

Andrea Ejimeno Castejón

“ESTUDI RETROSPECTIU DE PACIENTS AMB CÀNCER DE PELL NO MELANOMA TRACTATS AMB
DIFERENTS TÈCNiques DE RADIOTERÀPIA”

TREBALL DE FI DE GRAU

Dirigit per la Dra. Meritxell Arenas Prat

Grau de Medicina



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2022

ÍNDIX

1. Agraïments	3
2. Resum.....	4
3. Abstract	5
4. Introducció	6
5. Hipòtesis i objectius.....	15
6. Metodologia	16
6.1 Disseny de l'estudi.....	16
6.2 Àmbit i subjectes de l'estudi.....	16
6.3 Variables.....	16
6.4 Recollida de dades.....	18
6.5 Anàlisi estadístic	18
6.6 Aspectes ètics	18
6.7 Dificultats i limitacions en l'estudi	18
7. Resultats	19
8. Discussió.....	25
9. Conclusions	27
10. Bibliografia.....	28
11. Annexos	31
Annex 1. Taules de freqüència	31

1. Agraïments

Aquest Treball de Fi de Grau és el resultat de varis mesos de treball i aprenentatge. Vull expressar el meu agraïment a totes les persones que han fet possible aquest estudi.

En primer lloc, a la Dra. Meritxell Arenas, per la seva feina com a tutora. Amb els seus coneixements i recolzament m'ha guiat per les diferents etapes d'aquest projecte per aconseguir els resultats que buscava.

També al Dr. Miguel Árquez, per la seva ajuda en l'elaboració de la base de dades, així com per compartir els seus coneixements i estar-hi quan l'he necessitat.

Per últim, a la meva família i amics, per recolzar-me durant tot el procés d'elaboració del treball.

2. Resum

Objectiu: el càncer de pell no melanoma (CPNM) és el càncer més freqüent en la població. L'elecció del tractament dependrà de factors en relació amb el tipus de tumor i les característiques del pacient. El present estudi pretén demostrar la utilitat de diferents tècniques de radioteràpia externa (ortovoltatge, fotons i electrons) pel tractament del CPNM, en relació al control de la malaltia i els resultats cosmètics posteriors al tractament.

Metodologia: es tracta d'un estudi retrospectiu i descriptiu d'una mostra de 300 pacients amb CPNM tractats amb radioteràpia externa a l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus entre els anys 2003 i 2019.

Resultats: el 63,7% de pacients eren homes. L'estat funcional va ser ECOG 1 en el 63% dels casos. L'edat al diagnòstic es va trobar entre els 36 i 102 anys (49% majors de 80 anys). El 55,7% dels casos eren carcinomes basocel·lulars, majoritàriament de tipus infiltrant, i el 42,7% carcinomes escamosos. En relació al grau histològic, el grau II va ser el més freqüent (51%). La infiltració va estar present en el 5,3% dels casos. Els marges es van trobar afectats en un 69,7% dels casos. El 79,9% dels casos eren tumors de recent aparició, majoritàriament localitzats en la zona H (49,2%) i amb un estadi tumoral T1 (58,6%), sense ganglis afectats (N0). En 202 casos (63,7%) es va utilitzar la radioteràpia amb intenció radical i en 98 (32,7%) amb intenció adjuvant a la cirurgia. Es van aplicar dosis totals entre 30-70 Gy, entre 1-35 sessions i amb un fraccionament d'entre 1,8-5,4 Gy/sessió.

Els pacients van presentar toxicitat aguda grau 3 o superior en el 42,6% dels casos, presentant toxicitat tardana grau 3 o superior en el 5% dels casos. Dels pacients tractats amb intenció radical, un 95,5% va presentar resposta completa. Van recidivar un 7,7% dels casos. Amb una mitjana de seguiment de 6 anys (rang 0-14 anys), el 71,4% dels pacients van ser èxits i el 28,7% estan vius. Dels que van morir, en el 1,9% dels casos la mort va ser causada pel CPNM, el 7,9% per altres causes mentre patien la malaltia i el 90,2% per altres causes sense malaltia. Dels que segueixen vius, el 1,2% tenen malaltia i el 98,8% restant no la té actualment. Es va trobar associació estadísticament significativa entre l'aparició de toxicitat i el tipus de radioteràpia utilitzada, essent la tècnica d'ortovoltatge és la que més toxicitat aguda produeix, i la tècnica d'electrons la que produeix més toxicitat tardana.

Conclusió: les diferents tècniques de radioteràpia externa (ortovoltatge, fotons i electrons) són una excel·lent opció de tractament en pacients afectes de CPNM, amb bons resultats de control local i cosmètica.

3. Abstract

Purpose: non melanoma skin cancer (NMSC) is the most common cancer in population and there is a wide range of therapeutic options in order to treat it. Concretely, the treatment is chosen according to tumour and patient features. The aim of this study is to demonstrate the feasibility of different external radiotherapy techniques (orthovoltage, photons and electrons) for the NMSC treatment, by considering disease control and post-treatment cosmetic results.

Methods: it is a retrospective and descriptive study of a sample of 300 patients with NMSC treated with external radiotherapy at Hospital Universitari Sant Joan de Reus, within a time interval of 2003 to 2019.

Results: 63.7% of patients were men. The functional state was ECOG 1 in 63% of cases. The age at diagnosis was between 36 and 102 years (49% over 80 years). 55.7% of cases were basal cell carcinomas, mostly infiltrative type, and 42.7% squamous cell carcinomas. Moreover, grade II was the most frequent histological degree (51%). Infiltration was present in 5.3% of cases. The margins were affected in 69.7% of cases. 79.9% of cases were recent occurrence tumours, mostly located in the H zone (49.2%) and with a T1 tumour stage (58.6%), with no nodal involvement (N0). In 202 patients (63.7%) radiotherapy was radical, and 98 (32.7%) adjuvant to surgery. The dose administered ranged from 30 to 70 Gy, with fractions from 1.8 to 4.5 Gy.

Patients showed acute toxicity grade 3 or higher in 42.6% of cases, with late toxicity 3 or higher in 5% of cases. In radically treated patients, complete response was obtained in 95.5%. 7.7% of cases presented tumour recurrence. With an average of 6 years (range 0-14 years), 71,4% of patients died and 28.7% lived. Of those who died, in 1.9% of cases death was caused by NMSC, 7.9% died by other causes while suffering from disease and 90.2% died by other causes without disease. Of those still alive, 1.2% have disease and the remaining 98.8% do not have it today. Statistically significant association was found between the appearance of toxicity and the type of radiotherapy used. Orthovoltage technique achieved the highest number of acute toxicities and electron technique the highest number of late toxicities.

Conclusion: the application of external radiotherapy with its different techniques (orthovoltage, photons and electrons) is an excellent alternative in patients with NMSC since it demonstrates a good local control and cosmetic.

4. Introducció

4.1 Generalitats del càncer de pell no melanoma

El càncer de pell no melanoma (CPNM) és el càncer més freqüent en la població. És més freqüent en pacients d'edat avançada i en zones fotoexposades, trobant-se en la majoria dels casos localitzats a la cara. L'exposició crònica al sol és el seu principal factor de risc i la seva incidència es troba en augment degut al progressiu envelliment poblacional i la major exposició solar. Rarament produeix metàstasi i presenta una baixa mortalitat. Engloba dos tipus histològics principals, que són el carcinoma basocel·lular (CBC) i el carcinoma escamós (CEC), encara que també existeixen altres subtipus menys freqüents [1,2].

El CBC és un tumor que deriva de les cèl·lules fol·liculars germinatives o tricoblasts de la pell. Es tracta del càncer cutani més freqüent, suposant un 80% dels casos de CPNM, i sol aparèixer en la majoria dels casos a partir dels 50-60 anys. Tot i que existeixen una sèrie de factors de risc vinculats al CBC, entre ells les radiacions ionitzants i determinats síndromes genètics com el xeroderma pigmentós, el síndrome de Gorlin o el síndrome de Basex, el principal és l'acúmul de llum ultraviolada (UV) que la pell rep durant la vida del pacient. És per això que és més freqüent en persones d'edat avançada i àrees fotoexposades (zona facial en el 95% dels casos), així com en persones amb fototipus baixos. L'exposició solar produeix dany en l'ADN cel·lular i alteracions en els gens de supressió tumoral com el p53, produint així la prolongació dels danys i l'aparició de carcinomes. De la mateixa manera, el CBC pot aparèixer en lesions prèvies de la pell com cicatrius o nevus sebàcics [3,4,5,6].

El CEC és considerat el segon tumor de pell més freqüent després del CBC, comprnent aproximadament el 20% dels casos de CPNM, i es forma a partir de la proliferació de les cèl·lules epitelials escamoses amb factors anaplàsics. També es relaciona directament amb l'exposició a UV, i sol desenvolupar-se a nivell de cap, coll i extremitats superiors (dors de mans i avantbraços), sobretot en àrees de pell fotoexposades amb queratosis actíniques prèvies. La radiació UV produeix canvis genètics en l'ADN dels queratinòcits epidèrmics, produint errors de transcripció i replicació cel·lular. A diferència dels CBC, presenta una major agressivitat per la seva capacitat de metàstasi localregional, sent el causant de la majoria de les morts per CPNM [3].

4.2 Diagnòstic i estadiatge

Per al correcte diagnòstic i estadiatge és imprescindible una bona anamnesis i una exploració completa, tant de pell com de les àrees ganglionars, amb biòpsia de les lesions sospitoses i/o punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) de les adenopaties que poguessin ser patològiques [7]. Amb la presa de biòpsia

de la lesió i el seu posterior anàlisi es pot reconèixer el subtipus en concret i definir la necessitat de tractament segons la seva agressivitat o risc d'expansió.

La tomografia computeritzada (TC) i la ressonància magnètica (RM) són necessàries en casos seleccionats. El TC està indicat en els casos de CEC en els que es sospita invasió òssia o presentin alt risc d'afectació ganglionar. La RM, per una altra banda, és d'utilitat en cas de sospita de invasió perineural [8,9].

Per tal de realitzar l'estadiatge, es pot utilitzar la classificació TNM, que té en compte la mida de la lesió, la infiltració en profunditat, l'afectació ganglionar i l'afectació a distància. D'acord amb la guia americana *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) publicada i actualitzada l'any 2018, es classifica tal com es mostra en les següents taules [10].

