



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Escola de Doctorado de la Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Cirurgia

Programa de Doctorado en Cirurgia y Ciencias Morfológicas

Tesis doctoral

Análisis de la supervivencia competitiva en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

Autor:

Joan Lop Gros

Directores:

Dr. Xavier León Vintró Dra. Mercedes Camacho Pérez de Madrid Dr. Jacinto García Lorenzo

Tutor:

Dr. Xavier León Vintró

Barcelona, 2018

*Hyperboloids of wondrous Light
Rolling for aye through Space and Time
Harbour there Waves wich somehow Might
Play out God's holy pantomime.*

Alan Turing, 1945

Agradecimientos:

A mi tutor y director, Xavi León; mi referente de excelencia clínica e investigadora. Gracias por tu paciencia y constancia, que no has dudado en utilizar para hacerme crecer como profesional.

A mis directores Mercedes Camacho y Jacinto García, por acompañarme y guiarme en este arduo camino, por recibirme siempre con una sonrisa.

A todo el equipo de ORL de Sant Pau, no sólo por convertirme en el médico que soy, sino por enseñarme que en nuestra labor debemos conservar siempre la humanidad.

A mi familia innata, especialmente mis padres y hermana, vosotros me habéis inculcado el valor del trabajo bien hecho, de la constancia y el esfuerzo, así como la importancia del trato justo y humano con los demás. Soy lo que soy, y esta tesis es, gracias a vosotros.

A mi familia adquirida, por el amor que me dais incondicionalmente, comparable sólo al de mi familia innata.

Siglas y Abreviaturas:

OMS	Organización Mundial de la Salud
WCR	World Cancer Report
ONU	Organización de las Naciones Unidas
RIEE	Razón de incidencia estandarizada por edad
RIEEm	Razón de incidencia estandarizada por edad utilizando como referencia la población mundial
RIEEe	Razón de incidencia estandarizada por edad utilizando como referencia la población europea
RMEE	Razón de mortalidad estandarizada por edad
RMEEe	Razón de mortalidad estandarizada por edad utilizando como referencia la población europea
VPH	Virus del Papiloma Humano
VHC	Virus de la Hepatitis C
REDECAN	Red Española de Registros de Cáncer
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
COMTADS	Cáncer Originado en la Mucosa del Tracto AeroDigestivo Superior
CECC	Carcinoma Escamoso de Cabeza y Cuello
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
CIFCDB	Cancer Incidence in Five Continents DataBase
NCDB	National Cancer DataBase
ICC	Índice de Comorbilidad de Charlson
IMC	Índice de Masa Corporal
SCP	Segundo Cáncer Primario
ENRC	Eventos No Relacionados con el Cáncer
MNRC	Mortalidad No Relacionada con el Cáncer
ERC	Evento Relacionado con el Cáncer
MRSCP	Mortalidad Relacionada con Segundo Cáncer Primario
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
MRC	Mortalidad Relacionada con el Cáncer

MRTI	Mortalidad Relacionada con el Tumor Índice
RME	Ratio de Mortalidad Estandarizada
DAHANCA	Danish Head and Neck Cancer database
MRSCPCC	Mortalidad Relacionada con Segundo Cáncer Primario de Cabeza y Cuello
MRSCPNC	Mortalidad Relacionada con Segundo Cáncer Primario No Cabeza y Cuello
IDH	Índice de Desarrollo Humano
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida
UE-27	Unión Europea (27 países integrantes)
CyC	Cabeza y Cuello
SDHR	Subdistribution Hazard Ratio
HR	Hazard Ratio

Índice

1 INTRODUCCIÓN.....	15
1.1 Epidemiología del cáncer cabeza y cuello.....	27
1.1.1 Epidemiología global del cáncer.....	27
1.1.2 Epidemiología del cáncer de cabeza y cuello:.....	32
1.1.3 Factores etiológicos en el cáncer de cabeza y cuello.....	34
1.1.4 Tendencias en la mortalidad del cáncer de cabeza y cuello:.....	35
1.2 Análisis de la supervivencia.....	38
1.2.1 Antecedentes históricos en el análisis de la supervivencia.....	38
1.2.2 El método de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox.....	39
1.2.3 El modelo de riesgos competitivos.....	41
1.2.4 Los riesgos competitivos en el entorno clínico.....	44
1.2.5 Los riesgos competitivos en el entorno epidemiológico:.....	46
1.2.6 Estudio dinámico de la supervivencia: supervivencia condicional.....	48
1.3 Supervivencia competitiva en el cáncer.....	51
1.3.1 Análisis de los riesgos competitivos en cánceres prevalentes.....	51
1.3.2 Análisis de los riesgos competitivos en el cáncer de cabeza y cuello.....	63
1.4 La supervivencia condicional en el cáncer.....	87
1.4.1 Análisis de la supervivencia condicional en cánceres prevalentes.....	87
1.4.2 Supervivencia condicional en el cáncer de cabeza y cuello.....	88
2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	97
2.1 Hipótesis:.....	97
2.1.1 Justificación de la hipótesis:.....	97
2.2 Objetivo Principal.....	99
2.2.1 Objetivos Secundarios:.....	99
3 MATERIAL Y MÉTODOS.....	103
3.1 Estudio de la cohorte de pacientes con carcinoma de cabeza y cuello.....	103

3.2 Segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en la cohorte de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello:.....	108
3.3 Estudio de la cohorte de pacientes con carcinoma de orofaringe.....	110
3.4 Cálculos estadísticos.....	113
4 RESULTADOS.....	117
4.1 Supervivencia global y específica.....	117
4.2 Modelo de regresión de Cox para la supervivencia global.....	128
4.3 Comparación de las incidencias acumuladas obtenidas por el modelo de riesgos competitivos y por el modelo de Kaplan-Meier.....	133
4.4 Mortalidad competitiva en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello: análisis univariante.....	136
4.4.1 Mortalidad competitiva en función del sexo.....	140
4.4.2 Mortalidad competitiva en función de la edad.....	145
4.4.3 Mortalidad competitiva en función del uso de sustancias tóxicas.....	153
4.4.4 Mortalidad competitiva en función de la localización del tumor índice.....	159
4.4.5 Mortalidad competitiva en función del estadio del tumor índice.....	170
4.4.6 Mortalidad competitiva en función del tratamiento.....	176
4.5 Mortalidad competitiva en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello: análisis multivariante.....	182
4.6 Mortalidad competitiva para los pacientes con carcinomas de orofaringe en función del estatus VPH.....	196
4.7 Supervivencia condicional en pacientes con carcinoma escamosa de cabeza y cuello.....	201
5 DISCUSIÓN:.....	207
5.1 Análisis de la supervivencia global y específica de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello.....	210
5.2 Comparación de los resultados de las incidencias acumuladas entre los métodos de riesgos competitivos y de Kaplan-Meier.....	214
5.3 Análisis de la mortalidad competitiva en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello.....	216

5.4 Análisis y comparación de los modelos de regresión de mortalidad competitiva.	220
5.5 Implicaciones de los hallazgos del análisis de la mortalidad competitiva en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello:.....	225
5.6 Influencia del estatus VPH en la mortalidad competitiva de los pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe:.....	227
5.7 Análisis de la supervivencia condicional en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello.....	229
5.8 Limitaciones y puntos fuertes:.....	231
5.8.1 <i>Limitaciones:</i>	231
5.8.2 <i>Puntos fuertes:</i>	232
6 CONCLUSIONES.....	235
7 BIBLIOGRAFIA.....	239

1- INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

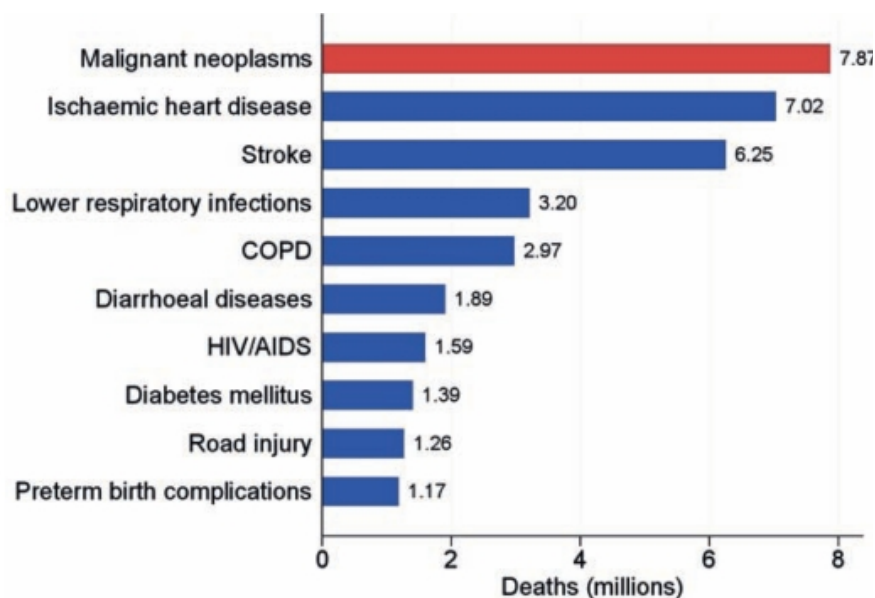
El informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2004 sobre la carga global de la enfermedad contiene un listado de las 20 causas más frecuentes de mortalidad a nivel global para todos los grupos de edad. Las neoplasias bronco-pulmonares, de estómago y las colorrectales aparecen en las posiciones octava, decimoséptima y duodécima respectivamente ¹.

Ranking	Enfermedad o lesión	Muertes (millones)	Porcentaje del total de muertes
1	Cardiopatía isquémica	7.2	12.2
2	Enfermedades cerebrovasculares	5.7	9.7
3	Infecciones respiratorias	4.2	7.1
4	EPOC	3.0	5.1
5	Disenterías	2.2	3.7
6	VIH/SIDA	2.0	3.5
7	Tuberculosis	1.5	2.5
8	Cáncer de pulmón, tráquea y bronquios	1.3	2.3
9	Accidentes de tránsito	1.3	2.2
10	Prematuridad y bajo peso al nacimiento	1.2	2.0
11	Infecciones neonatales	1.1	1.9
12	Diabetes Mellitus	1.1	1.9
13	Cardiopatía hipertensiva	1.0	1.7
14	Malaria	0.9	1.5
15	Asfixia y traumatismos intraparto	0.9	1.5
16	Daños autoinfligidos	0.8	1.4
17	Cáncer de estómago	0.8	1.4
18	Cirrosis hepática	0.8	1.3
19	Nefritis y nefrosis	0.7	1.3
20	Cáncer de colon y recto	0.6	1.1

Principales causas de mortalidad a nivel global, para todas las edades, según datos de la OMS de 2004.

Tomado y traducido de: *The Global Burden of Disease: 2004 update. World Health Organization. 2008.*

Según cifras del World Cancer Report (WCR) de la OMS, en 2011 se contabilizaron 7,87 millones de muertes por neoplasias malignas de todos los tipos, convirtiendo el cáncer en la causa más importante de mortalidad a nivel mundial², por delante de la cardiopatía isquémica, las enfermedades cerebro-vasculares y las enfermedades infecciosas.



Las diez causas mas frecuentes de mortalidad a nivel mundial en 2011 (COPD, chronic obstructive pulmonary disease)

Tomado de: World Cancer Report 2014. Stewart B., Wild C. 2014.

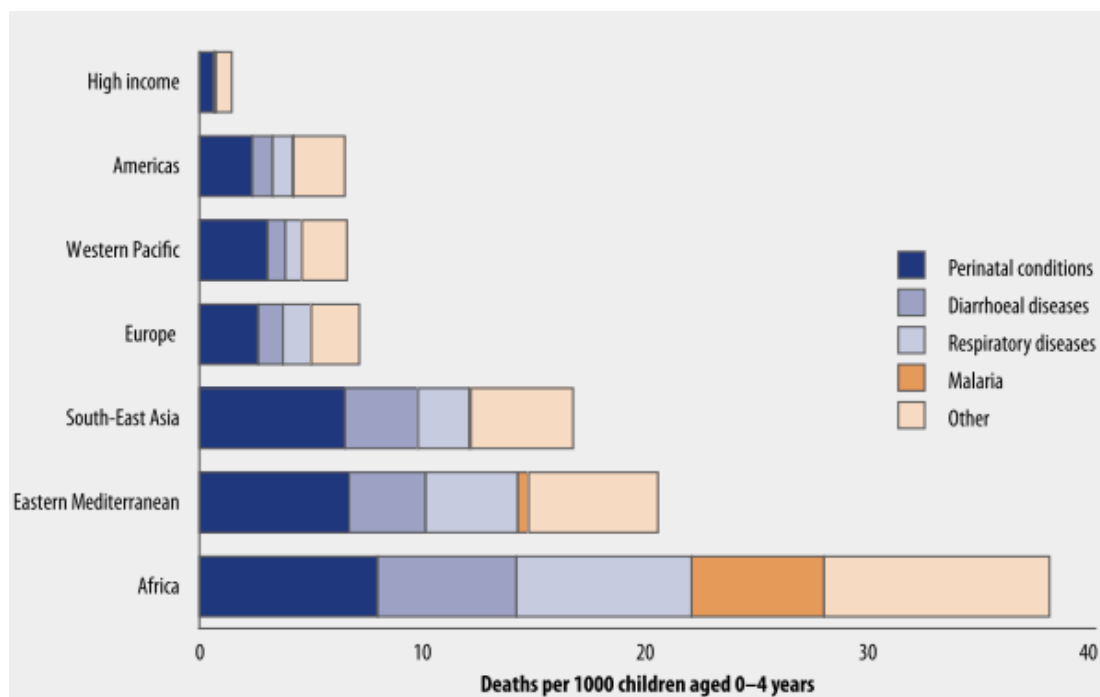
No obstante, el peso relativo de cada causa de mortalidad varía ampliamente según la región estudiada, dependiendo estas diferencias principalmente del nivel de desarrollo socioeconómico y de las políticas de salud pública de cada país^{1,3}. En los países en vías de desarrollo, la estimación de la mortalidad específica por causas es particularmente difícil debido a la falta y/o inconsistencia de registros específicos de mortalidad⁴. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que en estos países las enfermedades infecciosas son la primera causa de mortalidad^{1,4}.

