Observación microscópica de la disposición anárquica de las células del carcinoma epidermoide indiferenciado. Tinción Hematoxilina-Eosina 400x (5).

En ocasiones se observan variantes del carcinoma epidermoide producidas por características morfológicas especiales de algunas células epiteliales, o porque se acompañan de otra estirpe celular. En la región orofaríngea se distinguen, fundamentalmente, tres variantes: verrucoso, basaloide y sarcomatoide.

El carcinoma verrucoso (CV) es una variante del carcinoma de células escamosas bien diferenciado. Macroscópicamente, se trata de un tumor exofítico blanquecino con proyecciones digitiformes múltiples (1,5). Tiene predilección por la cavidad oral (75% de los casos), seguido por la laringe (15-35%) (1). También se han descrito lesiones similares en la piel, región cérvico-uterina, vejiga, región ano-rectal, región genital y esófago (8,9). Microscópicamente, se caracteriza por la presencia de un epitelio muy engrosado, con papilas bulbosas que se invaginan hacia el estroma, y superficie con marcada hiperparaqueratinización (Figura 3). La lesión es diferenciada, y, generalmente, no presenta atipias, pudiendo encontrarse displasia leve. La membrana basal se encuentra íntegra y se observan cambios inflamatorios crónicos en el conectivo subyacente (1,8). Es

infrecuente encontrar en estas lesiones mitosis y displasias por lo que su malignidad no se asocia a las características arquitecturales del tumor, sino a la invasión en profundidad (5).

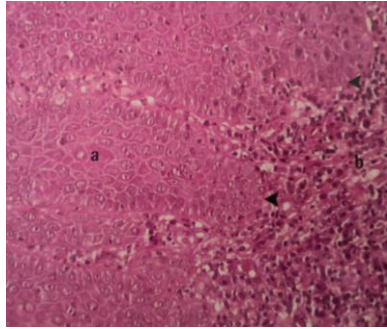


Figura 3. Observación microscópica de carcinoma verrucoso con nidos de células escamosas bien diferenciadas sin mitosis anómalas que parecen empujar al estroma (a) y presencia de abundante infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario (b). Tinción Hematoxil (5).

El carcinoma basaloide fue descrito por primera vez en la región de cabeza y cuello por Wain et al. (10). En 2005, la OMS lo definió como una variante de alto grado y agresividad del carcinoma de células escamosas. Histológicamente, como se observan en las figuras 4 y 5, está compuesto en porciones variables por un componente basaloide (crecimiento sólido, celularidad, mitosis, núcleos, espacios quísticos, necrosis, hialinosis) y uno escamoso (queratinización, puente intercelular, globos córneos, patrón de mosaico) (1,10). El diagnóstico diferencial se puede realizar con la ayuda de la inmunohistoquímica (IHQ) y la microscopía electrónica (11,12).

El carcinoma sarcomatoide o de células fusiformes o pseudosarcomatoso es un tumor bifásico constituido por una aparente mezcla de células malignas epiteliales y conectivas (Figura 6) (5) Su aspecto macroscópico suele ser polipoide y es muy friable, razón por

la cual al toser o carraspear el paciente puede expulsar fragmentos tumorales (5). El estudio inmunohistoquímico y la microscopía electrónica son, en ocasiones, necesarias para confirmar el diagnóstico.

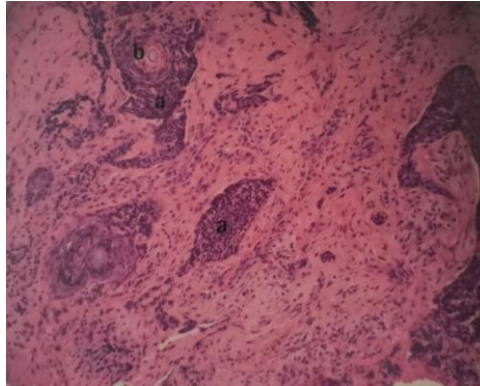


Figura 4. Observación microscópica de carcinoma basaloide: infiltración estromal de células basaloides (a) rodeado de nidos de queratina (b). Tinción Hematoxilina-Eosina a 100x (5).

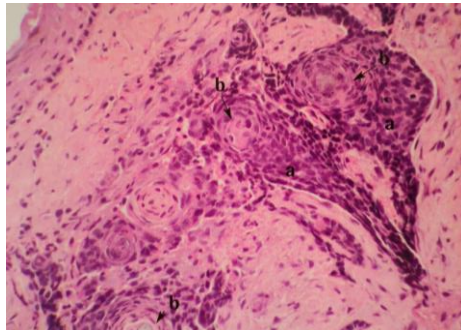


Figura 5. Observación microscópica de carcinoma basaloide donde vemos células basaloides (a) rodeadas de nidos escamosos (b). Tinción Hematoxilina- Eosina a 200x (5).

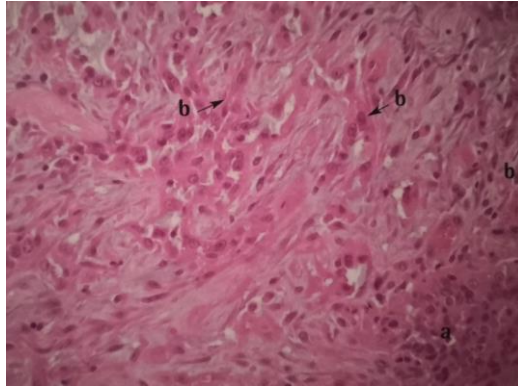


Figura 6. Observación microscópica del carcinoma sarcomatoide donde observamos células tumorales escamosas junto a componente estromal fusocelular (b). Tinción Hematoxilina-Eosina a 400x (5).

Los tumores derivados de las glándulas salivares son menos comunes en la región orofaríngea. Su localización más frecuente es el velo del paladar, donde se encuentran el 50% de las glándulas salivares accesorias. Los tumores más frecuentes son el carcinoma adenoide quístico y el carcinoma mucoepidermoide.

El carcinoma adenoide quístico o cilindroma es un tumor maligno de glándulas salivares menores (30 % de las neoplasias malignas de glándulas menores). Es más común en mujeres y se observa con frecuencia en la 5ª década. Formado por la proliferación isomorfa de células ductales y mioepiteliales que bordean espacios siguiendo un patrón de crecimiento cribiforme, tubular o sólido. Siendo este último el menos frecuente y está relacionado con un peor pronóstico. El cribiforme es el patrón más común (Figura 7) (5,13–15).

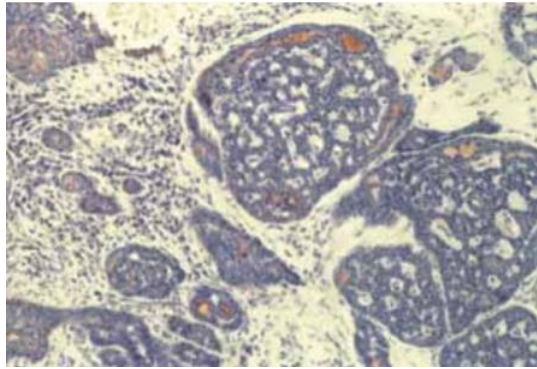


Figura 7. Observación microscópica del carcinoma adenoide quístico donde se observan la presencia de ductos con células cuboideas sin atipia (14).

El carcinoma mucoepidermoide es el tumor salivar maligno más común (30-35%). Se desarrolla a partir de los canales de las glándulas salivares accesorias. Microscópicamente, se caracteriza por la proliferación de células mucosas, intermedias y epidermoides o escamosas con patrones sólidos y quísticos. Tienen mejor pronóstico que los carcinomas y cilindromas. El grado histológico de la lesión tiene implicaciones pronósticas. Las características histológicas que se han relacionado con un mal pronóstico son: componente quístico menor del 20%, elevado número de mitosis, invasión neural, necrosis y aplasia (15).

1.3 Etiopatogenia

1.3.1 Alteraciones moleculares

La carcinogénesis es el mecanismo a través del cual se desarrolla una neoplasia maligna. El origen del cáncer radica en la acumulación y selección sucesiva de alteraciones/mutaciones genéticas y epigenéticas, encargadas de otorgar a las células la capacidad para sobrevivir,

replicarse y evitar mecanismos reguladores de apoptosis y proliferación (16,17).

Se pueden observar mutaciones de distintos tipos, hereditarias o esporádicas, y que pueden afectar a la totalidad de las células, o encontrarse solamente en las células tumorales. A nivel del nucleótido podemos distinguir mutaciones por sustitución, por adición o por deleción. Estas alteraciones producen un cambio en la fisiología celular causando una transformación en las mismas (18).

Son necesarias numerosas alteraciones genéticas para que se origine un cáncer. En el caso de los carcinomas de cabeza y cuello, donde está englobado el carcinoma de orofaringe, los avances en el conocimiento de las bases genéticas de estos carcinomas han posibilitado la creación de un modelo de carcinogénesis. Se basa en la acumulación progresiva de alteraciones genéticas que confieren a las células propiedades que las conducen a la transformación maligna, a través de una serie de estadios clínico patológicos bien definidos (Figura 8) (19).

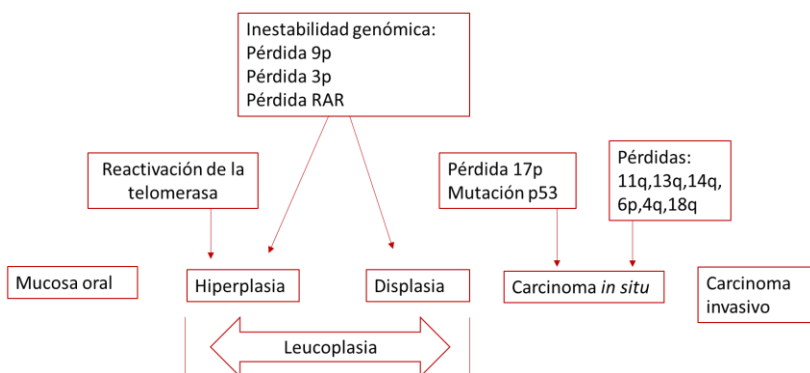


Figura 8. Modelo de progresión genética en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (19).

Los grupos de genes necesarios para la carcinogénesis son:

-Oncogenes (Tabla 1). Son los encargados de incrementar la proliferación celular e inducir la transformación maligna en el proceso de tumorigénesis. La homología del oncogén viral al oncogén celular fue establecida en 1976 por Stehelin con su trabajo con el virus del sarcoma de Rous y el gen src (20). Este investigador demostró que los oncogenes celulares activados existen como protooncogenes y que su mutación o expresión anormal conduce a la transformación maligna. Además, los protooncogenes pueden ser divididos de acuerdo con la función celular.

La activación oncogénica más frecuente en los carcinomas de cabeza y cuello es la amplificación de la región 11q13 (del 30 al 60% de los casos). De los posibles oncogenes identificados en esta región (HST1, INT2, el CCND1/PRAD1 y el EMS1), se sospecha que los oncogenes “activos” son el PRAD1 y el EMS1. Uno de los indicios que apoya el papel del PRAD1 como oncogén es el hecho de que dos genes supresores tumorales (Rb y p16) son reguladores negativos de la vía de la ciclina D1, la cual está codificada por PRAD1. El oncogen EMS1 codifica una proteína que participa en la organización del citoesqueleto, por lo que la alteración de sus propiedades podría conducir a un incremento de la actividad metastásica. Otro oncogén en el que frecuentemente se observa una sobreexpresión es el ERBB1. Éste codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y su activación estimula la proliferación celular incontrolada, independientemente de la existencia del factor de crecimiento. También podemos observar, en el 50% de los casos, la amplificación

de alguno de los componentes de la vía de señalización indicada por la fosfatidil-inositol-3 quinasa (PI3K) (19).

-Genes supresores tumorales (GST) o antioncogenes (Tabla 2). Estos genes regulan diversos puntos clave en el crecimiento celular y controlan la capacidad de invasión y metástasis. Knudson en 1978 estableció las bases teóricas, y demostró el papel de los genes supresores tumorales en la carcinogénesis (21).

Se piensa que la inactivación de los GST juega un papel más importante en la carcinogénesis que la activación de los oncogenes.

El gen p53, el cual está localizado en 17p13, se ha encontrado mutado en una gran variedad de tumores humanos. Actualmente, se considera fundamental en la patogénesis de muchos de los cánceres humanos. Este gen funciona como un factor transcripcional y como “guardián del genoma” en el punto de control de daño del ADN en la fase G1 del ciclo celular, proporcionando tiempo a la reparación del ADN, y si ésta no es posible, conduce a las células a la apoptosis. Por lo tanto, su inactivación permite la acumulación de daños en el ADN, los cuales con el paso del tiempo pueden derivar en transformación maligna. En los carcinomas de cabeza y cuello se halla una función anormal del p53 en al menos el 50% de los casos. Además, las alteraciones en este gen son un fenotipo de aparición temprana en la carcinogénesis de cabeza y cuello, apareciendo ya en lesiones epiteliales displásicas. Las mutaciones del p53 han sido relacionadas con agentes tóxicos principalmente el tabaco y el alcohol, los cuales se han descrito como principales factores etiológicos de los carcinomas de cabeza y cuello.

El gen que podemos encontrar más frecuentemente inactivado en los carcinomas de cabeza y cuello es el p16/Nk4a (también llamado

CDKN2 o MTS1), que se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 9 (9p21). Independientemente del mecanismo de inactivación del p16 (delección de homocigoto, mutaciones o mutilaciones), la pérdida de su función es muy frecuente en estos carcinomas, encontrándose ausencia de expresión de la proteína del p16 mediante inmunohistoquímica en el 83% de los casos. Este gen participa en la regulación del ciclo celular inhibiendo la activación de los complejos ciclina D-CDK4 quinasa. Su inactivación es muy precoz, y sucede incluso antes que la del p53.

Además de las regiones anteriormente mencionadas, se han descrito otras regiones que se encuentran frecuentemente alteradas en los carcinomas de cabeza y cuello. Estas son: 3p 14-21, 4q26-28, 6p,8q21-23, 11q22-24, 13q14-21, 14q31-32 y 18q21 (5,22).

También se han relacionado con la carcinogénesis los denominados factores tróficos o de crecimiento, tales como el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento relacionado con la insulina, así como la sustancia P. La angiogénesis es un requisito necesario para el crecimiento neoplásico, y en los carcinomas de cabeza y cuello se observa frecuentemente la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el cual favorece el crecimiento tumoral y la metástasis.

Otro posible hallazgo es la reducción de la expresión de moléculas de adhesión, en concreto el complejo E-cadherina-cateninas y CD44. Por otra parte, la quinasa de adhesión focal se sobreexpresa en estos carcinomas permitiendo la supervivencia celular independiente de anclaje. Se observa además un incremento de la expresión de

colagenasas y metaloproteinasas necesarias para la invasión tumoral (19).

Tabla 1. Oncogenes implicados en los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello (19).

Oncógen	Proteína codificada	Alteración descrita	Significado clínico
<i>ERBB1</i>	Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	Amplificación del gen en el 0-25%. Sobreexpresión de la proteína en el 50-100%.	Ocurre en estadios iniciales. >agresividad tumoral Peor supervivencia
<i>ERBB2(NEU)</i>	Receptor transmembrana relacionada con el EGFR.	Sobreexpresión de la proteína en el 50-60%	Irrelevante
<i>Familia RAS (H-RAS, K-RAS, N-RAS)</i>	Proteína G ligada a membrana	Mutaciones puntuales en el 0-35%. Amplificación de K-RAS y N-Ras (en la India) Sobreexpresión de la proteína en el 20-70%	No establecido
<i>MYC</i>	Proteína nuclear reguladora de la transcripción	Amplificación del gen en el 0-28% Sobreexpresión de la proteína en el 29-79%	Relacionado con estadios avanzados.
<i>Región 11q13 (genes PRAD1, EMS1)</i>	PRAD 1: ciclina D1(reguladora del ciclo celular) EMS1: cortactina(proteína del citoesqueleto)	Amplificación de 1 o ambos genes en el 20-50%. Sobreexpresión en el 40-70%	Relacionados con la mayor agresividad local, metástasis ganglionares, recidivas y peor supervivencia global
<i>eIF4E</i>	Factor de iniciación para la síntesis del ARNm	Amplificación del gen en el 100% Sobreexpresión de la proteína en el 100%	La sobreexpresión en los bordes sanos se ha relacionado con recidivas locales
<i>Vía PI3K (PIK3CA, AKT)</i>	Efectores de la vía de señalización iniciada por la PI3K	Amplificación génica en un 30-40% Activación de la proteína en un 30%	No significado clínico
<i>Bcl-2 y Bcl-X_L</i>	Inhibidores de la apoptosis	Sobreexpresión de las proteínas en el 17% (Bcl-2) y 52%(Bcl-X _L)	La sobreexpresión de Bcl-2 se ha relacionado con mejor supervivencia global.

Tabla 2. Genes supresores de tumores relacionados con carcinomas de cabeza y cuello (19).

<i>Gen</i>	Proteína Codificada	Alteración descrita	Significado clínico
<i>p53</i>	Proteína inductora de la apoptosis en respuesta al daño del ADN	Mutaciones puntuales en el 33-100% Deleciones en el 40-60%	Evento precoz Dudosa relación con pronóstico (controvertido)
<i>p16INK4a/MTS1</i>	Inhibidor de los complejos ciclina D1-quinasa dependiente de ciclina	Inactivación en el 83% (mutaciones, deleciones y/o metilaciones del promotor)	No establecido
<i>3q14-21 (FHIT, RASSF1A)</i>		Deleciones del 80%	No establecido
<i>4q26-28, 8p21-23, 11q22-24, 13q14, 14q31, 18q21</i>	4q26-28, 8p21-23, 11q22-24, 13q14, 14q31, 18q21 Loci frecuentemente afectados por deleciones (>30% de los casos), en los que probablemente se localicen genes supresores de tumores		

1.3.2 Factores de riesgo relacionados con el desarrollo del cáncer de orofaringe.

El alcohol y el tabaco son los factores más relacionados con el cáncer de orofaringe. No obstante, en la actualidad se ha demostrado que el virus del papiloma humano juega un papel muy importante en el desarrollo de esta enfermedad. Pese a la importancia que se le atribuye, debemos recordar que no son los únicos relacionados. Se han descrito en la literatura relaciones con otros factores tales como los irritativos, los víricos, los laborales, la higiene oral y la dieta. A continuación, se explican los mecanismos asociados a la carcinogénesis de dichos factores.

-Alcohol: El consumo de alcohol es el factor etiológico más importante en este cáncer. Se considera que tres de cada cuatro pacientes con cáncer de orofaringe son consumidores habituales de etanol.

El alcohol está considerado como un factor independiente en el desarrollo de cánceres de cabeza y cuello, siendo la dosis directamente proporcional a la posibilidad de tener cáncer (23–26).

Algunos de los mecanismos propuestos por los cuales el alcohol podría relacionarse con la carcinogénesis son (19):

- a) Altera los hábitos higiénico-dietéticos que condicionan deficiencias nutricionales e hipovitaminosis.
- b) Compromete el metabolismo de otros agentes cancerígenos como el tabaco.
- c) Disminuye la población de células T, la actividad mitótica y la de los macrófagos produciendo una deficiencia inmunológica.
- d) Disminuye la acción protectora de la saliva y actúa como irritante local.
- e) Actúa favoreciendo y potenciando la penetración en las mucosas por los solventes de carcinógenos del tabaco. Es un desregulador del sistema enzimático del citocromo p45014, y disminuye la actividad de enzimas reparadoras del ADN, incrementando el daño cromosómico.
- f) Incrementa los niveles de acetaldehído en pacientes con deficiencia de la enzima aldehído-deshidrogenasa tipo 2.

Clásicamente los tipos de alcohol se han relacionado con las diferentes localizaciones y con la incidencia de este cáncer. La cerveza contiene el compuesto nitrosodimetilamina como agente cancerígeno y representa un menor riesgo de este subtipo de cáncer. Respecto a los licores, los oscuros contienen una mayor proporción de los compuestos carcinógenos tipo éster y acetaldehído que los blancos, pero este último se relaciona más con el cáncer que nos atañe (5). Sin embargo, en la actualidad se tiende a valorar la ingesta total en gramos de alcohol ya que se considera al etanol, por sí mismo, como factor de riesgo determinante (23,24,27–29).

-Tabaco: Es sobradamente conocido el peligro que representa este hábito en términos de salud. En concreto, y para el cáncer de orofaringe, está considerado como uno de los principales factores etiológicos. Se considera que el 90% de los pacientes con este cáncer son consumidores de tabaco. La relación es directamente proporcional a la cantidad consumida y el riesgo disminuye de 1-4 años tras cesar este hábito, pero solo lo hace significativamente a los 20 años de abandonarlo. Es en este último caso cuando se consideraría al paciente como no fumador (19,23,30).

Se pueden relacionar diferentes mecanismos asociados a la carcinogénesis por tabaco como la presencia de quemaduras crónicas, el efecto irritativo local relacionado con componentes del humo como fenoles y aldehídos, y el efecto sobre la red vascular de los agentes carcinógenos presentes en el humo. Entre estos agentes destacan los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las nitrosaminas. Además, se ha demostrado la asociación carcinogénica sinérgica del tabaco y alcohol en los tumores de la orofaringe. El mecanismo que lo explica

es el aumento de la permeabilidad que genera el alcohol en las mucosas, facilitando así la penetración de los carcinógenos procedentes del humo del tabaco (19,23,31,32).

-Virus oncogénicos: Encontramos dos virus en particular que se han relacionado con los carcinomas de cabeza y cuello, como son el virus del papiloma humano (VPH) y el virus de Epstein Barr (EBV). El EBV está descrito como un importante factor etiológico en los carcinomas de nasofaringe, pero la literatura no dice que no haya evidencias de este virus en el cáncer de orofaringe.

El VPH muestra especial tropismo por la orofaringe. En la actualidad, gran parte de las investigaciones en torno al cáncer de orofaringe se están centrando en el estudio de este factor etiológico. Según Villagómez-Ortíz et al. (33) la prevalencia del VPH en estos carcinomas es del 56% en hombres y del 52% en mujeres.

Se han descrito más de 120 subtipos de este virus, pero los tipos 16 y 18 son los que más se han relacionado con transformaciones malignas en orofaringe. Concretamente, el tipo 16 es el más frecuentemente implicado con el 90-95% de los cánceres mediados por el VPH. El potencial de transformación maligna de estos tipos resulta de la acción de dos oncoproteínas virales, la E6 y la E7, que inactivan dos proteínas humanas supresoras tumorales, la p53 y la pRb, respectivamente (34).

En la actualidad, este virus está calificado como un factor determinante en el desarrollo del carcinoma. A este factor etiológico se le considera como responsable de un cambio epidemiológico importante, ya que los pacientes afectados por él suelen ser más jóvenes y con menor asociación a hábitos tóxicos. Clínicamente se

caracteriza por su localización en las amígdalas palatina y lingual, por ser histológicamente poco diferenciado y su patrón basaloides, y por un estadiaje con menor tamaño tumoral y mayor afectación ganglionar debido a su tropismo por el tejido linfoide (35–37).

El diagnóstico de un carcinoma mediado por este virus tiene implicaciones tanto para su tratamiento como para su pronóstico. Estudios retrospectivos y prospectivos muestran que este tipo es un cáncer menos agresivo, siendo además su supervivencia significativamente mayor, debido probablemente a la mayor sensibilidad que presenta frente a la radiación (36,38,39).

Otros factores de riesgo son:

-Higiene Oral: Es por todos conocido la asociación que podemos encontrar en la actualidad entre algunas enfermedades sistémicas y la enfermedad periodontal. En el campo de los cánceres de cabeza y cuello este factor también ha sido y está siendo evaluado. Así, algunos estudios han relacionado la mala higiene con el cáncer de vías aerodigestivas superiores. Aunque el mecanismo etiopatogénico no se conoce exactamente, sí se ha relacionado, concretamente, el riesgo de padecer este tipo de cáncer con aspectos como la pérdida dental, la frecuencia de cepillado, las revisiones periódicas por el odontólogo y la enfermedad periodontal (40–44).

-Alimentación: Pese a la gran cantidad de información que relaciona la dieta y algunos tipos de cáncer, en lo que hace referencia a los localizados en la cavidad oral y la faringe, solo encontramos datos consistentes para la relación encontrada entre la ingesta de fruta y vegetales y la disminución de la incidencia de estos cánceres. Esta

relación puede explicarse por la reducción del daño oxidativo del ADN que proporciona el consumo de dichos alimentos (45–48).

La relación dieta-cáncer es una evidencia naciente y que está generando un nuevo campo de investigación que tiene la finalidad de proponer estrategias de prevención del cáncer.

- **Etnia, estrato social y factores laborales:** Algunos estudios indican que el cáncer de orofaringe presenta correlación con factores relacionados con el estrato social de las personas (los estratos bajos son más sensibles), la raza (la raza negra es más sensible) y la exposición a materiales como el asbesto, el polvo de madera, las pinturas, los barnices y la carbonilla, entre otros, presentes en trabajos poco cualificados (mayor exposición mayor sensibilidad). Sin embargo, otros estudios epidemiológicos más amplios indican que la mayor incidencia de cáncer en este tipo de población está relacionada con los hábitos de vida (mayor consumo de alcohol y tabaco y peor higiene bucal, mayor sensibilidad) (19).

1.4 Estadíaaje y clasificación del cáncer de orofaringe.

La estadificación del cáncer es una manera de describir dicha patología, y se basa en determinar una serie de aspectos como ¿dónde está el tumor original?, ¿qué tamaño tiene?, y si se ha propagado ¿a dónde lo ha hecho?

Este sistema permite a los clínicos clasificar la enfermedad, planificar el tratamiento, determinar el pronóstico y poder comunicarse de manera estandarizada utilizándolo como lenguaje común para describir la patología.

Podemos encontrar diferentes sistemas de estadificación en la literatura, algunos de ellos específicos para una determinada localización como es el caso del cáncer de médula espinal, los hematológicos y los tumores cerebrales. No obstante, el sistema más utilizado es el denominado TNM.

En líneas generales:

- La T se refiere al tamaño y extensión del tumor principal (primario).
- La N se refiere a la extensión de cáncer que se ha diseminado a los ganglios (o nódulos) linfáticos cercanos.
- La M se refiere a si el cáncer se ha metastatizado. Esto significa que el cáncer se ha diseminado desde el tumor primario a otras partes del cuerpo.

Diferentes organismos se encargan de realizar actualizaciones periódicas del sistema TNM con el fin de ofrecer una mejor descripción de las características del tumor. La última actualización fue realizada en junio de 2018 por la “American JointC ommittee of Cancer (AJCC)” (8ª edición) (49).

La edición antes indicada realiza una modificación del TNM del cáncer de orofaringe que consiste en clasificar a los pacientes según su afectación o no por el virus del papiloma humano (VPH) para determinar su estadiaje. Concretamente, el subtipo 16 (VPH (16)) es el más frecuentemente relacionado con este cáncer. De esta manera, los pacientes que sean positivos para el VPH (16) se clasificarán según unos criterios específicos de TNM para cáncer de orofaringe mediado por el VPH (16) y aquellos que sean negativos para VPH (16) o no se

haya examinado este factor se clasificarán según los criterios designados para cáncer de orofaringe no mediado por VPH(16).

En los siguientes párrafos se realiza una descripción detallada del manual propuesto por el comité de la AJCC para la clasificación del cáncer de orofaringe (Figura 9).