Tumor primari (T)	
Tx	No es pot determinar el tumor primari
T0	Sense evidència del tumor primari
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor menor o igual a 2 cm en la seva extensió major
T2	Tumor > 2cm, però menor o igual a 5 cm en la seva extensió major
T3	Tumor de > 4 cm en dimensió màxima o erosió òssia minor o invasió perineural o invasió profunda
T4	Tumor amb invasió macroscòpica òssia, medul·la òssia, invasió base del crani i/o foramen base del crani
Ganglis limfàtics regionals (cN)	
Nx	No es poden avaluar els ganglis limfàtics regionals
N0	No existència de metàstasi a nòduls limfàtics
N1	Metàstasi en un únic nòdul limfàtic ipsilateral, < 3cm o menor en la seva dimensió màxima i sense extensió extranodal
N2	Metàstasi en un únic nòdul limfàtic ipsilateral, entre > 3 cm però no > 6 cm en la seva màxima dimensió i sense extensió extranodal; O metàstasi en múltiples nòduls limfàtics ipsilaterals, < 6 cm en la seva màxima dimensió i sense extensió extranodal; O metàstasi en nòduls limfàtics bilaterals o contra laterals < 6 cm en la seva màxima extensió i sense extensió extranodal
N2a	Metàstasi en un únic nòdul limfàtic ipsilateral, entre > 3 cm però no > 6 cm en la seva màxima dimensió i sense extensió extranodal
N2b	Metàstasi en múltiples nòduls limfàtics ipsilaterals, < 6 cm en la seva màxima dimensió i sense extensió extranodal
N2c	Metàstasi en nòduls limfàtics bilaterals o contra laterals < 6 cm en la seva màxima extensió i sense extensió extranodal
N3	Metàstasi en nòdul limfàtic > 6 cm en la seva màxima dimensió i sense extensió extranodal; O metàstasi en qualsevol nòdul limfàtic > 6 cm en la seva màxima dimensió i sense extensió extranodal
N3a	Metàstasi en nòdul limfàtic > 6 cm en la seva màxima dimensió i sense extensió extranodal

N3b	Metàstasi en qualsevol nòdul limfàtic > 6 cm en la seva màxima dimensió i sense extensió extranodal
Metàstasi a distància (M)	
M0	No metàstasi a distància
M1	Metàstasi a distància

Taula 1. Classificació TNM del CPNM segons la 8ª edició de la guia NCCN [10].

Grups d'estadiatge pronòstic			
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1	N1	M0	III
T2	N1	M0	III
T3	N1	M0	III
T1	N2	M0	IV
T2	N2	M0	IV
T3	N2	M0	IV
Qualsevol T	N3	M0	IV
T4	Qualsevol N	M0	IV
Qualsevol T	Qualsevol N	M1	IV

Taula 2. Grups d'estadiatge pronòstic segons la 8ª edició de la guia NCCN [10].

Grau histològic (G)	
Gx	No es pot determinar el grau
G1	Ben diferenciat
GII	Moderadament diferenciat
GIII	Pobrament diferenciat
GIV	Indiferenciat

Taula 3. Classificació grau histològic del CPNM segons la 8ª edició de la guia NCCN [10].

4.3 Factors pronòstics

Tot i que els tractaments tenen un alt nivell de curació completa de la malaltia, existeix possibilitat de recidiva, que varia entre pacients en funció de diversos factors de risc [8, 11]. Entre ells trobem la localització de la lesió, la mida del tumor, l'existència de tumors recurrents, la condició immunològica del pacient, els marges tumorals, la radioteràpia prèvia, el tipus de patró histològic i la invasió perineural [10], entre altres, que podem observar en les següents taules.

	Millor pronòstic	Pitjor pronòstic
Localització	Àrea L < 20 mm Àrea M < 10 mm	Àrea L > o = 20 mm Àrea M > o = 10 mm Àrea H
Vores	Ben definides	Mal definides
Primari vs Recurrent	Primari	Recurrent
Immunosupressió	Absent	Present
Radioteràpia prèvia	Absent	Present
Subtipus histològic	Nodular, superficial	Patrons de creixement agressius
Grau de diferenciació	G1, G2	G3
Invasió perineural	Absent	Present

Taula 4. Factors pronòstics en el carcinoma basocel·lular segons la 8ª edició de la guia NCCN [12].

	Millor pronòstic	Pitjor pronòstic
Localització	Àrea L < 20 mm Àrea M < 10 mm	Àrea L > o = 20 mm Àrea M > o = 10 mm Àrea H
Vores	Ben definides	Mal definides
Primari vs Recurrent	Primari	Recurrent
Immunosupressió	Absent	Present
Radioteràpia prèvia	Absent	Present
Tumor de ràpid creixement	Absent	Present
Grau de diferenciació	G1, G2	G3
Subtipus acantolític, adenoescamós o metaplàsic	Absent	Present
Profunditat	< 2 mm o Clark I, II, III	> o = 2 mm o Clark IV, V
Invasió perineural, limfàtica o vascular	Absent	Present

Taula 5. Factors pronòstics en el carcinoma escamós segons la 8ª edició de la guia NCCN [10].

Pel que fa a la localització del tumor, l'àrea "L" correspon a tronc i extremitats, i l'àrea "M" a galtes, front, cuir cabellut i zona pretibial. L'àrea "H", que és la que presenta major risc, correspon a la cara central, parpelles, celles, regió periorbitària, nas, llavis, mentó, mandíbula, pell i solcs pre i retroauriculars, orelles, genitals, mans i peus [10].

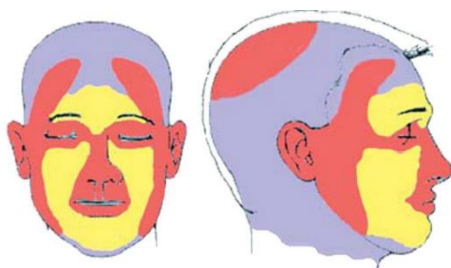


Figura 1. Imatge representativa sobre les possibles localitzacions del càncer de pell no melanoma i risc associat. El color vermell (zona H) correspon a un risc alt, el color groc (zona M) a un risc intermedi i el color violeta (zona L) a un risc baix [13].

4.4 Tractament

Tenint en compte que el CPNM rarament produeix metàstasi i que la mortalitat associada és baixa degut a aquest mateix motiu, una de les complicacions més importants que es pot presentar és l'afectació local, sobretot les de localització a nivell facial. Per tant, un dels objectius del tractament, a banda del control local i la curació, es aconseguir els millors resultats cosmètics [1].

Actualment existeixen diferents opcions terapèutiques disponibles per al tractament del CPNM, entre elles la cirurgia, la radioteràpia (RT), la crioteràpia, la teràpia fotodinàmica i les teràpies tòpiques amb fàrmacs quimioteràpics com el 5-fluoracil [5], sent la cirurgia i la RT els tractaments més efectius [1].

La probabilitat de curació és similar després de la cirurgia o RT per estadis inicials en el CPNM [9]. Així doncs, el tractament dependrà de diferents factors en relació a característiques del tumor (tipus histològic, mida, localització) i del pacient (edat, estat general, comorbiditats, preferència), i ha d'estar consensuada per un equip multidisciplinar en un comitè de tumors [1]. Segons el risc calculat per cada pacient, la NCCN proposa un tractament determinat, representat en els següents algoritmes.

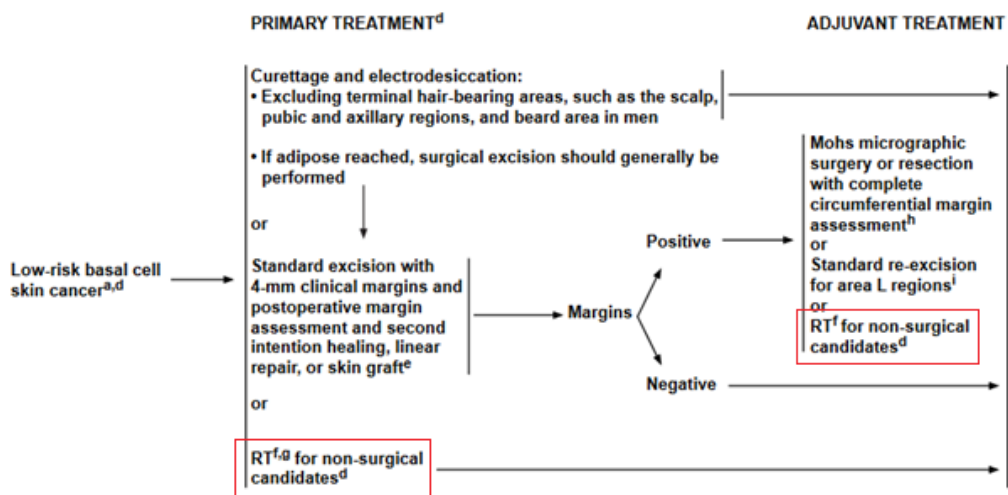


Figura 2. Algoritme de tractament del carcinoma basocel·lular de baix risc segons la 8^a edició de la guia NCCN [12].

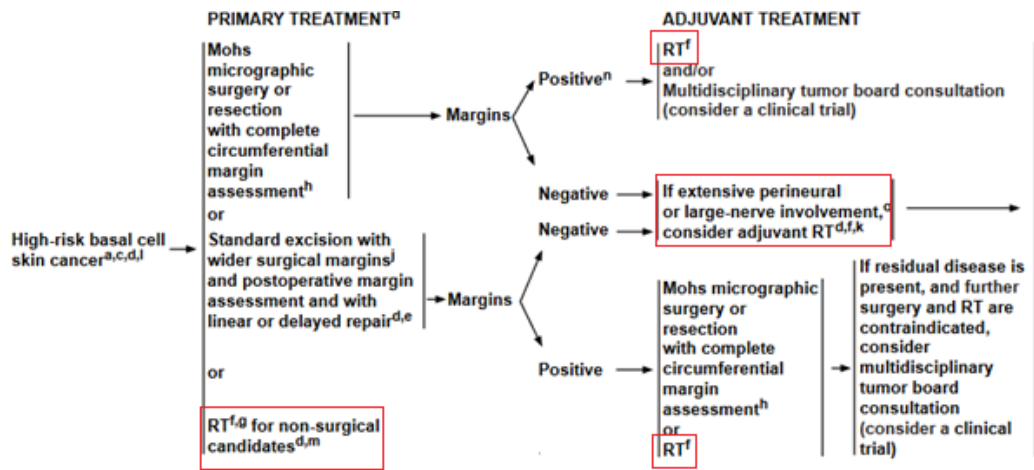


Figura 3. Algoritme de tractament en el carcinoma basocel·lular d'alt risc segons la 8^a edició de la guia NCCN [12].

