

Arantxa Álvarez Sáez
Agnès Bailach Barberà
Eulàlia Cuartiella Zaragoza
Mireia Espinós Arnau

**FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA Y COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES
CON TUMORES DE CABEZA Y CUELLO TRATADOS CON RADIOTERAPIA EN LA PROVINCIA
DE TARRAGONA: ESTUDIO RETROSPECTIVO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Dirigido por la Dra. Marina Alexandra Gavín Clavero y el Dr. Javier Rodríguez Fernández

Grado de Medicina



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Tarragona

2021

ÍNDICE

- 1. ESTUDIO**
- 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**
- 3. INTRODUCCIÓN**
 - 3.1. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LOS TUMORES CAVIDAD ORAL**
 - 3.2. TIPOS DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO**
 - 3.3. TIPOS DE TRATAMIENTO**
 - 3.3.1. Radioterapia en tumores en cabeza y cuello**
 - 3.3.2. Complicaciones postradioterapia**
 - 3.3.2.1. Osteoradionecrosis maxilar
 - 3.3.2.2. Xerostomía
 - 3.3.2.3. Trismo
 - 3.3.2.4. Mucositis aguda
 - 3.3.2.5. Linfedema
 - 3.3.2.6. Disfonía
 - 3.3.2.7. Disfagia
 - 3.3.2.8. Infección
 - 3.4. RECIDIVAS Y SUPERVIVENCIA**
- 4. MATERIALES Y MÉTODOS**
 - 4.1. TIPO DE ESTUDIO**
 - 4.2. CANDIDATOS AL ESTUDIO Y TAMAÑO MUESTRAL**
 - 4.3. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA**
 - 4.3.1. Variables dependientes**
 - 4.3.2. Variables independientes**
 - 4.3.3. Estudios de supervivencia y curvas ROC**
 - 4.3.4. Análisis bivariante**
 - 4.3.5. Análisis multivariante**
- 5. RESULTADOS**
 - 5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**
 - 5.1.1. Incidencia según edad y sexo**
 - 5.1.2. Incidencia de factores de riesgo**
 - 5.1.3. Incidencia según localización y estadio tumoral**
 - 5.1.4. Incidencia según el tratamiento recibido**
 - 5.1.5. Incidencia de complicaciones postradioterapia**
 - 5.1.6. Incidencia de Osteoradionecrosis**
 - 5.1.7. Incidencia de recidiva y mortalidad**

5.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

5.2.1. Supervivencia en tumores de cavidad oral

- 5.2.1.1. Supervivencia global
- 5.2.1.2. Supervivencia según estadio
- 5.2.1.3. Supervivencia según localización

5.2.2. Influencia de las comorbilidades del paciente, estadio y localización tumoral

- 5.2.2.1. Infección
- 5.2.2.2. Xerostomía
- 5.2.2.3. Trismo
- 5.2.2.4. Disfonía
- 5.2.2.5. Disfagia
- 5.2.2.6. Mucositis
- 5.2.2.7. Linfedema
- 5.2.2.8. Osteoradionecrosis
 - 5.2.2.8.1. Periodo libre de Osteoradionecrosis
 - 5.2.2.8.2. Influencia de los factores de riesgo en el desarrollo
 - 5.2.2.8.3. Mejoría de la Osteoradionecrosis

6. DISCUSIÓN

7. CONCLUSIONES

8. BIBLIOGRAFIA

LISTA DE ABREVIACIONES

ORN: Osteoradionecrosis

OHB: Oxigenoterapia Hiperbárica

RT: Radioterapia

QT: Quimioterapia

VPH: Virus del Papiloma Humano

Cx: Cirugía

HTA: Hipertensión arterial

H: Hombres **M:** Mujeres

DLP: Dislipemia

1. ESTUDIO

Revisión bibliográfica y estudio retrospectivo de cohortes de los pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral tratados con radioterapia en la provincia de Tarragona durante un período de tres años.

Análisis de la supervivencia y de las complicaciones en los pacientes que reciben tratamiento con radioterapia (RT) y especial estudio de la incidencia, evolución y tratamiento de la Osteoradionecrosis (ORN).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

En la actualidad hay numerosos estudios que buscan incorporar nuevas herramientas terapéuticas para el tratamiento de las patologías neoplásicas. Sin embargo, los tratamientos clásicos como la radioterapia siguen siendo el epicentro terapéutico y son menos los estudios que buscan qué factores podrían favorecer las complicaciones derivadas del tratamiento con radioterapia y cuales serían las mejores opciones para combatirlas.

El uso RT en la zona orofaríngea expone a los pacientes a la aparición de complicaciones que disminuirán su calidad de vida. Una de las más temidas y a la vez desconocida es la Osteoradionecrosis.

Todos estos aspectos serán abordados en nuestro estudio, por todo lo cual los objetivos son:

- I. Revisión bibliográfica y estudio retrospectivo de cohortes de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello en los últimos tres años en la provincia de Tarragona.
- II. Descripción de las complicaciones en pacientes tratados con Radioterapia.
- III. Evaluar si las diferentes variables (edad, sexo, comorbilidades, localización, estadio tumoral, tratamiento recibido, estadio de ORN, dosis de RT) influyen en la evolución y supervivencia de los pacientes tratados con Radioterapia y en las complicaciones postradioterapia.
- IV. Evaluar si el oxígeno hiperbárico (OHB) influye en la evolución de la Osteoradionecrosis mandibular.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO: (38)

El cáncer de cabeza y cuello representa el 6% de todos los tumores a nivel mundial, siendo el sexto tumor más prevalente en el mundo. Es más frecuente en hombres que en mujeres y, debido a su estrecha relación con el virus del papiloma humano (VPH), su incidencia se ha visto aumentada en los últimos años. Dentro de los tumores de cabeza y cuello, el carcinoma escamoso es el más incidente, representando un 90% de las neoplasias del área maxilofacial. Cada año son diagnosticados unos 500.000 nuevos casos de carcinoma escamoso de cabeza y cuello. En el último año se han intervenido en el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Joan XXIII un total de 151 pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral (115 hombres y 36 mujeres), dato que demuestra el importante peso que tiene esta patología en esta especialidad.

La supervivencia global de esta enfermedad a los 5 años es del 50%. En la mayoría de casos el diagnóstico es tardío, aunque aproximadamente el 30% se diagnostican en estadios tempranos obteniendo una tasa de supervivencia más alta.

En cuanto a los factores de riesgo, se ha visto que la exposición prolongada al tabaco, al alcohol y al Virus del Papiloma Humano (especialmente VPH 16 y VPH 18) representan los factores de riesgo más importantes. Otros factores de riesgo asociados son las lesiones en la mucosa bucal producidas por traumatismos crónicos dentales o protésicos, la exposición solar, la inhalación de productos tóxicos como níquel, petróleo, hidrocarburos y asbesto; así como la edad

avanzada, la mala higiene bucal o algunas carencias nutricionales (en especial vitaminas A y C). Todavía hay muchos factores de riesgo en estudio, como los oncogenes y la situación inmunológica del paciente.

Es muy importante conocer qué factores de riesgo influyen en el pronóstico de los carcinomas del área maxilofacial y cómo afectan en el tratamiento, seguimiento y supervivencia de los pacientes. Así pues, también es de utilidad conocer cómo afectan las comorbilidades del paciente, edad, sexo, los tratamientos realizados (cirugía, radioterapia, quimioterapia o combinación de ambas), la localización del tumor, el tipo de tumor y su estadio.

3.2 TIPOS DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO (1)

Dentro de los tumores malignos de cabeza y cuello podemos diferenciar diferentes estirpes tumorales según su origen.

Tumores derivados del epitelio:

- Carcinoma oral de células escamosas (90%).
- Carcinoma verrucoso.
- Carcinoma de células fusiformes.
- Melanoma.
- Adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoquístico.
- Carcinoma basocelular.

Tumores derivados del tejido conectivo:

- Fibrosarcoma.
- Fibrohistiocitoma maligno.
- Liposarcoma.
- Angiosarcoma.
- Rabdomiosarcomas.

El diagnóstico es clínico, radiológico y anatomopatológico. La estadificación adecuada del tumor es imprescindible para poder realizar un tratamiento correcto y mejorar la supervivencia. El TNM es el sistema de estadiaje que se utiliza para clasificar los distintos grados tumorales.

TABLA 1 – CLASIFICACIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL (T)

TIS	In situ
T0	No tumor primario visible
T1	<2cm
T2	>2 - <4cm
T3	>4cm - <6cm
T4A	Invasión de estructuras adyacentes (hueso cortical, musculatura extrínseca de la lengua: geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso; seno maxilar y piel de la cara)
T4B	Invasión del espacio masticador, placa pterigoidea, base cráneo y/o engloba carótida interna)

TABLA 2 – NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

NX	Nódulos no valorables
N0	No afectación de ganglios linfáticos regionales
N1	Ganglio linfático ipsilateral aislado <3cm
N2A	Ganglio linfático ipsilateral aislado >3cm – 6cm
N2B	Ganglios ipsilaterales múltiples <6cm
N2C	Ganglios bilaterales o contralaterales <6cm
N3	>6cm

TABLA 3 – METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

MX	Metástasis a distancia no valorable
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

TABLA 4 – ESTADIAJE TNM

ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO II	T2	N0	M0
ESTADIO III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
ESTADIO IV A	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
ESTADIO IV B	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
ESTADIO IV C	Cualquier T	Cualquier N	M1

3.3 TIPOS DE TRATAMIENTO

En el manejo de los tumores de la cavidad oral se utiliza generalmente la combinación de tratamiento quirúrgico, radioterapia y quimioterapia. Los estadios tempranos (I-II) normalmente son tratados sólo con cirugía o radioterapia. En cambio, los que se encuentran en estadios avanzados (III-IVa-IVb de tumores resecables o irresecables) suelen recibir tratamiento combinado usando terapias secuenciales.