Ranking	Enfermedad o lesión	Muertes (millones)	Porcentaje del total de muertes
Países de ingresos bajos			
1	Infecciones respiratorias	2.9	11.2
2	Cardiopatía isquémica	2.5	9.4
3	Disenterías	1.8	6.9
4	VIH/SIDA	1.5	5.7
5	Enfermedades cerebrovasculares	1.5	5.6
6	EPOC	0.9	3.6
7	Tuberculosis	0.9	3.5
8	Infecciones Neonatales	0.9	3.4
9	Malaria	0.9	3.3
10	Prematuridad y bajo peso al nacimiento	0.8	3.2
Países de ingresos altos			
1	Cardiopatía isquémica	1.3	16.3
2	Enfermedades cerebrovasculares	0.8	9.3
3	Cáncer de pulmón, tráquea y bronquios	0.5	5.9
4	Infecciones respiratorias	0.3	3.8
5	COPD	0.3	3.5
6	Alzheimer y otras demencias	0.3	3.4
7	Cáncer de colon y recto	0.3	3.3
8	Diabetes mellitus	0.2	2.8
9	Cáncer de mama	0.2	2.0
10	Cáncer de estómago	0.1	1.8

Principales causas de mortalidad en función del nivel de ingresos según datos de la OMS 2004.

Tomado y traducido de: The Global Burden of Disease: 2004 update. World Health Organization, 2008.

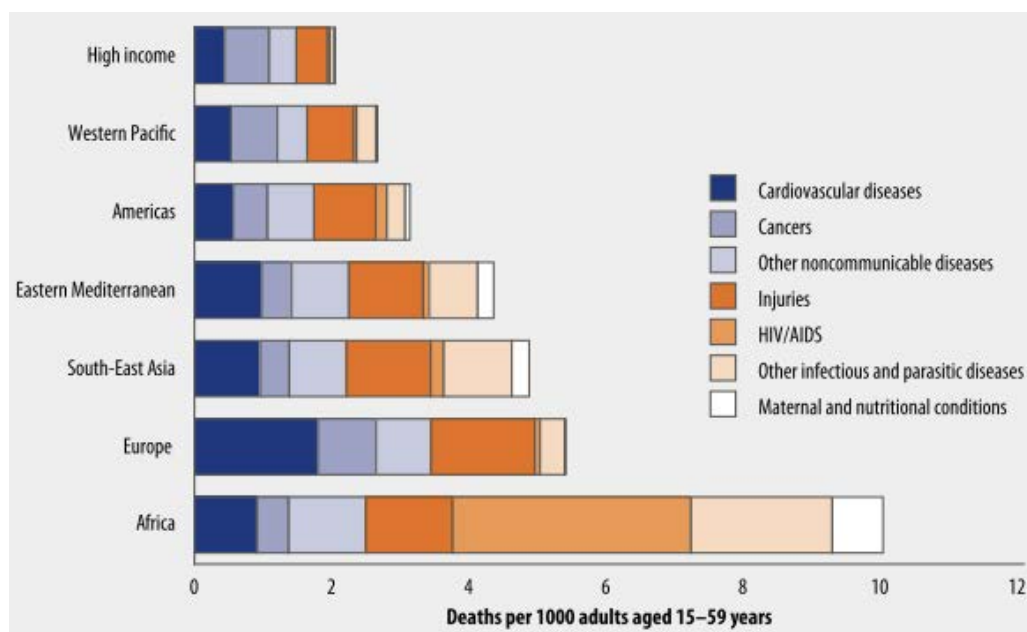
La mortalidad por enfermedades infecciosas en los países en vías de desarrollo afecta de forma importante a la población de niños por debajo de los 5 años de edad. Las enfermedades perinatales también son una causa importante de mortalidad en este grupo de edad. Por el contrario, en países con ingresos altos, tanto las enfermedades infecciosas como las perinatales son un causa de mortalidad prácticamente despreciable¹.



Tasas de mortalidad infantil en función de la causa y la región geográfica según datos de la OMS 2004.

Tomado de: The Global Burden of Disease: 2004 update. World Health Organization. 2008.

El análisis de la mortalidad en población adulta de edad comprendida entre los 15 y 59 años indica que en regiones de bajos ingresos la principal causa de mortalidad son las enfermedades infecciosas y maternas. En cambio, a medida que nos desplazamos a regiones más ricas, cobran mayor importancia relativa las muertes por enfermedades cardiovasculares y por cáncer¹.

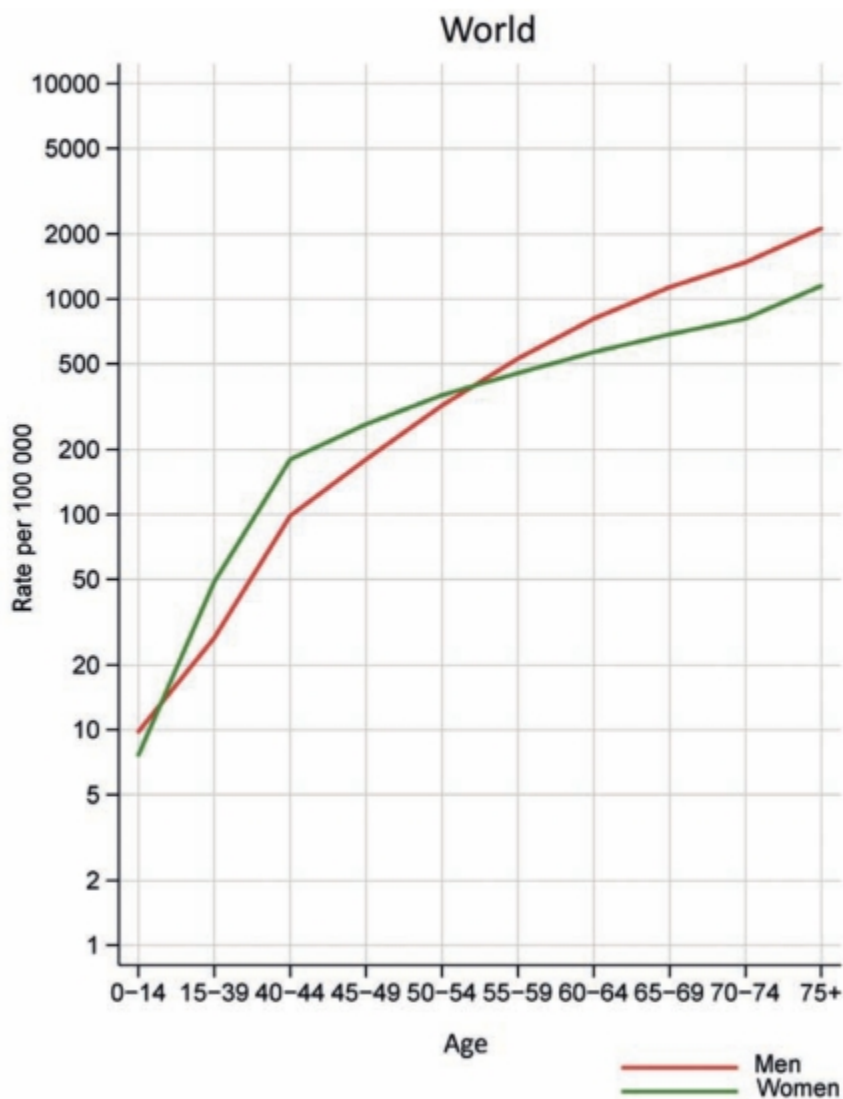


Tasas de mortalidad adulta en función de la causa y la región geográfica según datos de la OMS 2004.

Tomado de: The Global Burden of Disease: 2004 update. World Health Organization. 2008.

Las diferencias expuestas en cuanto a la importancia relativa de cada causa de mortalidad en función del desarrollo económico de cada región geográfica no atienden solamente a una razón puramente económica, entendida como las posibilidades de acceso a los recursos sanitarios, sino que también obedecen a razones demográficas.

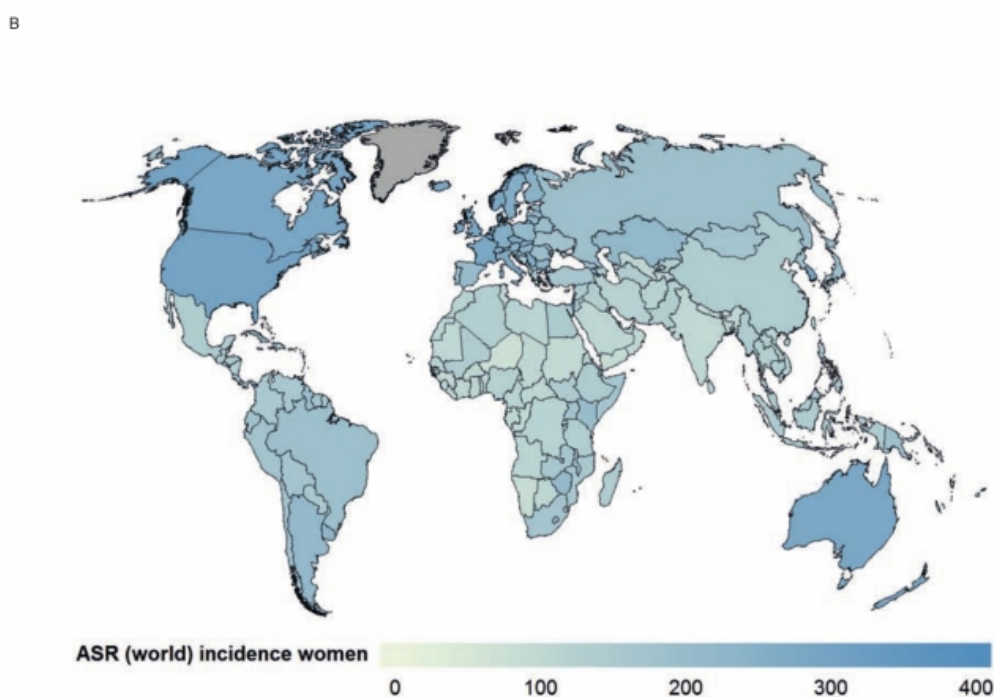
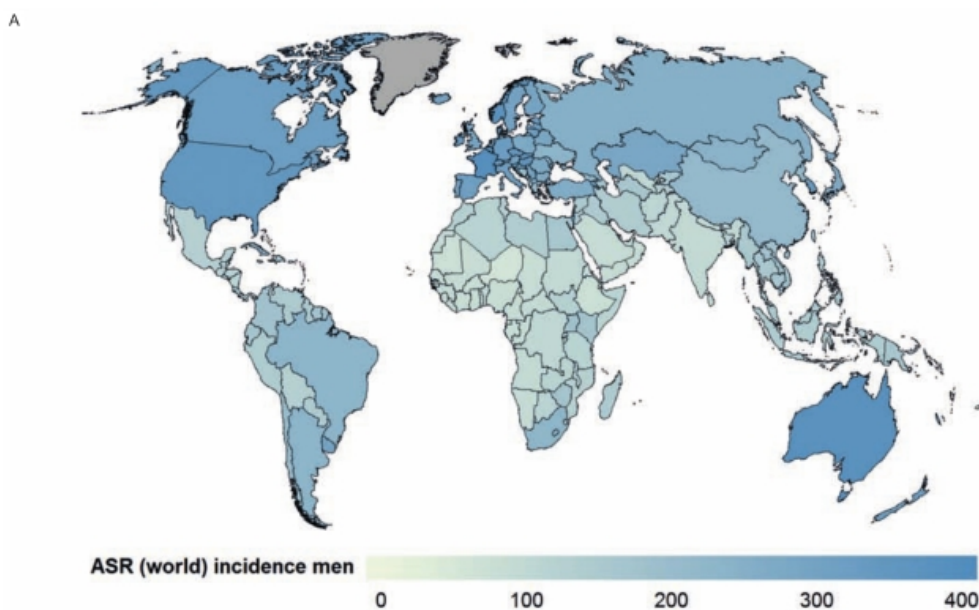
Los datos de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) de 2017⁵ revelan una importante disparidad en la proporción de población que tiene 60 años de edad o más entre distintas regiones del mundo. Por ejemplo, en Norteamérica y Europa la proporción de mayores de 60 años es un 25% y un 22% respectivamente, mientras que en África y en Asia es un 12% y un 5% respectivamente. Si se tiene en consideración que la incidencia de cáncer aumenta con la edad², se deduce que el impacto del cáncer en la tasa de incidencia será mayor en las regiones geográficas con poblaciones más envejecidas, que coinciden con las más ricas².



Tasa de incidencia mundial de cáncer por cada 100.000 habitantes en función de la edad para todas las localizaciones, excepto cáncer de piel no-melanoma, en hombres y mujeres.

Tomado de: World Cancer Report 2014. Stewart B., Wild C. 2014.

A nivel epidemiológico, para poder comparar la incidencia una determinada enfermedad entre poblaciones de edades dispares se usa la razón de incidencia estandarizada por edad (RIEE)^{6,7}. Para el cálculo de esta estandarización se suele tomar como referencia la distribución de edad de una determinada población, que sirve como población de referencia, por ejemplo la Mundial o la Europea; por lo que se utiliza la terminología RIEEm o RIEEe respectivamente.