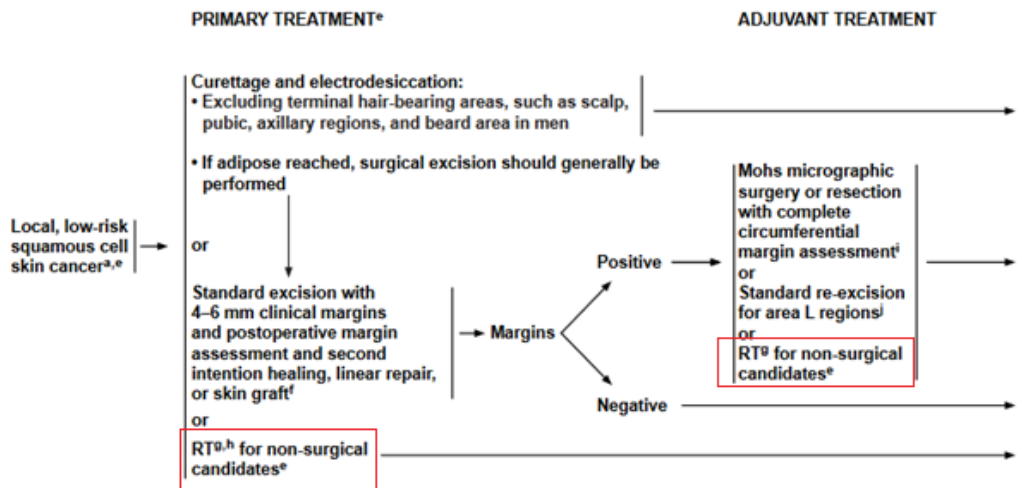


Figura 4. Algoritme de tractament en el carcinoma escamós de baix risc segons la 8^a edició de la guia NCCN [10].

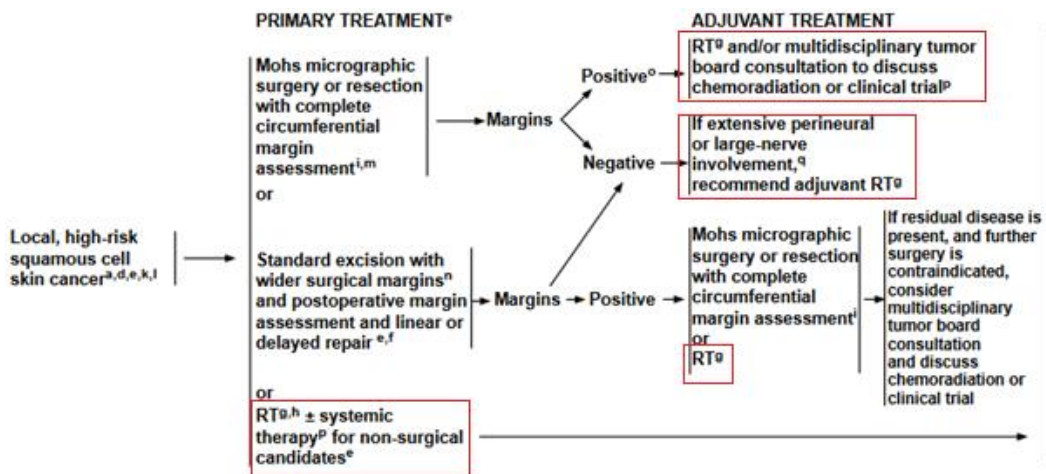


Figura 5. Algoritme de tractament en el carcinoma escamós d'alt risc segons la 8^a edició de la guia NCCN [10].

4.5 Indicacions i contraindicacions clíniques de la radioteràpia [6]

En relació al tractament amb RT, existeixen tres opcions segons l'objectiu del mateix: tractament exclusiu o radical, tractament adjuvant i tractament pal·liatiu.

El tractament exclusiu o radical es reserva per a pacients d'edat avançada amb comorbiditats o contraindicacions pel tractament quirúrgic, així com per localitzacions facials on la cirurgia suposa pitjors resultats estètics, com la zona central de la cara (parpella, punta nasal, ala nasal, comissura labial), tumors grans, tumors amb invasió limfovascular i com rescat a la recidiva post-cirurgia.

La RT complementària o adjuvant té el seu paper en el cas de marges pròxims o afectes, així com en altres factors de risc de recidiva local, com l'afectació perineural, ganglionar i l'alt risc de recidiva per la mida, gruix o infiltració d'estructures amb més profunditat.

La RT amb intenció pal·liativa s'utilitza per tractar els símptomes produïts pel mateix tumor, tals com el dolor, el sagnat o la ulceració. També pot anar dirigit a pacients d'edat avançada i per millorar la qualitat de vida del pacient.

Per una altra banda, les contraindicacions de la RT serien: lesions en zones prèviament irradiades, zones que presentin fistules o infeccions de la ferida quirúrgica, pacients amb malalties genètiques com el Xeroderma pigmentos o síndrome de Gorlin i pacients amb malalties del teixit connectiu. En pacients joves la contraindicació és relativa.

4.5 Tècniques de radioteràpia [6]

Les tècniques radioteràpiques utilitzades per el tractament d'aquest tipus de tumors són la radioteràpia externa (RTE) i la braquiteràpia (BT). L'elecció de la tècnica dependrà del tumor (mida, profunditat, localització), així com de la disponibilitat del centre on es dugui a terme el tractament.

La RTE és una tècnica d'administració fotònica que utilitza feixos de radiació procedents d'acceleradors lineals o màquines de kilovoltatge, aplicats des d'una certa distància del pacient. Es diferencien tres tipus, depenent de si es realitza amb kilovoltatge / ortovoltatge (50 a 500 kV), megavoltatge / fotons d'alta energia (1 a 25 MV) o electrons (4 a 20 MeV).

- Els equips de kilovoltatge utilitzen fotons de baixa energia amb una capacitat de penetració baixa, de manera que depositen la dosi màxima en la superfície cutània, resultant útils en

tumors superficials. Dins d'aquest tipus de radioteràpia superficial, trobem la teràpia de baixa energia (50 a 160 kV) i la de mitja energia o ortovoltatge (160 a 300 kV).

- El megavoltatge utilitza fotons d'alta energia capaços de penetrar en major profunditat dins els teixits. Són poc útils pel tractament de tumors superficials degut a la dificultat en la l'alliberació de dosis de tractament en la superfície, que és on es localitzen els CPNM. Es recomana per el tractament de tumors localment avançats amb una invasió de teixits profunds.
- Els electrons són capaços de depositar la seva energia a poca profunditat, pel que resulten útils pel tractament del CPNM, sent la seva principal indicació els tumors superficials. És fonamental que la incidència del feix sigui perpendicular i en la zona plana per tal de disminuir la infradosificació.

Per una altra banda, la BT és un tipus de tractament radioteràpic que permet el dipòsit de l'energia radioactiva sobre la superfície irradiada, evitant l'afectació dels òrgans més profunds, arribant únicament a penetrar entre 3 i 5 mm. Existeixen dos subgrups de BT, la intersticial i la plesoteràpia.

La BT té l'avantatge respecte a la RTE que la dosi no penetra tant i s'aconsegueix una millor distribució en superfície. A més, la radiació que reben els teixits sans és menor, pel que afavoreix la radioprotecció d'estructures sensibles. També proporciona resultats estètics excel·lents, confortabilitat i menor temps de tractament. Aquesta tècnica es troba contraindicada en el melanoma maligne, el CPNM amb invasió d'estructures òssies o altres òrgans, tumors localitzats en parpella superior i localitzacions amb accessibilitat dolenta, entre altres.

4.5 Toxicitat de la radioteràpia [15]

L'aparició i la severitat de la toxicitat sobre la pell i mucoses degut al tractament radioteràpic es troba en estreta relació amb una sèrie de factors depenents tant del propi pacient (edat, estat nutricional, hàbits tòxics associats, comorbidityats) com de les característiques del tractament (dosis, energia, fraccionament, cirurgia prèvia).

Els efectes secundaris cutanis a curt termini són l'eritema i la descamació seca i humida de la zona irradiada. Les lesions més comuns produïdes per la toxicitat crònica són la hiper i hipopigmentació, telengectàsies i atròfia de la zona cutània irradiada.

Per tal d'avaluar el grau i intensitat de la mucositis i epitelitis durant i després del tractament amb RT, existeixen escales establertes per la RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) / EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*). Aquestes estableixen l'existència de 5 graus en funció de la intensitat de l'afectació, les característiques de les quals es mostren en la següent taula.

	Epitelitis aguda	Epitelitis tardana
Grau 0	Sense canvis	Sense canvis
Grau 1	Eritema, depilació, descamació seca	Atrofia lleu, fibrosis lleu, hiperpigmentació, pèrdua de greix subcutani
Grau 2	Eritema brillant, descamació humida parxejada, edema moderat	Atrofia parxejada, telengectàsies moderades, fibrosis moderada, contractura lleu
Grau 3	Descamació humida confluent, edema important	Atrofia severa, telengectàsies marcades, induració severa, perduda del teixit cel·lular subcutani, contractura severa
Grau 4	Ulceració, hemorràgia, necrosis	Ulceració, necrosis

Taula 6. Graus de toxicitat aguda i tardana després del tractament amb radioteràpia segons l'escala RTOG [15].

4.7 Seguiment

Durant el tractament radioteràpic es realitzen visites setmanals per al control local de la tumoració, així com per la realització de cures per aparició de toxicitat aguda.

Un cop finalitzat el tractament amb RT, es realitzen controls trimestrals fins als 2 anys, passant-se posteriorment a fer de manera anual. En cada revisió es realitza una exploració completa per tal de valorar la resposta i la possibilitat d'aparició de toxicitat, conjuntament amb el servei de Dermatologia. En elles també es pot valorar la realització d'altres proves complementàries segons les manifestacions clíniques.

5. Hipòtesis i objectius

Hipòtesis

Les diferents tècniques de radioteràpia externa (ortovoltatge, fotons i electrons) aplicades per al tractament del càncer de pell no melanoma presenten bons resultats per al control i curació de la malaltia, així com bons resultats cosmètics a curt i a llarg termini.