3.3.1 Radioterapia en tumores de cabeza y cuello (1)

Uno de los tratamientos más utilizados en el manejo de los distintos tipos de cáncer es la radioterapia. Esta emplea radiaciones ionizantes para eliminar las células tumorales de la parte del cuerpo donde se apliquen. Es por tanto un tratamiento local. Se aplica sobre el tumor, destruyendo las células malignas e impidiendo su crecimiento y reproducción. La radioterapia también se ejerce sobre tejidos normales, pero estos son menos sensibles y reparan el daño tisular producido de forma más eficiente que el tejido tumoral.

Aplicación de la radioterapia:

- **Radioterapia exclusiva:** Se utiliza en:
 - Estadios iniciales.
 - Enfermedad no resecable.
 - Pacientes con alto riesgo quirúrgico.
 - Recidivas tumorales tras múltiples cirugías.
 - Por elección del paciente.
- **Radioterapia adyuvante:** complementa a un tratamiento primario, principalmente la cirugía. Puede realizarse neoadyuvante con el objetivo de reducir el tamaño tumoral y facilitar la cirugía, o posterior a esta. Se realiza posteriormente a la cirugía en:
 - T3/T4 con gran invasión local.
 - Lesión indiferenciada.
 - Afectación ósea, del cartílago o la piel.
 - Afectación ganglionar múltiple o adenopatía >1,5cm.
 - Invasión vascular, perineural o linfática.
 - Margen de seguridad quirúrgico afecto o <5mm
 - Extensión extracapsular ganglionar.
 - Alto riesgo de afectación ganglionar sin disección del cuello.

- **Radioterapia concomitante:** se realiza simultánea a otro tratamiento, principalmente la quimioterapia. La combinación de ambos potencia su efecto.

Finalidad de la radioterapia:

- **Radical:** El objetivo es la eliminación del tumor o frenar su crecimiento, por lo que se utilizan altas dosis de radiación dentro del límite de tolerancia de los tejidos sanos. El tratamiento será más largo.
- **Paliativa:** El objetivo es mitigar los síntomas que el cáncer produce, por lo que se emplean dosis menores de radiación. El tratamiento es más corto y con menos efectos adversos.

Dosis:

Para la dosificación de la radioterapia se emplea el Gray (Gy). $1\text{Gy} = 1\text{J/Kg} = 100\text{rad}$. El total de la dosis estará entre 50-76 Gy (1,8-2 Gy por sesión) y se repartirá según la duración del tratamiento, generalmente 5-8 semanas con 5 sesiones por semana. La dosis que emplearemos de radioterapia dependerá de su aplicación:

- RT exclusiva o neoadyuvante:
 - Enfermedad subclínica: 50Gy
 - T1 y T2: 65-70 Gy
 - T3 y T4: 70-74 Gy
- RT adyuvante:
 - Con riesgo de afectación microscópica: 62-65 Gy
 - Afectación macroscópica residual: 65-75 Gy

3.3.2 Complicaciones post radioterapia

La radioterapia actúa principalmente sobre las células que están en división activa, pero también tiene un mínimo impacto sobre células que están en etapa de reposo o que se dividen con menos frecuencia.

El tratamiento con radioterapia provoca fenómenos inflamatorios y de fibrosis que ocasionan una pérdida de elasticidad de los tejidos, seguida de una progresiva induración asociada a retracción. Esto dará lugar a las manifestaciones clínicas de la toxicidad de la radioterapia: infecciones, ORN, exposición de placa y dificultad para la alimentación oral.

Las complicaciones surgen principalmente por la lesión crónica de la vasculatura, las glándulas salivales, la mucosa, el tejido conjuntivo y los huesos. El tipo de complicación y la gravedad de la misma está relacionada directamente con la dosis de radioterapia recibida y la duración del tratamiento. (2)

3.3.2.1 Osteoradionecrosis maxilar

La Osteoradionecrosis puede explicarse porque el hueso es más denso que los tejidos blandos y, por lo tanto, absorbe una proporción mayor de radiación que el mismo volumen de tejido blando. La radioterapia produce muerte de las células endoteliales, hialinización, trombosis y obliteración vascular; esto se traduce en la desvitalización del tejido óseo. El periostio se fibrosa, se producen fenómenos de necrosis en osteoblastos y osteoclastos y fibrosis del espacio medular. Como resultado queda un tejido hipocelular, hipovascular e hipóxico, incapaz de repararse tras una agresión. (2)

Se caracteriza por la necrosis (muerte del tejido celular) del hueso maxilar en pacientes que han recibido tratamiento con RT en territorio de cara o cuello, dando como resultado áreas de hueso expuestas en la mucosa de las encías durante más de 3 meses.

El riesgo de aparición está directamente relacionado con la dosis de radiación y el volumen de tejido irradiado. Las características de presentación de la ORN son: dolor, disminución o pérdida de sensibilidad, fístulas e infección.

Actualmente se clasifica la ORN maxilar en 3 estadios: (3)

Estadio I

- Afectación superficial de la mandíbula
- Mínima ulceración de partes blandas
- Únicamente el hueso expuesto está necrosado

**Estadio II**

- Afectación focal de la mandíbula
- El hueso cortical expuesto y una porción del medular están necrosados:
 - Mínima ulceración de partes blandas.
 - Amplia afectación de partes blandas con presencia de fístula.

**Estadio III**

- Afectación difusa de la mandíbula.
- Afectación de todo el espesor óseo incluyendo la basilar mandibular.
- Puede existir fractura mandibular:
 - Mínima ulceración de partes blandas
 - Amplia afectación de partes blandas con presencia de fístula.



3.3.2.2 Xerostomía

Denominamos xerostomía a la sensación subjetiva de boca seca, se acompañe o no de disminución en el flujo salival. Se produce por los efectos inflamatorios y degenerativos de la radioterapia, así como una disminución de la vascularización, que da lugar a fibrosis intersticial y aumento de depósitos de colágeno. Es la complicación tardía más frecuente y la más incapacitante para los pacientes, dado que afecta al habla, la deglución, la masticación y el gusto. Al disminuir el factor lubricante la mucosa se reseca, se agrieta y se vuelve dolorosa, lo que da lugar a fisuras, costras, y atrofia de la superficie dorsal de la lengua.

Está directamente relacionada con la dosis de radiación, puesto que dosis superiores a 26 Gy inducen una hiposecreción irreversible de las glándulas salivales, siendo las parótidas las más afectadas.

La secreción salival puede recuperarse gradualmente en 1-2 años postratamiento pero esta recuperación es incompleta. (3)

3.3.2.3 Trismo

Es una limitación de la funcionalidad de la mandíbula y compromiso de la apertura bucal en la que no puede abrirse más de 35mm. Compromete la calidad de vida de los pacientes tanto física (dificultad para hablar, compromiso de la higiene oral y pérdida de peso), como psicosocialmente.

Está relacionada con la cicatrización de tejidos y la fibrosis de los músculos masticadores inducida por la radiación, lo cual dará lugar a una degeneración de estos y de la articulación temporomandibular.

Está relacionado directamente con la dosis de radiación y la radiación acumulada. A partir de los 60 Gy aumentan considerablemente las probabilidades de padecer esta complicación. (3)

3.3.2.4 Mucositis aguda

Se trata de una inflamación de la mucosa oral producida por agentes proinflamatorios que derivan en alteraciones microvasculares y alteraciones de la matriz extracelular, asociadas a una disminución de la capacidad de regeneración celular.

Existen 4 grados de mucositis aguda, encontrándose la mayoría entre los grados 3 y 4. Se relaciona con el tipo de tratamiento y la dosis recibida.

La mucosa inicia su recuperación cuando finaliza el tratamiento, observándose mejoría en estos pacientes a partir de los 7-10 días de la finalización del tratamiento.

3.3.2.5 Linfedema

Ocurre por el bloqueo linfático secundario a la fibrosis por radioterapia. Puede ser transitorio ya que el flujo se desvía por vasos colaterales, pero si estos también se encuentran dañados la inflamación progresa y requiere tratamiento. El linfedema tiene repercusiones funcionales como la dificultad para la deglución y el habla, pero también ocasiona alteraciones estéticas. (4)

3.3.2.6 Disfonía

Se produce debido a la pérdida de la regularidad anatómica del borde libre de las cuerdas vocales por existencia de adherencias o zonas de fibrosis entre la cubierta de la cuerda vocal y el ligamento, condicionando una interrupción de la propagación de la onda. (5)

3.3.2.7 Disfagia

La disfagia producida por RT es el resultado del acúmulo de efectos agudos y tardíos que esta provoca (xerostomía, mucositis, edema, dolor y ulceración), que en conjunto afectan a la deglución. De estas complicaciones, la más importante es la mucositis, siendo su grado directamente proporcional al dolor a la deglución. Es por ello que la prevención y el tratamiento de la mucositis es de vital importancia. (6)

3.3.2.8 Infección

La radioterapia puede favorecer la aparición de infecciones. En el caso de la RT de cabeza y cuello, la infección más frecuente es la Candidiasis en la cavidad oral. Parece ser que esta infección estaría directamente relacionada con la dosis de tratamiento radioterápico. (7)

3.4 RECIDIVAS Y SUPERVIVENCIA

Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello deben realizar un seguimiento estrecho después del tratamiento por el riesgo de recidivas o para controlar la aparición de complicaciones por el propio tratamiento. Generalmente, el 75% de las recidivas aparecen durante el primer año postratamiento, aunque algunas de ellas se pueden curar con tratamiento adecuado (como la radioterapia).

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo de cohortes de los pacientes con cáncer de cavidad oral tratados con radioterapia en la provincia de Tarragona desde enero de 2018 hasta noviembre de 2020. Se analiza el tratamiento recibido, la supervivencia, los factores de riesgo y en particular las complicaciones en pacientes tratados con radioterapia. Además, evaluamos si el tratamiento con oxígeno hiperbárico mejora la calidad de vida en pacientes con Osteoradionecrosis mandibular.

4.2 CANDIDATOS AL ESTUDIO Y TAMAÑO MUESTRAL

Los pacientes candidatos al estudio son todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de cavidad oral, tratados en el Hospital Universitario Joan XXIII por el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, a los que se les ha sometido a radioterapia en este período de tiempo y que cumplen con los criterios de inclusión.

Para ello, se ha recogido de forma retrospectiva en una base de datos de Excel a 151 pacientes con tumores de cabeza y cuello, de los cuales 80 han recibido tratamiento con radioterapia.