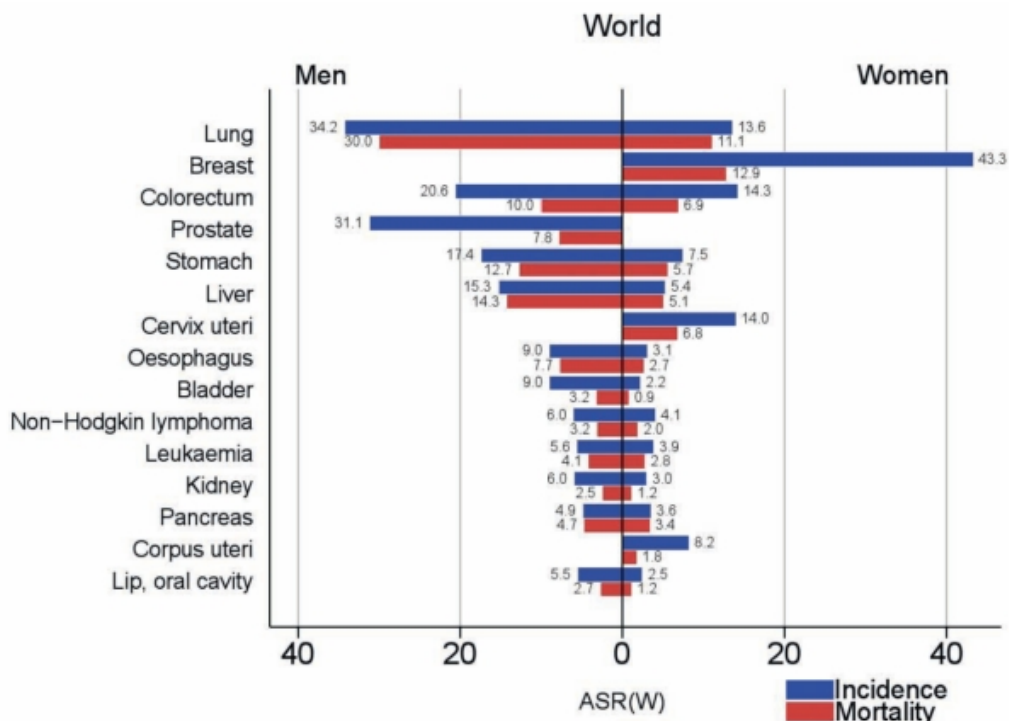


Distribución global de la razón de incidencia estandarizada por edad del cáncer, datos por 100.000 habitantes. Se incluyen todas las localizaciones, excepto cáncer de piel no-melanoma, en hombres (A) y mujeres (B). Datos de 2012.

Tomado de: *World Cancer Report 2014*. Stewart B., Wild C. 2014.

De manera equivalente al concepto de RIEE se describe el concepto de razón de mortalidad estandarizada (RMEE), que permite comparar las tasas de mortalidad entre poblaciones con diferente distribución por edad^{6,7}. Excepto en el caso de enfermedades de curso fulminante, en que la RIEE y la RMEE tienen valores muy similares, lo habitual es que estas razones tengan valores distintos.

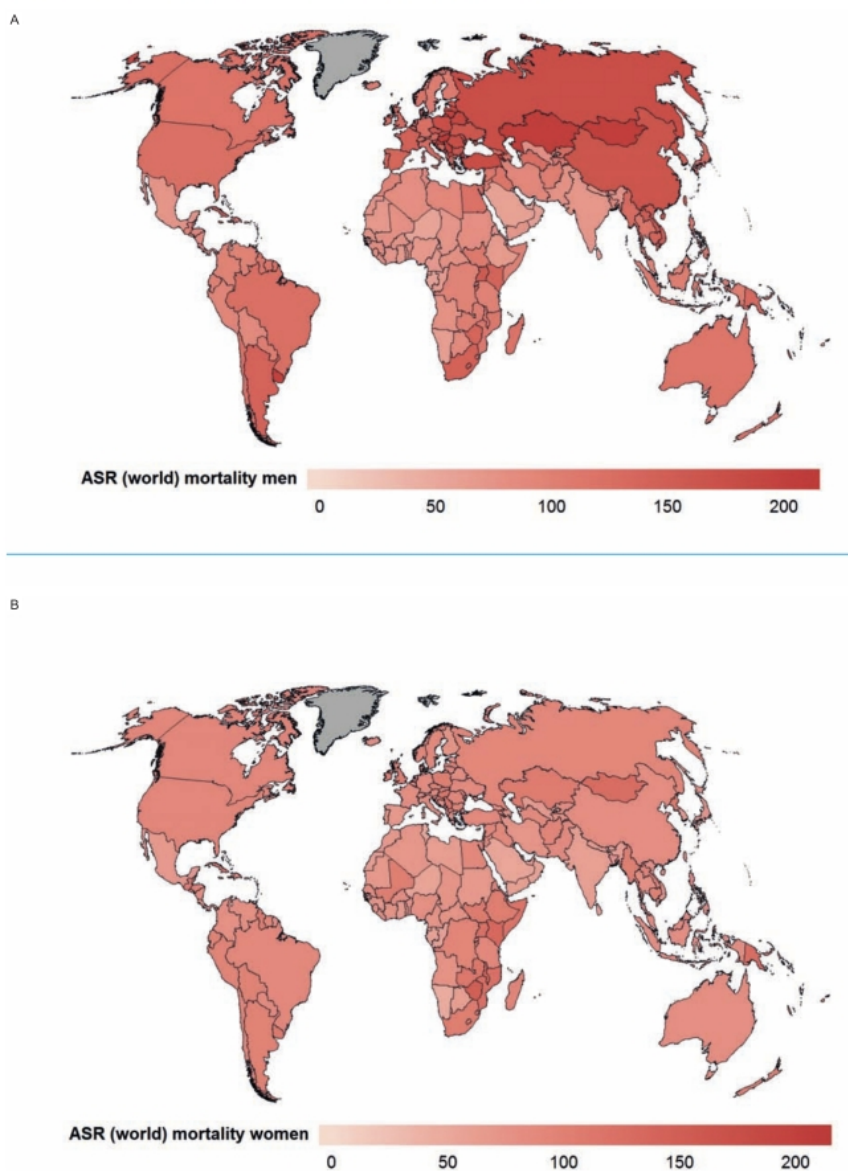
El cáncer es un enfermedad que cuenta con una tasa de curación muy variable en función de la histología, del estadio y de los tratamientos disponibles, para citar algunas variables. Además, su evolución temporal va desde casos fulminantes de evolución muy rápida, por ejemplo el melanoma o el cáncer de pulmón, hasta cánceres que con la terapéutica moderna llegan a ser prácticamente crónicos, como sería el caso de las neoplasias de próstata o mama. De este modo, los cánceres de elevada letalidad como el de páncreas y el de pulmón tienen valores similares de RIEE y RMEE, mientras que los más “crónicos”, indolentes o tratables como el de mama y el de próstata tienen una mayor RIEE que RMEE.



Razones de incidencia y de mortalidad estandarizadas por edad del cáncer, por 100.000 habitantes, en hombres y mujeres, para las principales localizaciones de cáncer.

Tomado de: World Cancer Report 2014. Stewart B., Wild C. 2014.

A la hora de realizar comparaciones sobre la epidemiología del cáncer entre regiones geográficas es de crucial interés disponer de cifras de RIEE y de RMEE. Este interés radica en que la relación entre la RIEE y la RMEE puede sugerir el nivel de acceso de la población a un tratamiento. Es especialmente llamativo que las zonas geográficas de alta incidencia de cáncer, principalmente los países desarrollados y con alto nivel de ingresos, se comportan como zonas de mortalidad intermedia o baja por cáncer².

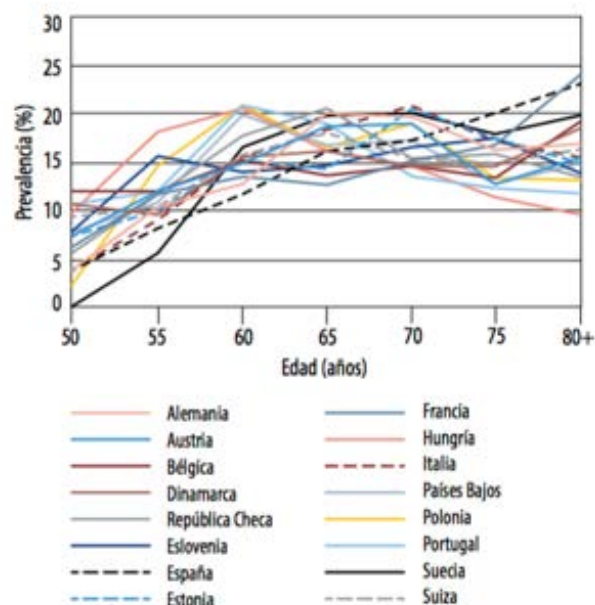


Distribución global de la razón de incidencia estandarizada por edad del cáncer, por 100.000 habitantes. Se incluyen todas las localizaciones, excepto cáncer de piel no-melanoma, en hombres (A) y mujeres (B). Datos de 2012.

Tomado de: *World Cancer Report 2014*. Stewart B., Wild C. 2014.

Así, se puede deducir que, además de los relacionados con la agresividad del propio tumor, hay ciertos fenómenos que influyen en la mortalidad del cáncer. La disponibilidad y eficacia de los tratamientos es el más obvio de todos, y posiblemente el más estudiado. Sin embargo, la presencia de otras enfermedades además del cáncer puede ocasionar una muerte no relacionada directamente con la neoplasia. Cuando existen múltiples causas, o patologías, que pueden provocar el mismo tipo de evento final, en este caso la muerte, hablamos de riesgos competitivos^{8,9}.

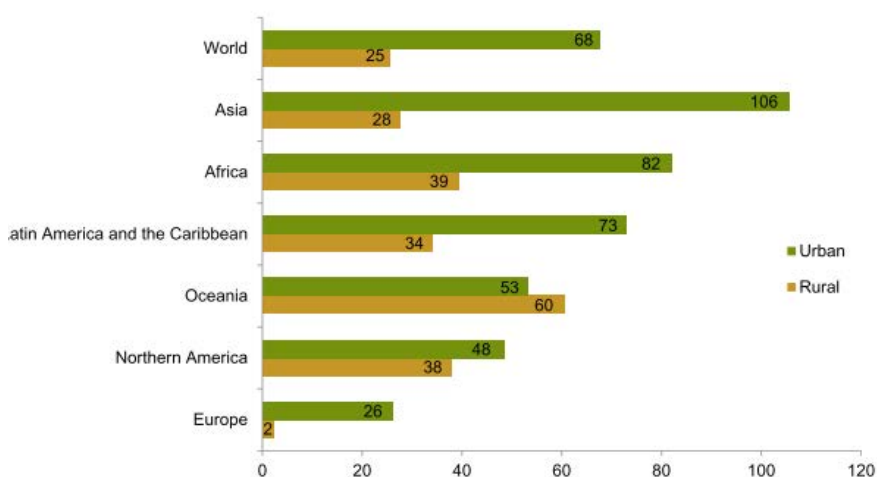
Dicho de otro modo, el análisis de la supervivencia por eventos competitivos contempla que la ocurrencia de un determinado evento de interés impide la observación posterior de otro evento, denominado evento competitivo. El ejemplo más sencillo es el de la muerte como consecuencia del cáncer, que impide que se produzca la muerte por cualquier otra causa. Uno de los grupos de población con más riesgo de padecer mortalidad por eventos competitivos son los ancianos con cáncer, puesto que por su edad tienen mayor probabilidad de tener múltiples patologías crónicas de base como causas potenciales de mortalidad¹⁰.



Prevalencia de la multimorbilidad en las personas de 50 años o más, 2010-2011.

Tomado de: Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. WHO. 2015

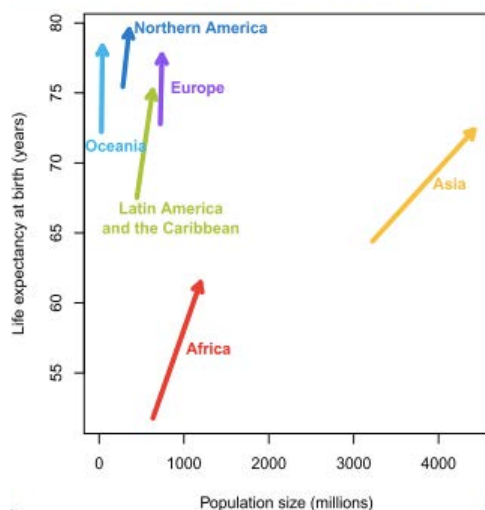
Las poblaciones envejecidas típicas de los países desarrollados no son un fenómeno aislado o exclusivo de estas regiones. Según la ONU la previsión de la situación demográfica mundial es hacia un envejecimiento generalizado de la población, en todas las regiones, especialmente en las áreas urbanas¹¹.



Porcentaje de incremento en la población de 60 años o más entre 2000 y 2015 en las distintas regiones del mundo y estratificados por área urbana (verde) vs. rural (amarillo).

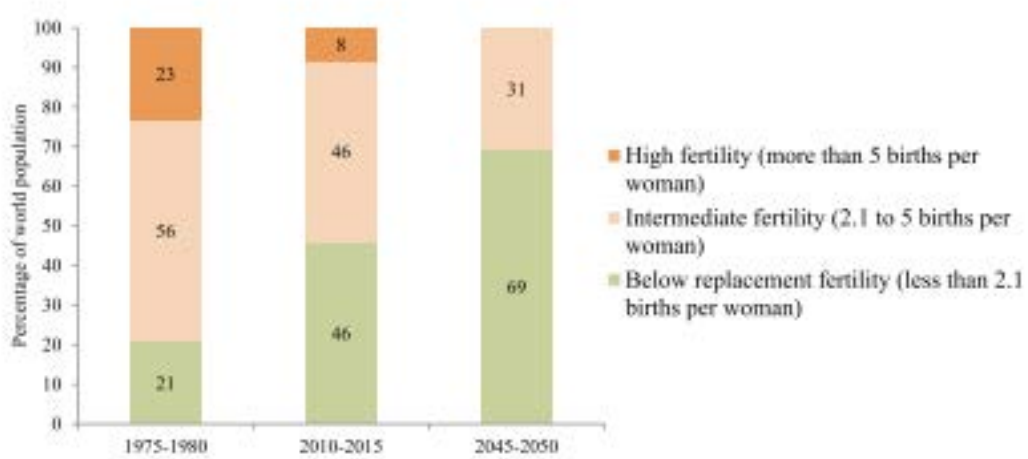
Tomado de: *World Population Ageing 2017. United Nations. 2017.*

El envejecimiento de la población es debido principalmente a dos fenómenos que, en mayor o menor medida según la región, suceden a escala mundial; por un lado el incremento de la esperanza de vida¹², y por otro la disminución de la fertilidad¹³.



Cambio en la esperanza de vida al nacimiento (ambos sexos) y población total entre 1990 y 2015.