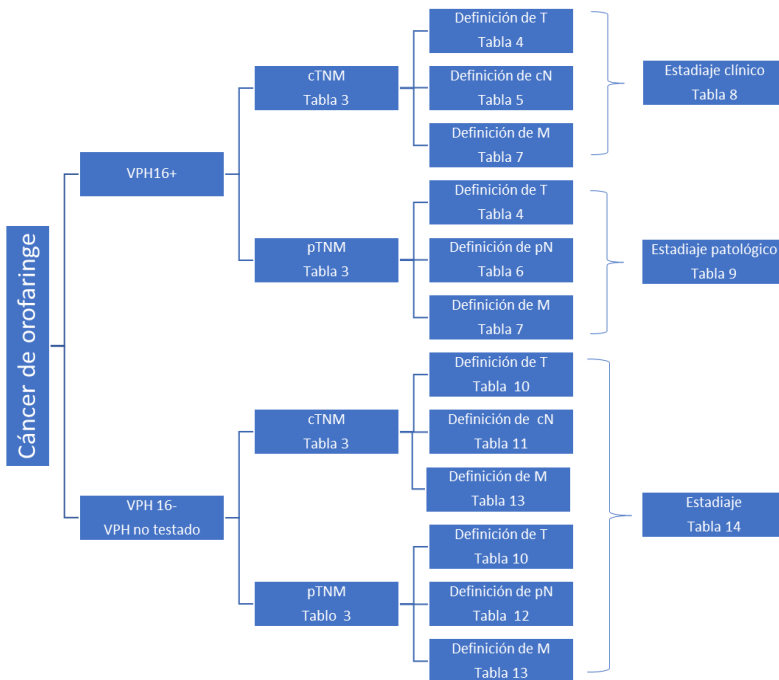


Figura 9. Diagrama de flujo para la determinación del TNM y estadio tumoral para el cáncer de orofaringe en sus diferentes divisiones (49).

En primer lugar, y de forma común para ambas subdivisiones, se debe elegir el momento en que se realiza la clasificación de acuerdo con los criterios de la octava edición de la AJCC (Tabla 3).

Tabla 3. Definición de los criterios de selección del momento de clasificación según la 8ª edición de la AJCC (49).

Clasificación	Definición
<i>cTNM o TNM</i>	Clasificación clínica: se utiliza para todos los pacientes con cáncer identificados antes del tratamiento. Se compone de información diagnóstica, hasta el primer tratamiento, que incluye historia clínica y síntomas, exploración física, imágenes, endoscopia, biopsia del sitio primario, biopsia o escisión de un solo nódulo regional o ganglios centinelas, o muestreo de ganglios regionales, con T clínica, biopsia de sitio metastásico distante, exploración quirúrgica sin resección y otros exámenes relevantes.
<i>pTNM</i>	Clasificación patológica: se utiliza para pacientes si la cirugía es la primera terapia definitiva. Compuesto por información del trabajo de diagnóstico de la estadificación clínica combinada con hallazgos quirúrgicos y revisión de patología de muestras quirúrgicas resecadas.
<i>ycTNM</i>	Clasificación clínica posterapia: después de la terapia sistémica y / o de radiación primaria, o después de la terapia neoadyuvante y antes de la cirugía planificada. Criterios: La terapia primaria es sistémica y / o radioterapia.
<i>ypTNM</i>	Clasificación patológica posterapia: se utiliza para la estadificación después de la terapia neoadyuvante y la cirugía planificada posterior a la terapia neoadyuvante. Criterios: La primera terapia es sistémica y / o radioterapia, seguida de cirugía.
<i>rTNM</i>	Clasificación de recurrencia o retratamiento: se utiliza para asignar la etapa en el momento de la recurrencia o progresión hasta que se inicie el tratamiento.
<i>aTNM</i>	Clasificación de autopsia: se usa para los cánceres no reconocidos previamente que se encuentran como un hallazgo incidental en la autopsia y no se sospecha antes de la muerte (es decir, esta clasificación no se aplica si se realiza una autopsia en un paciente con un cáncer diagnosticado previamente).

En aquellos pacientes en los que esté testado que su cáncer de orofaringe está mediado por el virus del papiloma humano VPH (+16) su TNM será definido siguiendo los criterios que se muestran a continuación:

- Características del tumor primario (Tabla 4).
- Evidencia clínica de afectación de ganglios linfáticos regionales (Tabla 5).
- Evidencia patológica de afectación de ganglios linfáticos regionales (Tabla 6).
- Evidencia de metástasis a distancia (Tabla 7).

Tabla 4. Clasificación del tumor primario para cáncer de orofaringe mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

Categoría T	Criterio T
T0	No se identifica el tumor primario
T1	Tumor de 2 cm o menor en su diámetro mayor
T2	Tumor mayor de 2 cm, pero no mayor de 4 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor mayor de 4 cm en su dimensión mayor o que se extiende a la cara lingual de la epiglotis.
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade la laringe, los músculos extrínsecos de la lengua, el pterigoideo medial, el paladar duro, la mandíbula o debajo de la misma*.
* <i>La extensión mucosa a la superficie lingual de la epiglotis de tumores primarios de la base de la lengua y la vellécula no constituye una invasión de la laringe.</i>	

<i>Sufijo T</i>	Definición
<i>(m)</i>	Elija si encuentran tumores primarios sincrónicos en un solo órgano.

Tabla 5. Clasificación clínica de los ganglios linfáticos regionales para cáncer de orofaringe mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49)

<i>Categoría cN</i>	Criterio cN
<i>NX</i>	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
<i>N0</i>	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
<i>N1</i>	Uno o más ganglios linfáticos homolaterales, ninguno mayor de 6 cm.
<i>N2</i>	Ganglios linfáticos contralaterales o bilaterales, ninguno mayor de 6 cm.
<i>N3</i>	Ganglios linfáticos mayores de 6 cm.

<i>Sufijo N</i>	Definición
<i>(sn)</i>	Seleccione si la metástasis regional de los ganglios linfáticos se identifica solo mediante biopsia de GLC.
<i>(f)</i>	Seleccione si la metástasis a los ganglios linfáticos regionales se identifica solo por FNA o biopsia con aguja gruesa.

2.2 N Patológica (pN)

La tabla 6 presenta la clasificación anatomatológica de los ganglios linfáticos regionales para cáncer de orofaringe mediado por VPH (16) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

Tabla 6. Clasificación anatomopatológica de los ganglios linfáticos regionales para cáncer de orofaringe mediado por VPH (16) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

Categoría pN	Criterio pN
<i>Nx</i>	No se pueden evaluar ganglios linfáticos regionales.
<i>pN0</i>	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
<i>pN1</i>	Hay metástasis en 4 o menos ganglios linfáticos.
<i>pN2</i>	Hay metástasis en más de 4 ganglios linfáticos.

Sufijo N	Definición N
<i>(sn)</i>	Seleccionar si la metástasis ganglionar se ha identificado solo por biopsia SLN.
<i>(f)</i>	Seleccionar si la metástasis ganglionar se ha identificado solo por FNA o biopsia con aguja gruesa.

3. Definición de metástasis a distancia (M).

Los términos pM0 y MX NO son categorías válidas en el sistema TNM. La asignación de la categoría M para la clasificación clínica puede ser cM0, cM1 o pM1. Cualquiera de las categorías M (cM0, cM1 o pM1) se puede usar con la agrupación de etapas patológicas.

Tabla 7. Clasificación de las metástasis a distancia para cáncer de orofaringe mediado por VPH (16) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

Categoría M	Criterio M
<i>cM0</i>	No metástasis a distancia.
<i>cM1</i>	Metástasis a distancia.
<i>pM1</i>	Metástasis a distancia confirmada histopatológicamente.

4. Agrupación por estadios.

Estos grupos se refieren siempre a las reglas de clasificación clínicas y patológicas anteriormente mencionadas.

4.1 Clínico (cTNM).

La tabla 8 presenta el estadiaje según el cTMN para cáncer de orofaringe mediado por VPH (16) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

Tabla 8. Estadiaje según el cTNM para cáncer de orofaringe mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

Quando p16/VPH es:	T es:	N es:	M es:	El estadio es:
Positivo	T0, T1 o T2	N0 o N1	M0	I
Positivo	T0, T1 o T2	N2	M0	II
Positivo	T3	N0, N1 o N2	M0	II
Positivo	T0, T1, T2, T3 o T4	N3	M0	III
Positivo	T4	N0, N1, N2 o N3	M0	III
Positivo	Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

4.2 Patológico (pTNM).

La tabla 9 presenta el estadiaje según el pTMN para cáncer de orofaringe mediado por VPH (16) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

Tabla 9. Estadaje según el pTNM para cáncer de orofaringe mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

<i>Cuando p16/VPH es:</i>	T es:	N es:	M es:	El estadio es:
<i>Positivo</i>	T0, T1 o T2	N0 o N1	M0	I
<i>Positivo</i>	T0, T1 o T2	N2	M0	II
<i>Positivo</i>	T3 o T4	N0, N1	M0	II
<i>Positivo</i>	T3 o T4	N2	M0	III
<i>Positivo</i>	Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Para aquellos pacientes en los que son negativos para VPH p16 o no se ha analizado su mediación en este cáncer, se seguirán los criterios de clasificación que se exponen a continuación.

1. Definición del tumor primario (T).

La tabla 10 presenta la clasificación del tumor primario para cáncer de orofaringe no testado o no mediado por VPH (16) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

Tabla 10. Clasificación del tumor primario para cáncer de orofaringe no testado o no mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

Categoría T	Criterio T
Tx	El tumor primario no puede determinarse.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor ≤ de 2 cm en su mayor dimensión.
T2	Tumor > de 2 cm, pero < 4 cm en su mayor dimensión.
T3	Tumor > de 4 cm en su mayor dimensión o extensión a la cara lingual de la epiglotis.
T4	Enfermedad moderada mente avanzada o muy avanzada.
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade la laringe, los músculos extrínsecos de la lengua, el pterigoideo medial, el paladar duro o la mandíbula*.
T4b	Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade el músculo pterigoideo lateral, apófisis pterigoides, nasofaringe lateral, base del cráneo o encierra la arteria carótida.
*Nota: La extensión mucosa a la superficie lingual de la epiglotis de tumores primarios de la base de la lengua y vallécula no constituye una invasión de la laringe.	

Sufijo T	Definición
(m)	Selección si hay un tumor primario sincrónico en un único órgano.

2. Definición de ganglios linfáticos regionales (N):

2.1. Clínico (cN).

La tabla 11 presenta la clasificación clínica para los ganglios linfáticos regionales para cáncer de orofaringe no testado o no mediado por VPH (16) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

Tabla 11. Clasificación clínica de los ganglios linfáticos regionales para cáncer de orofaringe no testado o no mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

<i>Categoría N</i>	Criterio N
<i>Nx</i>	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
<i>N0</i>	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
<i>N1</i>	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm en su dimensión mayor y ENE (-)
<i>N2</i>	Metástasis en un solo ganglio ipsilateral $>$ de 3 cm, pero ≤ 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-); o metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ≤ 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-); o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ≤ 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-)
<i>N2a</i>	Metástasis en un solo ganglio ipsilateral $>$ de 3 cm, pero ≤ 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-)
<i>N2b</i>	Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ≤ 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-)
<i>N2c</i>	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno $>$ de 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-)
<i>N3</i>	Metástasis en un ganglio linfático $>$ de 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-); o metástasis en cualquier ganglio (s) y ENE (+) clínicamente

	manifiesto.
N3a	Metástasis en un ganglio linfático > de 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-)
N3b	Metástasis en cualquier ganglio (s) y ENE (+) clínicamente manifiesto.
<i>Nota: Se puede usar una designación de "U" o "L" para cualquier categoría N para indicar metástasis por encima del borde inferior del cricoide (U) o por debajo del borde inferior del cricoide (L). De manera similar, las extensiones extraganglionares (ENE) clínicas y patológicas deben registrarse como ENE (-) o ENE (+).</i>	

Sufijo N	Definición
(sn)	Seleccione si la metástasis regional de los ganglios linfáticos se identifica solo mediante biopsia de SLN.
(f)	Seleccione si la metástasis regional de los ganglios linfáticos se identifica solo por FNA o biopsia con aguja gruesa.
U	Metástasis por encima del borde inferior del cricoides.
L	Metástasis por debajo del borde inferior del cricoides.

2.2 Patológico (pN).

La tabla 12 presenta la clasificación patológica de los ganglios linfáticos regionales para cáncer de orofaringe no testado o no mediado por VPH (16) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

Tabla 12. Clasificación patológica de los ganglios linfáticos regionales para cáncer de orofaringe no testado o no mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

<i>Categoría N</i>	Criterio N
<i>Nx</i>	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
<i>N0</i>	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
<i>N1</i>	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm en su dimensión mayor y ENE (-).
<i>N2</i>	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm en su dimensión mayor y ENE (+); > 3 cm pero < 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-); o metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno > 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-); o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno > 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-).
<i>N2a</i>	Metástasis en un solo ganglio ipsilateral ≤ 3 cm en su dimensión mayor y ENE (+); o un solo nodo ipsilateral > 3 cm, pero < 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-).
<i>N2b</i>	Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno > 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-).
<i>N2c</i>	Metástasis en los ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ≤ 6 cm en su dimensión mayor y ENE (-).

N3	Metástasis en un ganglio linfático >6 cm en su dimensión mayor y ENE (-); o en un solo ganglio ipsilateral > 3 cm en su dimensión mayor y ENE (+); o múltiples ganglios ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, cualquiera con ENE (+); o un solo ganglio contralateral de cualquier tamaño y ENE (+).
N3a	Metástasis en un ganglio linfático >6 cm en su dimensión mayor y ENE (-).
N3b	Metástasis en un solo ganglio ipsilateral > 3 cm en su dimensión mayor y ENE (+); o múltiples ganglios ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, cualquiera con ENE (+);o un solo ganglio contralateral de cualquier tamaño y ENE (+).

Nota: Se puede usar una designación de "U" o "L" para cualquier categoría N para indicar metástasis por encima del borde inferior del cricoide (U) o por debajo del borde inferior del cricoide (L). De manera similar, los ENE clínicos y patológicos deben registrarse como ENE (-) o ENE (+).

Sufijo N	Definición
(sn)	Seleccione si la metástasis regional de los ganglios linfáticos se identifica solo mediante biopsia de SLN.
(f)	Seleccione si la metástasis regional de los ganglios linfáticos se identifica solo por FNA o biopsia con aguja gruesa.
U	Metástasis por encima del borde inferior del cricoides.
L	Metástasis por debajo del borde inferior del cricoides.

2. Definición de metástasis a distancia (M).

La tabla 13 presenta la clasificación de las metástasis a distancia para cáncer de orofaringe no testado o no mediado por VPH (16) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

Tabla 13. Clasificación de las metástasis a distancia para cáncer de orofaringe no testado o no mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

Categoría M	Criterio M
<i>cM0</i>	No metástasis a distancia.
<i>cM1</i>	Metástasis a distancia.
<i>pM1</i>	Metástasis a distancia confirmada histopatológicamente.

4. Agrupación por estadios.

La tabla 14 presenta el estadiaje según cTNM y pTNM para cáncer de orofaringe no testado o no mediado por VPH (16) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49). Siempre referido a las características clínicas y patológicas anteriormente expuestas.

Tabla 14. Estadíaje según cTNM y pTNM para cáncer de orofaringe no testado o no mediado por (VPH (16)) según los criterios de la 8ª edición de la AJCC (49).

<i>Quando el HPV p16 es:</i>	T es:	N es:	M es	El estadio es:
<i>Negativo, no evaluado</i>	Tis	N0	M0	0
<i>Negativo, no evaluado</i>	T1	N0	M0	I
<i>Negativo, no evaluado</i>	T2	N0	M0	II
<i>Negativo, no evaluado</i>	T3	N0	M0	III
<i>Negativo, no evaluado</i>	T1, T2, T3	N1	M0	III
<i>Negativo, no evaluado</i>	T4a	N0, N1	M0	IVA
<i>Negativo, no evaluado</i>	T1, T2, T3, T4a	N2	M0	IVA
<i>Negativo, no evaluado</i>	Cualquier T	N3	M0	IVB
<i>Negativo, no evaluado</i>	T4b	Cualquier N	M0	IVB
<i>Negativo, no evaluado</i>	Cualquier T	Cualquier N	M1	IVC

2. Anatomía aplicada

2. Anatomía aplicada

La orofaringe es la porción bucal de la faringe y está comprendida entre un plano horizontal que pasa por el velo del paladar y otro que lo hace por el hioides (5). Queda separada de la cavidad oral por el denominado istmo de las fauces, formado por los pilares anteriores y el istmo faringonasal delimitado por los pilares posteriores. Entre estos pilares se encuentran los compartimentos amigdalinos (50).

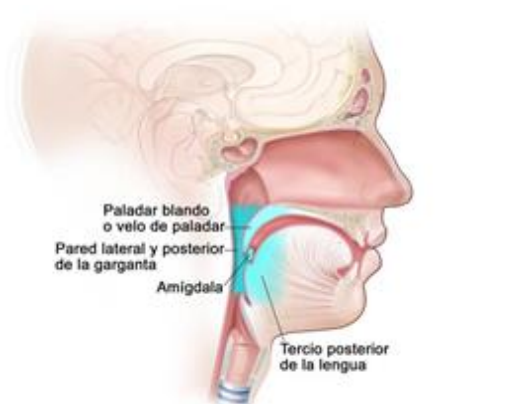


Figura 10. Componentes de la orofaringe. (Instituto Nacional del Cancer)

La porción alta de esta región está formada por el velo del paladar. La pared posterior de la orofaringe está situada a nivel del cuerpo del axis y tercera vértebra cervical. La región anteroinferior está formada por la lengua, desde la V lingual hasta la base de la lengua en la vallécula (50) (Figura 10).

2.1 Anatomía aplicada de la región amigdalina.

La región amigdalina (del griego *amygdale*: almendra) es también denominada región tonsilar. Es una región par y simétrica formada por

dos compartimentos en los que se encuentran dos acúmulos de tejido linfático denominados amígdalas palatinas. Limita anteriormente con la región bucal y posteriormente con la región faríngea (50).

Esta región no es visible exteriormente, ya que sobre la misma se encuentran diversas estructuras. Por ello, se necesita una amplia apertura bucal y depresión lingual para poderla explorarla. Su posición no varía en función de la edad o sexo, pero sí lo hace el tamaño del tejido linfoide. Éste sufre una involución fisiológica siendo de mayor tamaño durante la infancia y disminuyendo a partir de los diez años (51,52). Forma parte del anillo de Waldeyer, el cual se encarga de defender a la mucosa del sistema respiratorio y digestivo de la agresión de microorganismos patógenos (52,53).

2.1.1 Anatomía de las fosas amigdalinas.

Las fosas amigdalinas presentan una forma triangular en la que se diferencia una pared anterior, una pared posterior, una pared externa, un vértice y una base. Estas fosas están tapizadas por mucosa bucofaríngea.

La pared anterior la forma el pilar anterior del velo del paladar. Este pilar se desprende y se sitúa por detrás de la extremidad anterior de la V lingual. En ocasiones el recubrimiento mucoso del pilar anterior se prolonga formando un repliegue triangular denominado *plica triangularis*. El pilar anterior contiene el músculo glosostafilino.

La pared posterior está constituida por el pilar posterior del velo del paladar, el cual se desprende de la base de la úvula y termina a los lados de la faringe. Esta pared contiene el músculo faringostafilino.

La pared externa representa el fondo de la cavidad, y está formada por tres planos que constituyen la pared lateral de la faringe. El primer plano es el músculo amigdalogloso, el segundo está situado en la parte media y es la aponeurosis faríngea, y el tercero se encuentra situado exteriormente y es el constrictor superior de la faringe (54).

El vértice de la fosa amigdalina está representado por el ángulo formado entre los dos pilares del velo del paladar y la base se continúa con el canal glosofaríngeo y la pared lateral de la faringe (50).

2.1.2 Anatomía de la amígdala.

La amígdala tiene una forma de almendra, alargada y aplanada. En su superficie se observan numerosos orificios que desembocan en cavidades que reciben el nombre de criptas amigdalinas. Su coloración es rosada pudiendo variar en presencia de patología. Presenta variaciones de tamaño interindividuales pudiendo encontrarse desde una amígdala rudimentaria hasta una hipertrofia amigdalina con un promedio de 2 cm de altura, 15 mm de anchura y 1 cm de grosor (50).

La amígdala tiene dos caras, la interna o medial y la externa. La cara interna está cubierta por la mucosa faríngea, en ella se encuentran los orificios de las criptas amigdalinas y es la parte que se puede observar al realizar una exploración.

La cara externa o hilio la encontramos sobre la faringe, la cual está tapizada por el constrictor superior. En sus tercios anteriores presenta relación con el tejido adiposo presente entre el pterigoideo externo y la pared faríngea, en el cual se hallan la extremidad posterior de la glándula submaxilar y el nervio lingual. En su tercio posterior corresponde, en primer lugar, al músculo estilogloso, cuya cara externa la cruzan los vasos palatinos ascendentes. En segundo lugar, y

en un plano más alejado, corresponde al músculo estilohiideo, a la carótida externa, al nervio glossofaríngeo y a la arteria facial.

Las amígdalas presentan dos bordes, el anterior y el posterior, y dos polos, el superior y el inferior. Los bordes se encuentran en contacto con los pilares correspondientes del velo del paladar.

El polo superior no llega hasta el vértice de la cavidad amigdalina, ya que se encuentra separado por la fosita supra amigdalina (50). El polo inferior es la parte que más cerca está de la lengua, y solo los separa un espacio de unos 2 cm. Este polo está constituido por glándulas foliculares que forman la amígdala lingual (54).

2.1.3 Musculatura de la región amigdalina.

La región amigdalina está constituida por los siguientes músculos (Figura 11):

a) Músculo glosostafilino o palatogloso:

Constituye el pilar anterior del velo del paladar. Se origina en la aponeurosis del paladar y desciende hasta insertarse en el borde de la lengua. Sus funciones son elevar la porción posterior de la lengua, deprimir el paladar blando, y actúa como constrictor del istmo de las fauces (50).

b) Músculo faringoestafilino:

Constituye el pilar posterior del velo del paladar. Está formado por tres fascículos que nacen en la cara posterior del velo del paladar, de la aponeurosis palatina y de la extremidad inferior del rodete cartilaginoso de la trompa. Los fascículos internos se entrecruzan en la línea media con sus homólogos. Los fascículos medios se insertan en

la aponeurosis de la faringe y los externos en el borde posterior del cartílago tiroideos. Su función es estrechar el istmo de las fauces, dilatar la trompa auditiva, descender el velo del paladar, elevar la faringe y la laringe, y estrechar el istmo faringonasal (50).

c) Músculo amigdalogloso:

Músculo aplanado y delgado que se origina en la aponeurosis faríngea a nivel de la amígdala y se inserta en los bordes de la base de la lengua. Su función es elevar la lengua (50).

d) Aponeurosis faríngea:

Es el elemento principal de la capa fibrosa de la faringe. Se encarga de darle la forma a la faringe. Su porción superior se inserta en la apófisis basilar del occipital y en el vértice del peñasco, y sus bordes en la apófisis pterigoides.

e) Músculo constrictor superior de la faringe:

Este músculo se origina en el gancho de la apófisis pterigoides, del rafe pterigomandibular, de la mandíbula cerca del extremo posterior de la línea milohioidea y de la región lateral de la lengua. Se inserta en el tubérculo faríngeo en la porción basilar del hueso occipital (52).

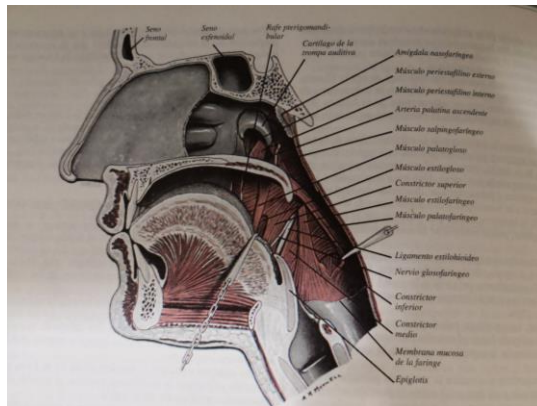


Figura 11. Corte sagital medio de la cabeza donde se observan las inserciones musculares de la faringe (50).

2.1.4 Inervación de la región amigdalina.

La región amigdalina está inervada por los 3 nervios descritos a continuación:

a) Nervio neumogástrico o vago:

Este nervio forma parte del plexo faríngeo. Emerge del bulbo raquídeo y abandona el cráneo por el compartimento yugular del foramen yugular. Este nervio es el encargado de inervar la aponeurosis faríngea.

b) Nervio glossofaríngeo:

Este nervio forma parte del plexo faríngeo. Emerge del bulbo raquídeo y abandona el cráneo por el compartimento petroso del foramen yugular. Este nervio es el encargado de inervar los músculos glosioestafilino, faringoestafilino y la amígdala.

c) Nervio lingual:

Este nervio es una rama del nervio mandibular, que a su vez forma parte del trigémino. Comienza su recorrido por detrás del músculo pterigoideo lateral, medial y frente al nervio alveolar inferior. Este nervio es el encargado de inervar, entre otros, al músculo constrictor superior de la faringe y a la amígdala.

2.1.5 Vascularización de la región amigdalina.

La vascularización de esta región la proporcionan los siguientes vasos:

a) Arterias:

-Arteria tonsilar superior: Rama de la arteria faríngea ascendente o maxilar interna. Forma el pedículo superior.

-Arteria polar superior: Rama de la arteria palatina ascendente. Forma el pedículo superior.

-Arteria tonsilar inferior: Rama de la arteria palatina ascendente. Forma el pedículo inferior.

-Arteria polar inferior: Rama de la arteria palatina ascendente. Forma el pedículo inferior.

b) Venas:

-Yugular externa e interna: Encargadas del retorno venoso de los pedículos anterosuperior e inferior.

c) Sistema linfático:

-Ganglios submaxilares:

Es el ganglio principal donde desembocan los vasos linfáticos presentes en la región amigdalina.

2. 2 Anatomía aplicada a la región de la lengua.

La lengua, (del latín lingua: lengüeta), es un órgano situado en la cavidad oral y en parte de la faringe. Es móvil, impar, medio, simétrico y de color rosado. Sus funciones son gustativas, de masticación, de deglución y de articulación del lenguaje.

Sus límites son, superiormente la región palatina, inferiormente la suprahioidea y sublingual, y posteriormente la faringe.

Su tamaño y posición no varían. Podemos diferenciar dos partes, una visible en la cavidad bucal llamada parte móvil que, a su vez, se divide en porción bucal y base de la lengua, y otra que está oculta en el espesor del suelo de la boca, denominada raíz o parte fija. Esta última es la porción que se une a la apófisis geni y al hueso hioides con el fin de dar estabilidad. Ambas partes, oral y faríngea, presentan características diferentes tanto en inervación como en su mucosa y origen embrionario. En este apartado, y debido al tema sobre el que versa este trabajo, nos centraremos en la descripción anatómica de la porción fija (52).

2.2.1 Anatomía de la porción faríngea o base de la lengua.

La porción faríngea o base de la lengua está limitada anteriormente por la V lingual, y posteriormente por las fositas glosopigóticas. Se dispone en forma vertical hacia la faringe. Está formada por:

a) Cara posterior o faríngea:

Limita anteriormente con el dorso de la lengua, superiormente con la úvula, inferiormente con la epiglotis y posteriormente con la faringe. Presenta una forma cuadrada con superficie irregular. Se observan eminencias hemisféricas separadas por surcos circulares excavados en su vértice por un orificio que conduce a la cavidad central. Estos folículos que recuerdan a los de la amígdala palatina, se denominan amígdala lingual. Su número y volumen varía según la edad, siendo mayor en el niño en el cual ocupan toda la base de la lengua, y a partir de los catorce años se atrofian las amígdalas centrales y forman así dos mitades simétricas. En edad adulta se observan todavía mayor regresión estando presente solo algunos folículos.

b) Extremo superior:

Es el que se encuentra a continuación de la V lingual.

c) Extremo inferior:

Parte que se encuentra en íntima relación con la epiglotis. Se une a ella gracias a la presencia de tres repliegues denominados glosopiglóticos.

d) Bordes laterales:

Se relacionan con la parte inferior de la fosa amigdalina y con la amígdala palatina.

2.2.2 Esqueleto osteofibroso de la lengua.

El esqueleto osteofibroso de la lengua está constituido por los siguientes elementos anatómicos:

2.2.2.1 Hueso hioides:

Hueso impar y simétrico situado transversalmente en la zona anterosuperior del cuello a la altura de la tercera y cuarta vértebra cervical. Su límite superior es la lengua y la mandíbula, e inferior la laringe. Tiene forma de U y anatómicamente se conforma por un cuerpo, dos astas mayores o tiroideas y dos astas menores o estiloideas.