Los criterios de inclusión son:

- Pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma escamoso de cavidad oral en el Hospital Universitario Joan XXIII tratados con radioterapia entre enero de 2018 y noviembre de 2020.

Los criterios de exclusión son:

- Pacientes con diagnóstico de otros tumores diferentes al carcinoma escamoso.
- Pacientes que no han recibido radioterapia.

4.3 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA: RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES

La obtención de datos se ha hecho a través de la historia clínica de cada paciente con carcinoma escamoso de cavidad oral tratado por el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial en el Hospital Universitario Joan XXIII, desde enero de 2018 hasta noviembre de 2020, recogiendo el tipo de tratamiento, supervivencia y factores de riesgo que pueden influir en las complicaciones de pacientes tratados con RT y en particular la Osteoradionecrosis.

Las variables sujetas a estudio son las siguientes:

4.3.1 Variables dependientes

Infección, xerostomía, trismo, disfonía, disfagia, mucositis, linfedema, mortalidad, dosis de RT, ORN

4.3.2 Variables independientes

Género, diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, consumo de alcohol, tabaquismo, patología cardíaca, patología respiratoria, patología hepática, localización tumoral, cirugía, quimioterapia, estadio tumoral, estadio de la ORN, localización de la ORN, oxígeno hiperbárico, edad, periodo libre de ORN desde el fin de RT.

4.3.3 Estudios de supervivencia y curvas ROC

Hemos analizado la supervivencia global en los pacientes afectados de carcinoma escamoso de cavidad oral que han recibido tratamiento con RT realizando las curvas ROC.

4.3.4 Análisis bivalente

Para el análisis bivalente de las variables independientes cualitativas (factores de riesgo propios del paciente) con las variables dependientes cualitativas dicotómicas resultado (ORN, infección, disfagia, disfonía, trismo, linfedema, mortalidad) con la población de estudio que sigue una distribución normal, hemos utilizado el test χ^2 de Pearson. Para las variables que no siguen una distribución normal hemos utilizado el test χ^2 exacto de Fisher.

Para el análisis bivalente de las variables independientes cuantitativas (edad, dosis RT, tiempo hasta la aparición de ORN) con las variables dependientes cualitativas dicotómicas resultado, hemos utilizado la regresión logística.

4.3.4 Análisis multivalente

Para el análisis multivalente de las variables significativas en el análisis bivalente, utilizamos también la regresión logística binaria.

5. RESULTADOS

5.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se han analizado los datos procedentes de la base de datos del Hospital Universitario Joan XXIII de los 80 pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral tratados con radioterapia en la provincia de Tarragona en los últimos tres años.

A continuación, se muestran los resultados del análisis numérico de las variables. Al tratarse de variables categóricas se han calculado las frecuencias (totales y en porcentaje entre paréntesis).

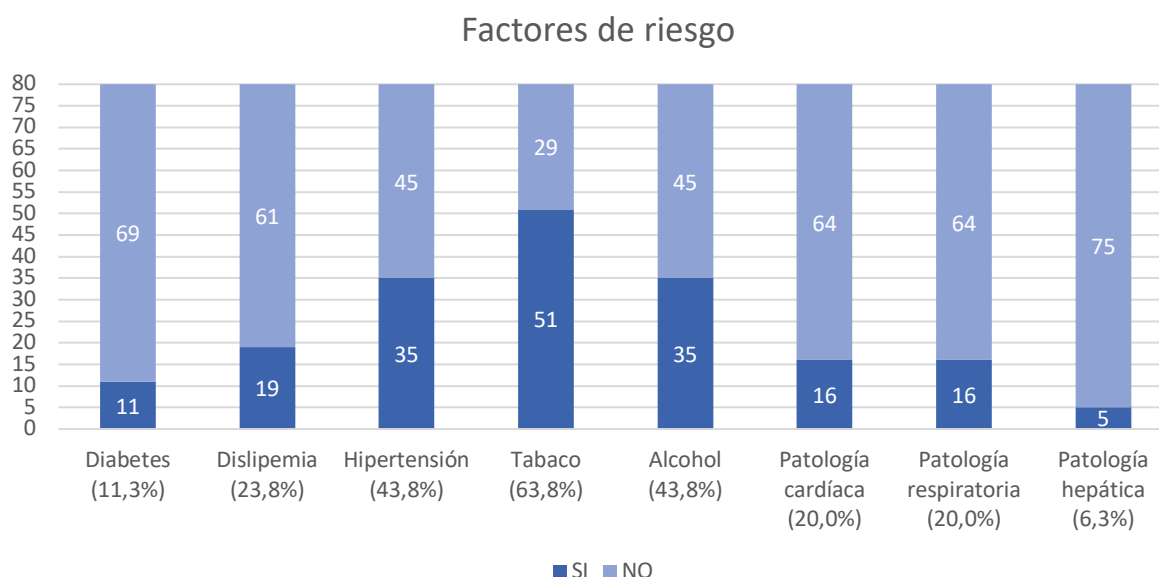
5.1.1 Incidencia según edad y sexo en los pacientes tratados con RT

Del total de 80 pacientes analizados en la base de datos, 61 eran hombres (76,3%) y 19 mujeres (23,8%).

	EDAD MEDIA (años)	MEDIANA (años)	MODA (años)
HOMBRES	61	60	55
MUJERES	59	57	55
	67	68	58

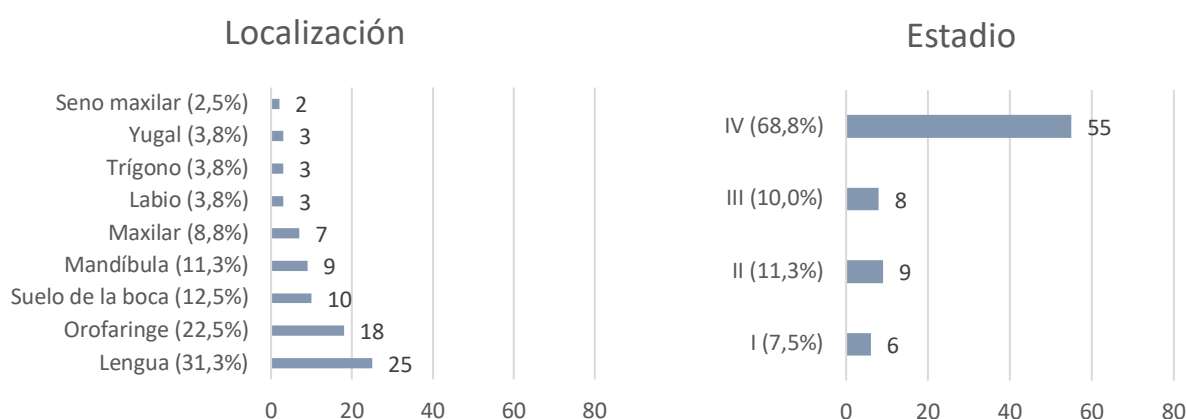
5.1.2 Incidencia de factores de riesgo en pacientes tratados con RT

Si analizamos los datos clínicos de las variables factores de riesgo obtenidas, diferenciando entre presencia (SI) o no presencia (NO) de estos en cada paciente obtenemos los siguientes resultados:



5.1.3 Incidencia según localización y estadio tumoral en pacientes tratados con RT

Si analizamos las distintas localizaciones de los cánceres de cabeza y cuello de los últimos tres años diagnosticados en HUIJXXIII de Tarragona observamos que las localizaciones más frecuentes son lengua y orofaringe, representando un 53,8% del total de 80 pacientes. Por lo que respecta al estadio, el 68,8% de los pacientes del estudio se encontraban en estadio IV del tumor. Hay dos pacientes de los que se desconoce su estadio tumoral.



5.1.4 Incidencia según el tratamiento recibido para el carcinoma de cabeza y cuello

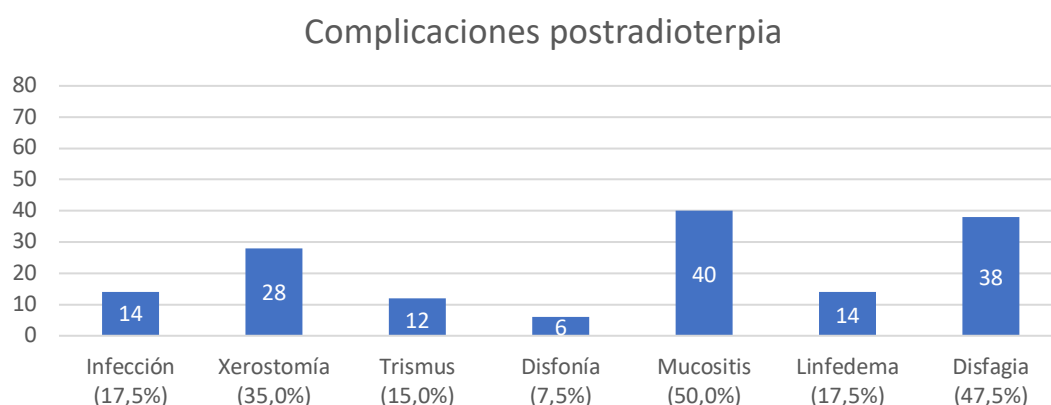
Los 80 pacientes recibieron radioterapia (100,0%). De estos 80 pacientes, 43 (53,8%) fueron tratados con cirugía (Cx), mientras que 37 (46,3%) no.

En cuanto a la quimioterapia, 52 (65,0%) recibieron quimio-radioterapia en el tratamiento, respecto a 28 (35,0%) que no se trataron con quimioterapia.

Recibieron tratamiento combinado QT+RT+Cx 23 pacientes (28,75%).