Tomado de: *World Mortality 2015. Asia S., Lucia S. 2015.*



Distribución de la población mundial en función del nivel de fertilidad, 1975-80, 2010-15 y 2045-50.

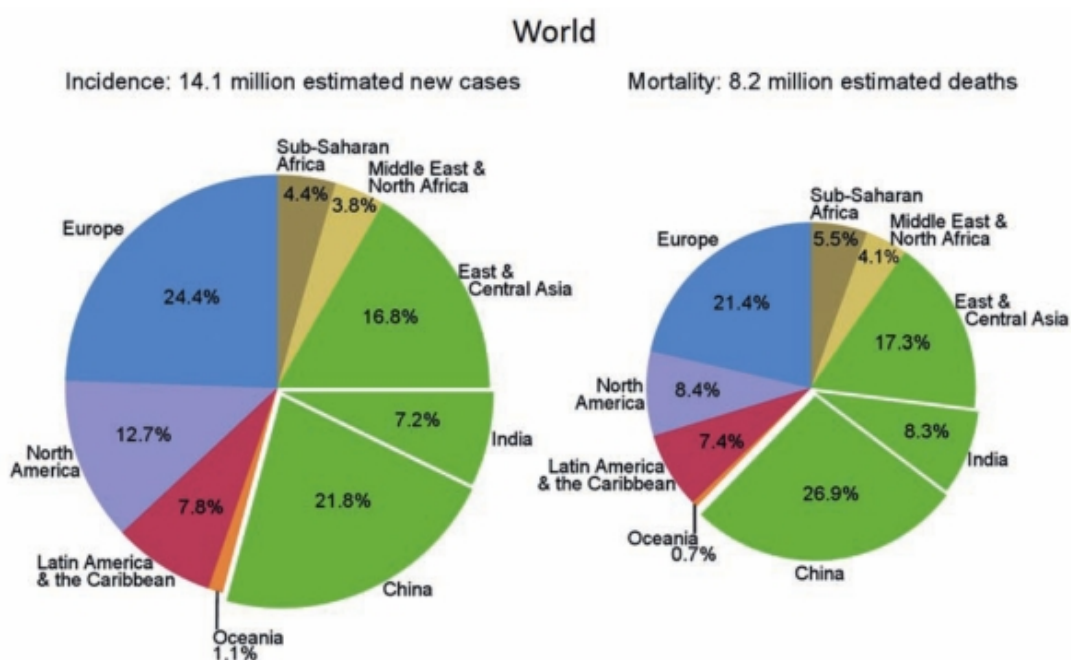
Tomado de: World Population Ageing 2017. United Nations. 2017.

Estas tendencias en la demografía mundial implican un previsible aumento en la incidencia de cáncer, en una población más envejecida, y por ende más susceptible a presentar fenómenos de mortalidad por eventos competitivos. En este contexto mundial de aumento de la incidencia de cáncer y de envejecimiento de la población, el estudio de la supervivencia por eventos competitivos será cada vez más relevante.

1.1 Epidemiología del cáncer cabeza y cuello

1.1.1 Epidemiología global del cáncer

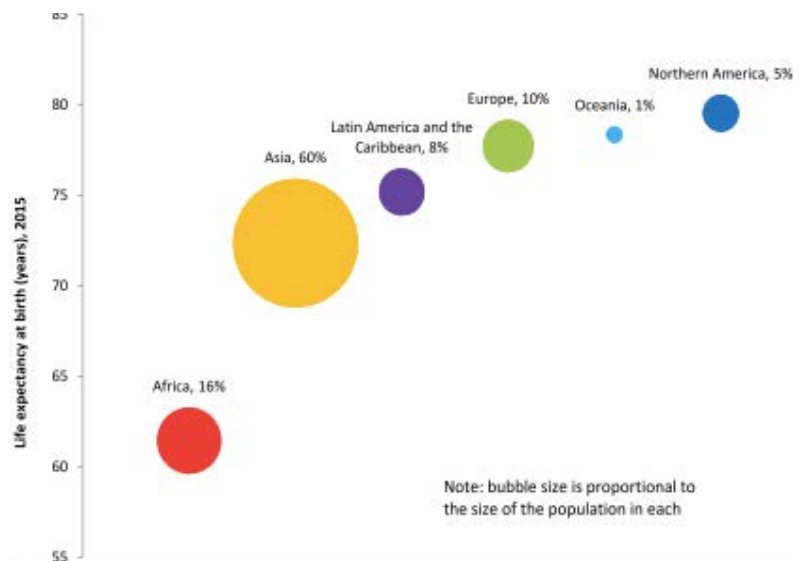
El estudio GLOBOCAN^{14,15} es un proyecto de la OMS cuyo objetivo es proveer estimaciones de la incidencia, mortalidad y prevalencia de los cánceres más comunes en 184 países del mundo. Los resultados del mismo han sido publicados y analizados en el documento WCR 2014 de la OMS². Este estudio estima que en 2012 se diagnosticaron unos 14 millones de nuevos casos de cáncer, y se produjeron unos 8 millones de muertes por cáncer. Estas estimaciones corresponden a una RIEE y a una RMEE de 182 y 102 por cada 100.000 habitantes respectivamente¹⁴. Las mayores tasas de incidencia cruda, para todos los tumores combinados, se observan en los países más ricos de Norteamérica y Europa Occidental, junto con Australia, Nueva Zelanda, Japón y Corea del Sur. En contraposición, las tasas de mortalidad cruda más elevadas del mundo no se encuentran en los países ricos, sino que se observan en países con menos recursos económicos².



Proporciones de incidencia y mortalidad mundial del cáncer en función de la región geográfica, en ambos sexos, 2012.

Tomado de: World Cancer Report 2014. Stewart B., Wild C. 2014.

La mayor parte de la población mundial se concentra en el continente asiático, sumando aproximadamente 4.500 millones de habitantes según datos de la Organización de la ONU del año 2017^{5,12}. Teniendo en cuenta que la población mundial es de unos 7.400 millones de habitantes, esto significa que algo más del 60% de la población mundial vive en Asia. A pesar de ello, la proporción de casos incidentes en esta región no alcanza el 50 % de los mundiales². Por el contrario, Europa y Norteamérica cuentan con una población de unos 1.000 millones de habitantes^{5,12}, lo que supone un 15% de la población mundial, pero concentran más de una tercera parte de los casos incidentes de cáncer a nivel global². Esto se explica en parte por la elevada esperanza de vida característica de las regiones más desarrolladas del planeta.

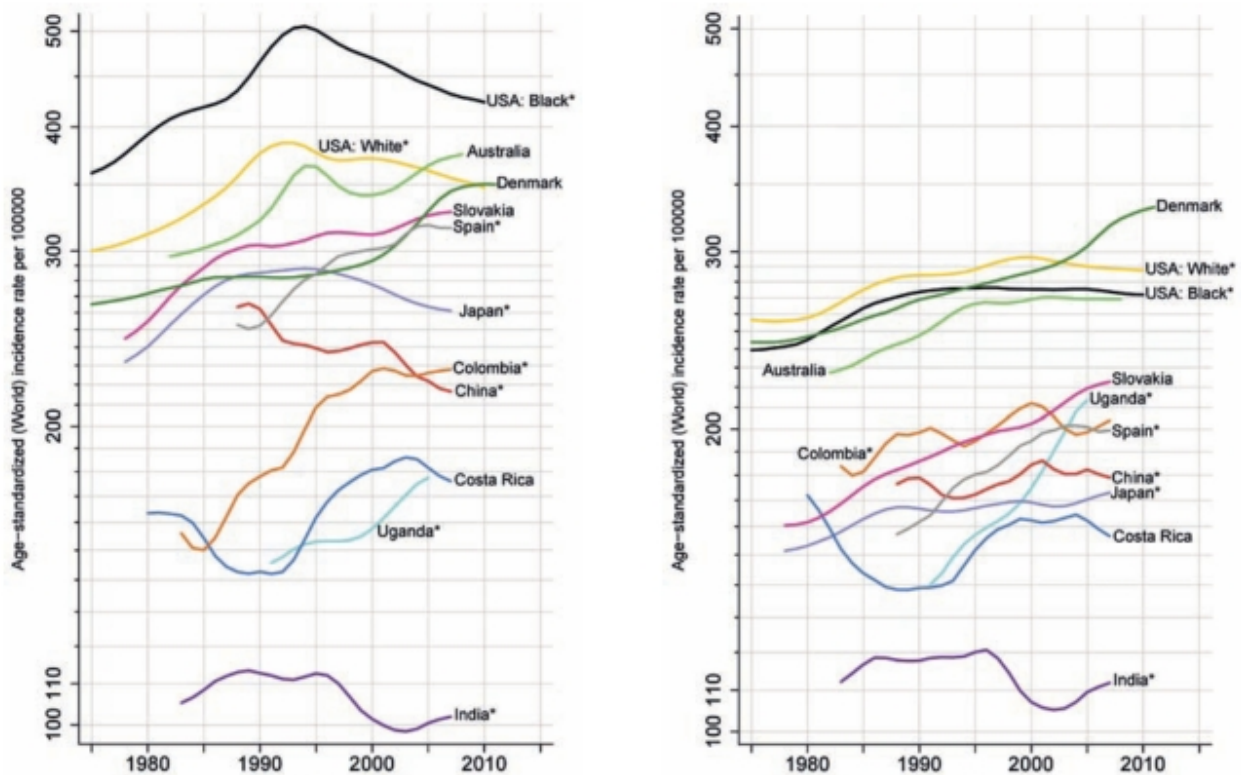


Esperanza de vida al nacimiento (ambos sexos) y porcentaje de la población mundial por región, 2015.

Tomado de: World Mortality 2015. Asia S., Lucia S. 2015.

Sin embargo, el aumento mundial de la incidencia de cáncer no es un fenómeno global ni constante en el tiempo, y es simplista relacionar sus variaciones únicamente con la distribución de edad de la población. De hecho, a pesar del envejecimiento que sufren las regiones más ricas, en la década de los 90 se observó una disminución en los casos incidentes de cáncer de los países desarrollados². Uno de los principales motivos de esta disminución fue la reducción progresiva en la prevalencia de tabaquismo² y, en consecuencia, de los tumores asociados a este hábito, como por ejemplo el cáncer de pulmón. Esta tendencia se observó principalmente en la población masculina, que

históricamente era la de mayor prevalencia de tabaquismo. La importancia del tabaquismo en la patogenia del cáncer, y en consecuencia su relevancia en las campañas de prevención, ha propiciado que en el WCR se dedique un capítulo exclusivamente a este tema.

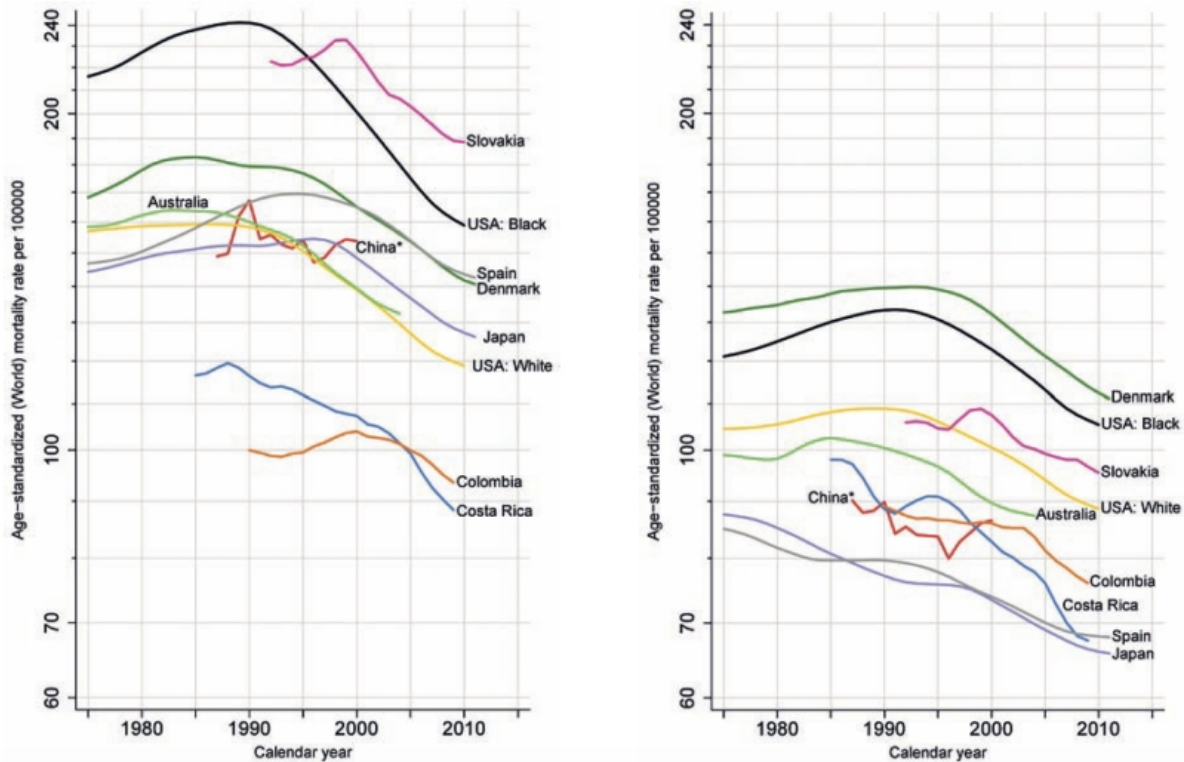


Evolución temporal de la RIEEm por 100.000 habitantes en países seleccionados, para todos los cánceres excepto cáncer de piel no melanoma, para hombres (izquierda) y mujeres (derecha).

Tomado de: World Cancer Report 2014. Stewart B., Wild C. 2014.

Así pues, la incidencia del cáncer, a pesar de sus variaciones geográficas o de sus fluctuaciones en determinados períodos, tiende al aumento cuando se analiza en largos períodos de tiempo. Por el contrario, las cifras de mortalidad registradas en las últimas décadas siguen aparentemente una tendencia a la disminución.