Objectius

El present estudi retrospectiu pretén demostrar la utilitat de diferents tècniques de radioteràpia externa (ortovoltatge, fotons i electrons) per al tractament del càncer de pell no melanoma, en relació al control de la malaltia i els resultats cosmètics posteriors al tractament.

6. Metodologia

6.1 Disseny de l'estudi

La present investigació es tracta d'un estudi descriptiu i retrospectiu realitzat en pacients amb diagnòstic de CPNM i tractats amb RTE.

6.2 Àmbit i subjectes de l'estudi

Els subjectes que formen la mostra d'estudi s'han obtingut a partir de la base de dades del Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus (HUSJR). D'aquesta, es va tenir informació del total de pacients amb CPNM, ja bé fossin CEC, CBC o altres tipus histològics, tractats entre 2003 i 2019 amb diferents tècniques de RTE (fotons, electrons i ortovoltatge) en el Servei d'Oncologia Radioteràpica del HUSJR. Pel present estudi, es van escollir del total una mostra n=300 pacients, 100 per cada tipus de tècnica (es van escollir els 100 primers tractats per cada tècnica durant el període de temps esmentat). Aquells pacients amb un diagnòstic diferent a CPNM, així com aquells tractats amb altres tècniques diferents a les mencionades prèviament, van ser descartats per l'estudi.

6.3 Variables

Les variables clíniques utilitzades per l'estudi van ser 24: el sexe, l'estat funcional, l'edat al diagnòstic, la histologia del tumor i el subtipus en cas dels CBC, el grau histològic, la presència d'infiltració, l'afectació dels marges, el mode d'aparició del carcinoma, l'àrea afectada, l'estadi tumoral, la presència de cirurgia prèvia, la intenció del tractament, el tipus d'energia de la RTE, la dosis total, el nombre de sessions, el fraccionament de les dosis, el grau de toxicitat aguda i tardana, la resposta al tractament, la presència de recidives i el tractament indicat, el temps de seguiment i l'estat actual.

Dins la variable sexe, es van incloure tant homes com dones que complissin els criteris d'inclusió prèviament descrits. De la mateixa manera es va fer amb la variable edat al diagnòstic, que es va obtenir a partir de la data del diagnòstic i la data de naixement dels pacients. Per la valoració de l'estat funcional, es va fer servir l'escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), que classifica l'estat funcional del pacient en 6 possibles graus: grau 0 (activitat normal sense restricció ni ajuda), grau 1 (activitat restringida, deambulació), grau 2 (incapacitat per qualsevol activitat laboral, menys del 50% del temps enllitat), grau 3 (capacitat restringida per les cures i higiene personal, més del 50% del temps enllitat), grau 4 (incapacitat total, no pot cuidar-se per sí mateix, 100% del temps enllitat) i grau 5 (èxitus).

Les lesions estudiades a la mostra s'han distribuït en 3 grups: CEC, CBC i altres, representant aquests últims una minoria. En el cas de ser un CBC, també es va tenir en compte el subtipus, podent ser nodular, superficial o infiltrant. També es va estudiar el grau de diferenciació histològica dels tumors, per el qual es van classificar en grau I (tumor ben diferenciat), grau II (tumor moderadament diferenciat) i grau III (tumor escassament diferenciat). Per una altra banda, també es van estudiar els marges, podent ser lliures, pròxims o afectats, així com la presència d'infiltració de les cèl·lules malignes fins a nervis adjacents (perineural), vasos sanguinis (vascular) o vasos limfàtics (limfàtica). No tots els pacients tenien tumors de recent aparició o primaris, sinó que alguns es tractaven de recidives de tumors prèviament tractats. És per aquest motiu que es va tenir en compte i va ser estudiat com una variable.

Es va classificar la localització de les lesions en tres grups, depenent de la localització de l'àrea afectada pel tumor, incloent en el grup H la zona facial central, parpelles, celles, regió periorbitària, nas, boca, llavis i mentó. En el grup M les galtes, cuir cabellut o coll i en el grup L el tronc i extremitats. També es van classificar segons l'estadi tumoral, tenint en compte la mida tumoral, en tres grups: T1 (tumor menor o igual a 2 cm en la seva extensió major), T2 (tumor de més de 2 cm, però menor o igual a 4 cm en la seva extensió major) i T3 (tumor de més de 4 cm en dimensió màxima o erosió òssia minor o invasió perineural o invasió profunda). Tots van ser NO (ganglis negatius).

Per el tractament de tots ells, es van utilitzar tres tipus de RTE: l'energia amb fotons, amb electrons i amb ortovoltatge. El tractament que es va administrar va ser de dos tipus segons l'objectiu: de caràcter radical o adjuvant. En el cas d'haver-se tractat quirúrgicament, es troba reflectit en les dades indicant-se la seva data de realització. També es va analitzar la dosi total de radiació administrada, així com el fraccionament per cada sessió. El nombre final de sessions realitzades també es va utilitzar com a variable a analitzar.

Es va analitzar la toxicitat aguda (si apareixia en menys de 6 mesos de l'inici del tractament) i la toxicitat tardana (si apareixia després de 6 mesos després de l'inici del tractament), avaluant-se segons l'escala RTOG/EORTC. La toxicitat aguda es va classificar en 5 subgrups: G0 (sense canvis), G1 (eritema, depilació, descamació seca), G2 (eritema brillant, descamació humida parxejada, edema moderat), G3 (descamació humida confluent, edema important), G4 (ulceració, hemorràgia, necrosi). Per una altra banda, la toxicitat crònica també va ser classificada en 5 subgrups: G0 (sense canvis), G1 (atròfia lleu, fibrosis lleu, hiperpigmentació, pèrdua de greix subcutani), G2 (atròfia parxejada, telengectàsies moderades, fibrosis moderada, contractura lleu), G3 (atròfia severa, telengectàsies marcades, induració severa, pèrdua del teixit cel·lular) i G4 (ulceració, necrosi).

Es van classificar els pacients segons la resposta a la RT amb intenció radical: resposta completa, resposta parcial o persistència tumoral. En qualsevol dels pacients podria existir la possibilitat de recidiva oncològica, pel que també es va tenir en compte la recidiva com una variable. En aquells casos en els que va resultar positiva, també es van tenir en compte la data de la recidiva i el tipus de tractament administrat per la seva erradicació: radioteràpia externa, observació o cirurgia.

Per últim, es va estudiar l'estat actual dels pacients, classificant-se en: vius sense malalta, vius amb malaltia, èxits per altres causes sense malaltia, èxits per altres causes amb malaltia i èxits per malaltia. També es va estudiar la data de finalització de la radioteràpia i la de l'últim control, per així poder calcular el temps de seguiment en mesos com a variable.

6.4 Recollida de dades

Els membres del equip de investigació del Servei d'Oncologia Radioteràpica del HUSJR i jo mateixa vam recollir les dades dels participants a l'estudi durant l'any 2021, a partir de les seves respectives històries clíniques.

6.5 Anàlisi estadístic

Per l'anàlisi estadístic de les dades es va utilitzar el "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS) (IBM Corp., Chicago, EE.UU.). Abans de començar es van codificar totes les dades en el programa per definir les variables que s'anaven a estudiar, tant quantitatives com qualitatives. L'anàlisi va incloure l'estadística descriptiva per totes les variables. Posteriorment, algunes d'elles van ser relacionades per a l'obtenció de taules creuades, mencionades als resultats. Per avaluar l'associació estadística es va fer servir la prova de chi-quadrat. Quan més de 5 caselles esperaven un recompte menor a 5, es va optar per la prova exacta de Fisher.

6.6 Aspectes ètics

L'estudi va ser aprovat pel CEIm (Comitè Ètic de Investigació amb medicaments) de l'Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV).

6.7 Dificultats i limitacions en l'estudi

Com a dificultats en l'estudi destacarien la manca d'informació sobre algunes de les variables estudiades, així com les pèrdues en el seguiment dels pacients. Cal tenir en compte també que es tracta d'un estudi retrospectiu no randomitzat i que són molts anys d'inclusió, per la qual cosa han canviat els protocols i esquemes de tractament utilitzats.

7. Resultats

Dels 300 pacients estudiats, en relació al sexe, el 36,3% van ser dones mentre que el 63,7% restant van ser homes (**Taula 1 annexos**). Pel que fa a l'estat funcional dels pacients al diagnòstic, es va observar que un 26,7% presentava un ECOG 0, un 63% un ECOG 1 i el 10,3% restant un ECOG 2, sense trobar-se cap dels pacients inclosos a l'estudi en un ECOG 3 o superior (**Taula 2 annexos**).

En quant a l'edat en el moment del diagnòstic de CPNM, es va trobar entre els 36 i 102 anys, sent la mitjana de 78,6 anys (**Taula 3 annexos**). Al dividir els pacients en 4 grups en funció de l'edat, es va trobar que el 1% dels pacients tenien menys de 50 anys, el 11% dels pacients tenien entre 50-65 anys, el 39% dels pacients tenien entre 65-80 anys i el 49% dels pacients tenien més de 80 anys (**Taula 4 annexos**).

Es van analitzar un total de 167 CBC (55,7%) i 128 CEC (42,7%), tractant-se la resta (1,7%) d'altres tipus de CPNM (**Taula 5 annexos**). Pel que fa al subtipus de CBC, es va poder obtenir en 100 dels pacients afectes amb CBC (59,8% dels CBC), tractant-se en el 70% dels casos CBC infiltrants, en el 20% de CBC nodulars i en el 10% CBC superficials (**Taula 6 annexos**). En quant al grau histològic, es van poder obtenir dades sobre 104 pacients (34,7% del total), repartint-se de la següent manera: 36,5% dels casos en grau I, 51% dels casos en grau II i 12,5% dels casos en grau III (**Taula 7 annexos**). També es van obtenir dades sobre la presència de infiltració perineural, vascular o limfàtica, que va ser-hi present en el 5,3% dels casos, sent la infiltració perineural la més freqüent en el 4% dels casos (**Taula 8 annexos**). Sobre els marges tumorals, es va obtenir informació d'un total de 99 dels pacients (33% del total), resultant marges afectes en el 69,7% dels casos, pròxims en el 21,2% i lliures en el 9,1% (**Taula 9 annexos**).