En el cuerpo del hioides se diferencian:

- a) Cara anterior: zona de inserción de la membrana hioglosa y de los músculos geniogloso, hiogloso y geniohioideo.
- b) Cara posterior: Inserción de membrana y músculo tiroideos.
- c) Bordes: El borde superior está orientado hacia la base de la lengua y el inferior conecta con el músculo esternohioideo.

Las astas mayores están formadas por:

- a) Cara superior: Se insertan el músculo hiogloso, el estilohioideo y el digástrico.
- b) Cara inferior: Se inserta el músculo tirohioideo.

Las astas menores se encuentran en la unión del cuerpo con las astas mayores y constituyen la zona de unión entre el ligamento estilohioideo y el hueso hioides.

2.2.2.2 Membrana hioglosa:

Lámina fibrosa dispuesta en sentido frontal. Se inserta en la cara anterior del cuerpo del hioides y en el músculo geniogloso.

2.2.2.3 Septum medio:

Lámina fibrosa dispuesta en sentido sagital entre los músculos genioglosos.

2.2.3 Músculos de la lengua.

Los músculos que forman la musculatura lingual se dividen en extrínsecos e intrínsecos (52,55,56):

2.2.3.1 Músculos extrínsecos:

Son quince músculos todos pares menos el lingual superior.

A) Músculos que proceden de huesos próximos:

- a) Genioglosos: Músculo par que constituye el músculo con mayor tamaño de la lengua. Presenta forma de abanico o triángulo ancho con gran número de fibras que siguen diversas direcciones. Las fibras posteriores se dirigen hasta el hioides donde se insertan, y su función es dirigir el hioides y la lengua hacia arriba y delante. Las fibras anteriores se dirigen hacia la punta de la lengua y su función es mover dicha porción hacia detrás. Las fibras medias, las más numerosas, se dirigen hacia el dorso de la lengua y su función es dirigir la lengua hacia delante.
- b) Hioglosos: Músculo par de forma cuadrada aplanada, que se inserta en el cuerpo y en el asta mayor del hioides y en la cara lateral e inferior de la lengua. Su función es deprimir y retraer la lengua

- c) Estiloglosos: Músculo par de forma alargada que se inserta en la apófisis estiloides y en las partes laterales de la lengua. Se encarga de dirigir la lengua hacia arriba y atrás.

B) Músculos que proceden de órganos próximos:

- a) Palatoglosos o Glosostafilino: Forma el pilar anterior del velo del paladar. Se inserta por arriba en la cara inferior del velo del paladar y su función, cuando se contrae, es dirigir la lengua arriba y atrás.
- b) Faringoglosos: Es un músculo par formado por un fascículo de fibras musculares que el constrictor superior de la faringe dirige hacia los lados de la lengua. Su función es mover la lengua hacia atrás y arriba.
- c) Amigdaloglosos: Músculo par, pequeño y aplanado, que se extiende desde la región amigdalina hasta la lengua. Ambos músculos forman un anillo que al contraer dirige la lengua hacia el velo del paladar.

C) Músculos que proceden a la vez de huesos y órganos próximos:

- a) Linguales inferiores: Músculo par situado en la cara inferior de la lengua por debajo del estiloso, entre el geniogloso y el hiogloso. Su función es deprimir y retraer la lengua.
- b) Lingual superior: Músculo impar y medio, constituido por fibras longitudinales y paralelas, y está situado debajo de la mucosa de la lengua desde la base hasta la punta. Se divide en tres porciones, una media que se inserta en el repliegue glosopiglótico medio y dos laterales insertados en las astas

menores del hueso hioides. Su función es elevar y retraer la punta de la lengua.

2.2.3.2 Músculos intrínsecos:

- a) Músculos transversos: Conjunto de fascículos musculares que se dirigen transversalmente desde la línea media hasta los bordes de la lengua. Se inserta dentro de las dos caras del septum lingual y termina en la mucosa de los bordes de la lengua. En su contracción aproxima dichos bordes y por tanto acorta el diámetro de la misma.
- b) Músculo longitudinal superior: Se sitúa debajo de la mucosa dorsal, y presenta fibras oblicuas y longitudinales. Este músculo se extiende desde el tejido fibroso cerca de la epiglotis y el tabique lingual medio.
- c) Músculo longitudinal inferior: Se encuentra entre el geniogloso y el hiogloso.
- d) Músculo vertical: Se extiende desde la cara dorsal a la ventral de la lengua en parte anterior.

2.2.4 Inervación de la lengua.

La lengua presenta dos tipos de inervaciones, la motora y la sensitiva (52).

2.2.4.1 Inervación motora:

- a) Nervio vago: Es el plexo glosofaríngeo encargado de inervar la base de la lengua.

- b) Nervio hipogloso mayor: Es el nervio motor por excelencia, inerva toda la musculatura encargada de la movilidad lingual.

2.2.4.2 Inervación sensitiva:

La podemos dividir en:

- a) Sensibilidad general:

-Nervio lingual: Encargado de la sensibilidad de los dos tercios anteriores.

-Cuerda del tímpano: Es la rama del nervio facial que da el sentido del gusto a la región presurcal.

-Rama lingual del nervio glossofaríngeo: Encargada de la sensibilidad general de los tercios posteriores.

-Nervio laríngeo superior (vago): Encargado de la sensibilidad general de los tercios posteriores.

- b) Sensibilidad específica:

-Cuerda del tímpano: Es la rama del nervio facial que acompaña al nervio lingual y es la encargada de percibir el gusto en los dos tercios anteriores de la lengua.

-Rama lingual del nervio facial: Encargada de percibir los estímulos gustativos del tercio posterior de la lengua.

- Rama lingual del nervio glossofaríngeo: Responsable también de parte de la inervación sensitiva específica debido a su localización en la porción mucosa lingual por detrás de la V lingual y entre las papilas caliciformes.

-Rama laríngea interna del nervio vago: Proporciona parte de la sensibilidad específica del tercio posterior de la lengua.

2.2.5 Vascularización de la lengua.

La vascularización lingual viene dada por los siguientes vasos (52):

- a) Arteria lingual: Rama de la carótida externa responsable del aporte sanguíneo de la lengua mediante sus diferentes ramificaciones:
 - Ramas dorsales: Responsable de la irrigación de la base de la lengua.
 - Ramas profundas: Es el nombre que recibe la arteria lingual cuando se encuentra en el interior de la lengua muy próxima a la mucosa de revestimiento.
 - Arteria sublingual: Se desprende de la arteria lingual. Está situada medialmente en el suelo de la boca, paralela al conducto de Whartton y se encarga de la irrigación de la glándula sublingual, el músculo milohioideo y la mucosa del suelo de la boca.
 - Arteria ranina: Irriga la porción móvil de la lengua.
- b) Vena lingual: Acompaña en su recorrido a la arteria lingual y a todas sus ramificaciones. Es responsable del retorno venoso, y drena en la vena yugular interna. En su recorrido podemos diferenciar:
 - Rama dorsal.
 - Rama profunda.

- Venas raninas: situadas a ambos lados del frenillo lingual.
- c) Sistema linfático: El drenaje linfático presenta como peculiaridad respecto a la circulación sanguínea, su capacidad para drenar bilateralmente. Este drenaje se efectúa a través de los siguientes nódulos:
- Ganglio submentoniano.
 - Ganglio submandibular: En él drenan los vasos linfáticos de la porción anterior de la lengua forma ipsolateral.
 - Ganglio cervical profundo: En él drenan los vasos linfáticos de la porción posterior de forma directa y bilateral, y de la central unilateralmente.

3. Objetivo

En la actualidad no existe un consenso en relación a los factores que determinan la supervivencia de los pacientes que padecen cáncer de orofaringe. Por todo esto, el objetivo principal de esta tesis es:

Caracterizar la población de pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018 y estudiar la influencia de diferentes factores en su supervivencia a la enfermedad.

Este objetivo principal se ha estructurado en tres objetivos parciales que se exponen a continuación:

1. Análisis descriptivo de la muestra poblacional objeto de estudio, y que corresponde a 93 pacientes.
2. Análisis de los pacientes con y sin recidiva en relación con la supervivencia a la enfermedad, el TNM y el tipo de tratamiento recibido.
3. Obtención de un modelo lineal generalizado (regresión logit) que nos permita determinar qué factor es el más importante en la supervivencia de estos pacientes.

4. Material y métodos

4. Material y Métodos.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Valencia con el número de procedimiento H1538328124480 (Anexo 1).

Así mismo, se obtuvo la autorización del correspondiente hospital universitario para utilizar las instalaciones y la información de las historias clínicas de los pacientes. La información se trató de acuerdo a las normas de confidencialidad establecidas en la Ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal.

Los datos se recogieron mediante el cumplimiento de la normativa emanada de la orden SSI/81/2017 de 19 de enero, por la que se publica el Acuerdo de la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud, relativa al uso de información clínica por parte del personal en formación.

4.1 Material.

4.1.1 Diseño del estudio.

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo longitudinal de los factores etiológicos asociados, de los tratamientos recibidos, de la aparición de recidivas y de la supervivencia de pacientes diagnosticados de cáncer de orofaringe entre los años 2000 y 2018 por el Departamento 10 de Salud del Hospital Universitario General de Valencia. Este estudio se realizó a través de la evaluación de las historias clínicas.

4.1.2 Población de estudio.

A través del sistema de información poblacional (SIP) se listaron en 2018 los adultos de la Comunidad Valenciana que habían sido diagnosticados y tratados de cáncer de orofaringe en el periodo anteriormente indicado en el Hospital General Universitario de Valencia, obteniéndose un total de 230 pacientes.

Se accedió a las historias clínicas de los pacientes a través del programa INTRANET, utilizando su número SIP.

Los criterios de inclusión fueron:

- Adultos de la Comunidad Valenciana que acuden a la consulta de otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Valencia y que fueron diagnosticados de carcinoma epidermoide de orofaringe entre el periodo 2000 y 2018.
- Disponer de datos del seguimiento en la historia clínica desde el diagnóstico hasta la fecha de muerte o de revisión de las historias clínicas en caso de no haber fallecido.

Los criterios de exclusión fueron:

- Haberse perdido el seguimiento por alguna razón.
- No disponer de los datos diagnósticos (descripción de la exploración médica, anatomía patológica, y estudio de imagen).
- Tumor primario no localizado en la orofaringe.

Tras la revisión de las 230 historias clínicas, y teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión antes indicados, se seleccionaron un total de 93 historias clínicas con las que se procedió a realizar el estudio objeto de este trabajo.

4.2 Métodos.

Los pacientes fueron atendidos en las clínicas de consultas externas de los servicios de otorrinolaringología y estomatología del Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018. Tras la realización de la anamnesis, se procedió a una exploración clínica mediante faringoscopia directa y fibroscopia. Así mismo se realizó una exploración cervical mediante palpación, una exploración radiológica mediante tomografía computarizada (TC) cervical y una biopsia de confirmación.

Se diseñó una hoja de cálculo para la recogida de la información, en la que se introdujeron, debidamente codificadas, las variables de interés en el estudio. A cada paciente se le asignó un código sin relación con el número SIP ni con ningún otro dato identificativo.

Los datos que se recogieron fueron los indicados en la tabla 15.

Tabla 15. Descripción de las variables del estudio con pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Tipo	Nombre	Escala	Valores
<i>Cualitativa</i>	Género	Nominal	Hombre
			Mujer
	Tabaco		Fumador
			No fumador
	Alcohol		Consumidor
			No consumidor
	Estudio VPH		Analizado
			No analizado
	VPH		Positivo
			Negativo
	Disección cuello		Sí
			No
	Afectación márgenes quirúrgicos		Limpios
	Afectados		
Supervivencia	Vivo		
	Exitus		
Método diagnóstico TNM	cTNM		

			pTNM
Fecha diagnóstica		Politómica	Día/mes/año
Fecha recidiva			
Fecha exítus			
Diferenciación tumoral			
Tratamiento	Nominal	Politómica	Quimioterapia de inducción
			Quimioterapia
			Radioterapia
			Quirúrgico
Localización primaria			Tercio posterior lengua
			Amígdala
			Velo paladar
Estadio tumoral			Paredes laterales y posteriores faringe
	0		
	I		
	II		
			III

				IVa	
				IVb	
				IVc	
	Tipo TNM				T: Tx, Tis, T1, T2, T3, T4, T4a, T4b
					N: Nx, N0, N1, N2, N2a, N2b, N2c, N3, N3a, N3b
					M: M0, M1
	Número de ganglios reseca- dos	Ordinal		≤ 20	
				>20	
	Número de ganglios positivos			0	
≤6					
>6					
Cuantitativa	Edad	Escalar discreta		Años	
	Tiempo de supervivencia				
	Tiempo desde diagnóstico a recidiva				

Se recodificó la variable recidiva, considerándose como tal cuando desde el tiempo de diagnóstico del tumor primario hasta la aparición de la recidiva había transcurrido un periodo igual o superior a 1 año.

Se recodificó la variable N, agrupándolas según la división inicial sin tener en cuenta las subdivisiones de forma que:

- N0 será considerada N0.
- N1 será considerada N1.
- N2, N2a, N2b, N2c serán consideradas N2.
- N3, N3a, N3b N3c serán consideradas N3.

Se recodificaron los tratamientos agrupándolos en función del tipo de tratamiento recibido por cada paciente obteniéndose los siguientes grupos:

- Quimioterapia.
- Radioterapia.
- Cirugía.
- Quimioterapia +radioterapia.
- Quimioterapia de inducción+ quimioterapia + radioterapia.
- Cirugía + radioterapia.
- Cirugía + quimioterapia.
- Cirugía+ radioterapia + quimioterapia.

4.3 Estudio estadístico.

4.3.1. Software empleado.

Se empleó el paquete estadístico SPSS 24.0 para Windows para el análisis estadístico.

4.3.2. Pruebas estadísticas.

- Se realizó un análisis descriptivo univariado:

- Cuantitativas:

- Tendencia central: Media, mediana, moda.
- Análisis de la dispersión: desviación típica, varianza, recorrido intercuartílico y rango.
- Forma: simetría y curtosis.

- Cualitativas:

- Análisis de frecuencias: porcentajes.
- Análisis de supervivencia: Curva de Kaplan-Meier. Se incluye el estudio de la supervivencia en el contexto de este estudio longitudinal, donde se ha definido una ventana temporal de estudio (poner inicio y fecha final hasta la que ya no se recogieron datos) y en el cual ha habido un seguimiento. Podemos encontrar pacientes en los que se han observado el suceso de estudio durante el período de seguimiento. También se pueden encontrar pacientes de los cuales se pierde su información o mueren, y también pacientes en los que no ha ocurrido el suceso de estudio durante el período de estudio. A estos pacientes se les llama Censurados. Por otro lado, no todos los pacientes se incorporan en el mismo momento en el estudio, por lo que el tiempo de seguimiento no es igual en todos los pacientes y tendrán una probabilidad menor de ocurrencia del suceso de estudio. El análisis de Kaplan-Maier es una prueba no paramétrica que pretende explicar la

probabilidad del suceso recidiva tomando la información aportada por los pacientes censurados con un planteamiento específico para este tipo de pacientes. Permite, por tanto, pronosticar la probabilidad del suceso o no suceso de estudio desde la fecha de estudio. Aunque la supervivencia en un tiempo dado depende de la supervivencia en todos los períodos previos, la posibilidad de la misma en un período de tiempo es independiente de la probabilidad de supervivencia en los demás períodos. Se incorpora la idea del tiempo al que ocurren los eventos.

- Análisis de componentes principales categóricos (CATPCA). Este análisis pertenece al grupo de técnicas de reducción de dimensiones, cuyo objetivo es conglomerar o agrupar variables. El CATPCA permite una flexibilidad en la introducción de las X_j estudiadas en cuanto su escala de medida y se puede estudiar la agrupación de X_j variables recogidas nominal, ordinal o escalarmente. Su procedimiento consiste en la extracción de n dimensiones (2 o 3) y se representan las categorías en el espacio n dimensional. La posición en el espacio de n dimensiones de las categorías permite identificar la distancia entre ellas de forma numérica. Cuanto más próximas se encuentren mayor relación existirá. Por tanto, se ha transformado la frecuencia, y el número de casos que pertenecen a las k categorías de las X_j variables en puntuaciones escalares en el espacio de n dimensiones. De este modo, se ha transformado y expresado la relación entre variables cualitativas escalarmente. Se evalúa la bondad de la reducción del número de dimensiones o la fuerza de la

relación entre las variables estudiadas, mediante la correlación de cada variable con las 2 dimensiones elegidas, extrayéndose también el total de Varianza recogida por las 2 dimensiones del total de variables estudiadas.

- Modelo lineal generalizado: Regresión logística binaria (MRLB). Se lleva a cabo el Modelo de Regresión Logística Binaria (MRLB) con la finalidad de obtener un modelo predictivo que permita explicar cuál es la probabilidad de que un paciente tenga una recidiva en el cáncer de orofaringe.

La variable dependiente toma dos valores: éxito, presencia del suceso de estudio, y fracaso, ausencia del suceso de estudio. El objetivo que se persigue es interpretar la razón entre éxitos y fracasos a partir de un modelo lineal, que informe del cambio que se produce en la probabilidad de éxito cuando varían las variables explicativas del modelo.

Dado que su naturaleza es dicotómica, no pueden presentar Normalidad los residuos y, por otro lado, al estar expresados los valores exponencialmente impedirá la Homogeneidad de varianzas. Por ello, es preciso recurrir a una transformación, un 'link' que conecte el Odds Ratio con la función lineal, recurriéndose en el procedimiento seguido, link= logit.

$$\log(p/(1-p)) = \beta_0 + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_j * X_j$$

p=probabilidad de supervivencia

$$p = 1 / (1 + e^{(-z)})$$

donde:

$$Z = \beta_0 + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_j * X_j$$

Que permitirá el cumplimiento de los supuestos de Normalidad de los residuos y la Homocedasticidad.

Mediante la Estimación Máximo Verosímil (EMV) se estima el parámetro que maximice la probabilidad de que ocurra lo que se ha observado: número de pacientes con presencia del suceso de estudio. Por tanto, los valores de los coeficientes β_j son aquellos que mejor explican la probabilidad de que un paciente recurra en la enfermedad.

La verosimilitud es analizar cuán probables son los resultados del modelo: Compara el número de individuos observado en la segunda población con el número esperado si el modelo fuera válido. El número esperado será igual al total de individuos en la muestra multiplicado por la probabilidad estimada para la segunda población.

$-2 \times$ logaritmo de la verosimilitud \sim Chi cuadrado $n-2$ gl

Cada coeficiente regresor β_j informa del cambio que produce la variable j en la probabilidad de clasificar a un sujeto en uno de los 2 grupos, y mediante $\exp(\beta)$ se puede interpretar el Odds Ratio, es decir, cuántas veces es más probable que un sujeto sea clasificado en el segundo grupo en lugar de que sea clasificado en el primero.

Se ha utilizado el método de Pasos hacia delante de Wald, mediante el que se construye el modelo de regresión por pasos. Se incluye una VI en cada paso, pero también puede ser eliminada en otros pasos, dado que se busca la mejor

combinación de variables. Se utilizan 2 estadísticos: Wald y Puntuación de Rao.

El estadístico de Wald se emplea para las variables incluidas en el modelo. Se contrasta:

$H_0: \beta_j=0$. No se pierde información cuando la variable se extrae de modelo.

$H_1: \beta_j \neq 0$. No se pierde información cuando la variable se extrae de modelo.

Si el coeficiente $\beta_j \neq 0$ significa que explica la probabilidad de que un paciente recidive. También se puede explicar, que si no se rechaza H_0 , la información que se pierde al eliminar una variable introducida en un paso es pequeña.

El estadístico Puntuación de Rao se emplea para las variables no incluidas en el modelo. Se contrasta:

$H_0: \beta_j=0$. No aumenta la explicación de la probabilidad.

$H_1: \beta_j \neq 0$. No aumenta la explicación de la probabilidad.

Su interpretación es que dentro de las variables no incluidas en el modelo se introducirá aquella que más aumente la explicación de la probabilidad de la VD, aquella con un menor nivel de significación α .

La primera variable introducida en el modelo es la que mejor explica la probabilidad de que una explotación diversifique. En el segundo paso se incluirá la variable que más aumente la explicación de la probabilidad de la VD, y sucesivamente. El

proceso concluirá cuando ninguna variable no incluida mejore estadísticamente la explicación de la probabilidad de que una explotación diversifique y ninguna VI incluida se excluye del modelo porque su pérdida no implica un descenso significativo de la explicación de la probabilidad de la VD. Para medir la Bondad del ajuste se emplea la prueba de Hosmer-Lemeshow. El Test consiste en categorizar los datos: Evalúa la distancia entre un observado y un esperado dentro de cada grupo de categorías formadas a partir de los valores de las variables explicativas del modelo. El observado son los dos resultados posibles de la variable dependiente dicotómica y el esperado es el valor esperado teórico calculado mediante el modelo construido. Otro sencillo método para evaluar la consistencia interna de la prueba es estudiar el porcentaje de casos correctamente clasificados. De este modo se obtiene una medición de la Sensibilidad: número de casos que se pronosticaron como recurrencia y efectivamente recurrieron en la enfermedad; y la Especificidad: número de casos que se pronosticaron como sanos, no recurrencia, y efectivamente no recurrieron en la enfermedad.

5. Resultados

5.1 Análisis descriptivo de la muestra

En este apartado se va a realizar una descripción de la población estudiada (93 pacientes) atendiendo a los siguientes parámetros: a) sexo y edad; b) localización y diferenciación del tumor; c) TMN; d) hábitos tóxicos; e) tratamientos recibidos; f) presentación de recidiva; y g) supervivencia.

a) Género y edad

La población estudiada está compuesta mayoritariamente por hombres con un 89,2% de los casos objeto de estudio, mientras que las mujeres son tan solo el 10,8% de los mismos. La media de edad de esta población es de $58,5 \pm 10,2$ años y un rango de 34 años a 85 años. Los hombres tienen una media de edad de $58,7 \pm 1,1$ años con un máximo de 85 años y un mínimo de 34 años. Las mujeres tienen una media de edad de $58,4 \pm 3,5$ años con un máximo de 75 años y un mínimo de 38 años (Figura 12).

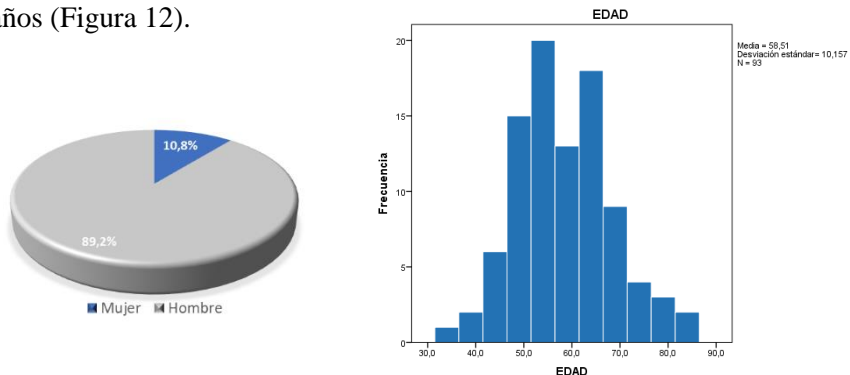


Figura 12. Gráficos de frecuencias de género y edad de la muestra estudiada correspondiente a pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

En los siguientes parámetros objeto de este estudio no se ha hecho diferenciación atendiendo al sexo de los pacientes, sino que se ha tratado a la población de forma global.

b) Localización y diferenciación del tumor

El tumor primario fue encontrado con mayor frecuencia en las amígdalas y en el tercio posterior de la lengua (48,4% y 28%, respectivamente) seguido por los pilares posteriores de la orofaringe y el velo del paladar (16,1% y 7,5%, respectivamente) (Figura 13).

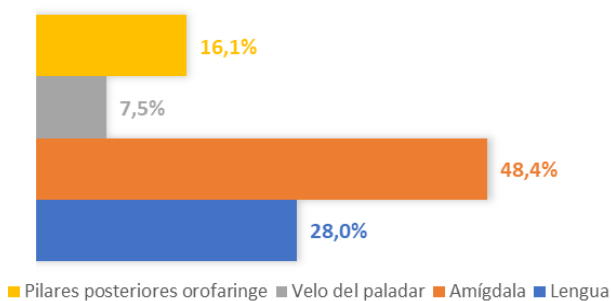


Figura 13. Descripción de la localización primaria tumoral en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

En función del grado de diferenciación de los tumores, un elevado porcentaje, que corresponde al 61,3% de los casos, estaban diferenciados, mientras que el 29% no lo estaban (Tabla 16).

Tabla 16. Distribución de la muestra en función del grado de diferenciación histológico en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	Leve	9	9,7	9,7	9,7
	Diferenciado	57	61,3	61,3	71,0
	Indiferenciado	27	29,0	29,0	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

En relación al VPH, al 86,0% de la muestra (80 pacientes) no se le realizó el estudio del VPH (Figura 14). La distribución de los 13 pacientes a los que se les hizo la prueba del VPH fue 5 pacientes con el virus del papiloma humano o VPH+ (5,4%) y 8 pacientes sin el virus del papiloma humano o VPH- (8,4%).

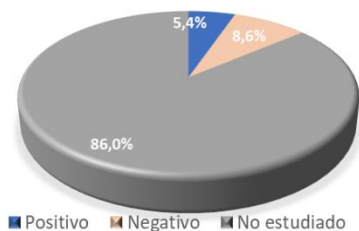


Figura 14. Descripción de las frecuencias para el estudio del VPH en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

a) TMN

Se emplearon para la descripción del TNM los criterios de pTNM en el 51,6% de los casos y los de cTNM en los restantes 48,4% (Figura 15), obteniéndose así la distribución observada en la figura 15 para las “T”, “N” y “M”. Se observa que la descripción del tumor más frecuente es la T3 con un 36,6% seguidos por T4a, T2, T4b y T1 por orden decreciente (Figura 16 a).

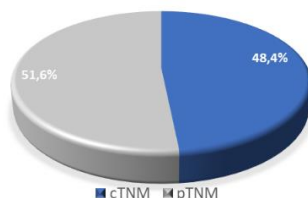


Figura 15. Distribución de la muestra en función de los criterios empleados para adjudicación del TNM en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018. (49)

Por lo que respecta a “N”, en la figura 16 b se observa que principalmente la muestra presenta un N0 (38,7%) seguida por N2, N3 y N1 en orden decreciente. La presencia de metástasis está presente en tan solo un 3,2% de la muestra (Figura 16 c).

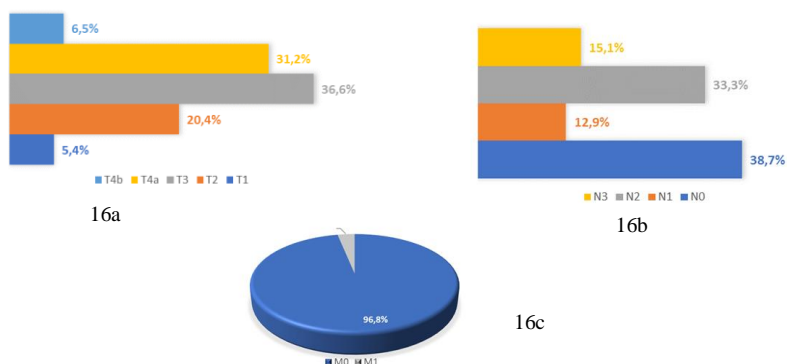


Figura 16. Distribución de T (16 a), N (16 b), M (16 c) en función de los criterios TNM anteriormente expuestos en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018 (49).

El estadiaje obtenido a partir del TNM de la muestra se encuentra descrito en la figura 17 donde se puede observar que la mayor parte de ésta presenta un estadio IVa (37,6%) seguido por el estadio III con un 22,6%.