Hay que tener en cuenta que estas observaciones se basan en los datos de tendencia temporal de la RMEE y la RIEE proporcionados en el WCR 2014², que incluyen datos de tan sólo unos pocos países, y solamente desde el año 1985. En el caso de la RIEE se incluyen mayormente países desarrollados, aunque constan también algunos países en vías de desarrollo. Por el contrario, en el caso de la RMEE se incluyen sólo países con un alto nivel de desarrollo, y por ello los datos no son extrapolables a todas las regiones del mundo.



Evolución temporal de la RMEEm por 100.000 habitantes en países seleccionados, para todos los cánceres excepto cáncer de piel no melanoma, para hombres (izquierda) y mujeres (derecha).

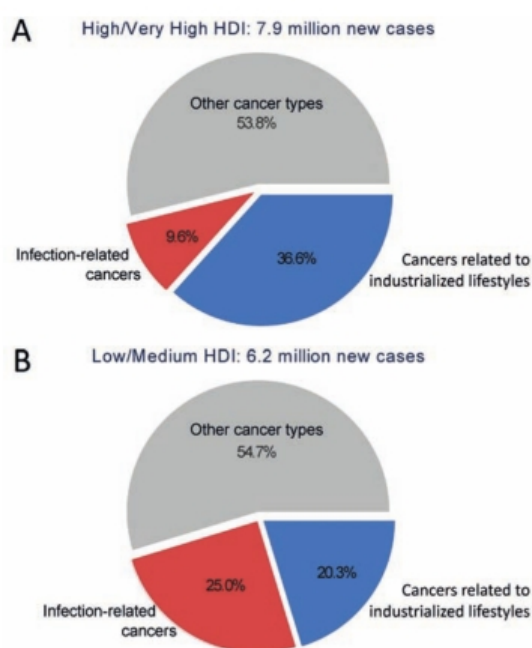
Tomado de: *World Cancer Report 2014*. Stewart B., Wild C. 2014.

Se puede apreciar que la cantidad de datos acerca de la epidemiología del cáncer de los que se dispone a nivel global sigue siendo muy limitada. La importancia de disponer de datos fiables de las variables asociadas a la incidencia y mortalidad del cáncer es crucial a la hora de diseñar programas de prevención y tratamiento. Sin embargo, la gran complejidad del cáncer, que incluye múltiples localizaciones e histologías, y responde a procesos etiopatogénicos muy distintos, dificulta en gran medida la recogida de datos.

El tabaco es un factor patogénico muy importante en determinados tipos de cáncer. Los datos en cuanto a la incidencia de este hábito son relativamente fáciles de registrar, de manera similar a lo que ocurre con el consumo de alcohol o de nuez de betel, otros carcinógenos bien estudiados. Sin embargo existe un grupo de agentes patogénicos del cáncer, los virus y bacterias, cuya implicación en la etiología del cáncer ha sido descubierta en las últimas décadas. En consecuencia, sólo se dispone de registros acerca de la influencia de estos agentes en los últimos años. Además, debido a

la relativa dificultad y/o coste de análisis y subsecuente registro, sólo se dispone de datos precisos en países más desarrollados.

Los ejemplos más característicos de estos agentes son el virus del papiloma humano (VPH) o el virus de la hepatitis C (VHC), entre otros. A pesar de esta limitación, se puede obtener una aproximación de a la importancia de estas infecciones estudiando la proporción de los cánceres incidentes más relacionados con estos agentes. Esto permite efectuar comparaciones entre países con distinto nivel de desarrollo, observando así que los cánceres relacionados con enfermedades infecciosas son mucho más frecuentes en países con un nivel de desarrollo económico bajo o medio.



Porcentaje de cánceres relacionados con el estilo de vida de los países industrializados (cáncer colorrectal, de mama y de próstata), relacionados con infecciones (cánceres de cervix, hígado y estómago y sarcoma de Kaposi) y otros cánceres, en países con alto índice de desarrollo humano (A) o bajo/medio IDH (B)

Tomado de: *World Cancer Report 2014*. Stewart B., Wild C. 2014.

1.1.2 Epidemiología del cáncer de cabeza y cuello:

El proyecto GLOBOCAN¹⁴, de manera muy similar a lo que ocurre en otros registros o estudios sobre el cáncer, recoge datos acerca de los cánceres originados de la mucosa del tracto aerodigestivo superior (COMTADS) en distintos países del mundo. Presenta los datos epidemiológicos de estos cánceres en tres grupos separados: labio y cavidad oral, laringe, faringe. El análisis en tres grupos distintos determina que la importancia relativa de estas neoplasias sea aparentemente menor que la de otras, provocando que aparezca dentro de la categoría “Otros”.

Se considera que los cánceres de cabeza y cuello comparten características clave como son la histología, agresividad, sensibilidad a quimiorradioterapia y, en parte, la etiología. Estos cánceres se consideran pues un grupo de cánceres relacionados que se originan en su mayoría en el tracto aerodigestivo superior, incluyendo como localizaciones principales la cavidad oral, la faringe y la laringe. La mayoría de los tumores de este grupo son carcinomas de células escamosas que se originan a partir de las células de la mucosa que recubre estas cavidades y reciben por ello el nombre de COMTADS, aunque también se denominan carcinomas escamosos de cabeza y cuello (CECC). Sin embargo en el área de cabeza y el cuello existen otros tumores con histología y origen diferente, por ejemplo los tumores de glándulas salivales o los nasosinuales, pero son muy infrecuentes.

Los cánceres de cavidad oral y faringe son en conjunto el séptimo cáncer más incidente del mundo, con unos 529.000 nuevos casos en 2012 y unas 292.000 muertes a nivel global^{2,15}. Las tasas más altas de incidencia se encuentran en Papua-Nueva Guinea, Bangladesh, Hungría y Sri-Lanka. El cáncer de laringe es la decimocuarta neoplasia más frecuente del mundo en hombres, unos 137.000 casos nuevos el año 2012, siendo mucho menos incidente en mujeres, con unos 19.000 casos ese mismo año. El número total de muertes por cáncer de laringe se sitúa en torno a los 83.000^{2,14}. Más de la mitad de las neoplasias malignas de laringe, alrededor de un 53%, se produjeron en países con alto nivel de desarrollo, con una incidencia especialmente elevada en países de Europa del Este y del Caribe.

En Europa, el cáncer de cavidad oral y faringe fue la octava neoplasia más frecuente, con unos 99.600 casos en total en el año 2012. La RIEEe, fue de 11 casos por 100.000 habitantes en el año 2012. Las muertes totales y la RMEEe fueron de 43.700 muertes y de 4,7 muertes/100.000

habitantes-año respectivamente¹⁶. Para el cáncer de laringe, los datos de incidencia cruda, RIEEe, mortalidad cruda y RMEEE en el continente Europeo fueron de 39.900, 4,4/100.000, 19.800 y 2,1/100.000 respectivamente¹⁶. Estas cifras son substancialmente inferiores a las de los cánceres de cavidad oral y de faringe. Tanto el cáncer de laringe como los de cavidad oral y faringe tienen una mayor incidencia en hombres, especialmente en el cáncer de laringe, donde el ratio entre la incidencia en hombres y mujeres es de aproximadamente 9. En cambio, en el cáncer de cavidad oral y faringe este ratio no llega a 3¹⁶.

España presenta una incidencia de cáncer de cavidad oral y faringe intermedia respecto otras naciones europeas, con una RIEEe de 18,5/100.000 habitantes-año en hombres. El valor global de referencia de la RIEEe para el cáncer de cavidad oral y faringe es 18,3/100.000 habitantes-año, con variaciones entre países muy marcadas que van desde 4,2/100.000 en Chipre a 39,8/100.000 en Hungría¹⁷.

La incidencia de cáncer de laringe en España es más alta que la del conjunto de Europa, con una RIEEe de 12,9/100.000 habitantes-año en hombres, siendo la referencia dentro de la UE-27 de 8,3/100.000. El valor mínimo de RIEEe en Europa es de 2,4/100.000 habitantes-año y se ha observado en Suecia, mientras que el máximo es 16,6/100.000 y corresponde al observado en Hungría¹⁷. Igual que sucede en el resto de Europa la incidencia de cáncer de laringe y de faringe/cavidad oral en España es más elevada en los varones, especialmente en el caso del cáncer de laringe, con un ratio hombre:mujer de 12:1, mientras que en el cáncer de faringe y cavidad oral es de aproximadamente 3:1¹⁷.

Así, en España el cáncer de cavidad oral y de faringe es el sexto cáncer más incidente en varones, pero en mujeres ni tan sólo aparece en la lista de los diez cánceres más incidentes.

Hombres		Mujeres	
Localización	% (n)	Localización	% (n)
Próstata	22% (33370)	Mama	28% (27747)
Colon/Recto	17% (24764)	Colon/Recto	17% (16677)
Pulmón	15% (22430)	Útero	6% (6160)
Vejiga urinaria	12% (17439)	Pulmón	6% (5917)
Estómago	3% (5150)	Vejiga urinaria	4% (3654)
Labio/cavidad oral/ faringe	3% (4980)	Linfoma No Hodgkin	4% (3480)
Hígado	3% (4252)	Páncreas	3% (3401)

Linfoma No Hodgkin	3% (4190)	Estómago	3% (3306)
Leucemias	3% (3782)	Ovario	3% (3228)
Riñón	2% (3590)	Leucemias	3% (2736)

Listado de los 10 cánceres más frecuentes en España, por género, 2015. REDECAN.

Tomado y traducido de: *Cancer incidence in Spain, 2015*. Galceran et al. 2017.

De modo similar a lo que sucede entre distintos países de Europa, en España existe una amplia variabilidad en la incidencia de cáncer de cavidad oral y faringe entre Comunidades Autónomas, con valores en la población masculina que oscilan entre los 10,3/100.000 en la Rioja y los 20,6 de las Islas Canarias¹⁷. Estas diferencias se observan también en el caso del cáncer de laringe, con un mínimo de 8,9/100.000 en Albacete y un máximo de 13,1 en el país Vasco en hombres¹⁷. Las variaciones regionales en la incidencia de los CECC existen también en el caso de las mujeres, aunque no son tan notables como en los varones.

1.1.3 Factores etiológicos en el cáncer de cabeza y cuello

El CECC presenta una fuerte asociación etiológica con el consumo de tabaco y alcohol. Estas sustancias son responsables de aproximadamente un 80% de estos cánceres, si bien es cierto que este porcentaje varía de manera notable según la localización concreta en la que asienta el tumor y según el patrón de consumo de tóxicos de cada región geográfica. Además, se sabe que el efecto de cada una de estas sustancias es acumulativo y dosis-dependiente. Cuando se consumen de forma habitual y conjunta, el efecto de ambas es sinérgico, pudiendo aumentar el riesgo de cáncer entre 10 y 100 veces².

El consumo de cigarrillos es la forma más habitual de consumo de tabaco en nuestro medio, y está demostrada su relación dosis-dependiente con el aumento de riesgo de padecer cáncer de cabeza y cuello, especialmente en el caso del cáncer de laringe, pero también en el cáncer de faringe y de cavidad oral¹⁸. Existen otras formas de consumo de tabaco fumado menos frecuentes, como por ejemplo en pipa o en cigarros-habanos-puros, que también están asociados con la aparición de cáncer de cabeza y cuello, aunque quizá de forma menos potente que en el caso de los cigarrillos¹⁹. El potencial mutagénico e inductor de neoplasias no solo se limita a su forma fumada, por lo que

no depende solamente de los productos nocivos resultantes de la combustión, sino que la planta del tabaco contiene de forma natural sustancias carcinógenas, en especial las n-nitrosaminas²⁰.

El alcohol no sólo tiene un rol de potenciador del efecto carcinogénico de tabaco sino que cuenta con potencial oncogénico por si mismo. Aunque existen notables diferencias geográficas e interindividuales en cuanto a patrón de consumo y graduación, la relación dosis-dependiente entre cáncer y alcohol está bien descrita, y es más importante en el cáncer de cavidad oral y faringe que en el de laringe¹⁸.

A principios del nuevo milenio se publicaron varios estudios²¹⁻²⁵ que relacionaron el cáncer de orofaringe con la infección por el VPH. Gracias a estos estudios hoy en día se considera que la infección por VPH es causante de una parte importante de los cánceres de orofaringe y de base de lengua. La proporción de tumores de orofaringe VPH positivos varía ampliamente según el período y el país estudiado, pero según los datos de el meta-análisis de Mehanna et al.²⁶ podemos aproximar que en países desarrollados más de la mitad de los cánceres de orofaringe se relacionan con este factor etiológico.

Algunos estudios mencionan otros posibles factores etiológicos²⁷, como el reflujo gastroesofágico, la dieta, la ocupación laboral, la exposición a la radiación o incluso la susceptibilidad genética, aunque su importancia es menor que la del alcohol, la del tabaco y la del VPH.

1.1.4 Tendencias en la mortalidad del cáncer de cabeza y cuello:

En las últimas dos o tres décadas, y a raíz de la introducción de las nuevas modalidades de tratamiento combinado de los tumores de cabeza y cuello, se han hecho esfuerzos para cuantificar el cambio en las tasas de mortalidad de estos tumores. La principal limitación para el estudio de la tasa de mortalidad en el cáncer radica en la dificultad de establecer el mismo como causa directa de la muerte. A pesar de ello la mayoría de las bases de datos poblacionales de cáncer ofrecen estimaciones de dicha tasa basándose en las informaciones contenidas en el certificado de defunción, que aunque se considera un método fiable, no está exento de sesgos²⁸⁻³¹.

La base de datos de la SEER es un ejemplo de base de datos poblacional que obtiene información de los certificados de defunción, permitiendo estudiar las variaciones en las tasas de mortalidad del cáncer en el tiempo. Pulte et al³². observaron un incremento en la supervivencia relativa, que es una

medida indirecta de la supervivencia neta, para los cánceres de cabeza y cuello desde la década de los 80's. El incremento en la supervivencia relativa fue particularmente notoria para los cánceres de lengua, amígdala y cavidad oral, pero también se produjo en el resto de localizaciones, siendo no significativo en labio, orofaringe, hipofaringe y laringe. Sugirieron como posibles causas del aumento de la supervivencia el incremento de la prevalencia de los tumores HPV positivos, que cuentan con un mejor pronóstico, la introducción de los tratamientos multimodales (quimioterapia y radioterapia) para estadios avanzados de enfermedad, y la detección de enfermedad en fases más tempranas.