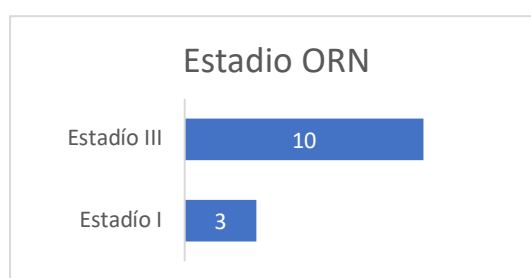
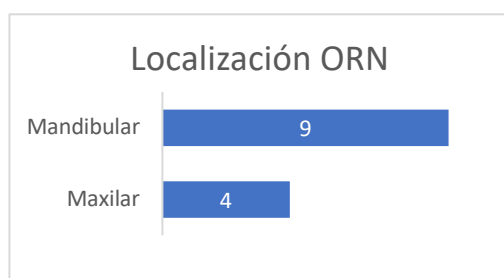
5.1.5 Incidencia de complicaciones postradioterapia

Si analizamos los datos clínicos de las variables complicaciones postradioterapia obtenidas, diferenciando entre presencia (SI) o no presencia (NO) de estas en cada paciente obtenemos los siguientes resultados:



5.1.5.1 Incidencia de Osteorradionecrosis

Del total de 80 pacientes analizados en 3 años, 13 (16,2%) presentaron osteorradionecrosis. En cuanto a la localización y el estadio se muestran a continuación. Diez de ellos se encontraban en estadio III y tres en estadio I.



De los 13 pacientes que presentaron ORN como complicación, el 100% se trataron con oxígeno hiperbárico y 6 de ellos (46'1%) presentaron mejoría después del tratamiento.

5.1.6 Incidencia de recidiva y mortalidad

Del total de 80 pacientes que fueron recogidos, 49 (61,3%) no presentaron recidiva o persistencia del tumor frente a 31 (38,7%) que sí la presentaron.

En cuanto a la mortalidad, 32 (40,0%) fallecieron durante estos 3 años. De ellos, 20 murieron por recidiva (24,4%), mientras que 12 murieron por otras causas.

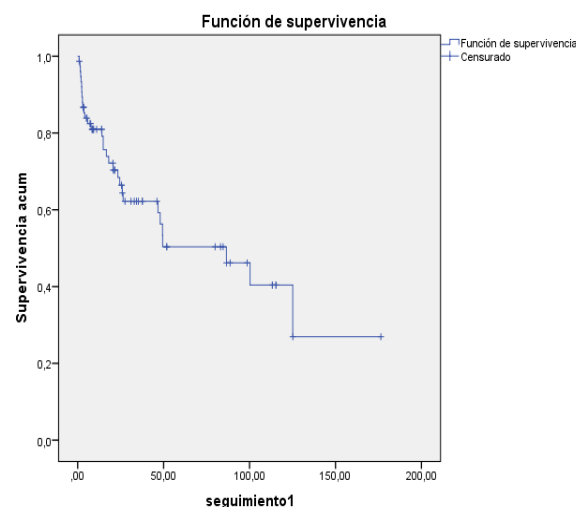
5.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

5.2.1 Supervivencia en tumores de cavidad oral

Analizamos la supervivencia global, la supervivencia según el estadio tumoral y según la localización tumoral de los pacientes incluidos en el estudio.

5.2.1.1 Supervivencia Global

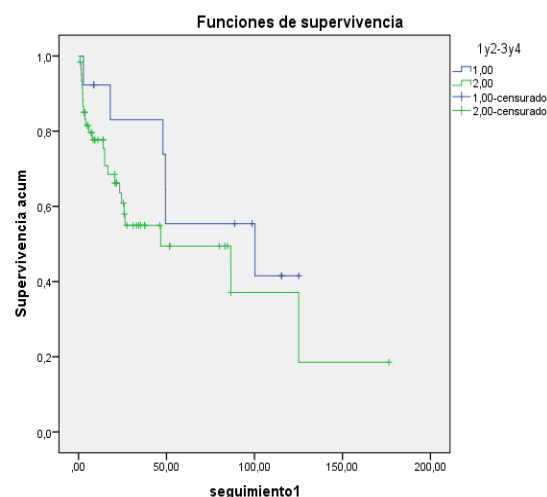
El tiempo de recurrencia o período libre de enfermedad es de 83 semanas desde el fin de la RT, con una mediana de 86.5. El primer paciente recurrió antes del mes del fin de la RT, concretamente en la primera semana postradioterapia, lo que significaría persistencia de enfermedad.



5.2.1.2. Supervivencia según estadio

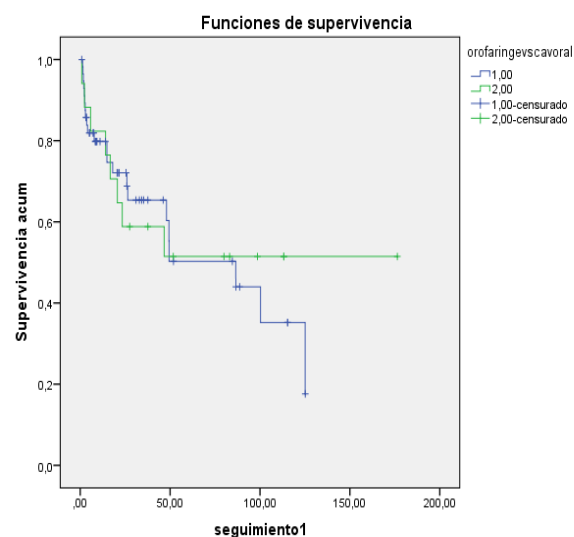
El tiempo de recurrencia o período libre de enfermedad en pacientes con estadio tumoral I-II (línea azul) es de 81 semanas desde el fin de la RT, con una mediana de 100 semanas; mientras que en los pacientes con estadio 3-4 (línea verde) es de 74 semanas con una mediana de 46 semanas.

Se analizó si la variable estadio influía en el periodo libre de enfermedad. Según la prueba de Log Rank (Mantel-Cox) las diferencias de periodo libre de enfermedad entre ambos grupos analizados no son significativas ($p=0.245$).



5.2.1.3 Supervivencia según localización

De los pacientes con carcinoma localizado en cavidad oral (línea verde), el tiempo de recurrencia o período libre de enfermedad fue de 69 días de media, mientras que de los pacientes con carcinoma localizado en región orofaríngea (línea azul), la media fue de 99 días. Sin embargo, según la prueba de Log Rank (Mantel-Cox) ($p=0.794$) no existe asociación significativa entre la localización tumoral y el periodo libre de enfermedad.



5.2.2. Influencia de las comorbilidades del paciente, localización, estadio tumoral y dosis de RT en las complicaciones postradioterapia

Estudiamos cómo influyen las diferentes variables independientes: factores de riesgo de los individuos (edad, género, diabetes, DLP, HTA, tabaco, alcohol, afectación cardíaca, afectación respiratoria, afectación hepática), tratamiento recibido (cirugía, quimioterapia), localización, estadio y dosis de RT en la aparición de complicaciones postradioterapia (infección, xerostomía, trismo, disfonía, disfagia, mucositis, linfedema, ORN). Se han estudiado mediante el estadístico exacto de Fisher, Chi cuadrado de Pearson y regresión logística binaria.

Describiremos a continuación los resultados obtenidos y la interpretación de su significación (p) para cada una de las variables. Para que la asociación entre las variables y las complicaciones sea estadísticamente significativa, el valor de significación (p) debe ser menor o igual a 0.05 (nivel de confianza del 95%).

5.2.2.1. Infección

Del total de pacientes estudiados, 14 presentaron infección postradioterapia. Analizando las diferentes variables, ninguna de ellas muestra una asociación significativa, aunque el estadio tumoral y la presencia de infección obtienen p valor de 0.052.

	GRUPO CON INFECCIÓN (n=14)	ESTADÍSTICO DE FISHER (P VALOR)
DIABETES	1	0.679
HTA	5	0.566
DISLIPEMIA	3	1.000
ALCOHOL	6	1.000
TABACO	12	0.720
AFECTACIÓN CARDÍACA	2	0.724
AFECTACIÓN RESPIRATORIA	3	1.000
AFECTACIÓN HEPÁTICA	0	
CIRUGÍA	8	1.000
QUIMIOTERAPIA	9	1.000
	GRUPO CON INFECCIÓN (n=14)	CHI-CUADRADO DE PEARSON (P VALOR)
LOCALIZACIÓN TUMORAL:		0.603
LENGUA	6	
SUELO DE LA BOCA	1	
MANDIBULAR	1	
OROFARINGE	5	
LABIO	1	
MAXILAR	0	
YUGAL	0	
ESTADIO TUMORAL:		0.052
I	2	
II	4	
III	0	
IV	8	
DOSIS <66	2	0.328
≥66	12	

5.2.2.2. Xerostomía

Del total de pacientes estudiados, 28 presentaron xerostomía postradioterapia. Analizando los resultados obtenidos, no encontramos asociación significativa entre las distintas variables independientes y la presencia de xerostomía. Cabe destacar que la quimioterapia presenta un p valor de 0.051 y el estadio tumoral un p valor 0.153.

GRUPO CON XEROSTOMÍA (n=28)		ESTADÍSTICO DE FISHER (P VALOR)
DIABETES	4	1.000
HTA	10	0.348
DISLIPEMIA	10	0.097
ALCOHOL	12	1.000
TABACO	20	0.338
AFECTACIÓN CARDÍACA	4	0.397
AFECTACIÓN RESPIRATORIA	6	1.000
AFECTACIÓN HEPÁTICA	1	0.653
CIRUGÍA	16	0.815
QUIMIOTERAPIA	14	0.051
GRUPO CON XEROSTOMÍA (n=28)		CHI-CUADRADO DE PEARSON (P VALOR)
LOCALIZACIÓN TUMORAL:		0.358
LENGUA	10	
SUELO DE LA BOCA	3	
MANDIBULAR	4	
OROFARINGE	4	
LABIO	1	
MAXILAR	5	
YUGAL	1	
ESTADIO TUMORAL:		0.153
I	1	
II	6	
III	2	
IV	19	
DOSIS <66	10	0.295
≥66	18	

En el análisis multivariante con un IC 95% ninguna de las variables es significativa, ni el estadio ni el tratamiento concomitante con quimioterapia.

Variables en la ecuación								
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
QT(1)	,990	,622	2,532	1	,112	2,691	,795	9,112
ESTADIO			3,092	3	,378			
ESTADIO(1)	-1,282	1,181	1,179	1	,278	,277	,027	2,808
ESTADIO(2)	,607	,902	,452	1	,501	1,834	,313	10,756
ESTADIO(3)	-,872	,937	,867	1	,352	,418	,067	2,621
Constante	-,904	,319	8,026	1	,005	,405		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: QT, ESTADIO.