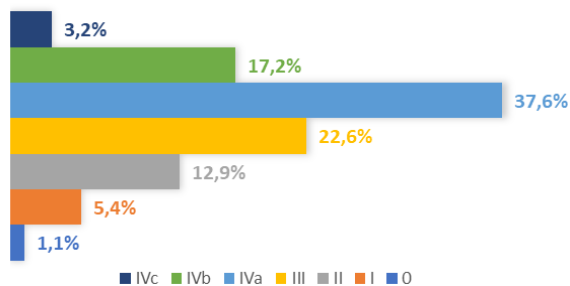


Figura 17. Frecuencias de estadios en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018 (49).

b) Hábitos tóxicos

Por lo que respecta a los hábitos tóxicos más relacionados con la etiología de la enfermedad (tabaco y alcohol), en la figura 18 se

observa que el 83,9% de los pacientes objeto de estudio son fumadores y el 64,5% consumen alcohol.

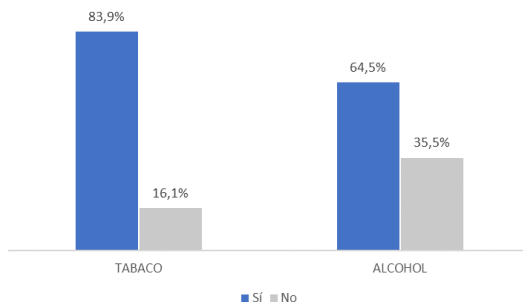


Figura 18. Frecuencias del consumo de tabaco y alcohol en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

c) Tratamientos médicos recibidos

Las combinaciones de tratamientos recibidos por los pacientes se observan en la figura 19, donde la quimioterapia combinada con radioterapia, y la cirugía combinadas con la radioterapia y quimioterapia fueron las estrategias terapéuticas más empleadas con un 20,9% en ambas combinaciones de tratamientos.

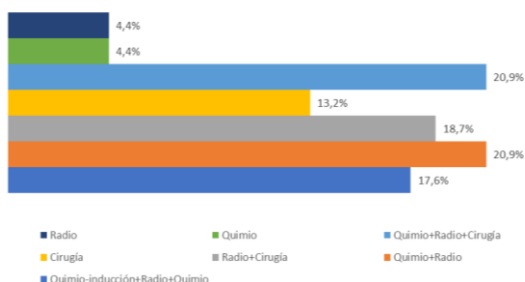


Figura 19. Frecuencias de los tipos de tratamiento recibidos por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

La distribución de los tratamientos recibidos en función de T se presenta en la figura 20, donde se observa que en tumores pequeños los tratamientos más frecuentes fueron: la quimioterapia+radioterapia, la radioterapia+cirugía y la cirugía. En los tumores de mayor tamaño como son los T3 y T4b, se emplearon con mayor frecuencia los tratamientos de quimioterapia+radioterapia+cirugía y los de quimio inducción+radioterapia+quimioterapia, respectivamente. Por otra parte, en los tumores T4a, que son también de gran tamaño, presentaron una gran variabilidad en sus tratamientos.

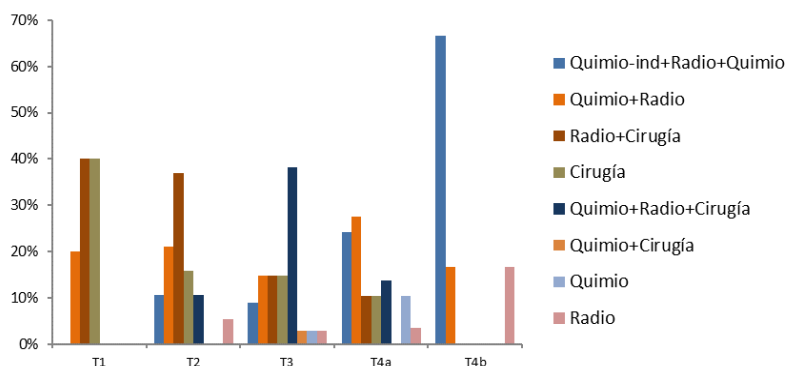


Figura 20. Representación de la relación entre el tamaño tumoral y el tratamiento recibido por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

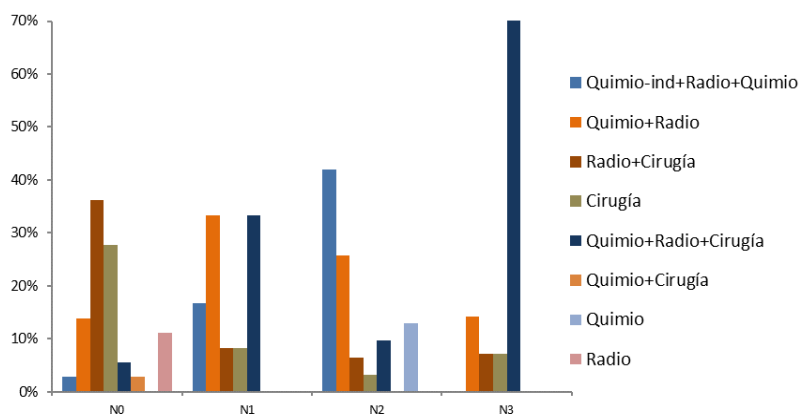


Figura 21. Representación de la relación entre la afectación ganglionar y el tratamiento recibido por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Los tratamientos aplicados a los tumores N0, N1, N2 y N3 se muestran en la figura 21. En los 3 primeros se observa una mayor variabilidad, mientras que en el N3 existe una predominancia de la combinación de quimioterapia+radioterapia+cirugía. A modo de resumen, los dos tratamientos que con mayor frecuencia se aplicaron para cada tipo de afectación ganglionar fueron:

N0: radioterapia+cirugía y cirugía.

N1: quimioterapia+radioterapia+cirugía y quimioterapia+radioterapia.

N2: quimioterapia-inducción+radio+cirugía y quimioterapia+radioterapia.

N3: quimioterapia+radioterapia+cirugía y quimioterapia+radioterapia.

El empleo de la técnica quirúrgica de vaciamiento ganglionar fue realizado en un 25% de los casos (Figura 22).

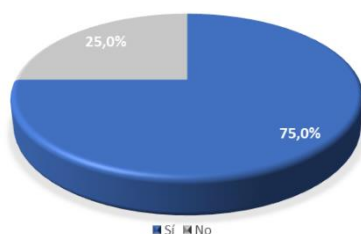


Figura 22. Frecuencias de utilización de la técnica de vaciamiento ganglionar por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

El total de número de ganglios resecaados para los pacientes a los que se realizó vaciamiento ganglionar fue superior a 20 ganglios en el 57,8% de los casos (Figura 23).

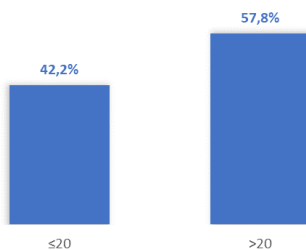


Figura 23. Frecuencias de número de ganglios resecaados para los pacientes con vaciamiento ganglionar en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

De entre los pacientes donde se realizó resección ganglionar, en el 44,4% de la población estudiada, no se observó ningún ganglio positivo y en el 46,7% hubo afectación en 6 o menos ganglios de entre los resecaados (Figura 24).

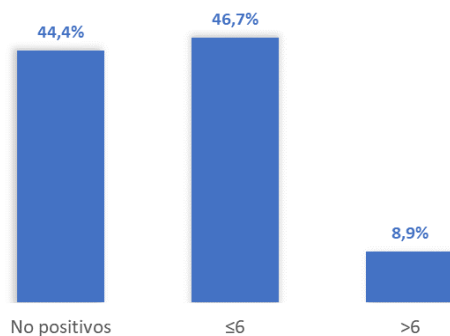


Figura 24. Distribución de la afectación de los ganglios linfáticos resecaos en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

De los ganglios linfáticos en los que se observa infiltración por células tumorales, hay un 37,8% con rotura capsular (Figura 25).

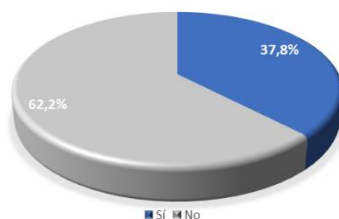


Figura 25. Frecuencias de ganglios linfáticos con rotura capsular en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

El estado de los márgenes quirúrgicos de los pacientes sometidos a cirugía fue limpio para un 80,4% de ellos (Figura 26).



Figura 26. Frecuencias para el estado de los márgenes quirúrgicos en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Por lo que respecta a la infiltración vascular, neural y linfática, se observa que fue positiva en un 16%, 14,6% y 32,7% de los casos, respectivamente (Figura 27).

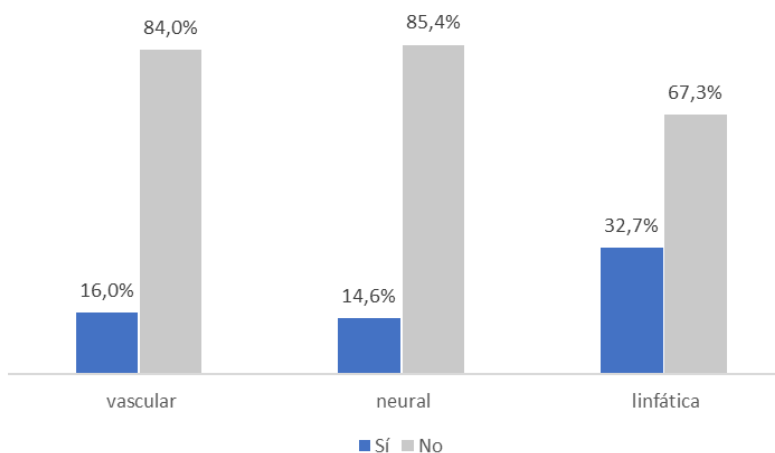


Figura 27. Frecuencias de infiltración vascular, neural y linfática en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

d) Presentación de recidiva

Del total de la muestra estudiada (93 pacientes), el 34% de éstos presentaron recidiva, siendo considerada como tal cuando los

síntomas aparecen en el plazo de un año posterior al diagnóstico del tumor primario o en otra localización. Si la reaparición de la sintomatología ocurre antes de este periodo y en la misma localización, se ha considerado como persistencia de la enfermedad (tumor primario) (Figura 28).

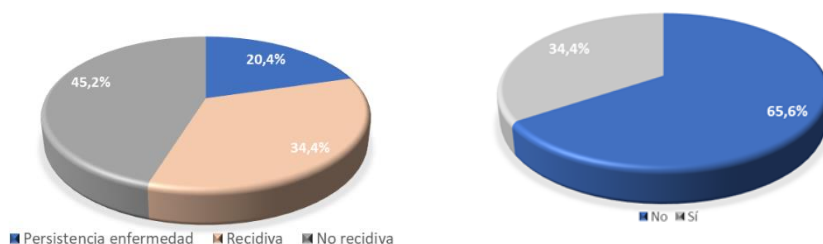


Figura 28. Frecuencias de recidiva, persistencia de enfermedad y no recidiva en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

e) Supervivencia

La supervivencia global para los pacientes con cáncer de orofaringe fue de un 23,7% (Figura 29), siendo menor de cinco años para el 58,1% de los pacientes y la media de supervivencia fue de 4,4 años (Figura 30).

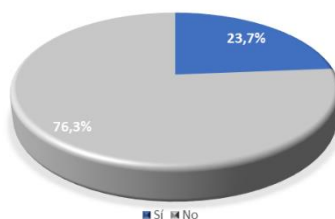


Figura 29. Frecuencias de supervivencia de la muestra de pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

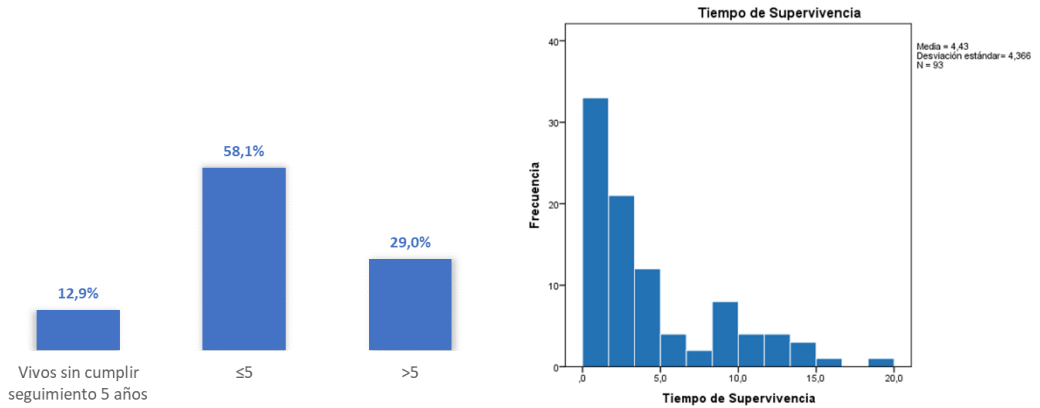


Figura 30. Distribución de supervivencia por grupos y media de supervivencia en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

5.2 Análisis del VPH.

En este apartado se pretende analizar si la muestra positiva para el VPH presenta diferentes características respecto a la edad en la que inicia la enfermedad y la localización primaria tumoral respecto a los pacientes con VPH-. La población muestreada es 5 pacientes con VPH+ y 8 pacientes con VPH-.

En la figura 31 se muestra la distribución de frecuencias de la edad en las dos muestras estudiadas, los pacientes con VPH+ y los que presentaron VPH-. Se destaca la diferente variabilidad observada entre las dos poblaciones estudiadas. Así en los 5 pacientes con VPH+ existe una menor variabilidad con una fuerte concentración en torno a edades más bajas, con un rango entre 48 y 82 años y una mediana de 58. No obstante, observamos la presencia del valor atípico de 82 años. Por otra parte, en la muestra de 8 pacientes con VPH- se observa una

mayor dispersión del rango de edad, indicando una concentración platicúrtica, es decir, que existe una baja concentración de las edades en el rango que toma la muestra, entre 50 y 75 años, con una mediana de 64 años.

Estas diferencias observadas pueden ser explicadas por el bajo tamaño muestral de ambas poblaciones, que hace que la presencia o ausencia de un solo caso influya sensiblemente en la forma de la distribución. Se ha contrastado la homogeneidad de las varianzas empleando la prueba de Levene que se incluye en la tabla de contraste t de Student (Tabla 56 anexo). El valor p obtenido es de 0,725. Al ser este valor mayor que 0,05, se considera que existe una homogeneidad de las varianzas.

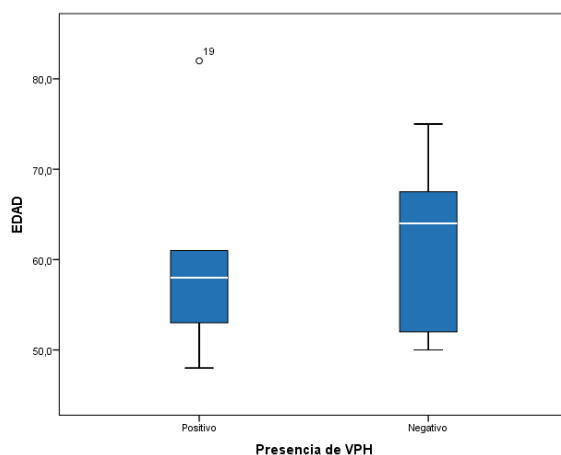


Figura 31. Distribución por edades de los pacientes con VPH+ y VPH- en la población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Como se ha indicado anteriormente, la edad se concentra entorno a valores más altos en la muestra de pacientes VPH-, encontrándose una mediana de 64 años frente a los 58 años de la muestra de los pacientes

VPH+. Para responder si existen diferencias de la edad entre los VPH+ y los VPH- se procede a realizar el contraste de medias para dos muestras independientes, después de comprobar el cumplimiento del supuesto de normalidad (Tabla 55 anexo).

El valor del estadístico $t_{11} = -0,180$, y $p \text{ valor} = 0,861 > 0,05$. A la vista de estos valores, se concluye que no existen diferencias estadísticas de la edad entre las poblaciones VPH+ y VPH- (Tabla 56 anexo).

Respecto a la localización primaria, se observa que tanto para pacientes VPH+ como VPH- el tumor se encontró inicialmente en las amígdalas. Destacamos el hecho de que mientras en los pacientes VPH- el 50% de la muestra presentaba esta localización, para los VPH+ esta localización en la amígdala fue del 100% de los pacientes (Tabla 17).

Tabla 17. Localización primaria del tumor en pacientes con VPH+ y VPH- con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Presencia de VPH			
			Positivo	Negativo	Total
<i>Localización primaria</i>	Lengua	Recuento	0	3	3
		% dentro de Presencia de VPH	0,0%	37,5%	23,1%
	Amígdala	Recuento	5	4	9
		% dentro de Presencia de VPH	100,0%	50,0%	69,2%
	Velo del paladar	Recuento	0	1	1
		% dentro de Presencia de VPH	0,0%	12,5%	7,7%

<i>Total</i>	Recuento	5	8	13
	% dentro de Presencia de VPH	100,0%	100,0%	100,0%

5.3 Análisis de la recidiva.

5.3.1 Análisis de los pacientes con recidiva.

Del total de la muestra (n=93) se obtuvieron 32 pacientes que presentaron recidiva. La media de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la aparición de la recidiva fue de 4,4 años y una mediana de 3,0 años (Figura 32).

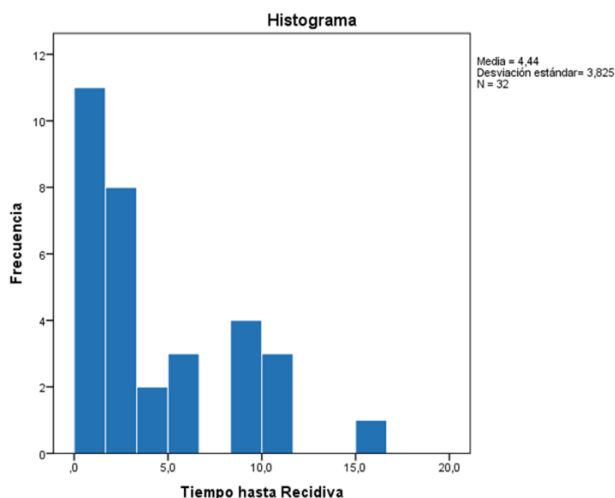


Figura 32. Histograma de frecuencias de la población con respecto al tiempo desde el diagnóstico hasta la recidiva en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Para este grupo de pacientes, la distribución del TNM en el momento del diagnóstico del tumor primario se describe en la figura 33 donde se observa que respecto a la “T”, los valores T3 y T2 están en el 37,5% de los casos. Respecto a “N” y “M”, en estos pacientes se observa que inicialmente presentaron una afectación ganglionar negativa representada por un 46,9% en N0 así como la ausencia de metástasis en el 96,9% de los casos.

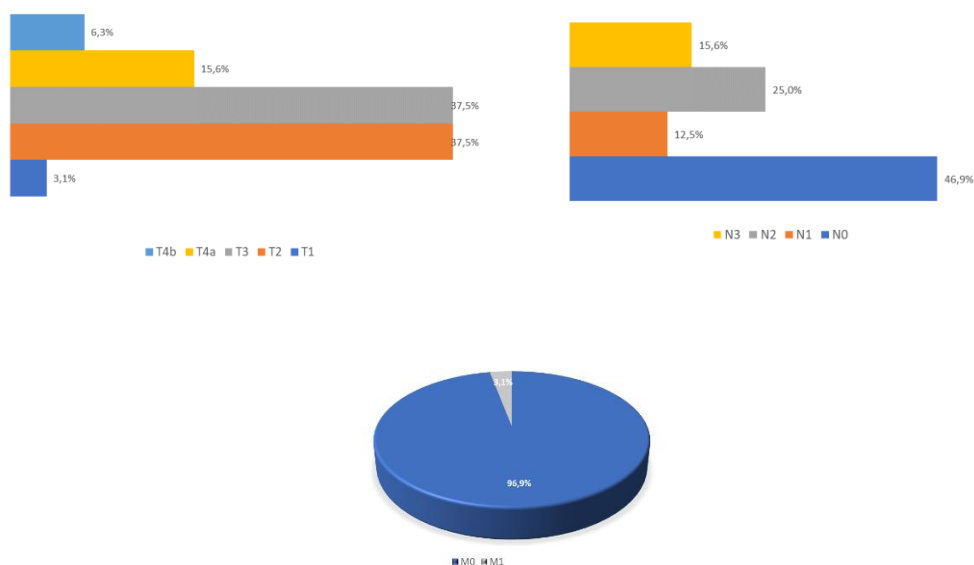


Figura 33. Descripción de la distribución del TNM inicial para los pacientes con recidiva de una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018 (49).

La supervivencia de este grupo fue menor o igual a 5 años en el 50% de los casos (Figura 34) teniendo una media de supervivencia de 6,4 \pm 4,8 años y una mediana de 4,3 años. Este dato descriptivo viene

apoyado por la figura 36 donde se observa una curva de Kaplan Meier que describe la probabilidad de supervivencia en años para los pacientes con recidiva. En esta figura 35 se destaca que, para los pacientes con recidiva, la probabilidad de supervivencia fue del 50% a los 3 años.

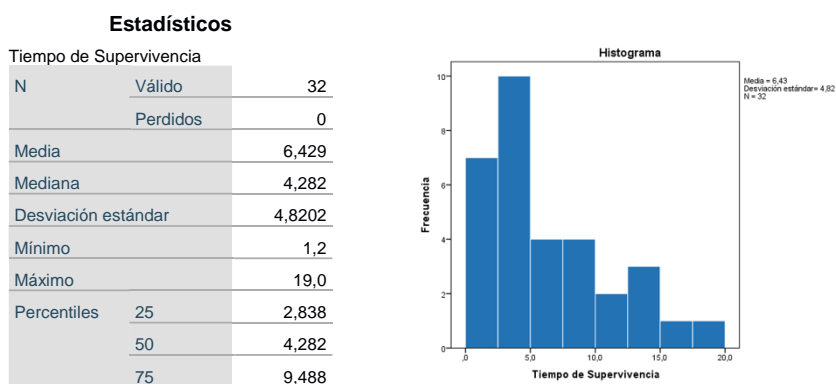


Figura 34. Descripción estadística del tiempo de supervivencia de pacientes con recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

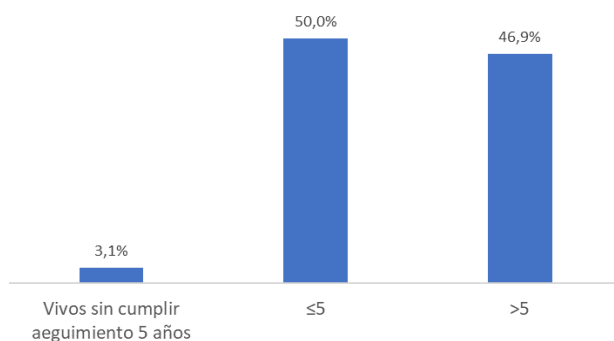


Figura 35. Descripción por grupos de la supervivencia para los pacientes con recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

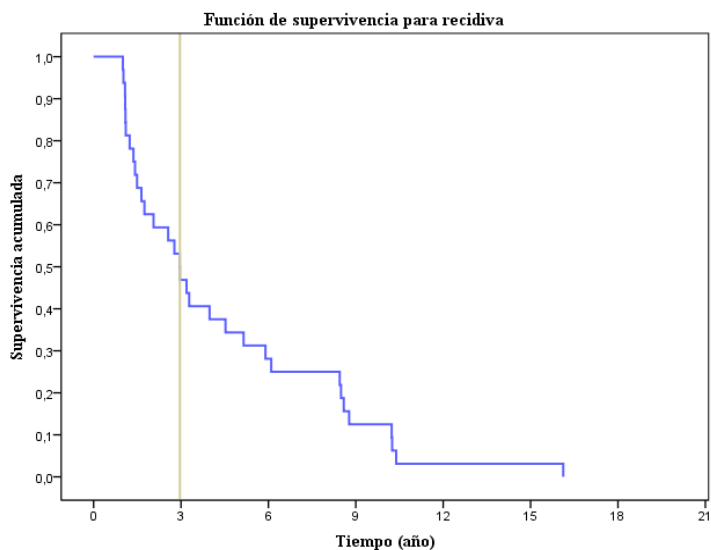


Figura 36. Curva de Kaplan Meier que describe la probabilidad de supervivencia en años para los pacientes con recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

La descripción estadística del tiempo transcurrido desde la aparición de la recidiva de la enfermedad hasta la muerte viene descrita en la figura 37. Se observa que la media de tiempo entre ambos fenómenos es de $1,8 \pm 2,6$ años y la mediana 1,2. Los rangos encontrados van desde 0 a 13,2 años.

Estadísticos

Tiempo transcurrido entre aparición

Recidiva y Muerte

N	Válido	26
	Perdidos	6
Media		1,847
Mediana		1,164
Desviación estándar		2,5792
Mínimo		,0
Máximo		13,2
Percentiles	25	,362
	50	1,164
	75	2,597

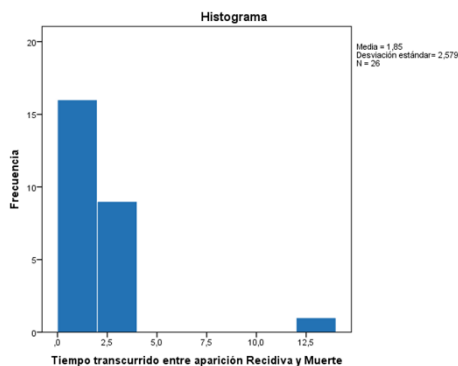


Figura 37. Descripción estadística del tiempo transcurrido desde la recidiva hasta la muerte en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

5.3.2 Análisis de los pacientes sin recidiva.

Del total de la muestra estudiada (n=93) se clasificaron 61 pacientes que no presentaron recidiva. Para este grupo, la media de supervivencia fue de $3,4 \pm 3,7$ años y la mediana fue 1,8 años. La supervivencia mínima fue de 3 meses y la máxima de 14,8 años (Figura 38). La supervivencia fue menor o igual a 5 años desde el diagnóstico de la enfermedad para el 62,3% de estos pacientes y solamente lograron superar estos 5 años el 19,7% de los mismos (Figura 39).

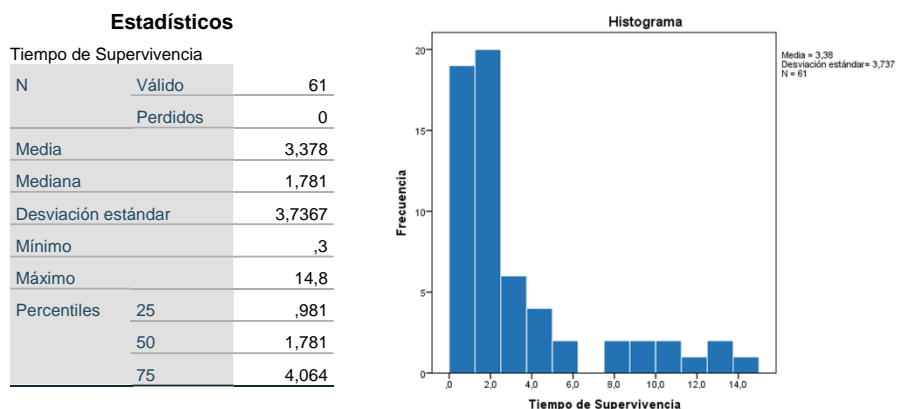


Figura 38. Descripción estadística del tiempo de supervivencia de pacientes sin recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018

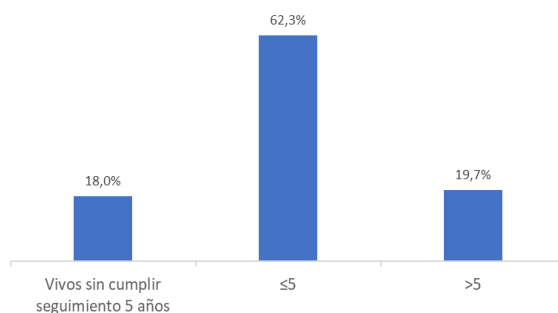


Figura 39. Descripción por grupos de la supervivencia para los pacientes sin recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

La distribución del TNM en el momento del diagnóstico del tumor primario para los pacientes sin recidiva se puede observar en la figura 40. La frecuencia más alta en “T” la encontramos en T4a (39,3%) seguida de T3 (36,1%). Por lo que respecta a “N”, se observa que N2

representó el 37,7% de la muestra seguida por N0 que representó el 34,4%. En el caso de “M”, solamente el 3% de la muestra presentó metástasis.