	SR 1992-96	SR 2002-06	Diferencia	p
Todas	54.7	65.9	+11.2	<0.0001
Labio	95.5	97.4	+1.9	0.5
Lengua	50.5	64.9	+14.4	<0.0001
Cavidad Oral	51.5	62.9	+11.8	<0.0001
Nasofaringe	53.8	62.3	+8.3	0.002
Amígdala	47.6	69.8	+22.2	<0.0001
Orofaringe	33.3	42.2	+8.9	.2
Hipofaringe	29.8	33.8	+4.0	.3
Laringe	64.9	66.8	+1.9	.2

Cambio en la supervivencia relativa (SR) a los 5 años entre los períodos 1992-96 y 2002-06 y su significación estadística en función de la localización.

Tomado de: *Changes in survival in Head and Neck Cancers in the Late 20th and Early 21st Century: A Period Analysis.* Pulte et al. 2010.

En otro estudio basado en datos de la SEER publicado por Davies et al.³³ describen, en el período comprendido entre los años 1990 a 2001, una disminución de la mortalidad en el cáncer de mucosa oral, de lengua, de amígdala y de laringe del 70%, 16%, 54% y 6% respectivamente.

Los resultados del proyecto EUROCARE-5³⁴ revelaron un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia relativa estandarizada por edad de los CECC entre los años 1999 y 2007 en la población Europea, excepto para el cáncer de laringe, cuya mortalidad se mantuvo estable en el período estudiado.

La disminución de la mortalidad atribuible al cáncer de cabeza y cuello en las regiones desarrolladas, junto con el envejecimiento de la población, deriva en un mayor número de supervivientes que permanecen en riesgo de muerte por segundas neoplasias o por causas no neoplásicas, por lo que el estudio de la mortalidad por eventos competitivos tendrá cada vez más relevancia clínica y epidemiológica.

1.2 Análisis de la supervivencia

1.2.1 Antecedentes históricos en el análisis de la supervivencia

El análisis de la supervivencia tiene su origen en la construcción de las tablas de supervivencia, publicadas por primera vez por Edmond Halley con los datos de nacimientos y defunciones de la ciudad de Breslau en Polonia, sentando las bases que se utilizarían posteriormente en la demografía moderna.

La concepción moderna del análisis de la supervivencia surge en el campo de la ingeniería, para analizar la duración (supervivencia) de los componentes de un determinado dispositivo. Así, se estableció no sólo la base matemática sino también la terminología que se usaría en el análisis de la supervivencia en otros campos. El término *failure*, aunque originalmente derivada del concepto de “fallo” de un componente, se usa para denotar la ocurrencia del suceso o evento terminal, mientras que la palabra *censored*, se reserva para los casos en los cuales no se observa el evento de interés. La no ocurrencia del evento, o *censored*, puede producirse porque no se observa el evento de interés al finalizar el seguimiento, por pérdida del sujeto durante el seguimiento, o por un suceso intercurrente que impida la observación del evento de interés.

La aplicación y desarrollo de estos nuevos conceptos matemáticos en ciencias de la salud llega a su cenit en la década de los 70, gracias a los textos de autores como Gross y Clark³⁵, o Kalbfleisch y Prentice³⁶. Las técnicas desarrolladas permitieron generalizar el análisis de respuestas binarias (*failure vs censored*) e incluir el tiempo de seguimiento en condiciones flexibles, es decir, el tiempo de observación de cada sujeto podía ser distinto. Esta flexibilidad fue clave para su uso en estudios clínicos y epidemiológicos que comportaban seguimiento, en los que se producían entradas y salidas de la cohorte de observación en diferentes momentos.

Inicialmente estas técnicas se restringían al análisis de eventos únicos, que sólo pueden ocurrir una vez en cada sujeto, como por ejemplo la curación de una lesión, el rechazo de un órgano transplantado o la muerte. Posteriormente estos métodos se fueron adaptando para el análisis de eventos recurrentes y de riesgos competitivos.

1.2.2 El método de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox

Hoy en día los métodos usados para el análisis de la supervivencia en ciencias biomédicas se basan en el modelo establecido por Kaplan-Meier³⁷ en 1958. Este método es aplicable en situaciones en las que el evento terminal sólo se produce una vez y en ausencia de eventos terminales competitivos.

El método no paramétrico de Kaplan-Meier³⁷ consiste en estimar la probabilidad de supervivencia $S(t_j)$ para cada tiempo completo t_j de observación, o lo que es lo mismo, para cada tiempo no censurado. Para ello hace uso de la ley multiplicativa, es decir, multiplica la probabilidad de sobrevivir hasta el tiempo anterior a t_{j-1} por la probabilidad condicionada de sobrevivir un tiempo t_j , después de haber sobrevivido un tiempo t_{j-1} . Es por eso que también recibe el nombre de *product-limit estimation*³⁸.

$$S(t_j) = \prod_{j=0}^J \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right)$$

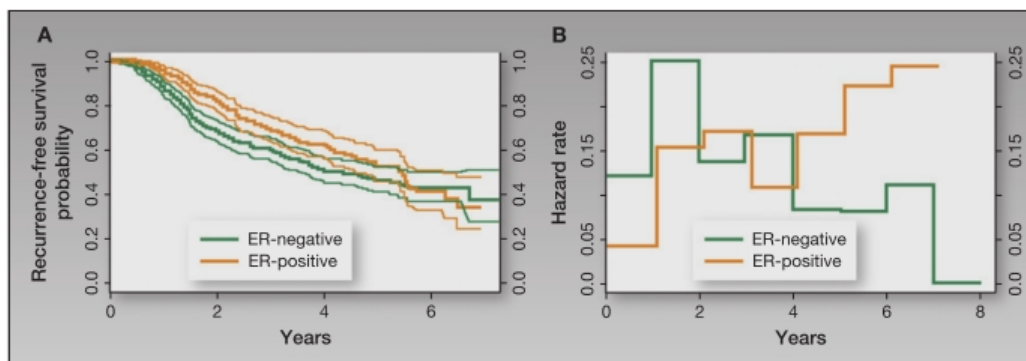
n_j : Número de sujetos vivos instante j
 d_j : Número de sujetos muertos instante j
 J : Numero de tiempos de seguimiento completos
 $S(t_j)$: Probabilidad de sobrevivir un tiempo t_j

A partir de las estimaciones obtenidas con el método de Kaplan-Meier es posible obtener la función de supervivencia acumulada $S(t)$ y representarla gráficamente mediante una curva de supervivencia. Además, el complemento de la probabilidad acumulada de supervivencia coincide con el concepto epidemiológico de riesgo o incidencia acumulada³⁸.

$$M(t_j) = 1 - S(t_j)$$

La función de supervivencia $S(t)$ obtenida con este método describe de manera global o general el proceso de supervivencia, puesto que trata de probabilidades acumuladas. No obstante, para describir de forma detallada la dinámica de ocurrencia del evento de interés en un instante concreto, es necesario describir la función de incidencia $h(t)$, entendida como incidencia instantánea o no acumulada. Esta función representa la probabilidad condicionada por unidad de tiempo que tiene un sujeto de fallecer en un instante t si ha sobrevivido hasta el instante anterior, por este motivo se llama también *conditional mortality rate*³⁸. La recomendación general en epidemiología es representar siempre la función supervivencia $S(t)$ junto la función de incidencia $h(t)$ ³⁹, aunque por

motivos prácticos no se suele incluir esta última en las publicaciones de revistas científicas. Hess y Levin³⁹ presentan un ejemplo de la importancia de incluir la función de incidencia en el análisis de la supervivencia; en él vemos que las curvas de supervivencia acumulada libre de recurrencia en el cáncer de mama en función del estatus de los receptores hormonales son paralelas. En cambio, las funciones de incidencia instantánea muestran un comportamiento opuesto, con una pico de incidencia precoz en los tumores con receptor negativo y un pico de incidencia tardía en los tumores con receptor positivo.



Resultados de la supervivencia libre de recurrencia en 686 pacientes del Estudio Alemán del Cáncer de Mama en función del estatus de los receptores hormonales. A) Funciones de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier con los respectivos intervalos de confianza al 95%. B) Funciones de incidencia (instantánea).

Tomado de: *Getting more out of survival data by using the hazard function.* Hess KR., Levin VA. 2014.

Para la comparación de dos curvas de supervivencia se usa la prueba de Mantel-Haenzel o *log-rank test*⁴⁰, que permite calcular la significación estadística de la diferencia entre las proporciones acumuladas obtenidas con las dos funciones de supervivencia a comparar.

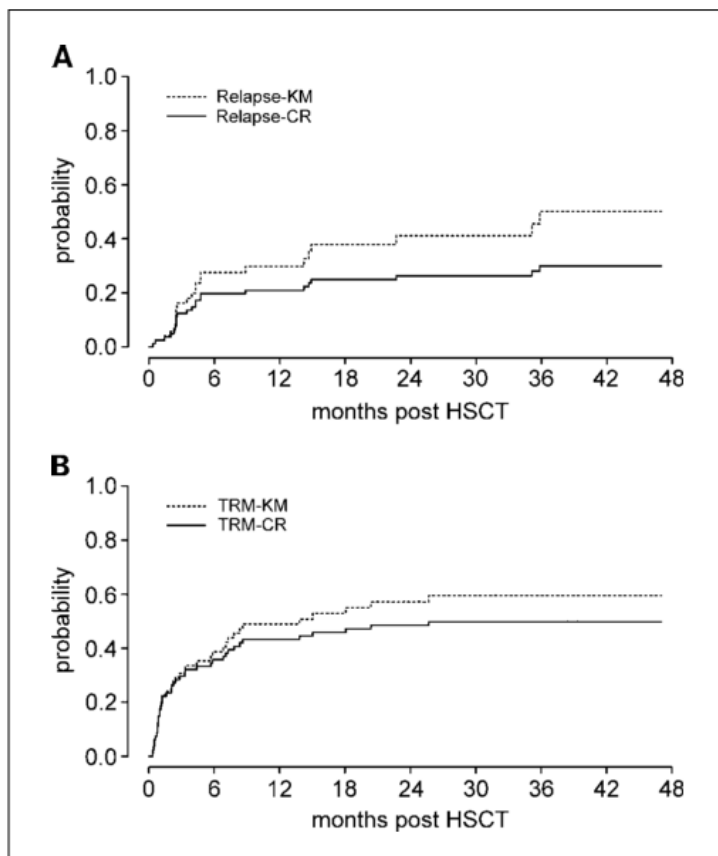
El análisis de la supervivencia dispone de modelos de regresión que permiten el estudio de la relación entre un conjunto de variables explicativas y la tasa de incidencia acumulada del evento de interés. El método más utilizado en ciencias de la salud es el modelo de Cox o *proportional-hazards model*, creado en 1972⁴¹. Este modelo permite la introducción de variables explicativas binarias, categóricas y/o cuantitativas como predictoras de supervivencia. La limitación de este modelo es que, como su propio nombre indica, parte del supuesto que los valores de la función de incidencia para un determinado sujeto son proporcionales a los valores de la función para otro sujeto. Hay que tener en cuenta que este método solo es aplicable para eventos que ocurren una vez y en ausencia de eventos competitivos.

1.2.3 El modelo de riesgos competitivos

El análisis de supervivencia con riesgos competitivos se aplica cuando, además del evento de interés, existen eventos secundarios denominados eventos competitivos (*competing events*), cuya ocurrencia previa modifica la probabilidad de ocurrencia del evento de interés^{38,42}. La situación clásica en que se aplica este método es aquella en que se requiere estimar la tasa de riesgo de un evento que está afectada por la ocurrencia de uno o más eventos competitivos con los que comparte factores de riesgo comunes. Un ejemplo típico sería la mortalidad por cáncer de pulmón y por infarto, y su relación con el consumo de tabaco.

Dicho de otro modo, en presencia de riesgos competitivos un individuo puede experimentar un fallo o *failure* por cualquiera de los K tipos de evento, pero sólo se observa el tiempo hasta la ocurrencia del primer fallo, ya que la ocurrencia del suceso impide la observación de otros posteriores. Así, las observaciones toman la forma de (T, d) , registrando un tiempo de fallo T y un indicador d de estatus de fallo que denota el tipo de fallo, en caso de que este ocurra, o bien que indica que no se ha observado ningún evento durante el seguimiento del sujeto⁴³. Aunque sólo se observa un evento por sujeto, tenemos información parcial de los restantes tipos de evento. Es decir, si el paciente experimenta un fallo como resultado de la causa $K=1$ a los $t=40$ meses, sabremos que el tiempo hasta el fallo debido al resto de causas competitivas será de al menos de 40 meses⁴⁴.

En esta situación es poco preciso estimar la probabilidad de ocurrencia del evento principal, o sea la incidencia acumulada o riesgo, a partir del complemento de la probabilidad de supervivencia $1-S(t)$ obtenida con el método de Kaplan-Meier⁴⁵. Esta aproximación es poco precisa porque el método de Kaplan-Meier cuenta la ocurrencia de los eventos competitivos como observaciones censuradas, y en consecuencia no incluye en el cálculo del riesgo del evento principal a los sujetos que han presentado eventos competitivos. De este modo quedan menos sujetos en riesgo para el evento principal, por lo que sobreestima la incidencia acumulada del evento específico^{8,44,46-48}. Dicho de otro modo, si tenemos 3 sujetos, y uno de ellos presenta el evento de interés al cabo de un año, estimaremos la supervivencia acumulada al año en un 33%. En cambio, si uno de los 3 sujetos presenta un evento competitivo en el sexto mes de seguimiento, quedarán 2 sujetos en riesgo, por lo que si al año de seguimiento se produce el evento principal estimaremos una incidencia acumulada del 50%.



Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos mieloablatoivo vs. no mieloablatoivo en pacientes de más de 50 años. A) Comparación de la incidencia acumulada de recidiva obtenida con el método de Kaplan-Meier (Relapse-KM) y de Riesgos Comopetitivos (Relapse-CR). B) Comparación de la incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el tratamiento obtenida con el método de Kaplan-Meier (TRM-KM) y de Riesgos Comopetitivos (TRM-CR).