Del total dels 300 pacients estudiats, 239 (79,7%) es tractaven de tumors primaris o de recent aparició. Per un altra banda, els 61 pacients restants (20,3%) eren tumors recurrents ja tractats amb anterioritat (**Taula 10 annexos**).

També es va tenir en compte l'àrea de pell afectada dels carcinomes, dels quals es va tenir informació sobre 299 pacients (99,7% del total), resultant localitzar-se a l'àrea H en un 49,2% dels casos, a l'àrea L en un 10,4% dels casos i en l'àrea M en un 40,5% dels casos (**Taula 11 annexos**). De la mateixa manera, també es va estudiar l'estadi tumoral segons els criteris TNM, que es basen en la mida tumoral. Dels 295 casos amb informació (98,3%), el 58,6% dels casos es tractaven d'estadis T1, el 31,2% dels casos d'estadis T2 i el 10,2% dels casos d'estadis T3 (**Taula 12 annexos**).

En relació amb la tècnica de RTE utilitzada per al tractament dels diferents CPNM, es van utilitzar tres tècniques tal i com s'ha mencionat amb anterioritat. En 100 dels pacients (33,3%) es va utilitzar la tècnica amb electrons, en 100 dels pacients (33,3%) la tècnica de RT amb fotons i en els 100 pacients restants (33,3%) la tècnica d'ortovoltatge. En 202 pacients (67,3%) es va utilitzar com a tractament radical i en 98 (32,7%) amb intenció adjuvant (**Taula 13 annexos**). Els casos tractats quirúrgicament van ser un total de 108 (36%), mentre que els no intervinguts quirúrgicament van ser 192 (64%) (**Taula 14 annexos**).

Segons el tractament de RT es va avaluar la tècnica, tenint en compte la dosi total administrada, així com el número de sessions, el fraccionament i el grau de toxicitat tant aguda i tardana associada. En relació amb les dosis totals administrades, es van aplicar dosis totals compreses entre 30 i 70 Gy, sent la dosi de 45 Gy la més freqüent (23%), seguida de la de 41 Gy (21,3%). La mitjana va ser de 49,86 Gy (**Taula 15 annexos**). En quant al número de sessions, va resultar trobar-se entre 1 i 35 sessions, sent el més freqüent la realització de 10 sessions (32%). El més freqüent va ser realitzar entre 10-20 sessions (53%), seguit de <10 sessions (34%). La mitjana de sessions va ser de 16,42 (**Taules 16 i 17 annexos**). Per una altra banda, pel que fa al fraccionament de la dosi per cada sessió, les dosis de 3 Gy van ser les més prevalents (51,7%), podent-se trobar el fraccionament entre 1,8 i 5,4 Gy, depenent de la dosi total i el nombre de sessions establert. La mitjana de fraccionament va ser 3,28 Gy/sessió (**Taula 18 annexos**).

Pel que fa a la toxicitat aguda, els pacients inclosos a l'estudi van presentar toxicitat aguda grau 4 en un 4,3% dels casos, grau 3 en un 38,3%, grau 2 en un 40,3% i grau 1 en un 16,7%. El 0,3% restant no en va presentar (grau 0) (**Taula 19 annexos**). Els pacients van presentar toxicitat aguda grau 3 o superior en el 42,6% dels casos. Per una altra banda, respecte la toxicitat tardana, es va obtenir informació del 87,3% dels pacients, presentant toxicitat tardana grau 4 en un 4,2%, grau 3 en un 0,8%, grau 2 en un 6,1%, grau 1 en un 37,4% i grau 0 en un 51,5% (**Taula 20 annexos**). Els pacients van presentar toxicitat tardana grau 3 o superior en el 5% dels casos.

Per tal de comprovar l'eficàcia del tractament empleat, també es va obtenir informació sobre la resposta que van donar els diferents carcinomes tractats amb intenció radical. Es va obtenir informació sobre 199 pacients (98,5%), resultant amb resposta completa un 95,5%, amb resposta parcial un 2% i amb persistència de malaltia en un 2,5% dels casos (**Taula 21 annexos**).

Pel que fa a l'aparició de recidives, va ocórrer en el 7,7% dels casos (**Taula 22 annexos**) i el seu tractament va ser en la majoria dels casos la cirurgia (56,5%), seguit de l'observació (30,4%) i de la radioteràpia externa (13%) (**Taula 23 annexos**).

També es va calcular el temps de seguiment de cada pacient en mesos. La mitjana es va trobar aproximadament en els 72 mesos (6 anys), resultant ser el mínim de seguiment 0 mesos i el màxim 175 mesos (14 anys aproximadament) (**Taula 24 annexos**).

En l'actualitat, amb el seguiment esmentat, i després de revisar cadascun dels pacients, es va poder obtenir informació sobre l'estat actual de 296 pacients (98,7%), mentre que els restants es van perdre durant el seguiment. Amb les dades obtingudes es va observar que el 72,3% dels pacients inclosos amb l'estudi van ser èxits i el 27,7% romanen vius: el 1,4% dels casos va morir a causa de la malaltia, el 5,7% va morir per altres causes mentre tenia malaltia, el 65,2% va morir per altres causes sense tenir la malaltia, el 0,3% es troba viu amb malaltia i el 27,4% viu sense malaltia (**Taula 25 annexos**). Si ens centrem en la situació en la que els pacients va resultar èxits, trobem que en el 1,9% la mort va ser causada pel CPNM, el 7,9% per altres causes mentre patien la malaltia i el 90,2% per altres causes sense malaltia (**Taula 26 annexos**). En el cas dels pacients vius actualment, trobem que el 1,2% es troben vius amb la malaltia i el 98,8% restant vius sense malaltia (**Taula 27 annexos**).

Pacients amb CPNM tractats amb RTE (n=300)	
Característiques clíniques	
Sexe	Masculí 63,7% (191) Femení 36,3% (109)
Estat funcional al diagnòstic	ECOG 0 26,7% (80) ECOG 1 63% (189) ECOG 2 10,3% (31)
Estat actual	Morts per malaltia 1,4% (4) Morts per altres causes amb malaltia 5,7% (17) Morts per altres causes sense malaltia 65,2% (193) Vius amb malaltia 0,3% (1) Vius sense malaltia 27,4% (81)
Edat al diagnòstic (anys)	78,6 (36-102)
Característiques CPNM	
Histologia	CBC 55,7% (167) CEC 42,7% (128) Altres 1,7% (5)
Subtipus CBC	Infiltrant 70% (70) Nodular 20% (20) Superficial 10% (10)
Grau histològic	Grau I 36,5% (38) Grau II 51% (53) Grau III 12,5% (13)

Infiltració	Sense infiltració (94,7%) Infiltració limfàtica 0,3% (1) Infiltració perineural 4% (12) Infiltració vascular 1% (3)
Marges	Afectes 69,7% (69) Lliures 9,1% (9) Pròxims 21,2% (21)
Primari/recurrent	Primari 79,9% (239) Recurrent 20,3% (61)
Àrea pell afectada	Àrea H 49,2% (147) Àrea L 10,4% (31) Àrea M 40,5% (121)
Mida tumoral (sistema TNM)	T1 58,6% (173) T2 31,2% (92) T3 10,2% (30)
Característiques del tractament	
Intenció radioteràpia	Adjuvant 32,7% (98) Radical 67,3% (202)
Cirurgia	No intervinguts 64% (192) Intervinguts 36% (108)
Dosis total (Gy)	49,86 (30-70)
Nombre sessions	16,42 (1-35)
Fraccionament (Gy/sessió)	3,75 (1.8-54)
Resposta al tractament	Completa 95,5% (190) Parcial 2% (4) Persistència 2,5% (5)
Seguiment post-tractament (mesos)	76 (0-175)
Recidiva	Sense recidiva 92,3% (277) Amb recidiva 7,7% (23)
Tractament recidives	Cirurgia 56,5% (13) Observació 30,4% (7) RTE 13% (3)
Toxicitat aguda	Grau 0 0,3% (1) Grau 1 16,7% (50) Grau 2 40,3% (121) Grau 3 38,3% (115) Grau 4 4,3% (13)
Toxicitat tardana	Grau 0 51,5% (135) Grau 1 37,4% (98) Grau 2 6,1% (16) Grau 3 0,8% (2) Grau 4 4,2% (11)

Taula 7. Taula resum variables i freqüències estudiades en la mostra.

Per tal d'obtenir més informació sobre les diferents tècniques de RTE utilitzades en els pacients i comparar-les entre elles, tenint en compte la resta de característiques patològiques representades en forma de variables per a cada pacient, es van realitzar taules creuades amb les dades obtingudes.

Per una banda, es va comparar la resposta del tractament de RT radical en funció del tipus d'energia utilitzada (**Taula 28 annexos**). Els resultats mostren que la resposta és completa en el 98% dels casos de

pacients tractats amb electrons, en el 96% dels casos tractats amb fotons i en el 93,2% dels casos tractats amb ortovoltatge. La resposta és parcial en l'1,3% dels casos tractats amb fotons i del 4,1% en aquells tractats amb ortovoltatge, sent 0 els pacients tractats amb electrons. Per últim, es va observar persistència de la malaltia en un 2% dels casos en els tractats amb electrons i en el 2,7% dels casos les dues tècniques restants de RT. No es va trobar associació estadísticament significativa entre el tipus de tècnica de RT utilitzada i la resposta al tractament (p valor > 0,05).

També es va comparar la presència de recidiva en funció del tipus d'energia utilitzada (**Taula 29 annexos**). En el cas dels pacients tractats amb electrons van recidivar un 10% dels casos, en els pacients tractats amb fotons van recidivar un 8% dels casos i en aquells tractats amb ortovoltatge van recidivar un 5% dels casos. Tot i així, no es va trobar associació estadísticament significativa entre el tipus de tècnica de RT utilitzada i l'aparició de recidives (p valor > 0,05).

Per una altra banda, també es va estudiar el grau de toxicitat tant aguda com tardana en funció del tipus de radioteràpia utilitzada (**Taules 30 i 31 annexos**). En els pacients tractats amb electrons, van presentar toxicitat aguda grau 1 en el 27% dels casos, grau 2 en el 48%, grau 3 en el 21% i grau 4 en el 4%, sense tenir cap pacient toxicitat aguda grau 0. En els pacients tractats amb fotons, van presentar toxicitat aguda grau 0 l'1% dels casos, grau 1 el 16%, grau 2 el 43%, grau 3 el 37% i grau 4 el 3%. En els pacients tractats amb ortovoltatge, van presentar toxicitat aguda grau 1 el 7% dels casos, grau 2 el 30%, grau 3 el 57% i grau 4 el 6%, sense presentar cap pacient toxicitat grau 0. Per tant, la toxicitat aguda grau 2 va ser la més prevalent en els pacients tractats amb electrons i fotons, i el grau 3 ho va ser per els pacients tractats amb ortovoltatge. Es va trobar relació estadísticament significativa entre el tipus de tècnica de RT realitzada i el grau de toxicitat aguda (p valor < 0,05).