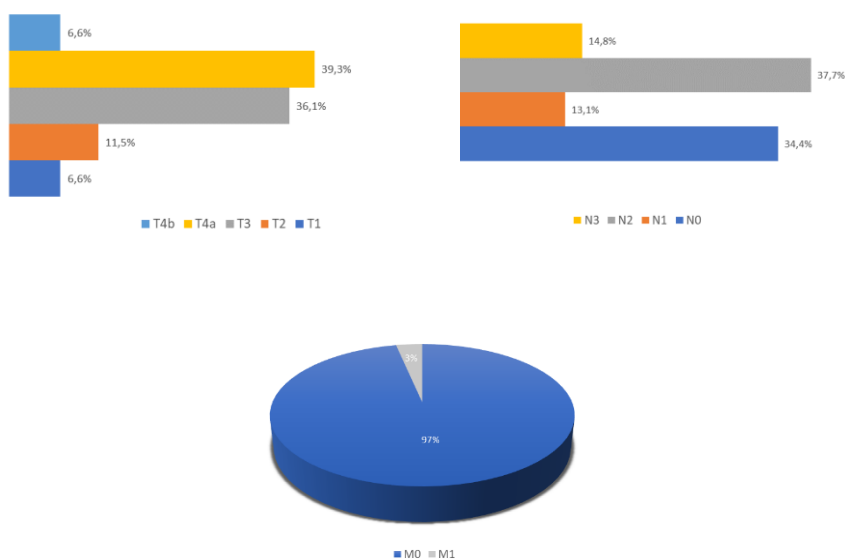


Figura 40. Descripción de la distribución del TNM inicial para los pacientes sin recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018 (49).

5.3.4 Relación entre los parámetros: combinación de tratamientos, diferenciación tumoral, y N con recidiva.

Mediante la distribución de frecuencias bidimensional que se presenta en la tabla cruzada número 71 del anexo (recidiva+combinación tratamientos) y en la figura 41 se pretende interpretar la relación de los tratamientos recibidos por los pacientes con la recidiva.

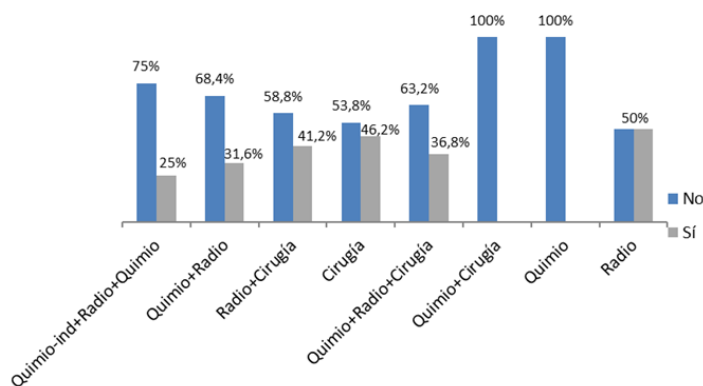


Figura 41. Relación de tratamientos recibidos por los pacientes con recidiva y sin recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Se observa que los tratamientos donde hay mayor incidencia de recurrencia fueron la radioterapia con un 50% y la cirugía con un 46,2%. Para responder si existe una relación estadística se emplea la prueba de chi-cuadrado. Antes de proceder con dicha prueba se excluyen las categorías de tratamiento quimioterapia, cirugía+quimioterapia y radioterapia, debido a que se dispone de un bajo tamaño muestral que produce que las frecuencias esperadas en sus casillas sean <5 .

El resultado de la prueba se muestra en la tabla 18 donde el valor del estadístico chi-cuadrado para 4 grados de libertad es 1,79, p -valor=0,774 $>0,05$, y el coeficiente de contingencia=0,144. En vista de los resultados estadísticos obtenidos no se rechaza la hipótesis de independencia, y se concluye que no influye el tratamiento en la recidiva.

Tabla 18. Tratamiento estadístico de la chi-cuadrado en el estudio de la relación de tratamientos recibidos por los pacientes con recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018

		Valor	Significaciónap roximada
<i>Nominal por Nominal</i>	<i>Coefficiente de contingencia</i>	0,144	0,774
<i>N de casos válidos</i>		84	

Así mismo, se quiere estudiar la relación entre el grado de “diferenciación tumoral” y “la recidiva”. En la figura 42 se destaca la reincidencia en la categoría de diferenciación tumoral “bien diferenciada”, llegando hasta el 43,9% cuando las otras dos categorías no superan el 22,2%. El resultado para el estadístico chi-cuadrado para 2 grados es de 5,869, el p-valor=0,053>0,05, y el coeficiente de contingencia=0,244 (Tabla 19). Estos resultados permiten afirmar que el grado de diferenciación tumoral no influye de forma significativa sobre la recurrencia.

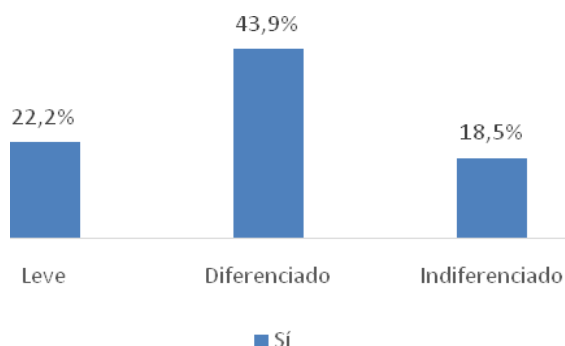


Figura 42. Descripción de la diferenciación tumoral en pacientes con recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Tabla 19. Tratamiento estadístico: a) chi-cuadrado y b) medidas simétricas en el estudio de la relación de del grado de diferenciación tumoral y la recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

a)	Valor	df	Significaciónasintótica (bilateral)
<i>Chi-cuadrado de Pearson</i>	5,869 ^a	2	0,053
<i>Razón de verosimilitud</i>	6,163	2	0,046
<i>Asociación lineal por lineal</i>	1,375	1	0,241
<i>N de casosválidos</i>	93		

b)	Valor	Significaciónapr oximada
<i>Nominal por Nominal</i>	<i>Coficiente de contingencia</i>	0,244
<i>N de casosválidos</i>	93	0,053

En la figura 43 se muestran las frecuencias de recidiva en función de la afectación ganglionar, siendo el porcentaje mayor de recidivas en pacientes con N1 y el menor en pacientes con N3 (25 y 0%, respectivamente).

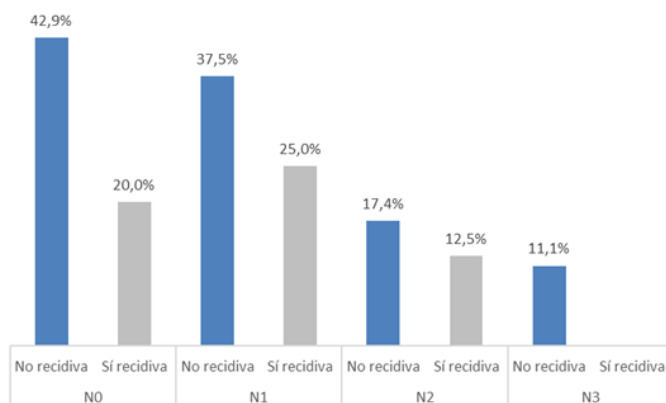


Figura 43. Descripción de las frecuencias de afectación ganglionar (tipo N) en pacientes con recidiva y sin recidiva en una población con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

5.4 Análisis de la supervivencia.

5.4.1 Análisis de la relación entre la supervivencia y el tipo de tratamiento recibido.

En la tabla 73 del anexo se muestran las frecuencias para los tratamientos recibidos y su distribución en la variable supervivencia.

Los 8 tratamientos estudiados son:

- Quimioterapia de inducción + radioterapia+quimioterapia

- Radioterapia+quimioterapia
- Radioterapia+cirugía
- Cirugía
- Quimioterapia+radioterapia+ cirugía
- Quimioterapia y radioterapia
- Radioterapia
- Quimioterapia

Se observa que los pacientes que han sido tratados con cirugía y los que han recibido radioterapia+cirugía son los grupos en los que destaca el porcentaje de pacientes que más han conseguido sobrevivir, con un 46,2% y un 41,2%, respectivamente.

No obstante, la finalidad de este análisis es longitudinal, es decir, observar el tiempo de supervivencia. Para esta finalidad se han descartado los tratamientos con menor número de casos y que corresponden a los pacientes tratados con quimioterapia, los de quimioterapia+cirugía y los de radioterapia, debido a que su tamaño muestral es de 4, 1 y 4 casos, respectivamente. De esta manera se ha realizado un estudio con los cinco tratamientos restantes.

Mediante la función de Kaplan-Meier que se representa en la figura 44, se compara la probabilidad de supervivencia en el tiempo estudiado para cada grupo de los 5 tratamientos restantes. En esta figura se representan en el eje de ordenadas la probabilidad y en el eje de abscisas el tiempo medido en años. La función expresa la probabilidad acumulada para cada periodo de tiempo. De este modo se puede ver y

comparar el porcentaje de pacientes de la muestra que han sobrevivido a partir de un determinado periodo de tiempo y tratamiento recibido.

Se observa que el tratamiento que proporcionó mayor supervivencia a lo largo del tiempo es la cirugía+radioterapia y el menor es la quimio de inducción+radioterapia+quimioterapia. Tomando como referencia la supervivencia a cinco años, el grupo de pacientes que ha recibido tratamiento de radioterapia+cirugía presenta una probabilidad de supervivencia de 0,7 (es decir el 70% de los pacientes sobreviven). También se destaca que los pacientes tratados mediante cirugía también presentan un alto porcentaje de supervivencia respecto al resto de tratamientos y el resultado obtenido es cercano al tratamiento con mayor éxito. Mientras que los pacientes que han recibido quimioterapia+radioterapia o quimioterapia de inducción+radioterapia+quimioterapia su probabilidad de supervivencia no supera el 0,25 (25% de los pacientes sobreviven).

Por otro lado, se destaca que a partir de los cinco años de estudio las funciones de supervivencia convergen para todos los tratamientos. De esta manera, se observa un fuerte descenso de la probabilidad de supervivencia, excepto para los pacientes tratados con radioterapia+cirugía donde el punto de inflexión se observa a partir de los 14 años.

Para conocer si las funciones de supervivencia son estadísticamente diferentes entre los cinco tratamientos estudiados se emplea la prueba de log-Rank (Tabla 20). En esta prueba se obtiene un valor del estadístico chi-cuadrado para cuatro grados=18,148, p -valor=0,001<0,05. Estos resultados permiten rechazar la hipótesis nula

de la igualdad de probabilidad de supervivencia en el periodo de 18 años en función de los cinco tratamientos estudiados.

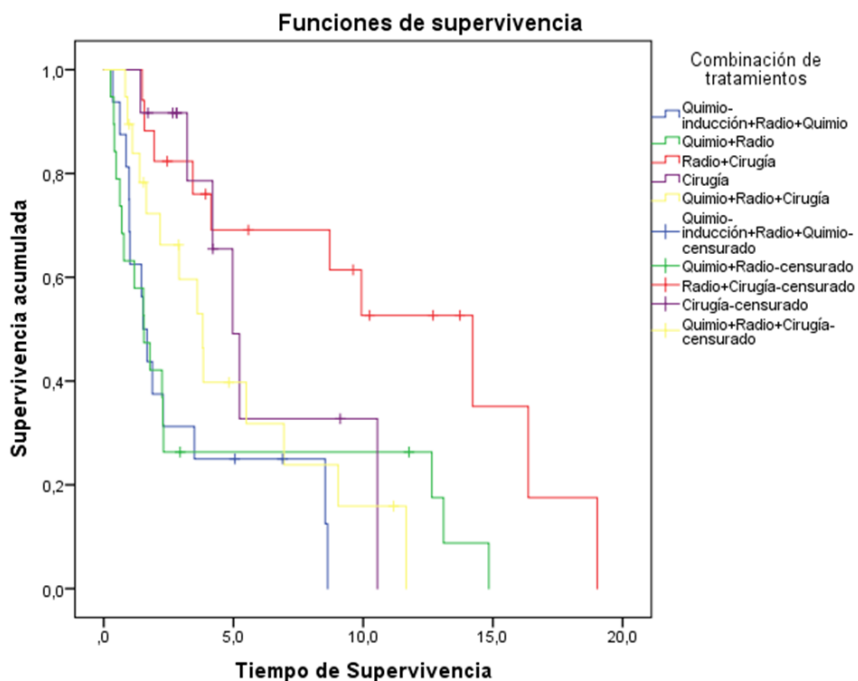


Figura 44. Curva de Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia y los tratamientos recibidos por pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Tabla 20. Prueba estadística LogRank para determinación de Chi-cuadrado para en el análisis de supervivencia y tratamientos recibidos por pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	18,148	4	,001

5.4.2. Análisis de la relación entre el género y la supervivencia.

Se procede igualmente con la técnica de Kaplan-Meier para evaluar el tiempo de supervivencia en función del género durante el periodo de 18 años. En la tabla 21 se muestra que la supervivencia es del 60% y del 19,3% para mujeres y hombres, respectivamente.

Tabla 21. Análisis descriptivo de la supervivencia en función del género en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

SUPERVIVENCIA

		Sí	No	Total
<i>Género Mujer</i>	<i>Recuento</i>	6	4	10
	<i>% dentro de Género</i>	60,0%	40,0%	100,0%
<i>Hombre</i>	<i>Recuento</i>	16	67	83
	<i>% dentro de Género</i>	19,3%	80,7%	100,0%
<i>Total</i>	<i>Recuento</i>	22	71	93
	<i>% dentro de Género</i>	23,7%	76,3%	100,0%

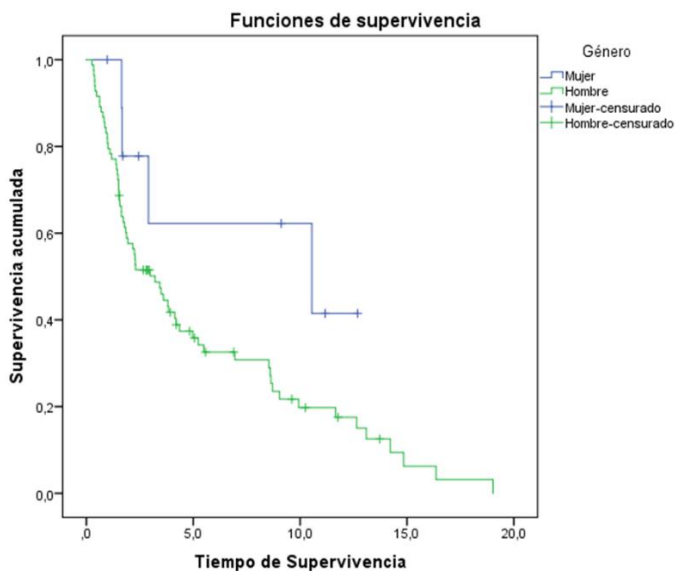


Figura 45. Curva de Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia y el género en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

En la figura 45 se muestra la relación entre género y supervivencia explicado por la prueba de Kaplan-Meier. En esta figura se observa, en general, una acentuada diferencia en la probabilidad de supervivencia a partir de los 4 años, manteniéndose uniforme la probabilidad de supervivencia en las mujeres hasta el periodo de 10 años, mientras que en los hombres la probabilidad de supervivencia continúa con una pendiente acentuada. Así para el periodo de 5 años, la supervivencia para los hombres fue alrededor del 37% y para mujeres fue de un 62%. Para las mujeres la mediana es de 10,5 años, es decir, el 50% de las mujeres de la muestra han sobrevivido un periodo de 10,5 años mientras que para los hombres la mediana es de 3,2 años (ver tabla número 74 anexo).

El resultado de la prueba de Log -Rank (Tabla 22) contrasta la hipótesis de que la probabilidad hasta la ocurrencia del suceso muerte es igual para ambos géneros. El nivel de significación del estadístico chi-cuadrado para 1 grado = 2,973, p -valor 0,085 > 0,05. A la vista de estos valores no se rechaza la hipótesis nula, y se concluye que la probabilidad del suceso muerte no es estadísticamente diferente entre ambos géneros.

Tabla 22. Prueba estadística Log-Rank para el análisis de supervivencia y género en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,973	1	,085

5.4.3 Análisis de la relación entre los hábitos tóxicos y la supervivencia.

Se pretende determinar si los hábitos tóxicos de consumo de tabaco y alcohol tienen influencia en el tiempo de supervivencia. También se quiere estudiar la interacción de ambos factores en este parámetro. El consumo de tabaco y alcohol están recogidos como variables categóricas dicotómicas diferenciando entre consumo y no consumo.

Dado que el tamaño muestral de los pacientes no fumadores y sí bebedores es de tan solo 3 casos, se decide apoyarse en un análisis descriptivo para analizar el efecto de estos hábitos ya que no se ha encontrado una prueba estadística que soporte los criterios de validez.

En la tabla 75 del anexo se presentan las medias de supervivencia para los cuatro grupos de consumo y que están representados en la figura 46.

Se evidencia que el consumo de alcohol es más determinante que el consumo de tabaco. El grupo con menor tiempo de supervivencia es el de los pacientes consumidores de alcohol y no fumadores con tan solo 2 años.

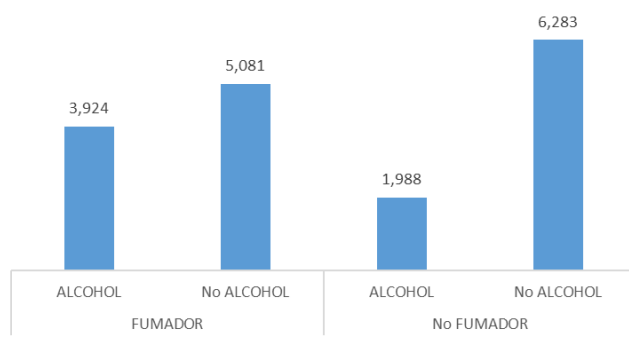


Figura 46. Gráfico de barras para la supervivencia y los hábitos tóxicos en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

5.4.4 Análisis de la relación entre el VPH y la supervivencia.

En este apartado, se evalúa la influencia de la presencia del VPH con el suceso muerte. La variable presencia de VPH toma los valores positivo, negativo y no estudiado; mientras que la variable supervivencia es dicotómica y diferencia entre vivo y exitus.

En la tabla 76 del anexo, se muestra la distribución de frecuencias conjunta y se representan sus valores en el gráfico de barras de la figura 46 destacando que entre los pacientes con VPH positivo el 80% de los casos sobreviven mientras que este porcentaje es del 37,5% entre los pacientes que no presentan VPH.

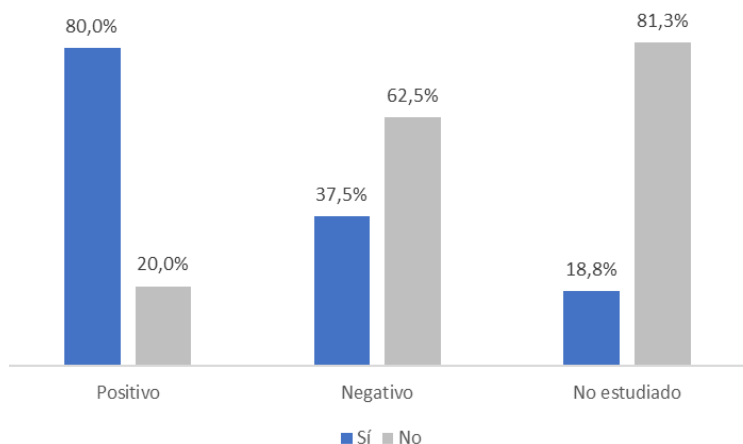


Figura 47. Gráfico de barras para la supervivencia (valores sí, no) y el estudio del VPH (valores positivo, negativo, no estudiado) en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

5.4.5 Análisis de la relación entre “T” y supervivencia.

Se observa que conforme mayor es el tamaño del tumor (T) la supervivencia de los pacientes es menor. Así, los pacientes con “T1”, aunque “n” sea 2, todos ellos presentaron una supervivencia superior a 5 años. Por el contrario, los pacientes con los mayores tumores “T4a” y “T4b” presentaron las menores supervivencias, con periodos inferiores a 5 años en el 100% y 83,3%, respectivamente, de los individuos a los que se les diagnosticó este tipo de tumor. Los pacientes con “T2” y “T3” siguen la tendencia antes comentada, con 82% y 37% de los individuos que tienen una supervivencia mayor a 5 años (Figura 48).

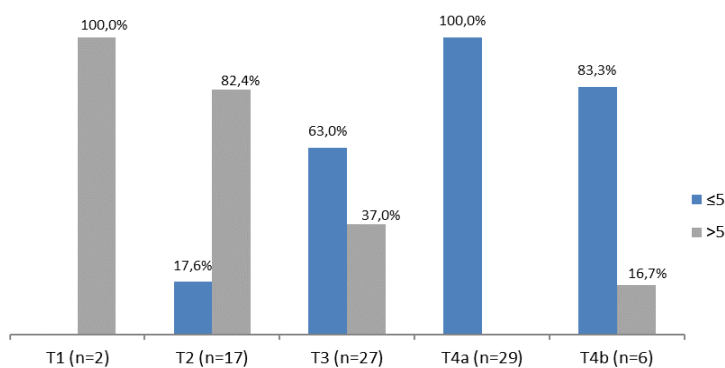


Figura 48. Gráfico de barras del estudio que relaciona el tamaño tumoral (T) y la supervivencia en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

5.4.6 Análisis de la relación entre “N” y supervivencia.

Se observa que conforme mayor sea la afectación ganglionar (N) la supervivencia de los pacientes es menor. Así, los pacientes con “N0” y “N1” presentan las mayores frecuencias de pacientes que han sobrevivido más de 5 años frente a “N2” y “N3”. En estos dos últimos grupos, un gran porcentaje de pacientes, 78,6% y 92,3% respectivamente, presentaron supervivencias menores de 5 años. Entre las dos primeras categorías (N0 y N1) los porcentajes de supervivencia son muy similares (Figura 49).

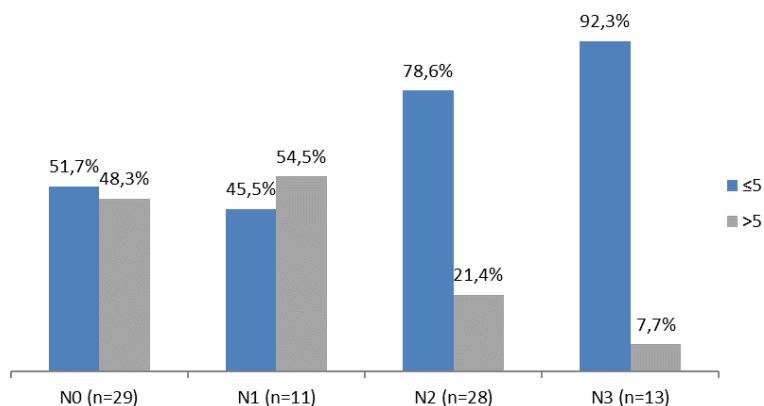


Figura 49. Gráfico de barras del estudio que relaciona el grado de afectación ganglionar (N) y la supervivencia en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

5.4.7 Análisis de la relación entre el tiempo de supervivencia, la recidiva, el estadio tumoral y el tratamiento recibido.

En este estudio se emplea el método de reducción de dimensiones combinado con un análisis de componentes principales categóricos. Mediante esta técnica se estudia la relación entre las variables: tiempo de supervivencia, recidiva, estadio del tumor y tratamiento médico recibido.

La bondad de la información recogida por las dos variables extraídas (dimensión 1 y 2) es alta. Como se muestra en la tabla 23 la cantidad de variabilidad de las 4 variables originales es alta con un 75% de la información.

Tabla 23. Resumen del modelo de componentes principales categóricos en el análisis de la relación entre las variables: tiempo de supervivencia, recidiva, estadio del tumor y tratamiento médico recibido en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospita

Resumen del modelo

Dimensión	Alfa de Cronbach	Varianza
		contabilizada para Total (autovalor)
1	,688	2,065
2	-,060	,957
Total	,892 ^a	3,022

En la tabla 23 y la figura 50 se observa que cada una de las variables presenta una fuerte correlación con alguna de las dos dimensiones obtenidas y que explican la varianza. De esta manera demuestra que aparecen correctamente explicadas por estas dos dimensiones (Tabla 24).

Tabla 24. Saturaciones de las variables analizadas en el modelo de componentes principales categóricos que analizan la relación entre las variables: tiempo de supervivencia, recidiva, estadio del tumor y tratamiento médico recibido en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Saturaciones en componentes

	Dimensión	
	1	2
Estadio	,811	,229
Tiempo de Supervivencia	-,805	,109
Combinación de tratamientos	-,688	-,486
Recidiva	-,534	,810

Normalización de principal de variable.

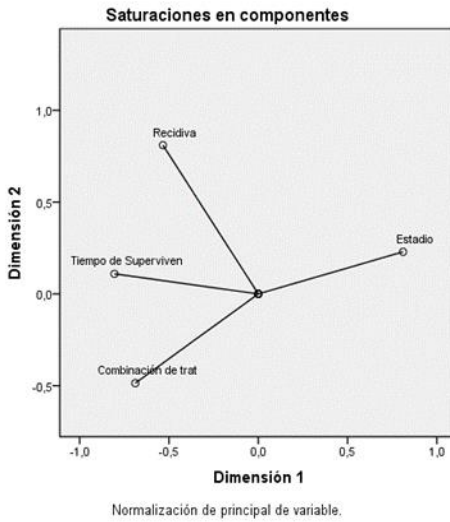


Figura 50. Saturaciones de las variables analizadas en el modelo de componentes principales categóricos que analizan la relación entre las variables: tiempo de supervivencia, recidiva, estadio del tumor y tratamiento médico recibido en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

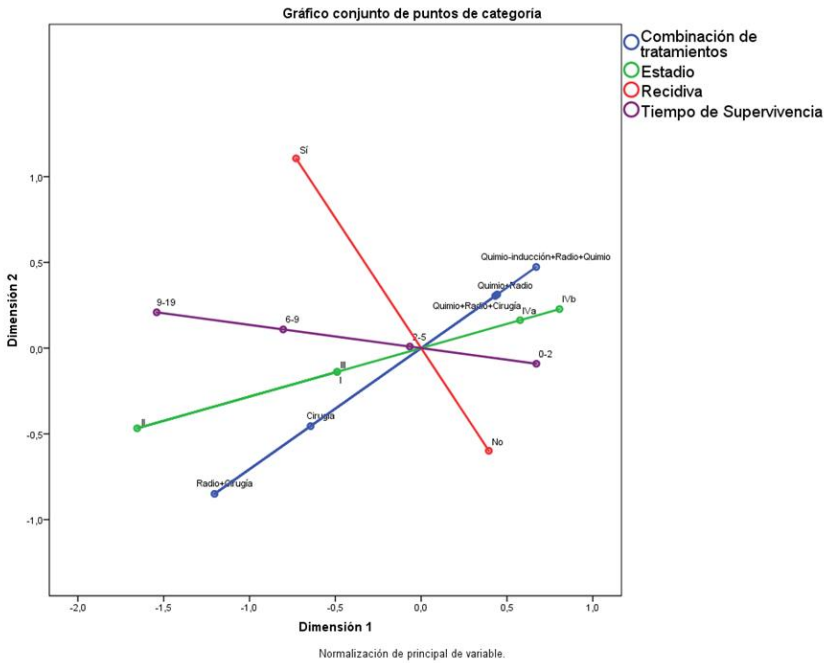


Figura 51. Gráfico conjunto de categorías para el análisis del tiempo de supervivencia, el estadio, los tratamientos médicos recibidos y la recidiva en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

En el gráfico conjunto de puntos de categoría (Figura 51) se observa una fuerte relación entre el mayor tiempo de supervivencia, entre 9-19 años, con los estadios II del tumor, el tratamiento mediante cirugía y radioterapia, y la recidiva. Mientras que el menor tiempo de supervivencia, entre 0-2 años, se asocia a los pacientes con las siguientes características: tratados con quimioterapia de inducción+ quimioterapia+radioterapia, presentar un estadio del tumor IVb y no haber sufrido una recidiva.