Tomado de: Cumulative Incidence in Competing Risks Data and Competing Risks Regression Analysis.

Kim. 2007.

El método más usado para la estimación de la incidencia acumulada en presencia de riesgos competitivos es el modelo de decrementos múltiples, perfeccionado por Aalen-Joahnsen⁴⁹ y posteriormente popularizado por Kalbfleisch y Prentice³⁶, y que proporciona la incidencia acumulada de ocurrencia del evento principal y también de cada evento secundario^{43-45,47,50}.

Para entender el procedimiento de cálculo de la incidencia acumulada en presencia de riesgos competitivos se resume a continuación la propuesta de Gooley et al.⁵¹, que es una simplificación de la propuesta de Kalbfleisch y Prentice, en un escenario simple con un evento principal y un sólo evento competitivo.

En primer lugar, se estiman las probabilidades de supervivencia para el evento principal (1) y para el evento competitivo (2), con el método de Kaplan-Meier con las siguientes fórmulas.

$$S_1(t_{J_1}) = \prod_{j=0}^{J_1} \left(1 - \frac{d_{1j}}{n_j}\right)$$

$$S_2(t_{J_2}) = \prod_{j=0}^{J_2} \left(1 - \frac{d_{2j}}{n_j}\right)$$

En las expresiones anteriores el denominador n_j incluye todos los pacientes en riesgo al final del intervalo anterior, de manera que en el cálculo de la supervivencia del evento principal se consideran censurados los sujetos que han presentado el evento competitivo y viceversa.

La probabilidad de supervivencia conjunta para el evento principal y competitivo se obtiene aplicando la ley multiplicativa, es decir multiplicando la probabilidad de supervivencia del evento principal por la probabilidad de supervivencia del evento competitivo teniendo en cuenta la posible ocurrencia del principal en el mismo intervalo temporal (probabilidad condicional).

$$S_{12}(t_j) = S_1(t_{j_1}) \times S_2(t_{j_2} | t_{j_1})$$

Finalmente se puede obtener la incidencia acumulada de los eventos principal y competitivo gracias al sumando de la probabilidad de que ocurra el evento en el momento j multiplicado por la probabilidad de supervivencia conjunta de llegar vivo al momento j .

$$R_1(t_{J_1}) = \sum_{j=1}^{J_1} \frac{d_{1j}}{n_{1j}} \times S_{12}(t_{j-1})$$

$$R_2(t_{J_2}) = \sum_{j=1}^{J_2} \frac{d_{2j}}{n_{2j}} \times S_{12}(t_{j-1})$$

En presencia de riesgos competitivos, para obtener la significación estadística de la diferencia entre dos funciones de incidencia acumulada se efectúa la prueba propuesta por Gray en 1988⁵².

El modelo de regresión adecuado en presencia de riesgos competitivos es el propuesto por Fine y Gray en 1999⁵³, o *subdistribution-hazards model*, que distingue entre pacientes que siguen en riesgo y pacientes que no lo están porque han sufrido un evento competitivo. Existe controversia sobre si, en presencia de riesgos competitivos, se debería aplicar un modelo de Cox para cada evento en estudio de forma paralela a la aplicación del modelo de Fine-Gray⁵⁴.

1.2.4 Los riesgos competitivos en el entorno clínico

Cuando se sigue a un sujeto enfermo, por lo general pueden ocurrir varios tipos de evento de desenlace. En estudios terapéuticos, por ejemplo en cáncer, sería de interés conocer la probabilidad “neta” de *fallo* por un tipo determinado de evento, es decir, de la probabilidad de *fallo* debida a ese determinado evento y en ausencia de las otras causas de *fallo*. Esto nos proporcionaría una medida de la influencia del tratamiento sobre el riesgo de ocurrencia del evento de interés, sin el sesgo que supone la ocurrencia de eventos competitivos, lo que correspondería a la supervivencia “neta”. En el entorno oncológico, la supervivencia “neta” se denomina supervivencia específica del cáncer, en inglés *cancer prognosis*. Sin embargo, en la realidad pueden ocurrir eventos que impiden la ocurrencia del evento de interés, y por tanto es interesante disponer de medidas de la supervivencia “cruda” (en inglés *actual prognosis*) que tengan en cuenta la presencia de estos sucesos. El modelo de riesgos competitivos provee estimaciones fiables de estas probabilidades^{9,43,44,47,55}.

En los estudios de cáncer, particularmente los ensayos clínicos aleatorizados, es común el uso de los denominados desenlaces libres de evento (en inglés *event-free survival end points*). Son ejemplos de desenlaces libres de evento: la supervivencia global, la específica, libre de enfermedad, de recurrencia local, de metástasis... . En los estudios epidemiológicos la supervivencia global suele ser el evento de elección; tiene la ventaja de ser clínicamente relevante y de no estar sujeta a ambigüedades, aunque suele precisar un tiempo de seguimiento largo. La supervivencia específica es una medida más precisa de la mortalidad “neta” por cáncer y permite una mejor comparación de los tratamientos, aunque presenta sesgos derivados de la necesidad de determinar la causa exacta de muerte. Los desenlaces libres de evento generan problemas en el contexto de los riesgos competitivos, dado que la ocurrencia de un *fallo* por una determinada causa interfiere con la posibilidad de observar otros tipos de *fallo*.

El evento clave en los escenarios de riesgos competitivos donde se usan desenlaces libres de evento es la muerte como resultado de causas no relacionadas con el cáncer, habitualmente denominada mortalidad competitiva. La importancia de la mortalidad competitiva en oncología es doble⁵⁵; por un lado los pacientes que tienen un riesgo alto de mortalidad competitiva tienen menos probabilidad de beneficiarse de un tratamiento intensivo, y por otro representan un peso muerto en los ensayos aleatorizados, dado que son eventos que no pueden ser influenciados positivamente por

el tratamiento. Rose et al.⁵⁶ demostraron que en un ensayo con riesgos competitivos se precisa de un incremento de muestra de un 12-42% para conservar una potencia estadística del 80%.

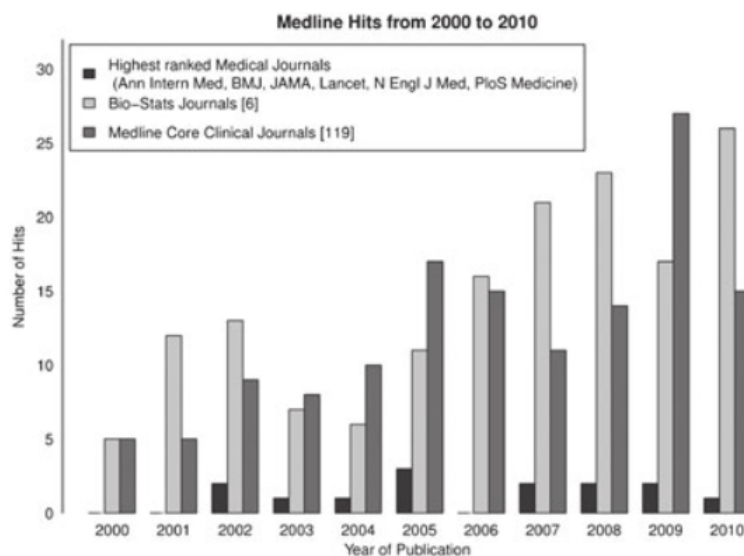
Para definir las poblaciones más susceptibles a presentar riesgos competitivos, Koller et al.⁸ establecieron dos grandes categorías: pacientes pluripatológicos y/o de edad avanzada, y pacientes críticos y/o gravemente enfermos. Es evidente que ambos tipos de paciente son habituales en los estudios oncológicos.

	Edad avanzada/Pluripatológicos	Enfermedades graves/Pacientes críticos
Características	Biología lentamente progresiva Factores de riesgo de larga latencia (tabaco, diabetes, hipertensión, HIV) Etapas avanzadas de la vida	Biología destructiva Factores de riesgo de latencia corta (infección aguda, aplasia medular, ventilación mecánica) Cualquier etapa de la vida
Ejemplos	<i>Edad avanzada, insuficiencia renal crónica, diabetes o hipertensión evolucionadas, HIV, enfermedades cardiovasculares, cáncer de próstata</i>	<i>Pacientes de unidades de vigilancia intensiva, receptores de trasplantes, aplasia medular, pacientes en curso de quimioterapia</i>

Características y ejemplos de las dos poblaciones típicas de pacientes susceptibles a riesgos competitivos.

Tomado, traducido y adaptado de: *Competing risks in the clinical community: irrelevance or ignorance?*. Koller et al. 2011.

La situación actual socio-sanitaria en países desarrollados es de un aumento de la población de edad avanzada y de un incremento de la complejidad y supervivencia de los pacientes con enfermedades crónicas o graves. Este contexto determina que las poblaciones de los estudios clínicos serán cada vez más susceptibles a presentar riesgos competitivos. Esta tendencia ha sido reflejada en el estudio de Koller et al., que hallaron un incremento en el número absoluto de artículos sobre riesgos competitivos publicados entre los años 2000 y 2010⁸.



Numero absoluto de artículos sobre riesgos competitivos publicados en revistas de alto impacto clínico y bioestadístico, entre el 01.01.2000 y 28.10.2010.

Tomado de: *Competing risks in the clinical community: irrelevance or ignorance?*. Koller et al. 2011.

1.2.5 Los riesgos competitivos en el entorno epidemiológico:

Muchas de las bases de datos nacionales de cáncer incorporan datos sobre la causa de muerte extraídos del certificado de defunción, aunque en algunas ocasiones se extraen de los datos del propio centro tratante. El ejemplo típico de base de datos que hace uso de los certificados de muerte es la base de la SEER. Sin embargo, los datos sobre la causa de muerte en otros registros poblacionales algunas veces no son fiables, y otras ni siquiera están disponibles.

Con la mejoría de los tratamientos y de los pronósticos observados en las recientes décadas en oncología, los estudios cuentan con tiempos de seguimientos más largos, por lo que es común que se produzcan muertes no relacionadas con el cáncer, o sea, muertes por eventos competitivos. El interés en el análisis de la supervivencia de los registros poblacionales es justamente proporcionar una estimación de la supervivencia “neta” del cáncer, entendido este valor como una medida de la supervivencia de los pacientes corregida por el efecto de las otras causas de muerte⁵⁷.

Dicho de otro modo, la supervivencia “neta” tendría el objetivo de estimar la probabilidad de supervivencia en un mundo hipotético en el que el cáncer estudiado es la única causa posible de muerte. En contraste, se entiende como supervivencia “cruda” del cáncer como la probabilidad de

muerte por cáncer en el mundo real, o sea teniendo en cuenta la existencia de otras causas (competitivas) de muerte⁵⁸. Dado que la edad al diagnóstico del cáncer es el principal factor predictor de mortalidad por otras causas, será esta variable la que comportará una mayor diferencia entre la supervivencia neta y cruda, y la principal variable de corrección.

La supervivencia *net*a a nivel poblacional puede ser estimada mediante un análisis causa-específico, con los métodos clásicos de análisis de supervivencia, cuando se dispone de las causas de muerte. Sin embargo, cuando no se dispone de la información de estas causas o bien esta no es fiable, el método de elección es la supervivencia relativa⁵⁸⁻⁶⁰.

El fundamento de la supervivencia relativa es la comparación entre la supervivencia observada (S_O) en la cohorte de sujetos con la patología de interés, y la supervivencia esperada (S_E) de una población de características demográficas similares y sin la patología⁵⁸⁻⁶⁰. En el caso de enfermedades muy poco prevalentes es posible estimar la supervivencia esperada con la población general, incluyendo sujetos con la patología, dado que el error será despreciable. Asumiendo que la mortalidad secundaria a causas no relacionadas con la patología viene dada por la mortalidad esperada de la población sin la patología de interés, podemos establecer que el riesgo de muerte observado en la población con patología es el resultado de la suma de la mortalidad de la población general (esperada) y la del exceso de riesgo atribuible a la patología (observada menos esperada). Hay que tener en cuenta que el exceso de riesgo que presenta la población enferma no sólo incluye el riesgo de la propia patología sino también el riesgo derivado de los efectos secundarios de los tratamientos, por lo que este método no proporciona una manera de cuantificar la influencia de los efectos del tratamiento sobre el exceso de mortalidad. Así, la función de supervivencia de la población con la patología representaría la supervivencia *cruda*, es decir la supervivencia en un contexto realista donde a la mortalidad específica de la patología se añadiría la mortalidad por causas competitivas. Por el contrario, la función de supervivencia relativa, derivada del exceso de riesgo de la población con patología respecto a la población sana, proporciona una estimación de la supervivencia *net*a.

En resumen, la supervivencia relativa es un método para estimar la supervivencia *net*a a nivel poblacional cuando no se dispone de datos sobre la causa de muerte, y que tiene gran importancia en el campo de la salud pública^{57,61}. El principal inconveniente de este método es que no proporciona una medida del posible impacto negativo de los tratamientos sobre la mortalidad por causas no relacionadas directamente con el tumor.