5.2.2.3. Trismo

Un total de 12 pacientes presentaron trismo como complicación. Según el análisis estadístico realizado existe una asociación significativa entre las variables hipertensión arterial y trismo, con un p valor de 0.010 y con la dosis ≥ 66 Gy con una p 0.030. El resto de las variables no muestra asociación significativa respecto al trismo, aunque la variable alcohol presenta un p valor de 0.058 y el tabaco un p valor de 0.194.

	GRUPO CON TRISMO (n=12)	ESTADÍSTICO DE FISHER (P VALOR)
DIABETES	0	
HTA	1	0.010
DISLIPEMIA	1	0.276
ALCOHOL	2	0.058
TABACO	10	0.194
AFECTACIÓN CARDÍACA	2	1.000
AFECTACIÓN RESPIRATORIA	2	1.000
AFECTACIÓN HEPÁTICA	0	
CIRUGÍA	7	0.765
QUIMIOTERAPIA	9	0.526
	GRUPO CON TRISMO (n=12)	CHI-CUADRADO DE PEARSON (P VALOR)
LOCALIZACIÓN TUMORAL:		0.327
LENGUA	6	
SUELO DE LA BOCA	0	
MANDIBULAR	0	
OROFARINGE	4	
LABIO	0	
MAXILAR	2	
YUGAL	0	
ESTADIO TUMORAL:		0.431
I	1	
II	3	
III	1	
IV	7	
DOSIS <66	0	
≥ 66	12	0.030

En el análisis multivariante todos los factores de riesgo son significativos, con una R de Nagelkerke de 0.46; por lo tanto, un 46% del trismo en pacientes radiados se explica por la HTA, el alcohol y por la dosis de RT mayor a 66Gy.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	HTA(1)	-3,137	1,169	7,208	1	,007	,043	,004	,429
	ALCOHOL(1)	-2,230	,940	5,625	1	,018	,108	,017	,679
	Dosis ≥ 66 Gy	-2,548	,927	7,562	1	,006	,078	,013	,481
	Constante	,685	,609	1,265	1	,261	1,984		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: HTA, ALCOHOL, Dosis ≥ 66 Gy.

Resumen del modelo

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	43,053 ^a	,265	,464

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 7 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

5.2.2.4 Disfonía

Del total de pacientes estudiados, 6 presentaron disfonía postradioterapia. Analizando las diferentes variables, ninguna de ellas muestra una asociación significativa con el desarrollo de disfonía.

	GRUPO CON DISFONÍA (n=6)	ESTADÍSTICO DE FISHER (P VALOR)
GÉNERO	H:5 M:1	1.000
DIABETES	0	
HTA	1	0.223
DISLIPEMIA	2	0.624
ALCOHOL	2	0.691
TABACO	5	0.409
AFECTACIÓN CARDÍACA	2	0.592
AFECTACIÓN RESPIRATORIA	1	1.000
AFECTACIÓN HEPÁTICA	0	
CIRUGÍA	4	0.681
QUIMIOTERAPIA	2	1.000
	GRUPO CON DISFONÍA (n=6)	CHI-CUADRADO DE PEARSON (P VALOR)
LOCALIZACIÓN TUMORAL:		0.762
LENGUA	1	
SUELO DE LA BOCA	0	
MANDIBULAR	1	
OROFARINGE	3	
LABIO	0	
MAXILAR	1	
YUGAL	0	
ESTADIO TUMORAL:		0.697
I	0	
II	1	
III	0	
IV	5	
DOSIS		1.000
<66	1	
≥66	5	

5.2.2.5. Disfagia

Un total de 38 pacientes presentaron disfagia como complicación. Según el análisis estadístico realizado existe una asociación significativa entre el sexo y la disfagia, con un p valor de 0.009. El resto de las variables no muestra asociación significativa respecto a la disfagia, aunque el tabaco y la localización tumoral presentan un p valor de 0.104 y 0.136, respectivamente.

	GRUPO CON DISFAGIA (n=38)	ESTADÍSTICO DE FISHER (P VALOR)
SEXO	H: 34 M: 4	0.009
DIABETES	6	0.749
HTA	16	0.824
DISLIPEMIA	10	0.793
ALCOHOL	19	0.368
TABACO	28	0.104
AFECTACIÓN CARDÍACA	7	0.786
AFECTACIÓN RESPIRATORIA	10	0.263
AFECTACIÓN HEPÁTICA	2	1.000
CIRUGÍA	21	0.826
QUIMIOTERAPIA	12	0.641
	GRUPO CON DISFAGIA (n=38)	CHI-CUADRADO DE PEARSON (P VALOR)
LOCALIZACIÓN TUMORAL:		0.136
LENGUA	10	
SUELO DE LA BOCA	4	
MANDIBULAR	3	
OROFARINGE	11	
LABIO	0	
MAXILAR	6	
YUGAL	2	
ESTADIO TUMORAL:		0.778
I	2	
II	4	
III	3	
IV	29	
DOSIS <66	8	0.316
≥66	30	

En el análisis multivariante ninguna variable es significativa.

Variables en la ecuación								
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
TABACO(1)	1,221	1,296	,888	1	,346	3,391	,268	42,976
SEXO(1)	,331	1,226	,073	1	,787	1,393	,126	15,385
LOCALIZACION			1,668	8	,990			
LOCALIZACION(1)	17,969	27846,439	,000	1	,999	63654729,806	,000	.
LOCALIZACION(2)	-,255	30544,543	,000	1	1,000	,775	,000	.
LOCALIZACION(3)	19,154	27846,439	,000	1	,999	208108407,702	,000	.
LOCALIZACION(4)	19,323	27846,439	,000	1	,999	246571700,394	,000	.
LOCALIZACION(5)	-,124	35906,066	,000	1	1,000	,884	,000	.
LOCALIZACION(6)	19,757	27846,439	,000	1	,999	380605297,003	,000	.
LOCALIZACION(7)	-,476	36247,976	,000	1	1,000	,622	,000	.
LOCALIZACION(8)	,270	35837,015	,000	1	1,000	1,310	,000	.
Constante	-22,280	27846,439	,000	1	,999	,000		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: TABACO, SEXO, LOCALIZACION.

5.2.2.6 Mucositis

Cuarenta de nuestros pacientes presentaron mucositis. Según el análisis estadístico existe una asociación significativa entre padecer afectación cardíaca y el desarrollo de mucositis, con un p valor de 0.048. El resto de las variables no muestra asociación significativa respecto a la mucositis, aunque la dislipemia, el tratamiento con quimioterapia y el estadio tumoral presentan unos p valores de 0.114, 0.100 y 0.102, respectivamente.

	GRUPO CON MUCOSITIS (n=40)	ESTADÍSTICO DE FISHER (P VALOR)
SEXO	H:32 M:8	0.600
DIABETES	5	1.000
HTA	17	1.000
DISLIPEMIA	13	0.114
ALCOHOL	21	0.176
TABACO	29	0.162
AFECTACIÓN CARDÍACA	4	0.048
AFECTACIÓN RESPIRATORIA	8	1.000
AFECTACIÓN HEPÁTICA	3	1.000
CIRUGÍA	21	1.000
QUIMIOTERAPIA	10	0.100
	GRUPO CON MUCOSITIS (n=40)	CHI-CUADRADO DE PEARSON (P VALOR)
LOCALIZACIÓN TUMORAL:		0.695
LENGUA	10	
SUELO DE LA BOCA	6	
MANDIBULAR	6	
OROFARINGE	7	
LABIO	1	
MAXILAR	5	
YUGAL	2	
ESTADIO TUMORAL:		0.102
I	1	
II	4	
III	2	
IV	33	
DOSIS <66	9	0.453
≥66	31	

En el análisis multivariante las comorbilidades del paciente dislipemia y afectación cardíaca se relacionan con la mucositis independientemente del resto de variables estudiadas, con una R de Nagelkerke de 0.286. Por lo tanto, un 28'6% de la mucositis se explica por las comorbilidades del paciente que recibe radioterapia: dislipemia y afectación cardíaca.

Variables en la ecuación									
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)		
							Inferior	Superior	
Paso 1ª	CARDIACA(1)	-1,816	,743	5,975	1	,015	,163	,038	,698
	DLP(1)	1,615	,711	5,159	1	,023	5,026	1,248	20,241
	ESTADIO			3,775	3	,287			
	ESTADIO(1)	-2,112	1,269	2,773	1	,096	,121	,010	1,454
	ESTADIO(2)	-,277	,970	,082	1	,775	,758	,113	5,072
	ESTADIO(3)	-1,014	,925	1,202	1	,273	,363	,059	2,223
	QT(1)	-,842	,653	1,661	1	,197	,431	,120	1,550
	Constante	,512	,348	2,171	1	,141	1,669		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: CARDIACA, DLP, ESTADIO, QT.

Resumen del modelo			
Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	91.604 ^a	,214	,286

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 5 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

5.2.2.7 Linfedema

Un total de 14 pacientes presentaron linfedema como complicación. Según el análisis estadístico realizado existe una asociación significativa con las variables hipertensión arterial y dislipemia, con unos p valores de 0.036 y 0.003, respectivamente. El resto de variables no muestra asociación significativa respecto el desarrollo de linfedema, aunque el tratamiento con quimioterapia presenta un p valor 0.121.