5.4.8 Relación entre “T”, tiempo de supervivencia y recidiva.

En estudios previos (análisis de la recidiva) se ha obtenido que el resultado de los pacientes con recidiva presentaba mayor tiempo de supervivencia. Así pues, en este punto se pretende relacionar estas dos variables con la variable (T) utilizando la metodología de análisis de componentes principales categóricos.

Los resultados obtenidos se muestran en la figura 51. Se destaca una fuerte colinealidad entre tiempo de supervivencia y “T”. Así pues, observamos que existe una fuerte asociación entre un mayor tiempo de supervivencia de los pacientes, entre 9 y 19 años, con los menores tamaños de sus tumores, que corresponden a T2. También se observa, en consonancia con el punto anterior, que cuando los pacientes presentaban un menor tiempo de supervivencia, entre 0 y 2 años, los tumores de estos pacientes habían sido categorizados con los grupos T4a y T4b, que corresponden a los mayores tamaños del tumor. Por otro lado, se determina que aquellos pacientes que presentan recidiva tienen mayor relación con tiempos de supervivencia mayores y por tanto con tumores T2.

Se complementa el análisis que relaciona la recidiva, el tiempo de supervivencia y la “T” con la distribución del tiempo de supervivencia entre las categorías de T para la muestra con recidiva y sin recidiva que se muestra en la figura 52. Se observa en esta figura que, dentro de los pacientes con recidiva, los valores más altos de tiempo de supervivencia se concentran, principalmente, dentro de las categorías T2 y T3. Es decir, dentro de la muestra de pacientes con recidiva existe un mayor porcentaje de casos con tumores T2 y T3 (Figura 53).

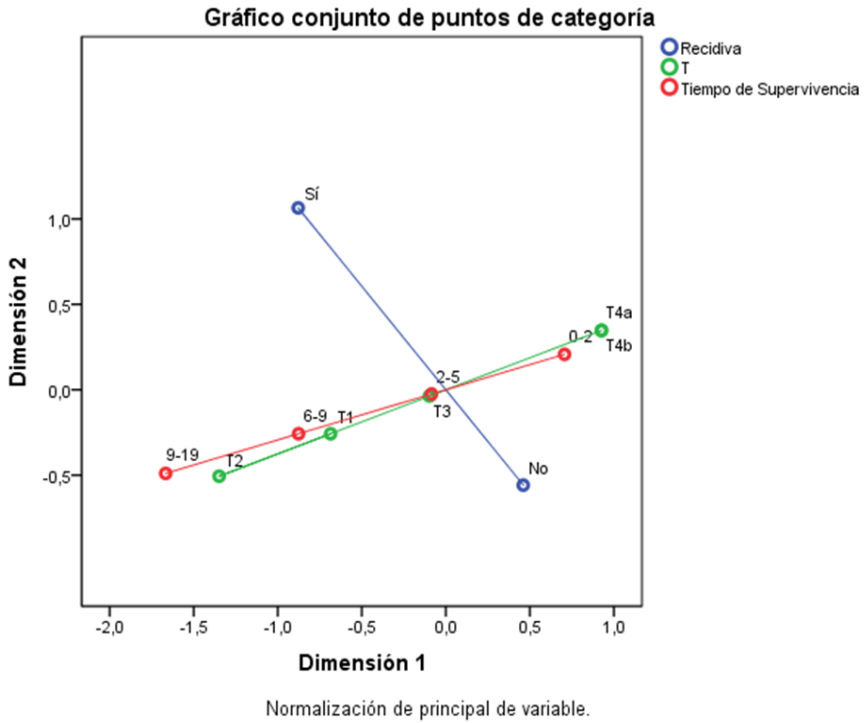


Figura 52. Gráfico conjunto de categorías para el análisis del tiempo de supervivencia, el estadio del tumor (T) y la recidiva en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

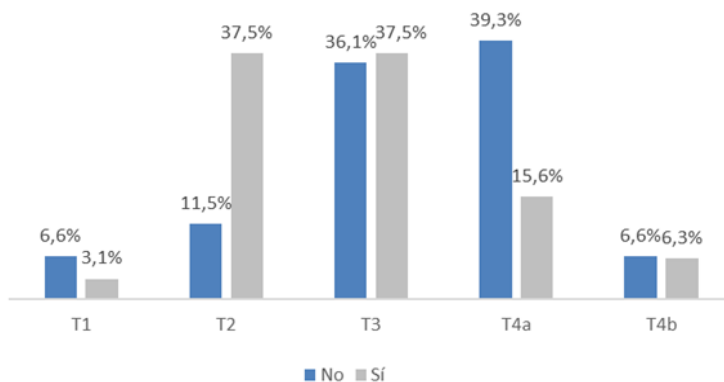


Figura 53. Gráfico de barras para el análisis del tiempo de supervivencia, el estadio del tumor (T) y la recidiva en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

5.5. Modelo lineal generalizado: regresión logit.

En este modelo se toma como variable explicada la supervivencia, y mediante una regresión logística binaria se pretende extraer un modelo regresivo lineal que explique la probabilidad de supervivencia de los pacientes con cáncer de orofaringe de la población objeto de estudio.

El tamaño muestral de este estudio es de 42 pacientes (Tabla 25) de los cuales el 61,9% pertenecen a la categoría de no supervivencia. Por lo tanto, con el modelo más sencillo que es una única constante, ya se clasifica correctamente al 61,9% de los casos (Tabla 26).

Tabla 25. Tabla resumen del procesamiento de los datos utilizados en el modelo lineal generalizado: regresión logit. Los datos corresponden a los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Resumen de procesamiento de casos			
Casos sin ponderar ^a		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluido en el análisis	42	45,2
	Casos perdidos	51	54,8
	Total	93	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		93	100,0

a. Si la ponderación está en vigor, consulte la tabla de clasificación para el número total de casos.

Tabla 26. Tabla de clasificación de los datos utilizados en el modelo lineal generalizado: regresión logit. Los datos corresponden a los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Tabla de clasificación ^{a,b}					
		Pronosticado			
		SUPERVIVENCIA		Porcentaje	
Observado		Sí	No	correcto	
Paso 0	SUPERVIVENCIA Sí	0	16	,0	
	No	0	26	100,0	
Porcentaje global				61,9	

a. La constante se incluye en el modelo.

b. El valor de corte es ,500

Como variables explicativas del estudio se han elegido: recidiva, N, M, estadio, localización primaria, tratamientos, ganglios positivos, rotura capsular, tabaco, alcohol, disección de cuello, márgenes quirúrgicos, infiltración vascular, infiltración neural, infiltración linfática, género y edad.

Se realiza el estudio mediante un modelo logit que permite interpretar el Odds ratio de supervivencia cuando están presentes las variables del modelo.

Se opta por el método de selección de variables hacia-delante de Wald.

Se emplea para medir la bondad del modelo la prueba de Hosmer y Lemeshow (Tabla 27), donde también se incluye el número de pasos empleados para la construcción del modelo. Se observa que la ecuación termina en el segundo paso. Por tanto, en el modelo se han incluido solo dos variables de las propuestas.

El nivel de significación es 0,99, que es un valor muy superior a 0,05. Esto prueba que no existe evidencia estadística que los valores pronosticados y los valores observados sean diferentes.

Tabla 26. Prueba de Hosmer y Lemeshow para medir la bondad del modelo seleccionado y que pretende explicar la supervivencia de pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	,000	0	.
2	,814	6	,992

Otro método sencillo e intuitivo para la interpretación de la bondad del modelo es medir el porcentaje de casos correctamente clasificados (Tabla 28). Se clasifican correctamente al 81% de los pacientes. A la vista de estos resultados se observa que se ha incrementado el porcentaje de casos correctamente clasificados respecto al modelo inicial sin ninguna variable en 18,1% (Tabla 26).

Tabla 27. Clasificación del modelo seleccionado y que pretende explicar la supervivencia de pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

	Observado	Pronosticado			
		SUPERVIVENCIA		Porcentaje correcto	
		Sí	No		
Paso 1	SUPERVIVENCIA	Sí	14	2	87,5
		No	11	15	57,7
	Porcentaje global				69,0
Paso 2	SUPERVIVENCIA	Sí	13	3	81,3
		No	5	21	80,8
	Porcentaje global				81,0

a. El valor de corte es ,500

También se observa que tanto la sensibilidad como la especificidad presentan una proporción superior al 80%, indicando que existe un alto porcentaje de acierto en la clasificación de pacientes que iban a morir, y que efectivamente murieron, y aquellos pacientes que se pronosticó su supervivencia, y sobrevivieron.

En la tabla 29 se muestra el modelo construido con las variables: Recidiva y N. Se tratan de variables categóricas que se introducen en el modelo como variables dummy (se han creado tantas variables como categorías-1).

En la figura 54 se muestra el porcentaje de pacientes que sobreviven cuando presentan o no recidiva dentro de las categorías de “N”. Por un lado, se destaca que cuando los pacientes no presentaban recidiva, la supervivencia era mayor. Este hecho se ha constatado para cada una de las categorías de “N”. Por otro lado, se observa que la mayor influencia de la presencia de recidiva en la supervivencia de los pacientes se encuentra en las categorías N0 y N3. En el primer de los grupos (N0) se encuentran valores de supervivencia del 42,9% cuando

los pacientes no tenían recidiva, y este valor bajaba a 20% cuando si tenían recidiva. Con respecto al segundo de los grupos (N3), cuando los pacientes tenían recidiva el porcentaje de supervivencia es del 11,1% y no se ha encontrado ningún caso de supervivencia en pacientes con recidiva.

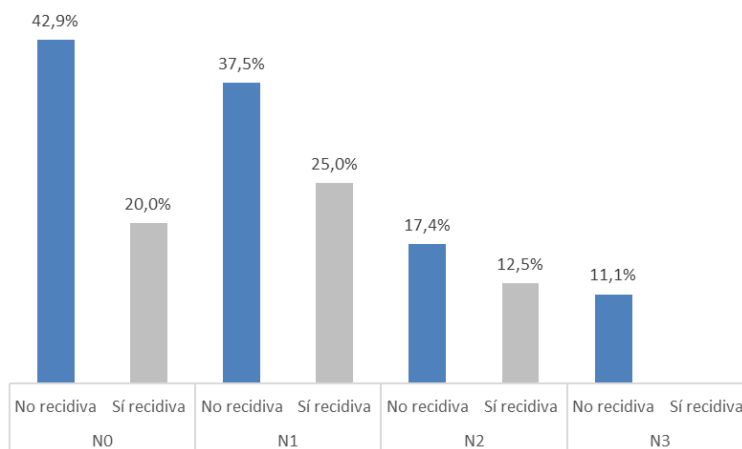


Figura 54. Frecuencias de supervivencias con respecto a las variables “N”, y recidiva en pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Tabla 28. Modelo con las variables recidiva y N, y que pretende explicar la supervivencia de pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Variables en la ecuación					
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 2 ^b	Recidiva	3,196	1,148	7,746	1	,005	24,436
	N			7,272	3	,064	
	N1	-,159	1,158	,019	1	,890	,853
	N2	-2,047	1,405	2,124	1	,145	,129
	N3	3,196	1,235	4,221	1	,040	12,634
	Constante	-,714	,617	1,336	1	,248	,490

a. Variables especificadas en el paso 1: Recidiva.

b. Variables especificadas en el paso 2: N.

Mediante el modelo regresivo, se extrae una mejor interpretación del Odds ratio de supervivencia.

Se toman como categoría de referencia: No Recidiva y N₀.

$$\text{logit}\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = \beta_0 + \beta_1 * \text{recidiva} + \beta_4 * N3$$

$$\text{logit}\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = -,714 + 3,196 * \text{recidiva} + 3,196 * N3$$

$$\frac{\pi}{1-\pi} = \exp(-,714 + 3,196 * \text{recidiva} + 3,196 * N3)$$

La prueba de Wald muestra como significativos la presencia de la recidiva y de N3. Mediante el exponente de β se puede interpretar el Odds ratio de supervivencia. Así pues, se observa que se han clasificado a 24 pacientes como muertos cuando han presentado recidiva en presencia de N3, y cuando los pacientes han presentado N3 se incrementó la probabilidad de clasificar a un paciente como no supervivencia en 12,63 frente a N0 en presencia de la variable recidiva.

6. Discusión

En este apartado se pretende comentar aspectos relacionados con la población objeto de estudio y la influencia de los factores contemplados en la supervivencia a la enfermedad.

6.1 Descripción de la muestra

El estudio se ha realizado investigando los historiales de un total de 93 pacientes, de los cuales 83 fueron hombres y 10 mujeres, y que representan el 89,2% y 10,8% de la población estudiada, respectivamente. Del total de artículos incorporados en nuestra revisión, no encontramos ninguno que cumpliera con todos los factores analizados en nuestro estudio, por lo que el número total de pacientes de la muestra no es comparable con el del resto de trabajos. También se destaca que, por el mero hecho de tratarse de un estudio retrospectivo, ha sido imposible establecer un mayor número de pacientes y un mayor balance de género. Se partieron de 230 historias clínicas, pero la selección de los mismos para conseguir una información homogénea que pudiera ser empleada en nuestro estudio, llevó a quedarnos con los 93 pacientes antes mencionados. Sin embargo, sí podemos observar que, en general, el perfil epidemiológico de estos pacientes fue muy similar a los de la literatura revisada, con una acentuada predilección por el género masculino pudiendo ser debida a una mayor exposición de este grupo a los principales factores de riesgo (34,38,57–60). De igual manera ocurre con la edad media de aparición de esta enfermedad. En este trabajo, igual que en otros de similares características, se observa que

entre la quinta y la sexta década de vida encontramos una mayor prevalencia de este tipo de cáncer (16,34,38,60–62).

La localización en la que se encontró más frecuentemente los tumores de orofaringe en nuestros pacientes fue la amígdala, con un 48,3% de individuos, seguido de la base de la lengua con el 28%. Igualmente en los estudios de Moncrieff et al. (58) y de Hong et al. (63), la amígdala fue la localización más frecuente de estos tumores. En el estudio realizado por el grupo de Lai et al. (38) se observa que cuando los pacientes presentan un VPH+ su localización primaria más frecuente es la amígdala mientras que cuando es VPH- la distribución de la localización primaria no tiene preferencia por un determinado lugar. Este hecho podría llevarnos a pensar que, debido a que en la mayor parte de nuestra muestra no se ha realizado el estudio para el VPH, podrían existir muchos más casos dentro de nuestra muestra que fueran positivos a este virus. La falta de uniformidad de los datos es uno de los inconvenientes que se suelen encontrar en los estudios “a posteriori” realizados con historiales de pacientes de varios años.

Por lo que respecta a los factores etiológicos, en nuestro trabajo observamos una fuerte correlación entre el consumo de alcohol y tabaco, y la presencia de este cáncer. Así, el 83,9% de los pacientes estudiados son fumadores y el 64,5% de éstos son consumidores de alcohol. En el estudio realizado por Lai et al. (38), estos investigadores también observan dicha relación entre el tabaco y el cáncer de orofaringe (93%). Otros estudios también observan una interacción entre el consumo de alcohol y tabaco de forma conjunta llegando a incrementarse unas 8,28 veces más el riesgo de desarrollar cáncer de orofaringe en la población con estos hábitos (23). Sin

embargo, para Lasrado et al. (60) la frecuencia de consumo de alcohol y tabaco en los pacientes con cáncer de su estudio era menor (55%), pudiendo ser debido a que no solamente analizan cáncer de orofaringe, sino que también forman parte de su estudio pacientes con cáncer de cavidad oral y laringe. Por otro lado, el estudio de Lasrado et al. (60) también incide en otro factor etiológico, como es la falta de higiene oral. Este factor no ha sido contemplado en nuestro estudio, pero su alta incidencia en pacientes con cáncer de orofaringe nos hace pensar que este factor deberá tenerse en cuenta en las actividades de prevención de este cáncer.

Estudios recientes muestran una fuerte asociación del VPH con el desarrollo del cáncer de orofaringe. Si tenemos en cuenta que solo conocemos esta información del 14% de nuestros historiales (correspondiendo a 13 pacientes), 5 de ellos son VPH positivos. Al no haberse realizado este tipo de estudio con un número mayor de pacientes nos ha impedido realizar una comparación con el resto de los trabajos que han tratado este parámetro como factor de riesgo en el cáncer de orofaringe. No obstante, sí destacamos que hay una gran variabilidad inter-estudio (33,38,64,65). Esta variabilidad observada en los estudios antes referenciados puede ser atribuida a la influencia de otros parámetros/factores en las poblaciones investigadas, como son la localización geográfica o la etnia de los pacientes, entre otros (66).

En relación a la clasificación TNM realizada en los pacientes de nuestro estudio en el momento de diagnóstico de la enfermedad, se destaca que los tumores T3 y N0 son las más frecuentes con un 36,6% y 38,7% de los casos, respectivamente. Estos resultados difieren

ligeramente de los obtenidos en el estudio de Lai et al. (38). Estos investigadores destacan que los pacientes con cáncer de orofaringe presentan una fuerte asociación con una mayor afectación ganglionar. En el estudio de Wuerdemann et al. (64) se observa que los estadios T2, T3 y T4 presentan una distribución mayor que el T1, pero similares entre ellos, y que N2 es el más frecuente seguido por N0. Resultados similares han sido obtenidos en el estudio realizado por Hong et al. (63).

El estadio en el que se encontraban los pacientes de nuestro estudio, en el momento de diagnóstico era avanzado (IV). Resultados similares han sido descritos en la mayor parte de la literatura (38,67).

El grado de diferenciación tumoral más frecuente en nuestros pacientes fue el bien diferenciado con un 61,3% de los casos. Este grado también ha sido detectado en los estudios realizados por otros autores (38).

Los tratamientos que con más frecuencia habían recibido nuestros pacientes fueron cirugía+quimioterapia+radioterapia y quimioterapia+radioterapia, ambos con un 20,9% de los casos. En nuestro estudio podemos encontrar una gran variabilidad de tratamientos ya que se ha tratado de realizar un tratamiento específico en función de las características de cada paciente, por lo que no es posible compararlo con otros estudios en donde se han centrado en una muestra con un tipo de tratamiento específico.

La presencia de recidiva en nuestro estudio fue del 34,4%, valor muy similar al 35% obtenido en el trabajo de Lai et al. (38).

6.2 Análisis del VPH.

Son numerosos los estudios relacionados hoy en día con la influencia que tiene el VPH en el inicio y desarrollo del cáncer de orofaringe. Uno de los principales motivos de estudio de este factor etiológico es el cambio demográfico que se le atribuye (pacientes más jóvenes, menos consumidores de alcohol y tabaco, mejores hábitos de higiene oral). Por este motivo, en el presente estudio se ha realizado un análisis de dos de los factores que estarían influidos en la caracterización de dicha población, como son la edad de inicio de la enfermedad y la localización primaria.

Respecto a la edad de aparición del cáncer, en nuestro estudio se observa que es menor en los pacientes VPH+ con un rango de 48-61 y una mediana de 58 años respecto a los VPH- donde el rango es de 50-75 y la mediana de 64 años. Sin embargo, tras realizar pruebas estadísticas a los resultados, se concluye que debido a un p valor=0,86, las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas. Por el contrario, otros estudios realizados con mayor tamaño muestral sí concluyen que dichos valores son significativos, y afirman que los pacientes VPH+ presentan una edad de aparición de la enfermedad más temprana, con una media de edad de 54,4 años vs 62,6 en VPH- (36,37,63,68-70)

Si como todo parece indicar, la incidencia del virus del papiloma humano va a ser mayor en los próximos años, habrá que tener en cuenta que el cáncer de orofaringe aparecerá en edades más tempranas, por lo que se deberá de valorar la implementación de medidas preventivas y de detección precoz en campañas de salud públicas

dirigidas a sectores más jóvenes de población de los que se están realizando actualmente.

Tal y como describen otros autores (38,63), en nuestro estudio la localización primaria más frecuente en los pacientes VPH+ es la amígdala. En estos estudios el p-valor fue de 0,003. Sin embargo, cabe destacar que para los pacientes VPH- también es esta localización, pero no con la misma intensidad.

6.3 Análisis de la recidiva.

Debido a la importancia que tiene la recidiva sobre la supervivencia de los pacientes con cáncer de orofaringe, nos ha llevado a realizar un análisis más profundo sobre las características que podemos observar en los pacientes que la han sufrido. Así pues, en nuestro estudio se destaca que la mediana de tiempo que transcurre desde el inicio de la enfermedad hasta su recidiva es de 2,9 años. Este dato nos es de especial interés cuando se trata de establecer un periodo de seguimiento de los pacientes que han sido tratados de cáncer de orofaringe, ya que como también apuntan otros autores (71) la evaluación de posibles recidivas es un factor de pronóstico cualitativo y cuantitativo de la supervivencia de los pacientes.

El tamaño tumoral más frecuentemente encontrado en los pacientes con recidiva fue T2 y T3 con un 37,5% de los casos. Otros trabajos como el de Mackenzie et al. (72) nos indica que existe una fuerte asociación entre la categoría T y la recidiva. En este estudio el ratio Hazard es de 1,8 T3/4 frente a T1/2. Estos valores difieren de los obtenidos en nuestro trabajo, pudiendo deberse a que estos autores han

realizado una agrupación de todos los estadios de T, y en nuestro caso se ha analizado cada uno de ellos de forma independiente. En el estudio de Moncrieff et al. (58) no existen diferencias entre la probabilidad de recidiva con las distintas T, pero cabe destacar que en su trabajo solo evalúan pacientes con T1 y T2, mientras que las diferencias encontradas en el nuestro fueron entre otros estadios. Es esta la razón de que no podamos comparar ambos estudios de forma fiable.

Respecto a N, el 46,9% de la muestra con recidiva presenta un estadio N0. Sin embargo, Moncrieff et al. (58) reportaron ausencia de recidivas en pacientes con N0 en un periodo de cinco años y un peor pronóstico en los pacientes con N3. Estos resultados pueden ser explicados porque su estudio selecciona pacientes T1 o T2, mientras que el nuestro presenta pacientes de todas las categorías T, pudiendo esto influir en los resultados con respecto a la recidiva.

Si comparamos tanto las frecuencias para T como para N que presentan los pacientes con y sin recidiva de nuestro estudio, observamos que los pacientes que no presentan recidiva tienen un mayor tamaño tumoral inicial, T4a y T3, y una mayor asociación con N1, lo cual puede parecer contradictorio ya que la presencia de afectación de ganglios linfáticos y de tumores cuyo tamaño y localización es más agresivo se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad (73). Sin embargo, se ha de tener en cuenta que los pacientes con recidiva de nuestro estudio sobreviven más años que los que no la padecen, por lo que podemos pensar que aquellos pacientes que inicialmente tienen un estadio T y N menor sobreviven más años, pero que finalmente, por efecto de cancerización de campo, en el caso

de recidivas locorreregionales o por otros factores, terminan dando tumores secundarios.

El 43,9% de los pacientes presentaron un buen grado de diferenciación tumoral, y pese a ser el grado histológico más frecuente, no llega a ser un factor determinante en la aparición de recidiva. Algunos autores tratan de determinar la relación entre el grado histológico del tumor y la supervivencia. Los resultados encontrados han sido muy diferentes. Así en el estudio de Moro et al. (34), estos investigadores no observan dicha relación. Sin embargo, el estudio de Kademani et al. (74) sí demuestra que el grado de diferenciación es un factor muy importante y determina el pronóstico de la enfermedad, siendo los carcinomas poco diferenciados los que presentan peor pronóstico, debido a que estos son los que más frecuentemente presentan metástasis cervical. Se hace constar que este dato/factor no ha sido estudiado en nuestro trabajo.

La supervivencia de nuestros pacientes es menor a 5 años en el 50% de los casos, con una media de supervivencia de 6,4 años y una mediana de 4,3 años. El grupo de Pericot et al. (75) obtiene cifras similares, con una supervivencia a los cinco años en el 36,4% de los pacientes con recidiva.

Existen varios estudios que relacionan la presencia del VPH y la recidiva. Así, Hong et al. (63) demuestran, mediante un análisis univariante, que los pacientes VPH+ presentan menor riesgo de padecer recidiva. El bajo tamaño muestral de nuestro trabajo ha imposibilitado realizar dicho estudio. En este último estudio, los investigadores concluyen, tras realizar un análisis multivariante de los resultados, que la combinación de tratamientos como cirugía y

radioterapia es la única característica clínica que muestra una evidencia estadística con el menor riesgo de recidiva. Sin embargo, en nuestro estudio el estudio estadístico, mediante la prueba de Long Rank, obtiene un p -valor $> 0,05$. Este valor impide concluir si alguno de los tratamientos empleados presenta una mayor o menor asociación con la recidiva. La posible explicación de este resultado sería que, dado el gran número de tratamientos aplicados a nuestros pacientes con la finalidad de adaptarse a cada caso concreto de daño del paciente, el tamaño muestral de cada tipo de tratamiento ha sido muy bajo para realizar un tratamiento estadístico consistente. En la actualidad el grupo de Shlomo et al. (76) trata de hacer una guía clínica para poder seguir unos protocolos en cuanto al tratamiento de resección ganglionar en los pacientes tanto de cáncer oral como de orofaringe para así poder mejorar tanto la recidiva como la supervivencia de estos pacientes.

6.4 Análisis de la supervivencia.

Por lo general, la supervivencia de los pacientes con cáncer de orofaringe es baja. En nuestro estudio, el 58,1% de los pacientes mostraban supervivencia a los 5 años y el 29% cuando transcurrieron más de 5 años. Estos valores son similares a los obtenidos por Braakhuis et al. (77). En este estudio se analizan de forma independiente los diferentes tipos de cáncer de cabeza y cuello, y observan que la supervivencia para el cáncer de orofaringe es de un 48% a los cinco años. Wuerdemann et al. (64) también obtiene valores de supervivencia de 48,8% a los 5 años. Dentro de los estudios que obtienen valores de supervivencia menores, se destacan los trabajos de Moro et al. (34) y Pruegsanusak et al. (59). En el primero de ellos la

supervivencia a los 5 años es del 42% y a los 10 años del 38%, y en el segundo estudio, el valor de este parámetro a los 5 años es del 25%. Las diferencias encontradas entre los valores de supervivencia de todos estos estudios pueden ser debidas a que algunos trabajos se centran en grupos muy concretos de cáncer de orofaringe, con un determinado estadio, tratamiento o población, que puede crear diferencias entre datos.

6.5 Análisis de la relación entre supervivencia y tipo de tratamiento.

El tipo de tratamiento que reciben los pacientes con cáncer de orofaringe varía en función del estado general del paciente, la localización primaria del tumor y de la presencia de metástasis. Tras el análisis de los tratamientos que recibió la muestra de población objeto de nuestro estudio, se observa que la cirugía y la radioterapia+cirugía son los tratamientos con mayor porcentaje de supervivencia. No obstante, cuando evaluamos la supervivencia a lo largo del tiempo, obtenemos que el tratamiento que presentó más supervivencia fue la combinación de cirugía y radioterapia con un valor del 70% a los cinco años, mientras que la combinación de quimioterapia y radioterapia son los que peor supervivencia presentaron a los cinco años (25%).