En els pacients tractats amb electrons, van presentar toxicitat tardana grau 0 en el 48,9% dels casos, grau 1 en el 35,1% dels casos, grau 2 en el 7,4% i grau 4 en el 8,5%, sense tenir cap pacient toxicitat tardana grau 3. En els pacients tractats amb fotons, van presentar toxicitat aguda grau 0 el 41,7% dels casos, grau 1 el 51,4%, grau 2 el 5,6% i grau 4 el 1,4%, sense tenir cap pacient toxicitat tardana grau 3. En els pacients tractats amb ortovoltatge, van presentar toxicitat aguda grau 0 el 61,5% dels casos, grau 1 en el 37,4%, grau 2 en el 6,1%, grau 3 el 0,8% i grau 4 el 4,2%. Per tant, la toxicitat tardana grau 0 va ser la més prevalent en els pacients tractats amb electrons, en els tractats amb fotons el grau 1 i en els tractats amb ortovoltatge el grau 0. Es va trobar relació estadísticament significativa entre el tipus de tècnica de RT realitzada i el grau de toxicitat tardana (p valor < 0,05).

Per finalitzar, es va estudiar l'estat actual dels pacients en funció del tipus de radioteràpia utilitzada (**Taula 32 annexos**). En el cas dels pacients tractats amb electrons: en el 72% dels casos els pacients es trobaven morts per altres causes sense la malaltia, en el 18,2% dels casos vius sense malaltia, en el 6,1% dels casos morts per altres causes amb malaltia i en el 3% dels casos morts per malaltia (no hi van haver casos de vius amb malaltia). En el cas de pacients tractats amb fotons: en el 62% dels casos els pacients es trobaven morts per altres causes sense la malaltia, en el 31% dels casos vius sense malaltia i en el 7% dels casos morts per altres causes amb malaltia (no hi van haver casos de vius amb malaltia ni morts per malaltia). En el cas dels pacients tractats amb ortovoltatge: en el 60,8% dels casos els pacients es trobaven morts per altres causes sense la malaltia, en el 33% dels casos vius sense malaltia, en el 4,1% dels casos morts per altres causes amb malaltia, en el 1% dels casos morts per malaltia i en el 1% dels casos vius amb malaltia. No es va trobar relació estadísticament significativa entre el tipus de tècnica de RT utilitzada i l'estat actual dels pacients (p valor $> 0,05$).

8. Discussió

El CPNM és un problema de salut actual, trobant-se la seva incidència en augment en els últims anys. Incidir en la seva prevenció, conèixer les seves principals característiques i saber sobre les diferents opcions de tractament i la seva eficàcia, són importants per tal de fer un correcte abordatge de la malaltia.

Tal i com hem vist, existeixen diferents tractaments per al tractament del CPNM. Tot i que la cirurgia i la RT es consideren els més efectius, en la literatura es recull la cirurgia com la tècnica de primera elecció pel tractament dels diferents tipus de càncer de pell.

Cal tenir present que per l'elecció del tractament del CPNM amb RT, hem de tenir en compte diferents factors en relació a les característiques de la lesió, tals com el tipus histològic, mida i localització, així com característiques del pacient, com l'edat, l'estat general i les preferències del mateix. Depenent d'aquests factors, a banda de l'efectivitat que pugui presentar cada tractament, el pronòstic variarà, podent fer variar al mateix temps els resultats oncològics i cosmètics.

Al 2008, Bath et al. [16], va realitzar una revisió sistemàtica de 27 estudis. En aquest, es van caracteritzar la cirurgia i la RT com les dues tècniques més efectives contra el CPNM. Tot i així, la cirurgia va liderar la classificació gràcies a la seva efectivitat en el control tumoral i en la menor aparició de recidives.

Al 2017, Renrong Lv et al. [17] va publicar un metanàlisi avaluant l'eficàcia i la seguretat de diferents tractaments del CPNM. Després d'una recerca bibliogràfica, acaben seleccionant 18 articles per comparar els següents tractaments: teràpia fotodinàmica, escissió quirúrgica, 5-fluoracil, Imiquimod, crioteràpia i RT. Dels 18 articles només 2 inclouen el tractament amb RT. Amb aquest anàlisi conclouen que l'escissió quirúrgica és la opció de tractament òptima en quant a eficàcia considerant el control local, eliminació completa de la lesió i probabilitat de recurrència amb moderats efectes secundaris, comparant-la amb la resta de tractaments.

Tot i la gran efectivitat de la cirurgia, és una tècnica que no és aplicable en tots els pacients oncològics, i és aquí on apareix la utilitat de la RT. El present estudi es va realitzar amb la finalitat d'observar la utilitat de diferents tècniques de radioteràpia (ortovoltatge, fotons i electrons) per al tractament del CPNM amb uns bons resultats oncològics i amb una baixa toxicitat.

Al 2001, Locke et al. [18] va realitzar un anàlisi un estudi retrospectiu per tal de revisar patrons de recidiva, cosmesi i complicacions en funció del tractament utilitzat en pacients amb CPNM. La mostra es va compondre per 468 pacients amb 531 lesions (389 CBC i 142 CEC), dels quals 167 eren tumors recurrents. Es van analitzar 100 tumors tractats amb RT amb electrons, 317 amb ortovoltatge, 108 amb una combinació de les dues tècniques anteriors i 6 amb megavoltatge. Els resultats de control local del tumor van ser del 89%, amb millors resultats en els CBC respecte els CEC. Al comparar les diferents tècniques, es va observar que el 94% dels carcinomes tractats amb ortovoltatge, el 82% dels tractats amb electrons, el 82% tractats amb la combinació de les dues anteriors i el 50% dels tractats amb megavoltatge, van ser controlats localment. Amb aquestes dades van concloure l'excel·lent eficàcia de la RT per al tractament del CPMN.

Uns anys després, al 2020, en un article publicat a la revista J Med Imaging Radiat Oncol per Veness [19], s'exposa que qualsevol modalitat de RT utilitzada pel tractament de CPNM és radiosensible, i que en la majoria d'escenaris clínics, la utilització de RT amb intenció radical (amb qualsevol tècnica) es pot esperar un control local per sobre del 90-95%.

Per un altra banda, també existeixen articles demostrant l'eficàcia d'altres tècniques de RT com la BT. Al 2015, Arenas et al. [1] va demostrar l'eficàcia i la bona tolerància d'aquesta tècnica en un estudi realitzat en 134 pacients oncològics amb CPNM. Al 2018, Kalagchi et al. [19] va publicar un article evidenciant també la seva utilitat, destacant la baixa aparició de recidives, així com els bons resultats cosmètics i graus baixos de toxicitat.

9. Conclusions

Seguint els resultats del nostre estudi, hem observat una resposta completa en el 95,5% dels casos, així com una aparició de toxicitat aguda igual o superior al grau 3 segons l'escala RTOG/EORTC en el 42,6% dels casos i una aparició de toxicitat tardana igual o superior al grau 3 segons l'escala RTOG/EORTC en el 5% dels casos. També cal destacar que hi ha hagut recidives en el 7% dels casos i que l'1,9% de les morts han sigut causades pel CPNM. Pel que fa als pacients vius, en l'actualitat només un 1,2% presenten persistència de la malaltia. Tot això demostra que hi ha una alta prevalença de toxicitat aguda pel que fa al tractament del CPNM amb RT, però que aquesta finalment es resol, presentant bons resultats cosmètics. També podem concloure que tant la probabilitat de recidiva com la mortalitat són baixes després del tractament.

Pel que fa als resultats obtinguts comparant les tres tècniques de radioteràpia, no s'ha trobat associació estadísticament significativa entre el tipus de tècnica de radioteràpia utilitzada i la resposta al tractament, l'aparició de recidives ni l'estat actual dels pacients. Sí que s'ha trobat associació estadísticament significativa entre el tipus de tècnica i l'aparició de toxicitat, tant aguda com tardana, essent la tècnica d'ortovoltatge la que més grau de toxicitat aguda va presentar i la tècnica d'electrons la que més grau de toxicitat tardana va presentar.

Per tot això, podem concloure que les diferents tècniques de radioteràpia externa estudiades en aquest treball suposen una excel·lent alternativa per al tractament de CPNM. Les tres tècniques presenten un alt nivell de curació, i al mateix temps donen resultats satisfactoris en relació amb la cosmètica.

10. Bibliografía

- [1]. Arenas, M., Arguís, M., Díez-Presa, L., Henríquez, I., Murcia-Mejía, M., Gascón, M., Gómez, D., Lafuerza, A., Mur, E., Azón, A., Roviroso, À., & Sabater, S. (2015). Hypofractionated high-dose-rate plesiotherapy in nonmelanoma skin cancer treatment. *Brachytherapy*, 14(6), 859–865. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2015.09.001>
- [2]. Guinot, J. L., Rembielak, A., Perez-Calatayud, J., Rodríguez-Villalba, S., Skowronek, J., Tagliaferri, L., Guix, B., Gonzalez-Perez, V., Valentini, V., Kovacs, G., & GEC ESTRO (2018). GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 126(3), 377–385. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.01.013>
- [3]. Lobos, P., Lobos, A. (2011) Cáncer de piel no-melanoma: *Rev. Med. Clin. Condes*, 22(6);737-48. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-cancer-piel-no-melanoma-S0716864011704862>
- [4]. Xiang, F., Lucas, R., Hales, S., & Neale, R. (2014). Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978-2012: empirical relationships. *JAMA dermatology*, 150(10), 1063–1071. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.762>
- [5]. Grimalt. E., Campoy, A., Macaya, A., Moreno. J.A., Muñoz, C., Sola, J. *Apuntes de dermatología*. Grupo Aula Médica. Toledo. 453 pp.
- [6]. Gómez, J.A., Acosta, J., Torres-Royo, L., Arguis, M., Arenas, M. (junio, 2018). Cáncer de piel no melanoma. Documento presentado en XIV curso de indicaciones clínicas en oncología radioterápica, Benasque, España.
- [7]. Sociedad Española de Oncología Radioterápica. (2013). *Manual Práctico de Oncología Radioterápica*. <https://seor.es/wp-content/uploads/2020/03/Manual-Practico-de-Oncologi%CC%81a-Radioterapica.pdf>
- [8]. Pitarch, G. (2015). *Dermatoscopia del carcinoma basocelular: diagnóstico precoz, detección de recidiva e identificación de subtipos histológicos*. (Tesis doctoral, Universitat de València, València, Espanya).