	GRUPO CON LINFEDEMA (n=14)	ESTADÍSTICO DE FISHER (P VALOR)
SEXO	M: 2 H: 12	0.500
DIABETES	2	1.000
HTA	10	0.036
DISLIPEMIA	8	0.003
ALCOHOL	6	1.000
TABACO	9	1.000
AFECTACIÓN CARDÍACA	0	
AFECTACIÓN RESPIRATORIA	2	0.724
AFECTACIÓN HEPÁTICA	0	
CIRUGÍA	7	0.776
QUIMIOTERAPIA	2	0.121
	GRUPO CON LINFEDEMA (n=14)	CHI-CUADRADO DE PEARSON (P VALOR)
LOCALIZACIÓN TUMORAL:		0.332
LENGUA	5	
SUELO DE LA BOCA	4	
MANDIBULAR	2	
OROFARINGE	1	
LABIO	1	
MAXILAR	0	
YUGAL	1	
ESTADIO TUMORAL:		0.697
I	2	
II	2	
III	1	
IV	9	
DOSIS <66	4	1.000
≥66	10	

En el análisis multivariante la dislipemia es la única variable que se relaciona con la aparición de linfedema, con una R de Nagelkerke de 0.475. Por lo tanto, un 47'5% del desarrollo de linfedema se relaciona con la dislipemia en el paciente irradiado.

Variables en la ecuación								
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
CARDIACA(1)	-21,013	8938,196	,000	1	,998	,000	,000	.
DLP(1)	2,300	1,007	5,222	1	,022	9,978	1,387	71,770
Paso 1 ^a QT(1)	-1,900	1,017	3,488	1	,062	,150	,020	1,098
HTA(1)	1,129	,860	1,724	1	,189	3,092	,573	16,672
Constante	-1,975	,551	12,832	1	,000	,139		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: CARDIACA, DLP, QT, HTA.

Resumen del modelo			
Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	47,131 ^a	,287	,475

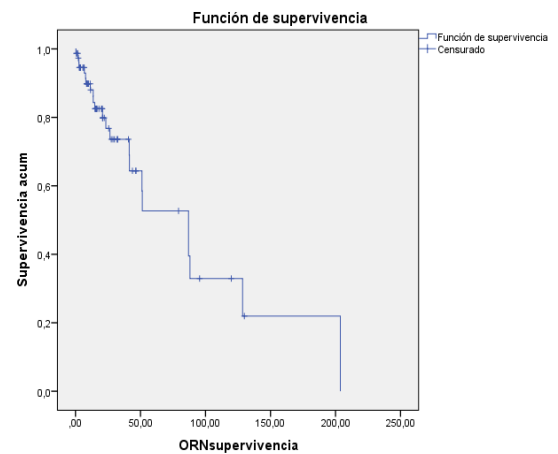
a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 20 porque se han alcanzado las iteraciones máximas. No se puede encontrar una solución definitiva.

5.2.2.8 Osteoradionecrosis

De todos los pacientes analizados que han recibido RT, 13 han sido diagnosticados de ORN, 9 en la mandíbula y 4 en el maxilar.

5.2.2.8.1 Periodo libre de Osteoradionecrosis

El periodo libre de ORN desde el final de la RT es de 89 semanas de media. El primer paciente que presenta ORN es antes del primer mes tras finalizar la RT, en la primera semana postradioterapia.



5.2.2.8.2 Influencia de los factores de riesgo en el desarrollo de ORN

Se ha analizado si las diferentes variables independientes influyen en el desarrollo de ORN en pacientes tratados de RT mediante el estadístico exacto de Fisher, Chi cuadrado de Pearson y regresión logística binaria.

Existe asociación significativa entre la variable sexo hombre y la aparición de ORN con un p valor de 0.016 y entre la variable edad y desarrollo de ORN con un p valor de 0.001. El resto de las variables no presenten asociación significativa, aunque la dislipemia, el tabaco y el tratamiento concomitante con quimioterapia presenten un p valor de 0.107, 0.116 y 0.121, respectivamente.

	GRUPO CON ORN (n=13)	ESTADÍSTICO DE FISHER (P VALOR)
GÉNERO:		0.016
HOMBRES	13	
MUJERES	0	
DIABETES	0	0
HTA	8	0.059
DISLIPEMIA	6	0.107
ALCOHOL	10	1.000
TABACO	11	0.116
AFECTACIÓN CARDÍACA	2	0.718
AFECTACIÓN RESPIRATORIA	2	1.000
AFECTACIÓN HEPÁTICA	0	
CIRUGÍA	7	1.000
QUIMIOTERAPIA	11	0.121
	GRUPO CON ORN (n=13)	CHI-CUADRADO DE PEARSON (P VALOR)
LOCALIZACIÓN TUMORAL:		0.387
LENGUA	5	
SUELO DE LA BOCA	2	
MANDIBULAR	0	
OROFARINGE	5	
LABIO	0	
MAXILAR	0	
YUGAL	0	
ESTADIO TUMORAL:		0.495
I	2	
II	2	
III	1	
IV	8	
	REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA (P VALOR)	
EDAD		0.001
DOSIS <66	1	0.160
≥66	12	

En el análisis multivariante la edad es la única variable que se relaciona con la aparición de ORN con una R de Nagelkerke de 0.499 Por lo tanto, un 49% de la ORN se debe a la edad avanzada en pacientes que han recibido radioterapia.

Variables en la ecuación						
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
edad	,149	,059	6,465	1	,011	1,161
SEXO(1)	-19,106	8159,734	,000	1	,998	,000
DLP(1)	19,009	9034,324	,000	1	,998	180051877,765
Paso 1ª TABACO(1)	,419	1,104	,144	1	,704	1,520
QT(1)	,592	1,117	,280	1	,597	1,807
dosis(1)	,275	1,425	,037	1	,847	1,316
Constante	11,244	8159,734	,000	1	,999	76408,541

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: edad, SEXO, DLP, TABACO, QT, dosis.

Resumen del modelo			
Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	41,402 ^a	,308	,499

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 20 porque se han alcanzado las iteraciones máximas. No se puede encontrar una solución definitiva.

5.2.2.8.3 Mejoría de la osteoradionecrosis

De la misma manera, se ha analizado si los factores de riesgo del paciente, del propio tumor y el tratamiento con oxígeno hiperbárico influyen en la mejoría de ORN, para ello hemos utilizado el estadístico de Fisher, Chi cuadrado de Pearson y regresión logística binaria, obteniendo que existe asociación significativa entre el tratamiento con OHB y la mejoría con un $p=0.000$, y entre la edad y la mejoría con una $p=0.010$. También hay significación estadística entre el estadio y la mejoría con una p de 0.000.

	MEJORÍA DE LA ORN	ESTADÍSTICO DE FISHER (P VALOR)
OXÍGENO HIPERBÁRICO (n=13)	6	0.000
	MEJORÍA DE LA ORN	CHI-QUADRADO DE PEARSON (P VALOR)
ESTADIO ORN		0.000
I (n=3)	3	
III (n=10)	3	
LOCALIZACIÓN TUMORAL		0.918
LENGUA (n=7)	3	
SUELO DE LA BOCA (n=3)	1	
MANDIBULAR (n=3)	0	
OROFARINGE (n=8)	2	
LABIO (n=1)	0	
SENO MAXILAR (n=1)	0	
YUGAL (n=0)	0	
	REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA (P VALOR)	
EDAD		0.010
DOSIS <66	0	0.327
≥66	6	

Cuando estudiamos estos datos con el análisis multivariante ninguna de las variables es significativa. Aunque la edad tiene una p de 0.134.

Variables en la ecuación						
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
edad	,214	,143	2,242	1	,134	1,239
OHB(1)	-18,627	4569,257	,000	1	,997	,000
Paso 1ª ESTADIOORN			,000	1	,999	
ESTADIOORN(2)	-23,233	22261,822	,000	1	,999	,000
Constante	9,100	4569,262	,000	1	,998	8959,149

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: edad, OHB, ESTADIOORN.

6. DISCUSIÓN

Edad y sexo de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello

La media de edad en nuestro estudio es de 61 años. En la literatura la edad media varía desde 57'23 (8) hasta 67 años (9). Si analizamos la edad según el sexo, en nuestro caso la media de edad en los hombres es de 59 años y en las mujeres es mayor, de 67 años. Según Bjerkli et al. (9) la edad media para los hombres fue 64 años y para las mujeres 72 años.

En referencia al sexo, en nuestro estudio la mayoría de pacientes son hombres, representando el 76,3% del total. En los artículos revisados, la incidencia en hombres también es mayor pero esta diferencia no es tan evidente. En la serie de casos de Ong et al. (10) el 63'1% eran hombres, en el estudio de Zanoni et al. (11) el porcentaje de hombres fue del 56% y en de Bjerkli et al. (9) la proporción hombre:mujer fue de 1'2:1.

Factores de riesgo para cáncer de cabeza y cuello

En este estudio hemos calculado la prevalencia de diferentes comorbilidades entre nuestros pacientes, siendo las más relevantes el tabaquismo (63'8%), el consumo de alcohol (43'8%) y la hipertensión arterial (43'8%). Zanoni et al. (11) también observa porcentajes importantes de estas comorbilidades entre sus pacientes, ya que el 66% de ellos tenían antecedentes de tabaquismo y el 71% tenía antecedentes de consumo de alcohol. Seo et al. (12) en su estudio observacional concluye que la hipertensión es un factor de riesgo para cáncer oral, de laringe y de esófago. Tseng et al. (13) expone asociaciones estadísticamente significativas para el tabaco y alcohol en los hombres, y para la hipertensión y el alcohol en las mujeres.

En la literatura hay numerosos estudios que describen la relación entre diabetes mellitus y cáncer oral. En nuestro estudio la incidencia de diabetes entre nuestros pacientes fue del 11'3%. Cignarelli et al. (14) en su artículo expone que las anomalías metabólicas y la progresión de la diabetes podría tener un papel fundamental en el inicio y la progresión de la carcinogénesis. El metaanálisis de Ramos-Garcia et al. (15), así como Gong et al. (16) concluyen que los pacientes con diabetes mellitus tienen una mayor prevalencia y una mayor probabilidad de desarrollar cáncer oral en comparación con pacientes no diabéticos. Dorottya et al. (17) realiza un estudio de casos y controles en el que observa que entre los pacientes con cáncer oral, el 26'1% tenía diabetes y el 20'8% tenía alteración de la glucosa en ayunas; en el grupo de control, estas proporciones fueron del 10'8% y el 11'1% con diferencias estadísticamente significativas. Tseng et al. (13), sin embargo, obtiene que el estado y la duración de la diabetes no se asocian significativamente con el cáncer oral.