En la investigación de Lasrado et al. (32) la quimio/radioterapia proporcionó una respuesta completa en un 65% de los pacientes evaluados a las 6-12 semanas tras el tratamiento, y con una media de seguimiento de 10 meses. Esta discrepancia de cifras puede ser debida a que este estudio ha realizado un seguimiento a los pacientes durante

un periodo más corto que el realizado por nosotros. Dentro de esta línea de trabajos, destacamos el realizado por Nathu et al. (78) donde se investigan los efectos positivos de la quimioterapia de inducción, evidenciando efectos positivos en su uso al mejorar notablemente la supervivencia, obteniendo unos porcentajes de supervivencia del 42% en los grupos donde se empleó este tratamiento respecto al 17% en los pacientes tratados solamente con radioterapia. Debemos de tener en cuenta que este grupo solo estudió el efecto de este tratamiento en pacientes con T4, y nuestros datos están basados en el total de la población, sin centrarnos en ningún grupo específico.

En el análisis univariante realizado para los factores tratamiento y la supervivencia, se observa una relación estadísticamente significativa acorde a lo obtenido en el trabajo de Pruegsanusak et al. (59), donde la cirugía y la combinación de cirugía y radioterapia son los tratamientos que mayor supervivencia proporcionan a los 5 años.

6.6 Análisis de la relación entre género y supervivencia.

En el presente trabajo se demuestra que, para la muestra estudiada, la variable género no presenta relación estadísticamente significativa con la supervivencia al cáncer de orofaringe. No obstante, en un periodo de hasta 5 años se observa que las mujeres presentan un porcentaje de supervivencia del 62%, que es mucho mayor que el obtenido en los hombres, 37%. En la bibliografía consultada no queda claro esta tendencia. Así, hay estudios donde las mujeres presentan un mayor porcentaje que los hombres (34), mientras que en otros, sucede lo contrario (38).

6.7 Análisis de la relación entre hábitos tóxicos y supervivencia.

Nuestros resultados confirman que el consumo de alcohol y tabaco, y su interacción, son factores etiológicos en el desarrollo del cáncer de orofaringe. También observamos que el alcohol es un factor más determinante que el tabaco, ya que la peor supervivencia entre los pacientes con hábitos tóxicos la podemos ver reflejada en aquellos pacientes que solamente son consumidores de bebidas alcohólicas. No obstante, al tener una muestra limitada no podemos establecer diferencias estadísticamente significativas que apoyen estos resultados. Dentro de esta línea encontramos el trabajo de Lai et al. (38), que estudiando solo el consumo de tabaco, los análisis univariante y multivariante no determinaron una relación estadísticamente significativa entre este hábito y la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, el estudio de Wuerdemann et al. (64) al evaluar ambos factores, determinó una media de supervivencia para los pacientes fumadores (más de 10 paquetes de tabaco por año) de 3,4 años, y para los consumidores (más de dos vasos de alcohol por día) de 2,7 años. La supervivencia a los 5 años de estos colectivos fue del 41,4% y del 38,1%, respectivamente. En nuestro estudio se analiza de forma simultánea el consumo de tabaco y alcohol, y se observa que la media de supervivencia varía en función de la combinación de ambos hábitos tóxicos, siendo la más baja para aquellos pacientes consumidores exclusivamente de alcohol, 1,9 años, seguida para los fumadores y consumidores de alcohol con 3,9 años.

6.8 Análisis de la relación entre VPH y la supervivencia.

Son diversos los estudios que relacionan la presencia del VPH en los pacientes con cáncer de orofaringe con un mejor pronóstico en términos de supervivencia (38,63,64,78-80). Por lo que respecta a la influencia de la presencia del VPH con la supervivencia a la enfermedad, en nuestro estudio se observa que hay una asociación positiva entre estas dos variables, siendo la supervivencia mayor en el grupo de pacientes HPV+. Por otro lado, cabe destacar que el número de pacientes con dicho virus en nuestra muestra es bajo, por lo que no podemos establecer una clara significación estadística.

No obstante, existen algunos estudios que demuestran esta asociación positiva, y que a continuación se comentan. Oguejiofor et al. (79) sí establece estas relaciones estadísticamente significativas entre el aumento de la supervivencia en los pacientes con cáncer de orofaringe y el VPH+. En el caso de Lai et al. (38) a los cinco años los pacientes HPV+ tienen una supervivencia superior al 60% cuando se realiza un análisis univariante. Para el grupo de Wuerdemann et al. (64) la supervivencia a los cinco años para pacientes HPV+ es del 81,1% y la de los pacientes HPV- es del 39,7%. El grupo de Hong et al. (63) describe al VPH como un predictor fundamental, tanto para la mejor supervivencia como para la ausencia de recidiva, siendo independiente del tratamiento que los pacientes hayan recibido: De igual manera ocurre para Fakhry et al. (80) y para Marur et al. (81).

6.9 Análisis de la relación entre “T” y supervivencia.

Como se ha mencionado en apartados anteriores, la clasificación en función de T puede ser un factor determinante en la supervivencia de

nuestros pacientes. Por este motivo, se ha tratado de mostrar, mediante un análisis puramente descriptivo, la relación entre dicho parámetro y la supervivencia. La finalidad de este análisis ha sido apoyar la hipótesis de que los pacientes con mayores T presentaban valores menores de supervivencia.

La hipótesis antes indicada ha sido corroborada por el estudio de Pericot et al. (75). Los resultados han sido estadísticamente significativos con un pvalor de $0,0049 > 0,005$. Otros investigadores (58) evalúan también esta relación, pero debido a que su muestra se centra solo en grupos T1 y T2, no obtienen diferencias entre ambos grupos. En el estudio realizado por Davis et al. (82) si demuestran estadísticamente que los pacientes con estadios T3 y T4 presentan peores supervivencias que los T1 y T2.

6.10 Análisis de la relación entre “N” y supervivencia.

De igual manera, se pretende evaluar el efecto que tiene el parámetro N con relación a la supervivencia. Es lógico pensar que una mayor afectación ganglionar se relacione con un peor pronóstico, y así lo podemos constatar con los datos obtenidos en nuestro análisis descriptivo. En este análisis observamos mayores porcentajes de supervivencia (más de cinco años) en N0 y N1 frente a N2 y N3. En los pacientes de estos dos últimos estadios existe una probabilidad muy alta de morir antes de 5 años tras el diagnóstico de la enfermedad (78,6 y 92,3%, respectivamente). Estos datos han sido confirmados por los obtenidos por Moncrief et al. (58), donde pese a que su población de estudio se centra en pacientes con T1 y T2, observan una

marcada significación estadística cuando evalúan el efecto de N con respecto a la supervivencia, siendo la presencia de N3 un factor que empeora estos valores. De igual manera sucede en el estudio de Pericot et al. (75), donde N2 y N3 se relacionan con peor supervivencia global a los cinco años del diagnóstico.

6.11 Análisis de la relación entre el tiempo de supervivencia, la recidiva, el estadio del tumor y el tratamiento.

Cuando nos disponemos a observar de forma conjunta las variables de tiempo de supervivencia, estadio del tumor, tratamiento médico y recidiva, observamos una fuerte relación entre mayor tiempo de supervivencia con estadios iniciales de la enfermedad (II), con los pacientes tratados mediante cirugía y radioterapia, y con los pacientes que han sufrido recidiva.

Debido al carácter específico de la relación multifactorial no encontramos autores que realicen exactamente el mismo análisis, pero sí similares. Este es el caso de Hong et al. (63), donde mediante un análisis multivariante encuentra una fuerte relación entre el peor tiempo de supervivencia con los factores: estadio IV, pacientes tratados solo con cirugía y localizaciones primarias diferentes a la amígdala. Estos resultados son, en parte, similares a los obtenidos en el presente trabajo, cuando relacionamos el tratamiento médico y el estadio del tumor con respecto al tiempo de supervivencia. Sin embargo, no coincide el hecho de que la cirugía está considerada por estos investigadores como factor negativo que disminuye el factor de supervivencia de los pacientes. También cabe destacar que Hong et al. (63) ajustaron las variables según la presencia o ausencia del VPH, lo

que podría haber influido en el resultado final de este estudio. Por otro lado, Pericot et al. (75) indican que hay una menor probabilidad de supervivencia en pacientes con estadio IV, tratados con radioterapia y con tumores que recidivan. La principal diferencia entre nuestro estudio y el de Pericot et al. (75) radica en la interpretación del término recidiva, ya que Pericot se refiere a la supervivencia una vez el tumor ha recidivado, y en el presente trabajo nos referimos a que solo aquellos pacientes que sobreviven más tienen oportunidad de que sus tumores recidiven, por lo tanto, se asocian ambos factores.

6.12 Análisis de la relación entre “T”, tiempo de supervivencia y recidiva.

Los resultados obtenidos y comentados anteriormente sobre una mayor supervivencia de los pacientes con recidiva, nos hizo plantearnos cómo afectaría la inclusión del factor de T en esta supervivencia. Por ello nos dispusimos a analizar la relación entre dicho factor y las variables anteriormente estudiadas (recidiva y T). Las pruebas estadísticas relacionan T2 y T1 con tiempos de supervivencia mayores (16 años). Así mismo, estos dos estadios de T se relacionan con la aparición de recidiva mientras que T4 se asocia con tiempos de supervivencia menores (0-2 años). En este estadio (T4) al acontecer la muerte en un tiempo bastante bajo, no tiene ocasión de producirse la recidiva del tumor primario. Es posible que estos datos difieran de los de otros estudios, ya que no hay un claro consenso respecto a cuándo podemos considerar que existe recidiva. En este estudio hemos considerado recidiva cuando aparecía un tumor a los dos años o más desde el tumor primario y habiendo tenido signos previos de curación de este tumor primario. Además, si no

desaparecen estos signos, se ha considerado persistencia del tumor primario. Este es un posible motivo por el cual no se obtienen datos similares a otros estudios sobre el tema.

6.13 Modelo lineal generalizado: regresión Logit

En estos últimos años han surgido aplicaciones informáticas que tienen como objetivo intentar proporcionar al paciente la mejor información sobre su pronóstico, teniendo en cuenta una serie de parámetros o factores utilizados en el diagnóstico del cáncer (73,83,84). Estas aplicaciones tratan de proporcionar no solo información al paciente, sino también al clínico, que tradicionalmente ha basado su asesoramiento al paciente en la clasificación TNM. De esta manera, la información se ve complementada con diferentes covariantes.

Por este motivo, en este estudio se decidió realizar un modelo lineal generalizado para tratar de explicar qué factores, de los que se han analizado, son los que interfieren y explican la supervivencia de los pacientes que presentan cáncer de orofaringe. Para ello se tomó como suceso a explicar la variable supervivencia, y como variables explicativas: recidiva, N, M, estadio, localización primaria, rotura capsular, tabaco, alcohol, disección de cuello, afectación de márgenes quirúrgicos, infiltración vascular, infiltración neural, género y edad. Finalmente se ha obtenido que las variables que explican supervivencia/no supervivencia del paciente son N y recidiva. De tal manera que, por un lado, aquellos pacientes que no han sufrido recidiva, independientemente del grupo N al que pertenezcan, presentan mayor probabilidad de sobrevivir, y por otro lado, aquellos

pacientes cuyo N es N3 tienen una menor capacidad de sobrevivir a la enfermedad.

En el estudio de Fakhry et al. (83) los factores que se asociaron significativamente a la supervivencia/no supervivencia son: la edad, los años de fumar cigarrillos, el estado funcional de Zubrod, la educación, la anemia, el estado del tumor p16, el estadio T y N. Se destaca una interacción significativa entre la edad y los años de consumo de tabaco, y la presencia o no del VPH.

Otros autores (84) indican como factores pronósticos los siguientes: el sexo masculino, los niveles bajos de hemoglobina previos al tratamiento, el estadio T más alto, el estadio N2b-N3, el estado negativo del VPH, destacándose este último. Ambos trabajos destacan N como uno de los factores explicativos en su modelo. La importancia de este factor también ha sido constatada en el nuestro, junto con otros factores destacados como el tabaco y el VPH. Las diferencias encontradas entre nuestro modelo y el propuesto por estos investigadores pueden ser debidas, como se ha dicho en ocasiones anteriores, a un sesgo producido por el carácter retrospectivo de este trabajo. En el trabajo de Shevach et al. (85) postulan que la diseminación extra capsular es un factor pronóstico tanto para la recidiva como para la supervivencia.

Cabe destacar que los artículos anteriormente mencionados no han tenido en cuenta la presencia de recidiva de la enfermedad. Sin embargo, este factor ha sido uno de los dos factores determinantes en el pronóstico. Consideramos importante la incorporación de este factor ya que debido al mejor pronóstico que se observa, en cuanto a la supervivencia de la enfermedad hoy en día, la posibilidad de que un

paciente presente recidiva es mayor, y por lo tanto debemos de poder proporcionar información en el momento que esto suceda.

7. Conclusiones

7. Conclusiones

1. El cáncer de orofaringe afecta principalmente a hombres entre la quinta y sexta década de vida. La subregión más frecuentemente afectada es la amigdalina. El consumo de alcohol y tabaco son factores clásicamente vinculados.
2. La supervivencia de los pacientes con cáncer de orofaringe es muy baja debido a un diagnóstico tardío.
3. Los pacientes sin recidiva local fallecen antes que los recidivados. Esto parece ser debido a que su fallecimiento es temprano y no da tiempo a la recidiva. Los pacientes con recidiva tienen mayor supervivencia ya que presentaron un menor TNM que permitió una mayor supervivencia y posibilidad de recidiva.
4. El modelo lineal generalizado (regresión logit) indica que las variables explicativas de la supervivencia de los pacientes del estudio son N y recidiva por ello, el diagnóstico precoz del cáncer de orofaringe es imprescindible para el aumento de la supervivencia de estos pacientes.
5. Los estudios retrospectivos tienen importancia para conocer los factores que inciden en el cáncer de orofaringe y preparar estrategias encaminadas a la prevención de esta enfermedad.

8. Bibliografía

8. Bibliografía

1. Barmes L, Eveson J, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Barmes L, Eveson J, Sidransky D, editors. Lyon: WHO; 2005. 122–123 p.
2. Puente, Javier Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019. 2017.
3. WHO. OMS | Cáncer. WHO. 2017;
4. American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer? 2016.
5. Basterra Alegría J. Carcinomas de la faringe. 1ª. Barcelona: Euromedicine. Ediciones médicas; 2007. 37–55 p.
6. Mata I JF, Agudo E, Canela C, Colina JG, Manzo A, Rodríguez A, et al. Consenso nacional sobre cáncer de laringe diagnóstico y tratamiento. *Revista Venezolana de Oncología*. 2012;24: 64–95.
7. Guzmán PG, Villaseca MH, Antonio LP, Araya JO, Aravena PM, Cravero CP, et al. Carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo. Estudio clínico-patológico*. *Rev Chil Cirugía*. 2011;63:250–6.
8. Rekha KP, Angadi P V. Verrucous carcinoma of the oral cavity: A clinico-pathologic appraisal of 133 cases in Indians. *Oral Maxillofac Surg*. 2010;14(4):211–8.
9. Walvekar RR, Chaukar DA, Deshpande MS, Pai PS, Chaturvedi P, Kakade A, et al. Verrucous carcinoma of the oral cavity: A clinical and pathological study of 101 cases. *Oral Oncol*. 2009;45(1):47–51.

10. Wain SL, Kier R, Vollmer RT, Bossen EH. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx:: Report of 10 cases. *Hum Pathol.* 1986;17(11):1158–66.
11. Marks R. A., Cramer H. M. WHH. Fine-needle aspiration cytology of basaloid squamous cell carcinoma and small cell carcinoma: A comparison study. *Diagn cytopathol.* 2013;41:81–4.
12. Joshi D., Shivkumar V. B., Sharma S. M. GN. Cytomorphologic diagnosis of Basaloid squamous cell carcinoma: A rare case report. *Acta Cytol.* 2009;53:89–92.
13. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME WR. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer.* 1984;54(6):1062–9.
14. Cuchillero RO, Regaña MS, Umbert P, Ojeda R. Carcinoma adenoide quístico de glándulas salivares Adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2006;34(3):133–4.
15. Bagán Sebastián J. *Medicina Oral.* Medicina Oral SL, editor. Valencia; 2013. 723 p.
16. Willingham AT, Deveraux QL, Hampton GM, Aza-Blanc P. RNAi and HTS: exploring cancer by systematic loss-of-function. *Oncogene.* 2004;23(51):8392–400.
17. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem.* 2004;266(1–2):37–56.

18. Dey P. Aneuploidy and malignancy: an unsolved equation. *J Clin Pathol*. 2004;57(12):1245–9.
19. Basterra Alegría J. *Carcinomas de la faringe*. 1ª. Barcelona: Euromedicine. Ediciones médicas; 2007. 105–167 p.
20. Stéhelin D. The transforming gene of avian tumor viruses. *Pathol Biol (Paris)*. 1976;24(8):513–5.
21. Hethcote HW, Knudson AG. Model for the incidence of embryonal cancers: application to retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978;75(5):2453–7.
22. Meza-Junco J, Montañó-Loza A, Aguayo-González Á. Bases moleculares del cáncer. *Revista de Investigacion Clinica*. 2006;58:56–70.
23. Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer*. 2014;14(1):187.
24. Freedman ND, Schatzkin A, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Abnet CC. Alcohol and head and neck cancer risk in a prospective study. *Br J Cancer*. 2007;96(9):1469–74.
25. OMS. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Human Papillomaviruses. Vol. 80, International Agency for Research on Cancer. 2007.
26. Goldstein BY, Chang S-C, Hashibe M, La Vecchia C, Zhang Z-F. Alcohol consumption and cancers of the oral cavity and pharynx

- from 1988 to 2009: an update. *Eur J Cancer Prev.* 2010;19(6):431–65.
27. Purdue MP, Hashibe M, Berthiller J, La Vecchia C, Dal Maso L, Herrero R, et al. Type of alcoholic beverage and risk of head and neck cancer--a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol.* 2009;169(2):132–42.
28. WCRF. World Cancer Research Fund Global Network/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington, DC. Cancer. 2007;
29. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose–response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2015;112(3):580–93.
30. Marron M, Boffetta P, Zhang Z-F, Zaridze D, Wunsch-Filho V, Winn DM, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol.* 2010;39(1):182–96.
31. Zeka A, Gore R, Kriebel D. Effects of alcohol and tobacco on aerodigestive cancer risks: a meta-regression analysis. *Cancer Causes Control.* 2003;14(9):897–906.
32. Lasrado S, Moras K, Pinto GJO, Bhat M, Hegde S, Sathian B, et al. Role of concomitant chemoradiation in locally advanced head and neck cancers. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014;15(10):4147–52.

33. Villagómez-Ortíz VJ, Paz-Delgadillo DE, Marino-Martínez I, Ceseñas-Falcón LÁ, Sandoval-de la Fuente A, Reyes-Escobedo A. Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe. *Cir Cir.* 2016;84(5):363–8.
34. Moro J da S, Maroneze MC, Ardenghi TM, Barin LM, Danesi CC. Oral and oropharyngeal cancer: epidemiology and survival analysis. *Einstein (Sao Paulo).* 2018;16(2):eAO4248.
35. Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, Ferris RL, Wang MB. The “new” head and neck cancer patient—young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(3):375–80.
36. Mehta V, Yu G-P, Schantz SP. Population-based analysis of oral and oropharyngeal carcinoma: Changing trends of histopathologic differentiation, survival and patient demographics. *Laryngoscope.* 2010;120(11):2203–12.
37. Howard JD, Chung CH. Biology of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2012;22(3):187–93.
38. Lai K, Killingsworth M, Matthews S, Caixeiro N, Evangelista C, Wu X, et al. Differences in survival outcome between oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma in relation to HPV status. *J Oral Pathol Med.* 2017;46(8):574–82.
39. Fakhry C, Westra WH, Wang SJ, van Zante A, Zhang Y, Rettig E, et al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus

- in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer*. 2017;123(9):1566–75.
40. Chang JS, Lo H-I, Wong T-Y, Huang C-C, Lee W-T, Tsai S-T, et al. Investigating the association between oral hygiene and head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2013;49(10):1010–7.
 41. Zeng X-T, Deng A-P, Li C, Xia L-Y, Niu Y-M, Leng W-D. Periodontal Disease and Risk of Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2013;8(10):e79017.
 42. GÜVEN DC, DİZDAR Ö, AKMAN AC, BERKER E, YEKEDÜZ E, CEYLAN F, et al. Evaluation of cancer risk in patients with periodontal diseases. *TURKISH J Med Sci*. 2019;49(3):826–31.
 43. Hashim D, Sartori S, Brennan P, Curado MP, Wünsch-Filho V, Divaris K, et al. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1619–25.
 44. Wang R-S, Hu X-Y, Gu W-J, Hu Z, Wei B. Tooth Loss and Risk of Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(8):e71122.
 45. Bravi F, Bosetti C, Filomeno M, Levi F, Garavello W, Galimberti S, et al. Foods, nutrients and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(11):2904–10.
 46. Gupta B, Bray F, Kumar N, Johnson NW. Associations between oral hygiene habits, diet, tobacco and alcohol and risk of oral

- cancer: A case-control study from India. *Cancer Epidemiol.* 2017;51:7-14.
47. Giraldi L, Panic N, Cadoni G, Boccia S, Leoncini E. Association between Mediterranean diet and head and neck cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26(5):418-23.
48. Perloy A, Maasland DHE, van den Brandt PA, Kremer B, Schouten LJ. Intake of meat and fish and risk of head-neck cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control.* 2017;28(6):647-56.
49. AJCC. 8th AJCC Cancer Staging Form Supplement 6-2018 update. *AJCC Cancer Staging Manual, 8th Ed.* 2018;(Junio):99-105.
50. H. Rouvière, A. Delmas. Anatomía Humana descriptiva topográfica y funcional. In: Masson S.A, editor. *Anatomía Humana descriptiva Topográfica y funcional.* 10ª. Barcelona; 1999. p. 417-30.
51. Alvo V A, Sauvalle C M, Sedano M C, Gianini V R. Amigdalectomía y adenoidectomía: Conceptos, técnicas y recomendaciones. *Rev Otorrinolaringol y cirugía cabeza y cuello.* 2016;76(1):99-110.
52. Williams L P. Anatomía de Grey. In: Brace H, editor. 38ª. Madrid; 1998. p. 1721-5.
53. Latarjet M, Liard AR. Anatomía Humana. In: Panamericana EM, editor. *Anatomía Humana.* 5ª. Buenos Aires; 2019. p. 1151-203.

54. Fakhry N, Rossi M-E, Reyre A. Anatomía descriptiva, radiológica y endoscópica de la faringe. EMC - Otorrinolaringol. 2014;43(3):1–15.
55. L.Testud. Compendio de Anatomía descriptiva. In: IV. Masson. Barcelona; 2004. p. 515–22.
56. Morton DA, Foreman KB, Albertine KH. Anatomía macroscópica: Un panorama general. In: M&N Medical Solutrad S.A. de C.V., editor. McGraw-Hill Education; 2018.
57. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncol. 2009;45(4–5):309–16.
58. Moncrieff M, Sandilla J, Clark J, Clifford A, Shannon K, Gao K, et al. Outcomes of primary surgical treatment of T1 and T2 carcinomas of the oropharynx. Laryngoscope. 2009;119(2):307–11.
59. Pruegsanusak K, Peeravut S, Leelamanit V, Sinkijcharoenchai W, Jongsatitpaiboon J, Phungrassami T, et al. Survival and prognostic factors of different sites of head and neck cancer: an analysis from Thailand. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(3):885–90.
60. Lasrado S, Moras K, Pinto GJO, Bhat M, Hegde S, Sathian B, et al. Role of concomitant chemoradiation in locally advanced head and neck cancers. Asian Pac J Cancer Prev [Internet]. 2014 [cited 2019 Oct 15];15(10):4147–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24935361>

61. Dedivitis RA, França CM, Mafra ACB, Guimarães FT, Guimarães A V. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. *Rev Bras Otorrinolaringol* [Internet]. 2004;70(1):35–40. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992004000100006&lng=pt&tlng=pt
62. Hussein AA, Helder MN, de Visscher JG, Leemans CR, Braakhuis BJ, de Vet HCW, et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. *Vol. 82, European Journal of Cancer*. 2017. p. 115–27.
63. Hong AM, Dobbins TA, Lee CS, Jones D, Harnett GB, Armstrong BK, et al. Human papillomavirus predicts outcome in oropharyngeal cancer in patients treated primarily with surgery or radiation therapy. *Br J Cancer*. 2010;103(10):1510–7.
64. Wuerdemann N, Wittekindt C, Sharma SJ, Prigge E-S, Reuschenbach M, Gattenlöhner S, et al. Risk Factors for Overall Survival Outcome in Surgically Treated Human Papillomavirus-Negative and Positive Patients with Oropharyngeal Cancer. *Oncol Res Treat*. 2017;40(6):320–7.
65. Haegglblom L, Attoff T, Yu J, Holzhauser S, Vlastos A, Mirzae L, et al. Changes in incidence and prevalence of human papillomavirus in tonsillar and base of tongue cancer during 2000 - 2016 in the Stockholm region and Sweden. *Head Neck*. 2019;41(6):1583–90.

66. Li W, Tran N, Soon Lee C, O'brien CJ, Tse GM, Scolyer RA, et al. New evidence for geographic variation in the role of human papillomavirus in tonsillar carcinogenesis. *Pathology*. 2007;39(2):217–22.
67. Pruegsanusak K, Peeravut S, Leelamanit V, Sinkijcharoenchai W, Jongsatitpaiboon J, Phungrassami T, et al. Survival and prognostic factors of different sites of head and neck cancer: an analysis from Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2012 [cited 2019 Sep 10];13(3):885–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22631666>
68. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1944–56.
69. Denson L, Janitz AE, Brame LS, Campbell JE. Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer: Changing Trends in Incidence in the United States and Oklahoma. *J Okla State Med Assoc*. 2016;109(7–8):339–45.
70. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(6):407–20.
71. Caula A, Boukhris M, Guerlain J, Tao Y, Breuskin I, Mirghani H, et al. Correlation between the duration of locoregional control and survival in T1-T2 oropharyngeal cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(4):1161–6.

72. Mackenzie P, Pryor D, Burmeister E, Foote M, Panizza B, Burmeister B, et al. T-category remains an important prognostic factor for oropharyngeal carcinoma in the era of human papillomavirus. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(10):643–7.
73. Larsen CG, Jensen DH, Carlander ALF, Kiss K, Andersen L, Olsen CH, et al. Novel nomograms for survival and progression in HPV+ and HPV- oropharyngeal cancer: A population-based study of 1,542 consecutive patients. *Oncotarget*. 2016;7(44):71761–72.
74. Kademani D, Bell RB, Bagheri S, Holmgren E, Dierks E, Potter B, et al. Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(11):1599–605.
75. Pericot J, Escribà JM, Valdés A, Biosca MJ, Monner A, Castellsagué X, et al. Survival evaluation of treatment modality in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *J Craniomaxillofac Surg*. 2000;28(1):49–55.
76. Koyfman SA, Ismaila N, Holsinger FC. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2019;15(5):273–8.
77. Braakhuis BJM, Leemans CR, Visser O. Incidence and survival trends of head and neck squamous cell carcinoma in the Netherlands between 1989 and 2011. *Oral Oncol*. 2014;50(7):670–5.

78. Nathu RM, Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, Carroll RR. Induction chemotherapy and radiation therapy for T4 oropharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol Investig.* 1999;7(2):98–105.
79. Oguejiofor KK, Hall JS, Mani N, Douglas C, Slevin NJ, Homer J, et al. The Prognostic Significance of the Biomarker p16 in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Oncol.* 2013;25(11):630–8.
80. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved Survival of Patients With Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in a Prospective Clinical Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2008;100(4):261–9.
81. Marur S, Burtness B. Oropharyngeal squamous cell carcinoma treatment: Current standards and future directions. Vol. 26, *Current Opinion in Oncology.* 2014. p. 252–8.
82. Davis KS, Lim CM, Clump DA, Heron DE, Ohr JP, Kim S, et al. Tumor volume as a predictor of survival in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. In: *Head and Neck.* 2016. p. E1613–7.
83. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tân PF, Rosenthal DI, Weber RS, Lambert L, et al. Development and Validation of Nomograms Predictive of Overall and Progression-Free Survival in Patients With Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(36):4057–65.
84. Rios Velazquez E, Hoebbers F, Aerts HJWL, Rietbergen MM, Brakenhoff RH, Leemans RC, et al. Externally validated HPV-

- based prognostic nomogram for oropharyngeal carcinoma patients yields more accurate predictions than TNM staging. *Radiother Oncol.* 2014;113(3):324–30.
85. Shevach J, Bossert A, Bakst RL, Liu J, Misiukiewicz K, Beyda J, et al. Extracapsular extension is associated with worse distant control and progression-free survival in patients with lymph node-positive human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 2017;74:56–61.