- [9]. Halperin, E. C., Wazer, D. E., Perez, C. A., & Brady, L. W. (2018). Skin. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. (7a ed., pp. 786-799). Wolters Kluwer Health.
- [10]. National Comprehensive Cancer Network. (2017). *Squamous Cell Skin Cancer*. https://oncolife.com.ua/doc/nccn/Squamous_Cell_Skin_Cancer.pdf
- [11]. Veness M. J. (2007). High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of biomedicine & biotechnology*, 2007(3), 80572. <https://doi.org/10.1155/2007/80572>.
- [12]. National Comprehensive Cancer Network. (2017). *Basal Cell Skin Cancer*. https://oncolife.com.ua/doc/nccn/Basal_Cell_Skin_Cancer.pdf
- [13]. Aguayo-Leiva I.R., Ríos-Buceta, L., Jaén-Olasolo P. Tratamiento quirúrgico vs. no quirúrgico en el carcinoma basocelular (2010). *Actas Dermosifiliogr.* 101(8):683–92. <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S0001731010002796>
- [14]. McGregor, S., Minni, J., & Herold, D. (2015). Superficial Radiation Therapy for the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancers. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 8(12), 12–14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26705443/>
- [15]. Montero, A., Hervás, A., Morera, R., Ramos, A. (2004) Toxicidad sobre piel y mucosas: tratamientos de soporte. *Oncología.* 27(7): 402-407. <https://scielo.isciii.es/pdf/onco/v27n7/05.pdf>
- [16]. Bath-Hextall, F. J., Perkins, W., Bong, J., & Williams, H. C. (2007). Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD003412. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003412.pub2>
- [17]. Lv, R., & Sun, Q. (2017). A Network Meta-Analysis of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) Treatments: Efficacy and Safety Assessment. *Journal of cellular biochemistry*, 118(11), 3686–3695. <https://doi.org/10.1002/jcb.26015>

- [18]. Locke, J., Karimpour, S., Young, G., Lockett, M. A., & Perez, C. A. (2001). Radiotherapy for epithelial skin cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 51(3), 748–755. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01656-x](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01656-x)
- [19]. Veness M. J. (2020). Hypofractionated radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer in the post COVID-19 era: Time to reconsider its role for most patients. *Journal of medical imaging and radiation oncology*, 64(4), 591–594. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.13070>
- [20]. Kalaghchi, B., Esmati, E., Ghalehtaki, R., Gomar, M., Jaberi, R., Gholami, S., Babaloui, S., Nabavi, M., Sotoudeh, S., Khanjani, N., Kazemian, A., Amouzegar-Hashemi, F., Aghili, M., & Lashkari, M. (2018). High-dose-rate brachytherapy in treatment of non-melanoma skin cancer of head and neck region: preliminary results of a prospective single institution study. *Journal of contemporary brachytherapy*, 10(2), 115–122. <https://doi.org/10.5114/jcb.2018.75596>

11. Annexos

Annex 1. Taules de freqüència

Taula 1. Taula de freqüència del sexe

		Sexe			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Femení	109	36,3	36,3	36,3
	Masculí	191	63,7	63,7	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

Taula 2. Taula de freqüència de l'estat funcional

		Estat funcional			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	ECOG 0	80	26,7	26,7	26,7
	ECOG 1	189	63,0	63,0	89,7
	ECOG 2	31	10,3	10,3	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

Taula 3. Taula de freqüència de l'edat al diagnòstic

		Edat al diagnòstic (anys)
N	Válido	300
	Media	78,61
	Mediana	80,00
	Mínimo	36
	Máximo	102

Taula 4. Taula d'edat al diagnòstic per grups

		Grups d'edat (anys)			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<50 anys	3	1,0	1,0	1,0
	50-65 anys	33	11,0	11,0	12,0
	65-80 anys	117	39,0	39,0	51,0
	>80 anys	147	49,0	49,0	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

Taula 5. Taula de freqüència de la histologia tumoral

		Histologia tumoral			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	CBC	167	55,7	55,7	55,7
	CEC	128	42,7	42,7	98,3
	Altres	5	1,7	1,7	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

Taula 6. Taula de freqüència de subtipus de CBC

		Subtipus CBC			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	CBC infiltrant	70	23,3	70,0	70,0
	CBC nodular	20	6,7	20,0	90,0
	CBC superficial	10	3,3	10,0	100,0
	Total	100	33,3	100,0	
Perdidos		200	66,7		
Total		300	100,0		

Taula 7. Taula de freqüència del grau histològic tumoral

		Grau histològic tumoral			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Grau I	38	12,7	36,5	36,5
	Grau II	53	17,7	51,0	87,5
	Grau III	13	4,3	12,5	100,0
	Total	104	34,7	100,0	
Perdidos		196	65,3		
Total		300	100,0		

Taula 8. Taula de freqüència de la presència d'infiltració

		Infiltració			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sense infiltració	284	94,7	94,7	94,7
	Infiltració limfàtica	1	,3	,3	95,0
	Infiltració perineural	12	4,0	4,0	99,0
	Infiltració vascular	3	1,0	1,0	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

Taula 9. Taula de freqüència de l'afectació del marge tumoral

		Marge tumoral			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Afecto	69	23,0	69,7	69,7
	Libre	9	3,0	9,1	78,8
	Próxim	21	7,0	21,2	100,0
	Total	99	33,0	100,0	
Perdidos		201	67,0		
Total		300	100,0		

Taula 10. Taula de freqüència del mode d'aparició del carcinoma

		Primari vs recurrent			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Primari	239	79,7	79,7	79,7
	Recurrent	61	20,3	20,3	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

Taula 11. Taula de freqüència de l'àrea de pell afectada

		Àrea pell afectada			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Àrea H	147	49,0	49,2	49,2
	Àrea L	31	10,3	10,4	59,5
	Àrea M	121	40,3	40,5	100,0
	Total	299	99,7	100,0	
Perdidos		1	,3		
Total		300	100,0		

Taula 12. Taula de freqüència de la mida tumoral (T)

		T			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	T1	173	57,7	58,6	58,6
	T2	92	30,7	31,2	89,8
	T3	30	10,0	10,2	100,0
	Total	295	98,3	100,0	
Perdidos		5	1,7		
Total		300	100,0		

Taula 13. Taula de freqüència de la intenció de la radioteràpia

		Intenció radioteràpia			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	RT adjuvant	98	32,7	32,7	32,7
	RT radical	202	67,3	67,3	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

Taula 14. Taula de freqüència de intervenció quirúrgica

		Cirurgia			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No intervingut	192	64,0	64,0	64,0
	Intervingut	108	36,0	36,0	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

Taula 15. Taules de freqüència de la dosi total (Gy)

Dosi total (Gy)					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Dosis total	300	30	70	49,86	8,140
N válido (por lista)	300				

Dosis total (Gy)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	30	2	,7	,7	,7
	39	1	,3	,3	1,0
	40	2	,7	,7	1,7
	41	1	,3	,3	2,0
	41	64	21,3	21,3	23,3
	45	69	23,0	23,0	46,3
	48	7	2,3	2,3	48,7

50	1	,3	,3	49,0
50	4	1,3	1,3	50,3
51	38	12,7	12,7	63,0
54	62	20,7	20,7	83,7
57	7	2,3	2,3	86,0
58	1	,3	,3	86,3
60	10	3,3	3,3	89,7
62	1	,3	,3	90,0
64	1	,3	,3	90,3
65	1	,3	,3	90,7
66	17	5,7	5,7	96,3
68	1	,3	,3	96,7
70	10	3,3	3,3	100,0
Total	300	100,0	100,0	

Taula 16. Taules de freqüència del nombre de sessions

Nombre de sessions

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Nombre de sessions	300	1	35	16,42	7,102
N válido (por lista)	300				

Nombre de sessions

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 1	1	,3	,3	,3
2	3	1,0	1,0	1,3
9	2	,7	,7	2,0
10	96	32,0	32,0	34,0
11	2	,7	,7	34,7
13	1	,3	,3	35,0
15	38	12,7	12,7	47,7
16	8	2,7	2,7	50,3
17	38	12,7	12,7	63,0
18	59	19,7	19,7	82,7

19	7	2,3	2,3	85,0
20	6	2,0	2,0	87,0
23	1	,3	,3	87,3
25	1	,3	,3	87,7
26	1	,3	,3	88,0
27	1	,3	,3	88,3
30	8	2,7	2,7	91,0
31	1	,3	,3	91,3
32	1	,3	,3	91,7
33	16	5,3	5,3	97,0
34	1	,3	,3	97,3
35	8	2,7	2,7	100,0
Total	300	100,0	100,0	

Taula 17. Taula de freqüència del nombre de sessions per grups

Nombre sessions per grups

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<10 sessions	102	34,0	34,0	34,0
	10-20 sessions	159	53,0	53,0	87,0
	20-30 sessions	12	4,0	4,0	91,0
	> 15 sessions	27	9,0	9,0	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

Taula 18. Taula de freqüència del fraccionament de dosi (Gy)

N	Válido	300
	Perdidos	0
Media		3,282
Mediana		3,000
Desviación estándar		,7637
Rango		3,6
Mínimo		1,8
Máximo		5,4

Fraccionament					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1,8	1	,3	,3	,3
	2,0	36	12,0	12,0	12,3
	2,1	1	,3	,3	12,7
	2,5	4	1,3	1,3	14,0
	3,0	155	51,7	51,7	65,7
	3,1	1	,3	,3	66,0
	3,3	1	,3	,3	66,3
	3,5	2	,7	,7	67,0
	4,0	1	,3	,3	67,3
	4,1	1	,3	,3	67,7
	4,1	63	21,0	21,0	88,7
	4,4	1	,3	,3	89,0
	4,5	32	10,7	10,7	99,7
	5,4	1	,3	,3	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