Localizaciones más frecuentes del cáncer de cabeza y cuello

Analizando las distintas localizaciones de los cánceres de cabeza y cuello en nuestro estudio observamos que la localización más frecuente fue la lengua (31'3%), seguida de la orofaringe (22,5%). Resultados similares han sido obtenidos en los estudios de Gevorgyan et al. (18) donde las localizaciones más frecuentes fueron amígdalas y lengua; y Zanoni et al. (11) en el que el sitio más común fue la lengua.

Estadio del cáncer de cabeza y cuello

Por lo que respecta al estadio, en nuestro estudio la mayoría de pacientes se encontraban en estadio IV (68'8%). Para los estadios I, II y III la incidencia fue del 7'5%, 11'3% y 10'0% respectivamente. En el análisis retrospectivo de Lang et al. (19) todos los pacientes tenían enfermedad local avanzada (estadio III-IV). En cambio, la revisión de Gevorgyan et al. (18) mostraba más variación, dado que un 35'7% estaban en estadio II, un 28'6% en estadio III y un 35'7% en estadio IV.

Tratamiento del cáncer de cabeza y cuello

El 100% de pacientes de nuestro estudio fue tratado con radioterapia. Añadido a la radioterapia, un 53'8% recibieron además tratamiento quirúrgico y un 65'0% quimio-radioterapia concomitante. En el estudio de Gavriel et al. (8) fueron el 71'4% los pacientes sometidos a cirugía añadida a la RT.

Incidencia de complicaciones postradioterapia

En nuestro estudio hemos observado los diferentes porcentajes de complicaciones después del tratamiento con radioterapia. En nuestro caso, la complicación más frecuente es la mucositis oral ya que la han presentado un 50% de los pacientes, seguida de la disfagia (47'5%) y de la xerostomía (35'0%). En el análisis retrospectivo de Lang et al. (19), donde estudian 51 pacientes, la mucositis y xerostomía también han sido las complicaciones más frecuentes, con una incidencia de 61'7% y 51'5% respectivamente.

En cuanto al trismo, la incidencia en nuestro caso ha sido del 15%, menor que en el análisis de Lang et al. (19), donde la incidencia es del 30%.

En referencia a la ORN, la incidencia entre nuestros pacientes fue del 16'2%. En la literatura en cambio, esta incidencia es algo menor. Los resultados de los diferentes estudios se muestran en la Tabla 5.

TABLA 5 - Incidencia de ORN en pacientes tratados con RT	
Lang et al. (19)	5'8%
De Crevoisier et. al. (20)	8%
Wang et al. (21)	6'2%
Aarup-Kristensen et al. (22)	4'6%
Kuhnt et al. (23)	12'4%

Osteoradionecrosis

La ORN es una de las complicaciones post RT que más preocupa en la actualidad debido a su complejidad terapéutica y la disminución en la calidad de vida que provoca en los pacientes. Esta patología secundaria al tratamiento radioterápico tiene predilección por la mandíbula con un 69'23% de todos nuestros casos. Resultados similares hemos encontrado en la literatura, donde Reuther et al. (24) concluye que la Osteoradionecrosis se localiza en la mandíbula con mayor frecuencia entre sus pacientes, y Gevorgyan et al. (18) expone que todas las lesiones por ORN se limitaron a la mandíbula.

En cuanto al estadio de la ORN, podemos ver que solo 3 de nuestros pacientes se encontraban en estadio I de la enfermedad, en cambio 10 de ellos se hallaban en estadio III. Ninguno de los pacientes se encontraba en estadio II de la enfermedad. La evidencia encontrada muestra, según Gevorgyan et al. (18) en su estudio prospectivo a largo plazo, que hubo un 35'7% de los pacientes en estadio 1, 21'4% en estadio 2 y la mayoría, 42'9%, en estadio 3.

De todos nuestros pacientes con ORN, un 46'1% presentó mejoría a largo plazo. Nuestros resultados no son tan alentadores como los del estudio prospectivo de Epstein et al. (25), en el que un 60% de los pacientes alcanzaron remisión completa y un 10% mejoró su estadio de ORN, mientras que un 20% desarrolló ORN crónica.

Incidencia de recidiva y mortalidad

En nuestro trabajo de revisión por la plataforma Pubmed no hemos encontrado estudios que muestren la incidencia de recidiva/persistencia de este tipo de cáncer. En nuestro caso, los pacientes que presentan recidiva/persistencia durante los tres años de seguimiento han sido 38'7% con una mortalidad del 24'4% a los 3 años, similar a la mortalidad observada en el análisis de Ong et al. (10) donde murieron un 34'5% de los 921 pacientes estudiados a los 5 años.

Supervivencia en tumores de cavidad oral

En la mayoría de estudios la supervivencia calculada corresponde a los 5 años. En nuestro caso, el seguimiento ha sido de 3 años, por lo que nuestros resultados no son comparables a la evidencia encontrada. Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran una supervivencia del 61'3% a los 3 años. La tabla 6 muestra los resultados de supervivencia a los 5 años de diferentes artículos.

TABLA 6 – Supervivencia global a los 5 años	
Bjerki et al. (9)	52%
Ong et al. (10)	56%
Zanoni et al. (11)	64'4%

Hemos podido observar que el periodo libre de enfermedad es mayor si el cáncer se encuentra en estadios tempranos (I-II) que en estadios más avanzados (III-IV). Del mismo modo, el cáncer de localización orofaríngea tiene mayor período libre de enfermedad que el de cavidad oral, pero estas diferencias no son significativas según la prueba de Log Rank.

En la literatura hay diferentes estudios que buscan encontrar qué factores podrían mejorar o empeorar la supervivencia de este cáncer. En este estudio retrospectivo de Jehn et al. (26) se demostró que la supervivencia específica de la enfermedad era significativamente inferior para los tumores ubicados en la base de la lengua, la orofaringe y el maxilar. Esto se podría explicar porque muestran un estadio T más alto y es más difícil conseguir una resección completa. Por otra parte, Bjerki et.al (9) observó como los tumores en estadio I tenían una supervivencia del 80% a diferencia de los tumores en estadio IV, donde ésta se reducía al 33%, unos resultados similares a los observados en nuestro estudio.

Factores que influyen en el desarrollo de ORN

En la literatura Kuhnt et al. (23) concluye que no existe asociación significativa entre el sexo y el tratamiento con quimioterapia y el desarrollo de ORN.

Sin embargo, diferentes estudios han encontrado ciertas asociaciones. Reuther et al. en su estudio *"Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review"* (24) encontró que la incidencia de ORN es el triple más alta para hombres que para mujeres.

Aarup-Kristensen et al. (22) en su estudio de casos y controles concluye que la cirugía de la mandíbula antes de la RT, el tabaquismo y la dosis de tratamiento radioterápico se asociaron con el desarrollo de ORN. Moon et al. (27) y Caparrotti et al. (28) encontraron que el tabaquismo se asociaba con la ORN.

En nuestro estudio, hallamos que la edad es el único factor que está directamente relacionada con la aparición de la ORN, es más, en el análisis multivariante encontramos que un 23.5% de los casos de ORN se explica por la edad avanzada de los pacientes radiados.

Factores que influyen en la mejoría de la ORN

El oxígeno hiperbárico (OHB) se utiliza como tratamiento de la Osteoradionecrosis post radioterapia, dado que mejora la cobertura mucosa en estos pacientes. Según se concluyó en el estudio de Benett et al. (29), en los pacientes con ORN que no recibieron oxígeno hiperbárico la apertura de la herida postquirúrgica era mayor. Asimismo, en la revisión de Spijkervet et al. (30) se demostró que el OHB aumentaba la vascularización de los tejidos duros y blandos, y por eso, era beneficioso en ciertos pacientes.

En la misma línea, Epstein et al. (25) trató a 20 pacientes con OHB alcanzando una remisión completa en un 60% y obteniéndose una mejoría del estadio de la ORN en un 10%. Vudiniabola et al. (31) empleó OHB en 14 pacientes y en todos ellos resultó ser efectivo.

En otros estudios, como el de Curi et al. (32) y el estudio de Hampson et al. (33) (19) también se obtuvieron resultados satisfactorios con la terapia con OHB, mejorando de la ORN el 94'7%, 77'7% y el 94'0%, respectivamente.

En nuestro estudio, 13 pacientes con ORN fueron tratados con OHB y en 6 de ellos se produjo mejoría, es decir, el 46.1% de los pacientes mejoraron tras el tratamiento con OHB. Aún así, la asociación entre ambos no resultó significativa en el análisis multivariante.

Por lo que respecta al estadio de la ORN, todos nuestros pacientes en estadio I presentaron mejoría, respecto a un 20% de los que se encontraban en estadio III, evidenciando una asociación significativa entre ambas variables. En la revisión de la literatura no se encuentran estudios que evalúen dicha asociación.

Hemos analizado si la localización de la ORN podría estar relacionada con su mejoría, pero no se han obtenido resultados que evidencien dicha asociación. Tampoco se encuentran estudios en la literatura publicada que analicen dicha asociación.

Aun así, en nuestro caso, cuando ampliamos el estudio con el análisis multivariante, no encontramos asociación entre la mejoría de ORN y las variables analizadas.

Factores de riesgo asociados a las complicaciones de la RT

Según el estudio de Machta et al. (34), en el análisis multivariante se encontró correlación entre la edad avanzada, el estadio tumoral avanzado y la localización tumoral en laringe/hipofaringe y el desarrollo de toxicidad tardía. En nuestro estudio, en el análisis bivariante, el estadio tumoral avanzado (estadio IV) también se ha asociado a mayor incidencia de infección post-RT.

En cuanto al trismo, en el estudio Watters et al. (35) concluyeron que la localización tumoral en la cavidad oral y la orofaringe se asocia a mayor riesgo de desarrollar trismo. Sin embargo, en nuestro estudio no observamos asociación significativa entre ambas variables, aunque la mitad de pacientes que presentaron trismo tenían el tumor localizado en la lengua. En otro estudio de Van der Geer et al. (36) se analizaron los factores asociados en el desarrollo de esta complicación, observándose relación con la edad avanzada, la localización tumoral en el maxilar, mandíbula y orofaringe y en tratamiento con quimioterapia. En nuestro estudio, sin embargo, estas asociaciones no se observan, aunque si encontramos relación con la hipertensión arterial, el consumo de alcohol habitual y el tratamiento con radioterapia a dosis mayores de 66 Gy. Además, en el análisis multivariante estimamos que un 43% de los casos de trismo se deben a la hipertensión arterial, al consumo de alcohol y tabaco y al haber recibido una dosis de RT mayor a 66Gy.