9. Anexos

9.1 Comité de ética.



D. José María Montiel Company, Profesor Contratado Doctor del departamento de Estomatología, y Secretario del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en la reunión celebrada el día 4 de octubre de 2018, una vez estudiado el proyecto de tesis doctoral titulado:

"Evaluación de las diferentes opciones terapéuticas empleadas en el tratamiento del cáncer de orofaringe", número de procedimiento H1538328124480,

cuya responsable es Dña. María Taberner Sanchis, dirigida por D.Jorge Basterra Alegria y D. José V. Bagán Sebastián,

ha acordado informar favorablemente el mismo dado que se respetan los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia, a cinco de octubre de dos mil dieciocho.



A handwritten signature in blue ink, written over the circular stamp.

9.2 Tablas y pruebas estadísticas.

Tabla 29. Distribución de género de pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Mujer	10	10,8	10,8	10,8
	Hombre	83	89,2	89,2	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

Tabla 30. Distribución de la localización primaria del tumor de pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Lengua	26	28,0	28,0	28,0
	Amígdala	45	48,4	48,4	76,3
	Velo del paladar	7	7,5	7,5	83,9
	Pilares posteriores orofaringe	15	16,1	16,1	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

Tabla 31. Distribución del tipo de clasificación empleado para determinar el TNM de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>cTNM</i>	45	48,4	48,4	48,4
	<i>pTNM</i>	48	51,6	51,6	100,0
	<i>Total</i>	93	100,0	100,0	

Tabla 32. Distribución de clasificación T de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>T1</i>	5	5,4	5,4	5,4
	<i>T2</i>	19	20,4	20,4	25,8
	<i>T3</i>	34	36,6	36,6	62,4
	<i>T4a</i>	29	31,2	31,2	93,5
	<i>T4b</i>	6	6,5	6,5	100,0
	<i>Total</i>	93	100,0	100,0	

Tabla 33. Distribución de clasificación N de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>N0</i>	36	38,7	38,7	38,7
	<i>N1</i>	12	12,9	12,9	51,6

	<i>N2</i>	31	33,3	33,3	84,9
	<i>N3</i>	14	15,1	15,1	100,0
	<i>Total</i>	93	100,0	100,0	

Tabla 34. Distribución de clasificación M de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>M0</i>	90	96,8	96,8	96,8
	<i>M1</i>	3	3,2	3,2	100,0
	<i>Total</i>	93	100,0	100,0	

Tabla 35. Distribución del grado de diferenciación de los tumores de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>Leve</i>	9	9,7	9,7	9,7
	<i>Diferenciado</i>	57	61,3	61,3	71,0
	<i>Indiferenciado</i>	27	29,0	29,0	100,0
	<i>Total</i>	93	100,0	100,0	

Tabla 36. Distribución del estadio en función del TNM de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>0</i>	1	1,1	1,1	1,1
	<i>I</i>	5	5,4	5,4	6,5
	<i>II</i>	12	12,9	12,9	19,4
	<i>III</i>	21	22,6	22,6	41,9
	<i>IVa</i>	35	37,6	37,6	79,6
	<i>IVb</i>	16	17,2	17,2	96,8
	<i>IVc</i>	3	3,2	3,2	100,0
	<i>Total</i>	93	100,0	100,0	

Tabla 37. Distribución del consumo de tabaco de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>Sí</i>	78	83,9	83,9	83,9
	<i>No</i>	15	16,1	16,1	100,0
	<i>Total</i>	93	100,0	100,0	

Tabla 38. Distribución del consumo de alcohol de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>Sí</i>	60	64,5	64,5	64,5
	<i>No</i>	33	35,5	35,5	100,0
	<i>Total</i>	93	100,0	100,0	

Tabla 39. Distribución de los tratamientos recibidos por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>Quimio-inducción+Radio+Quimio</i>	16	17,2	17,6	17,6
	<i>Quimio+Radio</i>	19	20,4	20,9	38,5
	<i>Radio+Cirugía</i>	17	18,3	18,7	57,1
	<i>Cirugía</i>	12	12,9	13,2	70,3
	<i>Quimio+Radio+Cirugía</i>	19	20,4	20,9	91,2
	<i>Quimio</i>	4	4,3	4,4	95,6
	<i>Radio</i>	4	4,3	4,4	100,0
	<i>Total</i>	91	97,8	100,0	
<i>Perdidos</i>	<i>Sistema</i>	2	2,2		
<i>Total</i>		93	100,0		

Combinación de tratamientos

Total

Quimio-

inducción+R

Radio+Quimi

Quimio+Ra

Radio+Ciru

Quimio+Ra

Quimio+Cir

o

dio

gía

Cirugía

dio+Cirugía

ugía

Quimio

Radio

T	T1	Recuento	0	1	2	2	0	0	0	0	5
		% dentro de Combinación de tratamientos	0,0%	5,3%	11,8%	15,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,4%
	T2	Recuento	2	4	7	3	2	0	0	1	19
		% dentro de Combinación de tratamientos	12,5%	21,1%	41,2%	23,1%	10,5%	0,0%	0,0%	25,0%	20,4%
	T3	Recuento	3	5	5	5	13	1	1	1	34
		% dentro de Combinación de tratamientos	18,8%	26,3%	29,4%	38,5%	68,4%	100,0%	25,0%	25,0%	36,6%
	T4a	Recuento	7	8	3	3	4	0	3	1	29

		Combinación de tratamientos							Total	
		<i>tratamientos</i>								
<i>T4b</i>	<i>Recuento</i>	4	1	0	0	0	0	0	1	6
	<i>% dentro de Combinación de tratamientos</i>	25,0%	5,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	25,0%	6,5%
<i>Total</i>	<i>Recuento</i>	16	19	17	13	19	1	4	4	93
	<i>% dentro de Combinación de tratamientos</i>	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 40. Análisis de la relación entre el estadio T y el tratamiento recibido por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Quimio-

inducción+R

Radio+Quimi

Quimio+Ra

Radio+Cirug

Quimio+Ra

Quimio+Cir

o

dio

gía

Cirugía

dio+Cirugía

ugía

Quimio

Radio

N	N0	Recuento	1	5	13	10	2	1	0	4	36
		% dentro de Combinación de tratamientos	6,3%	26,3%	76,5%	76,9%	10,5%	100,0%	0,0%	100,0%	38,7%
	N1	Recuento	2	4	1	1	4	0	0	0	12
		% dentro de Combinación de tratamientos	12,5%	21,1%	5,9%	7,7%	21,1%	0,0%	0,0%	0,0%	12,9%
	N2	Recuento	13	8	2	1	3	0	4	0	31
		% dentro de Combinación de tratamientos	81,3%	42,1%	11,8%	7,7%	15,8%	0,0%	100,0%	0,0%	33,3%
	N3	Recuento	0	2	1	1	10	0	0	0	14
		% dentro de Combinación de tratamientos									

	<i>% dentro de Combinación de tratamientos</i>	0,0%	10,5%	5,9%	7,7%	52,6%	0,0%	0,0%	0,0%	15,1%
<i>Total</i>	<i>Recuento</i>	16	19	17	13	19	1	4	4	93
	<i>% dentro de Combinación de tratamientos</i>	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 41. Análisis de la relación entre el estadio N y el tratamiento recibido por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Tabla 42. Descripción de las frecuencias en las que se realizó vaciamiento ganglionar en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>Sí</i>	42	45,2	75,0	75,0
	<i>No</i>	14	15,1	25,0	100,0
	<i>Total</i>	56	60,2	100,0	
<i>Perdidos</i>	<i>Sistema</i>	37	39,8		
<i>Total</i>		93	100,0		

Tabla 43. Distribución de la cantidad de ganglios que se resecaron cuando se realizó vaciamiento ganglionar en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No positivos	20	21,5	44,4	44,4
	≤ 6	21	22,6	46,7	91,1
	> 6	4	4,3	8,9	100,0
	Total	45	48,4	100,0	
Perdidos	Sistema	48	51,6		
Total		93	100,0		

Tabla 44. Distribución de la cantidad de ganglios positivos cuando se realizó vaciamiento ganglionar en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>No positivos</i>	20	21,5	44,4	44,4
	<i>=<6</i>	21	22,6	46,7	91,1
	<i>>6</i>	4	4,3	8,9	100,0
	<i>Total</i>	45	48,4	100,0	
<i>Perdidos</i>	<i>Sistema</i>	48	51,6		
<i>Total</i>		93	100,0		

Tabla 45. Distribución de la cantidad con rotura capsular cuando se realizó vaciamiento ganglionar en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>Sí</i>	17	18,3	37,8	37,8
	<i>No</i>	28	30,1	62,2	100,0
	<i>Total</i>	45	48,4	100,0	
<i>Perdidos</i>	<i>Sistema</i>	48	51,6		
<i>Total</i>		93	100,0		

Tabla 46. Distribución del estado de los márgenes quirúrgicos en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>Limpios</i>	37	39,8	80,4	80,4
	<i>Afectados</i>	9	9,7	19,6	100,0
	<i>Total</i>	46	49,5	100,0	
<i>Perdidos</i>	<i>Sistema</i>	47	50,5		
<i>Total</i>		93	100,0		

Tabla 47. Distribución de la infiltración vascular en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>Sí</i>	8	8,6	16,0	16,0
	<i>No</i>	42	45,2	84,0	100,0
	<i>Total</i>	50	53,8	100,0	
<i>Perdidos</i>	<i>Sistema</i>	43	46,2		
<i>Total</i>		93	100,0		

Tabla 48. Distribución de la afectación neural en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>Sí</i>	7	7,5	14,6	14,6
	<i>No</i>	41	44,1	85,4	100,0
	<i>Total</i>	48	51,6	100,0	
<i>Perdidos</i>	<i>Sistema</i>	45	48,4		
<i>Total</i>		93	100,0		

Tabla 49. Distribución de la afectación linfática en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>Sí</i>	16	17,2	32,7	32,7
	<i>No</i>	33	35,5	67,3	100,0
	<i>Total</i>	49	52,7	100,0	
<i>Perdidos</i>	<i>Sistema</i>	44	47,3		
<i>Total</i>		93	100,0		

Tabla 50. Distribución de la presencia de recidiva en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	61	65,6	65,6	65,6
	Sí	32	34,4	34,4	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

Tabla 51. Distribución de la recidiva en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Persistencia enfermedad	19	20,4	20,4	20,4
	Recidiva	32	34,4	34,4	54,8
	No recidiva	42	45,2	45,2	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

Tabla 52. Distribución de la supervivencia en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	22	23,7	23,7	23,7
	No	71	76,3	76,3	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

Tabla 53. Distribución por grupos de los años de supervivencia en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje
				válido	acumulado
Válido	Vivos sin cumplir criterio	12	12,9	12,9	12,9
	=<5	54	58,1	58,1	71,0
	>5	27	29,0	29,0	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

Tabla 54. Prueba de normalidad para el estudio del VPH en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Presencia de VPH	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Positivo	,282	5	,200*	,883	5	,324
Negativo	,198	8	,200*	,916	8	,399

Tabla 55. Prueba de muestras independientes para la edad y el VPH en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas					prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		
									Inferior	Superior	
<i>EDAD</i>	<i>Se asumen varianzas iguales</i>	,130	,725	-,180	11	,861	-1,1000	6,1237	-14,5781	12,3781	
	<i>No se asumen varianzas iguales</i>			-,165	6,494	,874	-1,1000	6,6753	-17,1376	14,9376	

Tabla 56. Distribución de la localización primaria tumoral en los pacientes VPH+ en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Presencia de VPH			
			Positivo	Negativo	Total
<i>Localización primaria</i>	<i>Lengua</i>	<i>Recuento</i>	0	3	3
		<i>% dentro de Presencia de VPH</i>	0,0%	37,5%	23,1%
	<i>Amígdala</i>	<i>Recuento</i>	5	4	9
		<i>% dentro de Presencia de VPH</i>	100,0%	50,0%	69,2%
	<i>Velo del paladar</i>	<i>Recuento</i>	0	1	1
		<i>% dentro de Presencia de VPH</i>	0,0%	12,5%	7,7%
<i>Total</i>		<i>Recuento</i>	5	8	13
		<i>% dentro de Presencia de VPH</i>	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 57. Pruebas estadísticas para el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la recidiva en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

N	Válido	32
	Perdidos	0
Media		4,438
Mediana		2,962
Mínimo		1,0
Máximo		16,1
Percentiles	25	1,381
	50	2,962
	75	7,861

Tabla 58. Distribución de clasificación T de los pacientes con recidiva tras cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	T1	1	3,1	3,1	3,1
	T2	12	37,5	37,5	40,6
	T3	12	37,5	37,5	78,1
	T4a	5	15,6	15,6	93,8
	T4b	2	6,3	6,3	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Tabla 59. Distribución de clasificación N de los pacientes con recidiva tras cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>N0</i>	15	46,9	46,9	46,9
	<i>N1</i>	4	12,5	12,5	59,4
	<i>N2</i>	8	25,0	25,0	84,4
	<i>N3</i>	5	15,6	15,6	100,0
	<i>Total</i>	32	100,0	100,0	

Tabla 60. Distribución de clasificación M de los pacientes con recidiva tras cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>M0</i>	31	96,9	96,9	96,9
	<i>M1</i>	1	3,1	3,1	100,0
	<i>Total</i>	32	100,0	100,0	

Tabla 61. Estadísticos para el tiempo de supervivencia de los pacientes con recidiva de cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

N	Válido	32
	Perdidos	0
Media		6,429
Mediana		4,282
Desviación estándar		4,8202
Mínimo		1,2
Máximo		19,0
Percentiles	25	2,838
	50	4,282
	75	9,488

Tabla 62. Distribución por grupos de supervivencia de los pacientes con recidiva de cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje
				válido	acumulado
Válido	<i>Vivos sin cumplir criterio</i>	1	3,1	3,1	3,1
	<i>=<5</i>	16	50,0	50,0	53,1
	<i>>5</i>	15	46,9	46,9	100,0
	<i>Total</i>	32	100,0	100,0	

Tabla 63. Estadísticos para el tiempo transcurrido entre la aparición de recidiva y la muerte en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

N	Válido	26
	Perdidos	6
Media		1,847
Mediana		1,164
Desviación estándar		2,5792
Mínimo		,0
Máximo		13,2
Percentiles	25	,362
	50	1,164
	75	2,597

Tabla 64. Relación entre la diferenciación tumoral y la recidiva en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Diferenciación tumoral				
			Diferenciad	Indiferencia		
			Leve	o	do	Total
<i>Recidiva</i>	<i>No</i>	<i>Recuento</i>	7	32	22	61
		<i>% dentro de Diferenciación tumoral</i>	77,8%	56,1%	81,5%	65,6%
	<i>Sí</i>	<i>Recuento</i>	2	25	5	32
		<i>% dentro de Diferenciación tumoral</i>	22,2%	43,9%	18,5%	34,4%
<i>Total</i>		<i>Recuento</i>	9	57	27	93
		<i>% dentro de Diferenciación tumoral</i>	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 65. Estadísticos para el tiempo de supervivencia en los pacientes sin recidiva de cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

<i>N</i>	<i>Válido</i>	61
	<i>Perdidos</i>	0
<i>Media</i>		3,378
<i>Mediana</i>		1,781
<i>Desviación estándar</i>		3,7367
<i>Mínimo</i>		,3
<i>Máximo</i>		14,8
<i>Percentiles</i>	25	,981
	50	1,781
	75	4,064

Tabla 66. Distribución por grupos de supervivencia en los pacientes sin recidiva de cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>Vivos sin cumplir criterio</i>	11	18,0	18,0	18,0
	<i>=<5</i>	38	62,3	62,3	80,3
	<i>>5</i>	12	19,7	19,7	100,0
	<i>Total</i>	61	100,0	100,0	

Tabla 67. Distribución de clasificación T de los pacientes sin recidiva tras cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje	
				Porcentaje válido	acumulado
<i>Válido</i>	<i>T1</i>	4	6,6	6,6	6,6
	<i>T2</i>	7	11,5	11,5	18,0
	<i>T3</i>	22	36,1	36,1	54,1
	<i>T4a</i>	24	39,3	39,3	93,4
	<i>T4b</i>	4	6,6	6,6	100,0
	<i>Total</i>	61	100,0	100,0	

Tabla 68. Distribución de clasificación N de los pacientes sin recidiva tras cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje	
				Porcentaje válido	acumulado
<i>Válido</i>	<i>N0</i>	21	34,4	34,4	34,4
	<i>N1</i>	8	13,1	13,1	47,5
	<i>N2</i>	23	37,7	37,7	85,2
	<i>N3</i>	9	14,8	14,8	100,0
	<i>Total</i>	61	100,0	100,0	

Tabla 69. Distribución de clasificación M de los pacientes sin recidiva tras cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válido</i>	<i>M0</i>	59	96,7	96,7	96,7
	<i>M1</i>	2	3,3	3,3	100,0
	<i>Total</i>	61	100,0	100,0	

Tabla 70. Relación entre la recidiva y los tratamientos recibidos por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Combinación de tratamientos								Total	
		Quimio-inducción +Radio+Quimio	Quimio+Radio	Radio+Cirugía	Cirugía	Quimio+Radio +Cirugía	Quimio+Cirugía	Quimio	Radio		
<i>Recidiva</i>	<i>No</i>	<i>Recuento</i>	12	13	10	7	12	1	4	2	61
		<i>% dentro de Combinación de tratamientos</i>	75,0%	68,4%	58,8%	53,8%	63,2%	100,0%	100,0%	50,0%	65,6%
	<i>Sí</i>	<i>Recuento</i>	4	6	7	6	7	0	0	2	32
		<i>% dentro de Combinación de tratamientos</i>	25,0%	31,6%	41,2%	46,2%	36,8%	0,0%	0,0%	50,0%	34,4%
<i>Total</i>		<i>Recuento</i>	16	19	17	13	19	1	4	4	93
		<i>% dentro de Combinación de tratamientos</i>	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 71. Relación entre la recidiva y la diferenciación tumoral en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Diferenciación_tumoral				
		Leve	Diferenciado	Indiferenciado	Total	
<i>Recidiva</i>	<i>No</i>	<i>Recuento</i>	7	32	22	61
		<i>% dentro de Diferenciación_tumoral</i>	77,8%	56,1%	81,5%	65,6%
	<i>Sí</i>	<i>Recuento</i>	2	25	5	32
		<i>% dentro de Diferenciación_tumoral</i>	22,2%	43,9%	18,5%	34,4%
<i>Total</i>		<i>Recuento</i>	9	57	27	93
		<i>% dentro de Diferenciación_tumoral</i>	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 72. Relación entre la supervivencia y los tratamientos recibidos por los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

			SUPERVIVENCIA		
			Sí	No	Total
Combinación de tratamientos	<i>Quimio-inducción+Radio+Quimio</i>	<i>Recuento</i>	2	14	16
		<i>% dentro de Combinación de tratamientos</i>	12,5%	87,5%	100,0%
	<i>Quimio+Radio</i>	<i>Recuento</i>	2	17	19
		<i>% dentro de Combinación de tratamientos</i>	10,5%	89,5%	100,0%
	<i>Radio+Cirugía</i>	<i>Recuento</i>	7	10	17
		<i>% dentro de Combinación de tratamientos</i>	41,2%	58,8%	100,0%
	<i>Cirugía</i>	<i>Recuento</i>	6	7	13
		<i>% dentro de Combinación de tratamientos</i>	46,2%	53,8%	100,0%
	<i>Quimio+Radio+Cirugía</i>	<i>Recuento</i>	5	14	19
		<i>% dentro de Combinación de tratamientos</i>	26,3%	73,7%	100,0%
	<i>Quimio +Cirugía</i>	<i>Recuento</i>	0	1	1
		<i>% dentro de Combinación de tratamientos</i>	0,0%	100,0%	100,0%
	<i>Quimio</i>	<i>Recuento</i>	0	4	4

		% dentro de Combinación de tratamientos	0,0%	100,0%	100,0%
	Radio	Recuento	0	4	4
		% dentro de Combinación de tratamientos	0,0%	100,0%	100,0%
Total		Recuento	22	71	93
		% dentro de Combinación de tratamientos	23,7%	76,3%	100,0%

Tabla 73. Estadísticos para el tiempo de supervivencia según el género de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Género	Media ^a		Mediana					
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Mujer	8,273	1,765	4,814	11,731	10,551	7,625	,000	25,496
Hombre	5,419	,641	4,163	6,676	3,216	,709	1,826	4,607
Global	5,802	,637	4,553	7,051	3,438	,724	2,019	4,857

Tabla 74. Estadísticos para el tiempo de supervivencia según el consumo de alcohol y tabaco en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

TABACO	ALCOHOL	Media	Desviación estándar	N
<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	3,924	4,2533	57
	<i>No</i>	5,081	4,2140	21
	<i>Total</i>	4,236	4,2469	78
<i>No</i>	<i>Sí</i>	1,988	1,7558	3
	<i>No</i>	6,283	5,1912	12
	<i>Total</i>	5,424	4,9776	15
<i>Total</i>	<i>Sí</i>	3,828	4,1781	60
	<i>No</i>	5,518	4,5505	33
	<i>Total</i>	4,428	4,3656	93

Tabla 75. Relación entre la afectación por VPH y la supervivencia en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		SUPERVIVENCIA			
			Sí	No	Total
<i>Presencia de VPH</i>	<i>Positivo</i>	<i>Recuento</i>	4	1	5
		<i>% dentro de Presencia de VPH</i>	80,0%	20,0%	100,0%
	<i>Negativo</i>	<i>Recuento</i>	3	5	8

		<i>% dentro de Presencia de VPH</i>	37,5%	62,5%	100,0%
	<i>No estudiado</i>	<i>Recuento</i>	15	65	80
		<i>% dentro de Presencia de VPH</i>	18,8%	81,3%	100,0%
<i>Total</i>		<i>Recuento</i>	22	71	93
		<i>% dentro de Presencia de VPH</i>	23,7%	76,3%	100,0%

Tabla 76. Estadísticos para el tiempo de supervivencia en función de los tratamientos recibidos en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Combinación de tratamientos	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Quimio-inducción+Radio+Quimio	3,215	,825	1,598	4,832	1,515	,219	1,085	1,945
Quimio+Radio	4,430	1,303	1,875	6,984	1,548	,435	,695	2,401
Radio+Cirugía	11,043	1,795	7,525	14,562	14,214	3,538	7,278	21,149
Cirugía	5,844	1,230	3,434	8,254	4,967	,909	3,186	6,749
Quimio+Radio+Cirugía	4,961	,975	3,051	6,871	3,819	,586	2,670	4,969
Global	6,206	,696	4,842	7,570	3,605	,901	1,840	5,371

Tabla 77. Relación entre el estadio T y la supervivencia en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Supervivencia					
		Vivos sin cumplir					
		criterio	=<5	>5	Total		
T	T1	<i>Recuento</i>	3	0	2	5	
		<i>% dentro de Supervivencia</i>	25,0%	0,0%	7,4%	5,4%	
	T2	<i>Recuento</i>	2	3	14	19	
		<i>% dentro de Supervivencia</i>	16,7%	5,6%	51,9%	20,4%	
	T3	<i>Recuento</i>	7	17	10	34	
		<i>% dentro de Supervivencia</i>	58,3%	31,5%	37,0%	36,6%	
	T4a	<i>Recuento</i>	0	29	0	29	
		<i>% dentro de Supervivencia</i>	0,0%	53,7%	0,0%	31,2%	
	T4b	<i>Recuento</i>	0	5	1	6	
		<i>% dentro de Supervivencia</i>	0,0%	9,3%	3,7%	6,5%	
	Total		<i>Recuento</i>	12	54	27	93
			<i>% dentro de Supervivencia</i>	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 78. Relación entre el estadio N y la supervivencia en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

		Supervivencia					
		Vivos sin cumplir					
		criterio	=<5	>5	Total		
<i>N</i>	<i>N0</i>	<i>Recuento</i>	7	15	14	36	
		<i>% dentro de Supervivencia</i>	58,3%	27,8%	51,9%	38,7%	
	<i>N1</i>	<i>Recuento</i>	1	5	6	12	
		<i>% dentro de Supervivencia</i>	8,3%	9,3%	22,2%	12,9%	
	<i>N2</i>	<i>Recuento</i>	3	22	6	31	
		<i>% dentro de Supervivencia</i>	25,0%	40,7%	22,2%	33,3%	
	<i>N3</i>	<i>Recuento</i>	1	12	1	14	
		<i>% dentro de Supervivencia</i>	8,3%	22,2%	3,7%	15,1%	
	<i>Total</i>		<i>Recuento</i>	12	54	27	93
			<i>% dentro de Supervivencia</i>	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 79. Relación entre el estadio T, la recidiva y supervivencia en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

			Supervivencia		
Recidiva			=<5	>5	Total
<i>No</i>	<i>T</i>	<i>T1</i>	0	1	1
		<i>T2</i>	1	4	5
		<i>T3</i>	10	6	16
		<i>T4a</i>	24	0	24
		<i>T4b</i>	3	1	4
	<i>Total</i>		38	12	50
<i>Sí</i>	<i>T</i>	<i>T1</i>	0	1	1
		<i>T2</i>	2	10	12
		<i>T3</i>	7	4	11
		<i>T4a</i>	5	0	5
		<i>T4b</i>	2	0	2
	<i>Total</i>		16	15	31
<i>Total</i>	<i>T</i>	<i>T1</i>	0	2	2
		<i>T2</i>	3	14	17
		<i>T3</i>	17	10	27
		<i>T4a</i>	29	0	29
		<i>T4b</i>	5	1	6
	<i>Total</i>		54	27	81

Tabla 80. Tiempo de supervivencia para los pacientes con recidiva de los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo 2000-2018.

Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo						
	Hora	Estado	Estimación	Error estándar	N de eventos acumulados	N de casos restantes
1	1,003	Sí	,969	,031	1	31
2	1,022	Sí	,938	,043	2	30
3	1,079	Sí	,906	,052	3	29
4	1,082	Sí	,875	,058	4	28
5	1,093	Sí	,844	,064	5	27
6	1,104	Sí	,813	,069	6	26
7	1,236	Sí	,781	,073	7	25
8	1,367	Sí	,750	,077	8	24
9	1,422	Sí	,719	,079	9	23
10	1,490	Sí	,688	,082	10	22
11	1,638	Sí	,656	,084	11	21
12	1,745	Sí	,625	,086	12	20
13	2,058	Sí	,594	,087	13	19
14	2,562	Sí	,563	,088	14	18
15	2,775	Sí	,531	,088	15	17
16	2,959	Sí	,500	,088	16	16

17	2,964	Sí	,469	,088	17	15
18	3,192	Sí	,438	,088	18	14
19	3,282	Sí	,406	,087	19	13
20	3,984	Sí	,375	,086	20	12
21	4,526	Sí	,344	,084	21	11
22	5,148	Sí	,313	,082	22	10
23	5,901	Sí	,281	,079	23	9
24	6,096	Sí	,250	,077	24	8
25	8,449	Sí	,219	,073	25	7
26	8,493	Sí	,188	,069	26	6
27	8,589	Sí	,156	,064	27	5
28	8,773	Sí	,125	,058	28	4
29	10,233	Sí	,094	,052	29	3
30	10,249	Sí	,063	,043	30	2
31	10,386	Sí	,031	,031	31	1
32	16,123	Sí	,000	,000	32	0