Taula 19. Taula de freqüència del grau de toxicitat aguda

Toxicitat aguda					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Grau 0	1	,3	,3	,3
	Grau 1	50	16,7	16,7	17,0
	Grau 2	121	40,3	40,3	57,3
	Grau 3	115	38,3	38,3	95,7
	Grau 4	13	4,3	4,3	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

Taula 20. Taula de freqüència del grau de toxicitat tardana

		Toxicitat tardana			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Grau 0	135	45,0	51,5	51,5
	Grau 1	98	32,7	37,4	88,9
	Grau 2	16	5,3	6,1	95,0
	Grau 3	2	,7	,8	95,8
	Grau 4	11	3,7	4,2	100,0
	Total	262	87,3	100,0	
Perdidos		38	12,7		
Total		300	100,0		

Taula 21. Taula creuada de freqüència de resposta al tractament

Tabla creuada resposta al tractament*Intenció radioteràpia					
			Intenció radioteràpia		Total
			RT adjuvant	RT radical	
Resposta al tractament	Completa	Recuento	96	190	286
		% dentro de Resposta al tractament	33,6%	66,4%	100,0%
		% dentro de Intenció radioteràpia	98,0%	95,5%	96,3%
	Parcial	Recuento	1	4	5
		% dentro de Resposta al tractament	20,0%	80,0%	100,0%
		% dentro de Intenció radioteràpia	1,0%	2,0%	1,7%
	Persistència	Recuento	1	5	6
		% dentro de Resposta al tractament	16,7%	83,3%	100,0%
		% dentro de Intenció radioteràpia	1,0%	2,5%	2,0%
Total	Recuento	98	199	297	
	% dentro de Resposta al tractament	33,0%	67,0%	100,0%	
	% dentro de Intenció radioteràpia	100,0%	100,0%	100,0%	

Taula 22. Taula de freqüència de l'aparició de recidiva

		Recidiva			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sense recidiva	277	92,3	92,3	92,3
	Amb recidiva	23	7,7	7,7	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

Taula 23. Taula de freqüència del tractament de la recidiva

		Tractament recidiva			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Cirurgia	13	4,3	56,5	56,5
	Observació	7	2,3	30,4	87,0
	RTE	3	1,0	13,0	100,0
	Total	23	7,7	100,0	
Perdidos		277	92,3		
Total		300	100,0		

Taula 24. Taula de freqüència del temps de seguiment (mesos)

Temps de seguiment (mesos)

N	Válido	300
	Perdidos	0
Media		72,70
Mediana		71,00
Desviación estándar		45,484
Mínimo		0
Máximo		175

Taula 25. Taula de freqüència de l'estat actual dels pacients

Estat actual pacients

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje
Válido	Mort per malaltia	4	1,3	1,4	1,4
	Mort per altres causes amb malaltia	17	5,7	5,7	7,1
	Mort per altres causes sense malaltia	193	64,3	65,2	72,3
	Viu amb malaltia	1	,3	,3	72,6
	Viu sense malaltia	81	27,0	27,4	100,0
	Total	296	98,7	100,0	
Perdidos	PERDIDO	4	1,3		
Total		300	100,0		

Taula 26. Taula de freqüència de causes de mortalitat en pacients èxits

Causas mortalitat pacients exitus

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Mort per malaltia	4	1,3	1,9	1,9
	Mort per altres causes amb malaltia	17	5,7	7,9	9,8
	Mort per altres causes sense malaltia	193	64,3	90,2	100,0
	Total	214	71,3	100,0	
Perdidos	Vius o perduts	86	28,7		
Total		300	100,0		

Taula 27. Taula de freqüència de l'estat actual en pacients vius

		Estat actual pacients vius			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Viu amb malaltia	1	,3	1,2	1,2
	Viu sense malaltia	81	27,0	98,8	100,0
	Total	82	27,3	100,0	
Perdidos	Exitus o perduts	218	72,7		
Total		300	100,0		

Taula 28. Taula creuada entre resposta al tractament i tècnica de RT utilitzada

			Tipus d'energia			Total
			E	F	O	
Resposta RT radical	Completa	Recuento	49	72	69	190
		% dentro de Resposta RT radical	25,8%	37,9%	36,3%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	98,0%	96,0%	93,2%	95,5%
	Parcial	Recuento	0	1	3	4
		% dentro de Resposta RT radical	0,0%	25,0%	75,0%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	0,0%	1,3%	4,1%	2,0%
	Persistència	Recuento	1	2	2	5
		% dentro de Resposta RT radical	20,0%	40,0%	40,0%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	2,0%	2,7%	2,7%	2,5%
Total	Recuento	50	75	74	199	
	% dentro de Resposta RT radical	25,1%	37,7%	37,2%	100,0%	
	% dentro de Tipus d'energia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,858 ^a	4	,582	,622
Razón de verosimilitud	3,536	4	,472	,647
Prueba exacta de Fisher	2,367			,704
N de casos válidos	199			

a. 6 casillas (66,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,01.

Taula 29. Taula creuada entre toxicitat aguda i tècnica de RT utilitzada

Tabla cruzada Toxicitat aguda*Tipus d'energia

			Tipus d'energia			Total
			Electrons	Fotons	Ortovoltatge	
Toxicitat aguda	Grau 0	Recuento	0	1	0	1
		% dentro de Toxicitat aguda	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	0,0%	1,0%	0,0%	0,3%
	Grau 1	Recuento	27	16	7	50
		% dentro de Toxicitat aguda	54,0%	32,0%	14,0%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	27,0%	16,0%	7,0%	16,7%
	Grau 2	Recuento	48	43	30	121
		% dentro de Toxicitat aguda	39,7%	35,5%	24,8%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	48,0%	43,0%	30,0%	40,3%
	Grau 3	Recuento	21	37	57	115
		% dentro de Toxicitat aguda	18,3%	32,2%	49,6%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	21,0%	37,0%	57,0%	38,3%
Grau 4	Recuento	4	3	6	13	
	% dentro de Toxicitat aguda	30,8%	23,1%	46,2%	100,0%	
	% dentro de Tipus d'energia	4,0%	3,0%	6,0%	4,3%	
Total	Recuento	100	100	100	300	
	% dentro de Toxicitat aguda	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%	
	% dentro de Tipus d'energia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	36,372 ^a	8	,000	,000
Razón de verosimilitud	37,641	8	,000	,000
Prueba exacta de Fisher	36,584			,000
N de casos válidos	300			

a. 6 casillas (40,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,33.

Taula 30. Taula creuada entre toxicitat tardana i tècnica de RT utilitzada

Tabla cruzada Toxicitat tardana*Tipus d'energia

			Tipus d'energia			Total
			Electrons	Fotons	Ortovoltatge	
Toxicitat tardana	Grau 0	Recuento	46	30	59	135
		% dentro de Toxicitat tardana	34,1%	22,2%	43,7%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	48,9%	41,7%	61,5%	51,5%
	Grau 1	Recuento	33	37	28	98
		% dentro de Toxicitat tardana	33,7%	37,8%	28,6%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	35,1%	51,4%	29,2%	37,4%
	Grau 2	Recuento	7	4	5	16
		% dentro de Toxicitat tardana	43,8%	25,0%	31,3%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	7,4%	5,6%	5,2%	6,1%
	Grau 3	Recuento	0	0	2	2
		% dentro de Toxicitat tardana	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	0,0%	0,0%	2,1%	0,8%
Grau 4	Recuento	8	1	2	11	
	% dentro de Toxicitat tardana	72,7%	9,1%	18,2%	100,0%	
	% dentro de Tipus d'energia	8,5%	1,4%	2,1%	4,2%	
Total	Recuento	94	72	96	262	
	% dentro de Toxicitat tardana	35,9%	27,5%	36,6%	100,0%	
	% dentro de Tipus d'energia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	19,395 ^a	8	,013	,008
Razón de verosimilitud	19,432	8	,013	,016
Prueba exacta de Fisher	16,811			,016
N de casos válidos	262			

a. 7 casillas (46,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,55.

Taula 31. Taula creuada entre recidiva i tècnica de RT utilitzada

Tabla cruzada Recidiva*Tipus d'energia

			Tipus d'energia			Total
			Electrons	Fotons	Ortovoltatge	
Recidiva	Sense recidiva	Recuento	90	92	95	277
		% dentro de Recidiva	32,5%	33,2%	34,3%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	90,0%	92,0%	95,0%	92,3%
	Amb recidiva	Recuento	10	8	5	23
		% dentro de Recidiva	43,5%	34,8%	21,7%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	10,0%	8,0%	5,0%	7,7%
Total	Recuento	100	100	100	300	
	% dentro de Recidiva	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%	
	% dentro de Tipus d'energia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,789 ^a	2	,409
Razón de verosimilitud	1,858	2	,395
N de casos válidos	300		

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7,67.

Taula 32. Taula creuada entre estat actual i tècnica de RT utilitzada

Tabla cruzada Estat actual pacient *Tipus d'energia

			Tipus d'energia			Total
			Electrons	Fotons	Ortovoltatge	
Estat actual pacient	Mort per malaltia	Recuento	3	0	1	4
		% dentro de Estat actual pacient	75,0%	0,0%	25,0%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	3,0%	0,0%	1,0%	1,4%
	Mort per altres causes amb malaltia	Recuento	6	7	4	17
		% dentro de Estat actual pacient	35,3%	41,2%	23,5%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	6,1%	7,0%	4,1%	5,7%
	Mort per altres causes sense malaltia	Recuento	72	62	59	193
		% dentro de Estat actual pacient	37,3%	32,1%	30,6%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	72,7%	62,0%	60,8%	65,2%
	Viu amb malaltia	Recuento	0	0	1	1
		% dentro de Estat actual pacient	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de Tipus d'energia	0,0%	0,0%	1,0%	0,3%
Viu sense malaltia	Recuento	18	31	32	81	
	% dentro de Estat actual pacient	22,2%	38,3%	39,5%	100,0%	
	% dentro de Tipus d'energia	18,2%	31,0%	33,0%	27,4%	
Total	Recuento	99	100	97	296	
	% dentro de Estat actual pacient	33,4%	33,8%	32,8%	100,0%	
	% dentro de Tipus d'energia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,234 ^a	8	,141	,109
Razón de verosimilitud	13,560	8	,094	,102
Prueba exacta de Fisher	11,670			,099
N de casos válidos	296			

a. 6 casillas (40,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,33.