En el metaanálisis de Chun Wang et al. (37) investigaron el riesgo de toxicidad aguda y tardía de la quimioradioterapia coadyuvante y la radioterapia sola en pacientes con cáncer en nasofaringe. Concluyeron que la terapia combinada con RT-QT aumenta el riesgo de toxicidad aguda y mucositis aguda entre otras (39'9% frente a 30'5% en monoterapia con RT). En nuestro análisis, la asociación QT-RT con el desarrollo de mucositis, no resultó significativa, aunque se obtuvo un p valor de 0.100. Donde sí encontramos asociación es con la presencia de patología cardíaca y la aparición de mucositis. Además, con lo que respecta al análisis multivariante, las comorbilidades del paciente dislipemia y la presencia de patología cardíaca se relacionan con la aparición de mucositis, de hecho, un 28'6% de las mucositis se explican por la dislipemia y la afectación cardíaca.

Por lo que respecta a las otras complicaciones, en la revisión de la literatura no se han encontrado estudios que las relacionen con las variables analizadas en nuestro estudio. No obstante, en nuestro estudio el linfedema muestra asociación significativa con la hipertensión arterial y la dislipemia. En el análisis multivariante la dislipemia es la única comorbilidad relacionada con esta complicación, un 47.5% de diagnósticos de linfedema se deben a la presencia de dislipemia.

De las otras complicaciones analizadas, no hallamos asociación significativa con las comorbilidades estudiadas.

7. CONCLUSIONES

La incidencia del carcinoma escamoso de cabeza y cuello es mayor en hombres que en mujeres.

La supervivencia de los tumores de cavidad oral es baja a los 3 años (61'3%) con una tasa de recidiva del 38'7% y una mortalidad de 24'4%.

Las comorbilidades del paciente con cáncer de cabeza y cuello influyen en el desarrollo de las complicaciones por radioterapia. El trismo se asocia con la hipertensión arterial, el consumo habitual de alcohol y dosis de radioterapia superiores a 66Gy; la mucositis se asocia con dislipemia y afectación cardíaca; el linfedema se relaciona con dislipemia.

La ORN en los pacientes tratados de cáncer de cabeza y cuello con radioterapia es una complicación frecuente, la presentaron un 16'25% de nuestros pacientes. La edad es el único factor que se asocia con mayor porcentaje de ORN por RT.

Solo un 46,1% de los pacientes con ORN presentó mejoría con tratamiento conservador, necesitando en la mayoría de las ocasiones tratamiento quirúrgico.

El OHB utilizado como tratamiento conservador de la ORN en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia solo se asocia con mejoría clínica a largo plazo en pacientes en estadio I de Osteoradionecrosis.

La edad es el único factor que se asocia con el desarrollo de ORN y con la mejoría clínica.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Martos Fernández M. Avances en el manejo de la osteoradionecrosis mandibular: pentoxifilina y tocoferol como tratamiento médico. 2018; Disponible en: <https://ddd.uab.cat/record/190468>
2. A. Montero, A. Hervás, R. Morera, S. Sancho, S. Córdoba, J. A. Corona, I. Rodríguez, E. Chajón AR. Control de síntomas crónicos. Efectos secundarios del tratamiento con Radioterapia y Quimioterapia. 2018;32(2):127-8.
3. Mes R. Curso en línea sobre cuidados de soporte a pacientes con tumores de cabeza y cuello. Módulo 3. López J, editor. 13-42 p.
4. Sahoo S, Papa F, Massive AM, Peghini E, Pla A. Manejo quirúrgico del linfedema facial secundario a tratamiento oncológico Surgical management of secondary facial lymphedema after oncological treatment. 8(1):56-9.
5. José M, García P. Resultados oncológicos, funcionales (calidad de voz) y de calidad de vida del cáncer glótico inicial tratado con radioterapia radical exclusiva. 2015; Disponible en: https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/13287/TD_POZUELO_GARCIA_Maria_Jose.pdf?sequence=1
6. Arias F, Manterola A, Domínguez MA, Martínez E, Villafranca E, Romero P, et al. Disfagia aguda de causa oncológica. Manejo terapéutico. An Sist Sanit Navar. 2004;27(SUPPL. 3):109-15.
7. Gómez AS, Albornoz C, Fuentes LE, Caballero GQ. Consecuencias de la radioterapia de cabeza y cuello Head and neck radioterapy . Its consequences.
8. Gavriel, H.; Eviatar, E.; Abu Eta R. Hyperbaric oxygen therapy for maxillary bone radiation-induced injury: A 15-year single-center experience. Head Neck. 2016;
9. Bjerkli IH, Jetlund O, Karevold G, Karlsdóttir Á, Jaatun E, Uhlin-Hansen L, et al. Characteristics and prognosis of primary treatment-naïve oral cavity squamous cell carcinoma in Norway, a descriptive retrospective study. PLoS One. 2020;15(1):1-16.
10. Ong TK, Murphy C, Smith AB, Kanatas AN, Mitchell DA. Survival after surgery for oral cancer: a 30-year experience. Br J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2017;55(9):911-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.08.362>
11. Zandoni DK, Montero PH, Migliacci JC, Shah JP, Wong RJ, Ganly I, et al. Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985–2015). Oral Oncol [Internet]. 2019;90(February):115-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.02.001>
12. Seo JH, Kim Y Du, Park CS, Han K do, Joo YH. Hypertension is associated with oral, laryngeal, and esophageal cancer: a nationwide population-based study. Sci Rep [Internet]. 2020;10(1):1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67329-3>
13. Tseng CH. Oral cancer in Taiwan: Is diabetes a risk factor? Clin Oral Investig. 2013;17(5):1357-64.
14. Cignarelli A, Genchi VA, Caruso I, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, et al. Diabetes and cancer: Pathophysiological fundamentals of a 'dangerous affair'. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2018;143:378-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.04.002>
15. Ramos-Garcia P, Roca-Rodriguez M del M, Aguilar-Diosdado M, Gonzalez-Moles MA. Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. Oral Dis. 2021;27(3):404-21.
16. Gong Y, Wei B, Yu L, Pan W. Type 2 diabetes mellitus and risk of oral cancer and precancerous lesions: A meta-analysis of observational studies. Oral Oncol. 2015;51(4):332-40.
17. Dorottya B, Dániel V, Mihály V, Ádám V, Lili Á, Noémi R, et al. Incidence of type 2 diabetes among oral cancer patients in Hungary. Orv Hetil. 2018;159(20):803-7.
18. Gevorgyan A, Wong K, Poon I, Blanas N, Enepekides DJ, Higgins KM. Osteoradionecrosis of the mandible: A case series at a single institution. J Otolaryngol - Head Neck Surg. 2013;42(SEP):1-7.
19. Lang K, Akbaba S, Held T, Kargus S, Horn D, Bougatf N, et al. Definitive radiotherapy vs. postoperative radiotherapy for

lower gingival carcinomas of the mandible: A single-center report about outcome and toxicity. *Strahlentherapie und Onkol.* 2019;195(9):819-29.

20. De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: Experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3556-62.
21. Chen J-A, Wang C-C, et al. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer - Associated factors and treatment outcomes. *Head Neck* [Internet]. 2016;38(5):762-8. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604956812%0Ahttp://dx.doi.org/10.1002/hed.23949>
22. Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, Brink C, Eriksen JG, Johansen J. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2019;58(10):1373-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1643037>
23. Kuhnt T, Stang A, Wienke A, Vordermark D, Schweyen R, Hey J. Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiat Oncol* [Internet]. 2016;11(1):1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-016-0679-6>
24. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler AC. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients - A report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32(3):289-95.
25. Epstein J, Van Der Meij E, McKenzie M, Wong F, Lepawsky M, Stevenson-Moore P. Postradiation osteonecrosis of the mandible: A long-term follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83(6):657-62.
26. Jehn P, Dittmann J, Zimmerer R, Stier R, Jehn M, Gellrich NC, et al. Survival rates according to tumour location in patients with surgically treated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2019;39(5):2527-33.
27. Moon DH, Moon SH, Wang K, Weissler MC, Hackman TG, Zanation AM, et al. Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers. *Oral Oncol* [Internet]. 2017;72:98-103. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.07.014>
28. Caparrotti F, Huang SH, Lu L, Bratman S V., Ringash J, Bayley A, et al. Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Cancer.* 2017;123(19):3691-700.
29. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(4).
30. Spijkervet FKL, Brennan MT, Peterson DE, Witjes MJH, Vissink A. Research Frontiers in Oral Toxicities of Cancer Therapies: Osteoradionecrosis of the Jaws. *J Natl Cancer Inst - Monogr.* 2019;2019(53):86-94.
31. Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN. Hyperbaric oxygen in the therapeutic management of osteoradionecrosis of the facial bones. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2000;29(6):435-8.
32. Curi MM, Dib LL, Kowalski LP. Management of refractory osteoradionecrosis of the jaws with surgery and adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2000;29(6):430-4.
33. Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, Feldmeier J. Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer.* 2012;118(15):3860-8.
34. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: An RTOG analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3582-9.
35. Watters AL, Cope S, Keller MN, Padilla M, Enciso R. Prevalence of trismus in patients with head and neck cancer: A systematic review with meta-analysis. *Head Neck.* 2019;41(9):3408-21.
36. van der Geer SJ, van Rijn P V., Kamstra JI, Langendijk JA, van der Laan BFAM, Roodenburg JLN, et al. Prevalence and prediction of trismus in patients with head and neck cancer: A cross-sectional study. *Head Neck.* 2019;41(1):64-71.

37. Wang C, Wang F, Min X, Zhang Q, Shen LJ, Jiang Y, et al. Toxicities of chemoradiotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an updated meta-analysis. *J Int Med Res.* 2019;47(7):2832-47.
38. Proyecto del servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Joan XXIII.