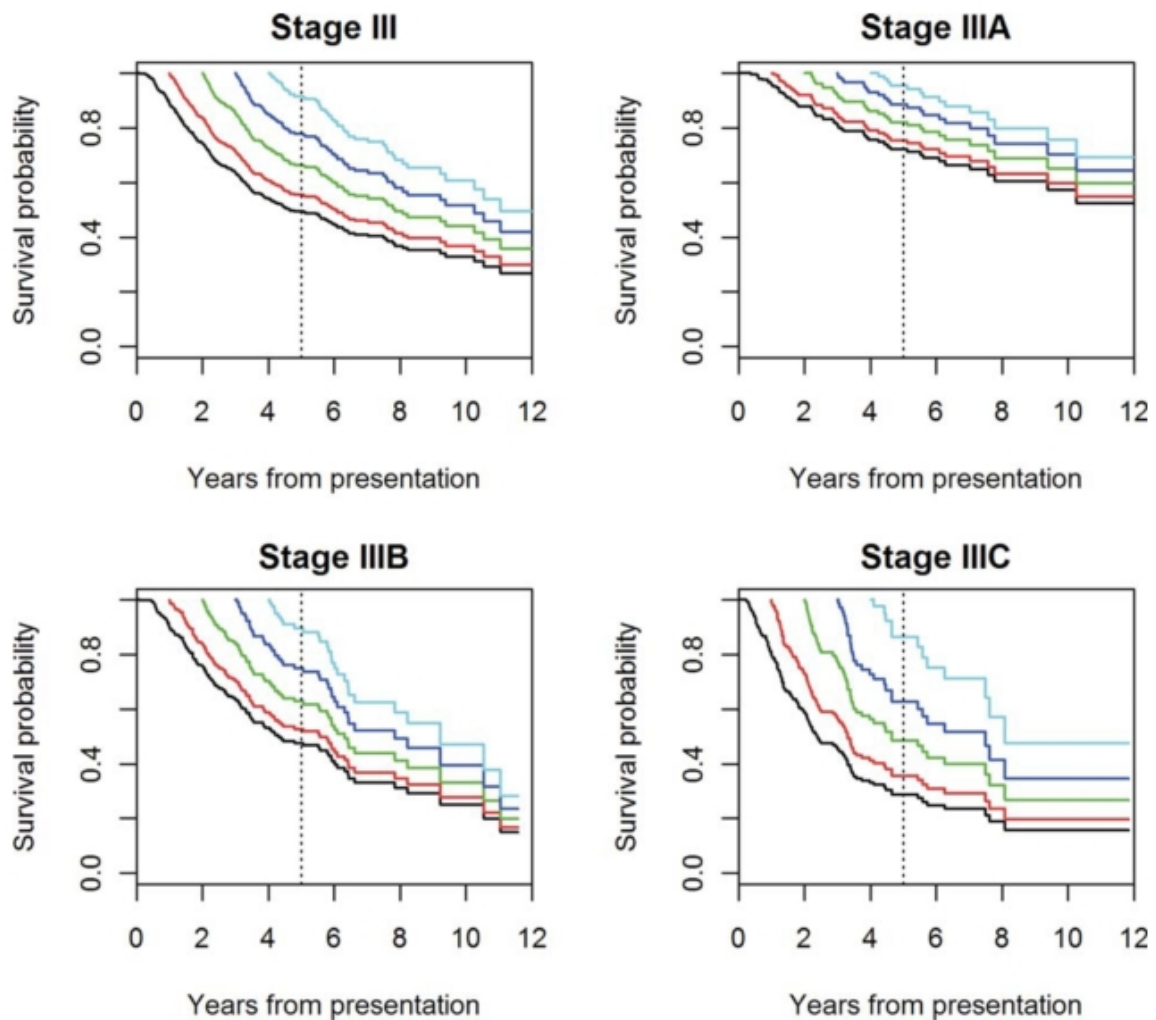
1.2.6 Estudio dinámico de la supervivencia: supervivencia condicional

A la hora de establecer el pronóstico de un enfermo con cáncer, el método habitual se limita principalmente a la estimación de la supervivencia global, entendida como medida de la supervivencia cruda por el cáncer, o lo que es lo mismo, de la supervivencia neta y el exceso de mortalidad por otras causas de manera conjunta. Para ello se suele determinar la función de supervivencia $S(t)$, que determina la probabilidad que tiene un paciente de seguir vivo t años después del diagnóstico de cáncer. Esta forma de estudiar la supervivencia es muy estática, puesto que se limita a establecer el pronóstico a partir de las características demográficas y tumorales del paciente en el momento $t=0$. En consecuencia, esta aproximación al estudio de la supervivencia no refleja el cambio de pronóstico a lo largo del tiempo, y es poco informativo para un paciente que ya ha sobrevivido un tiempo más allá del momento del diagnóstico.

En la práctica clínica, para un paciente que ha sobrevivido s años después del diagnóstico de un cáncer, sería mucho más informativo conocer la probabilidad condicionada de sobrevivir t años más allá de los s que ya ha sobrevivido. Esta probabilidad condicional, normalmente conocida como supervivencia condicional (SC), viene dada por⁶²:

$$SC(t|s) = \frac{S(s+t)}{S(s)}$$

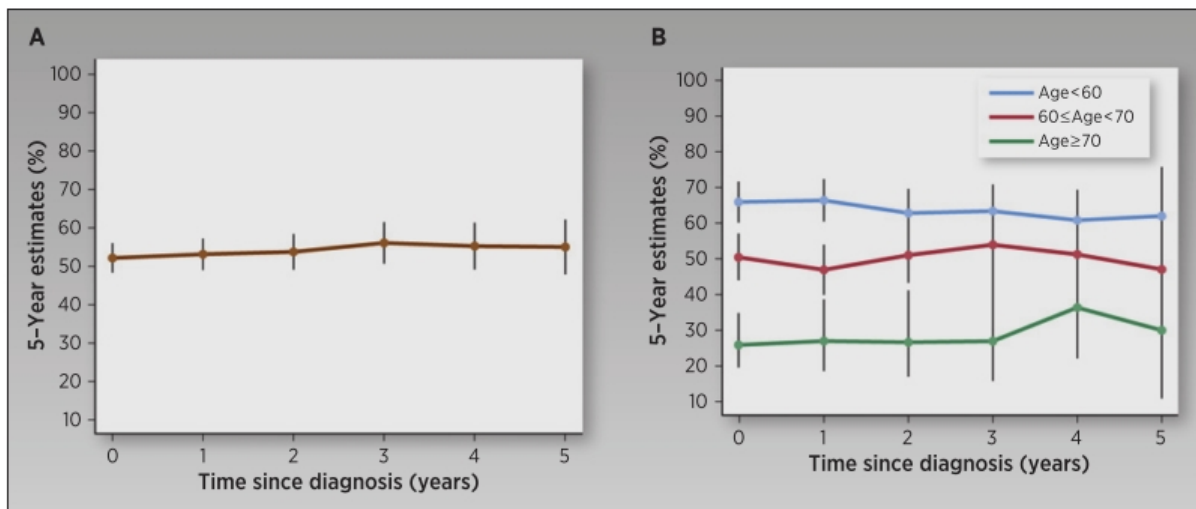
La estimación de la supervivencia condicional es una forma dinámica de estudiar la supervivencia y tiene la ventaja que no requiere datos adicionales para su estudio ni asumir ningún supuesto extra en su cálculo. Puede ser calculada directamente con las estimaciones obtenidas con el método de Kaplan-Meier^{62,63}. De esta manera se pueden trazar curvas de supervivencia para cada tiempo s de supervivencia del paciente en función de las variables deseadas.



Funciones de supervivencia de Kaplan-Meier tradicionales para la supervivencia global (línea negra) y funciones de supervivencia condicional estimadas a 1 año (línea roja), 2 años (línea verde), 3 años (línea azul oscuro) y 4 años (línea azul claro), para pacientes con melanoma estadio III.

Tomado de: *Dynamic prognostication using conditional survival estimates.* Zabor et al. 2013.

A la hora de representar gráficamente la supervivencia condicional, en lugar de trazar un conjunto de curvas de supervivencia para cada tiempo s , suele ser más informativo representar la supervivencia condicional en función del tiempo de predicción s . Se trazaría, por ejemplo, un gráfico para $SC(5|s)$, es decir la probabilidad condicional de sobrevivir 5 años adicionales si ya se han sobrevivido s años. De este modo es más fácil determinar la tendencia de la supervivencia condicional en el tiempo y efectuar comparaciones entre grupos o estratos.



Supervivencia condicional SC(5|s) representada como función dependiente del tiempo de predicción s en pacientes con cáncer colorrectal. A) Cohorte global. B) Por estratos en función de la edad.

Tomado de: *Conditional survival: A useful concept to provide information on how prognosis evolves over time.* Hieke et al. 2015.

Una de las principales limitaciones para el estudio de la supervivencia dinámica mediante la supervivencia condicional es que requiere de seguimientos durante largos períodos de tiempo y que precisa que estos sean completos y con pocas pérdidas, especialmente si se quiere realizar un análisis por grupos o estratos. Además, se debe considerar el posible cambio en las características del paciente o en las modalidades de tratamiento a lo largo del tiempo^{62,63}.

1.3 Supervivencia competitiva en el cáncer

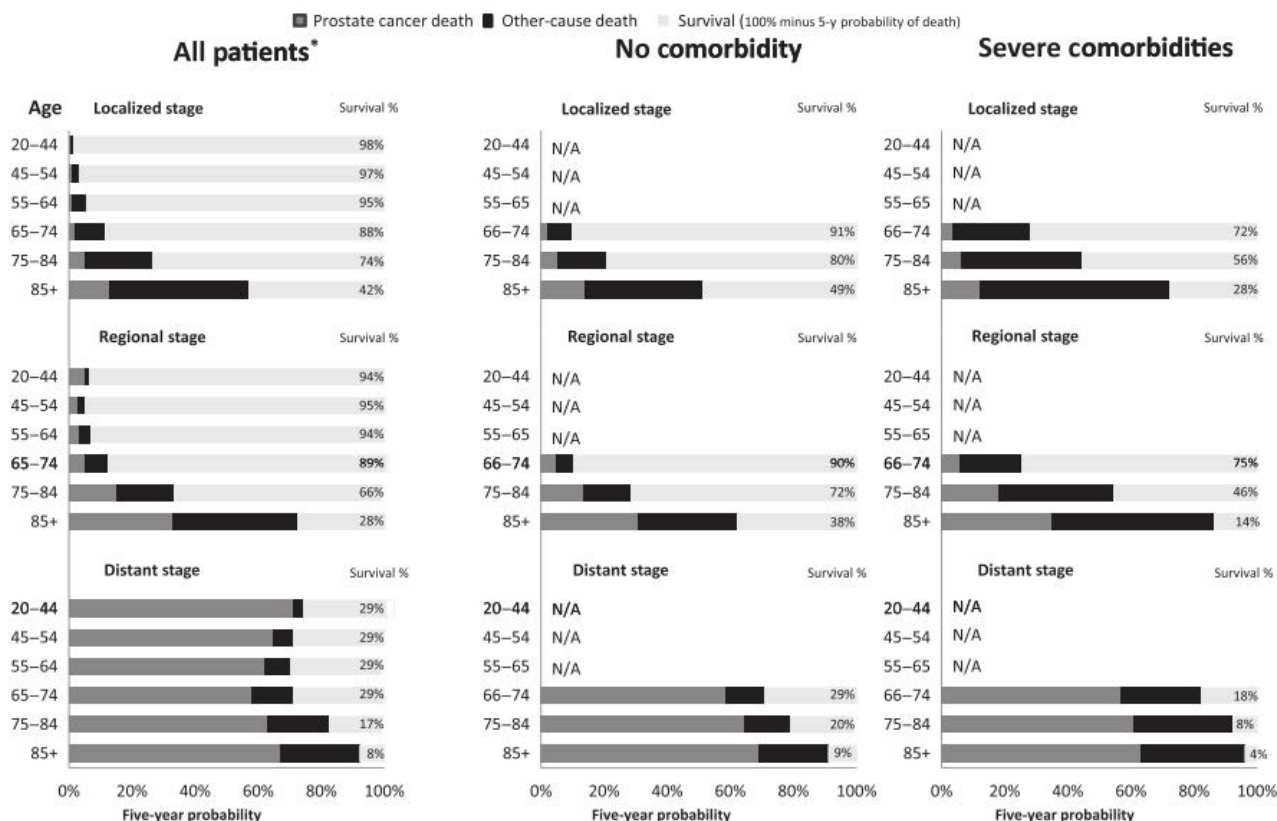
1.3.1 Análisis de los riesgos competitivos en cánceres prevalentes

La importancia de la supervivencia por eventos competitivos ha ido creciendo en los últimos años. A pesar de que los estudios sobre la mortalidad por riesgos competitivos en el cáncer de cabeza y cuello son relativamente recientes, existen numerosos antecedentes de publicaciones sobre este tema en otros cánceres, especialmente los más prevalentes, como son la mama^{48,64-70}, la próstata⁷¹⁻⁷³, el cáncer colorrectal⁷⁴ o el pulmón⁷⁵. El estudio de la mortalidad por riesgos competitivos no sólo se limita a cánceres prevalentes sino que también se ha realizado en cánceres como el renal⁷⁶, de vejiga⁷⁷, de tiroides⁷⁸, endometrial⁷⁹ o el osteosarcoma⁸⁰, siendo también utilizado en neoplasias hematológicas^{81,82}.

El interés actual por los riesgos competitivos en la oncología, particularmente en los cánceres prevalentes, deriva de la necesidad de ofrecer pronósticos realistas a los pacientes. Tradicionalmente el interés de los investigadores en el cáncer ha sido ofrecer medidas de la probabilidad *neta* de supervivencia del cáncer, o sea del pronóstico (puramente) *oncológico*, excluyendo las causas de mortalidad competitiva. Esta medida es útil en investigación dado que permite saber si el pronóstico del cáncer ha mejorado como consecuencia de los cambios introducidos en los tratamientos o en los programas de prevención. Sin embargo esta información no es demasiado interesante para el paciente o el equipo tratante. En el contexto clínico es más útil disponer de una aproximación al pronóstico *real* (*actual prognosis*, en inglés), o sea la probabilidad *cruda* de supervivencia en un escenario más realista que incluye la posibilidad de muertes por otras causas.

Howlader et al.⁸³ publicaron en 2014 un artículo en el que revisaron los datos de la SEER para ofrecer una visión global de la importancia de las causas competitivas de muerte en 4 cánceres comunes; mama, próstata, colorrectal y pulmón. Se determinó la probabilidad de muerte por el cáncer y por otras causas en función de la edad y el estadio para cada uno de estos 4 cánceres. Concluyeron que para pacientes jóvenes, sanos y con cánceres en estadios iniciales las estimaciones de la mortalidad *neta* y *cruda*, o lo que es lo mismo del pronóstico *oncológico* y *real* respectivamente, eran similares. No obstante, la diferencia entre supervivencia *neta* y *cruda*

aumentaba al analizar poblaciones más envejecidas, con más patología de base y con estadíos más avanzados. Este comportamiento se observó en mayor o menor medida para los cuatro tipos de cáncer estudiados. Por ejemplo, en el cáncer de colon encontraron que la supervivencia en pacientes sin comorbilidades de menos de 45 años era de un 74%, cifra que se mantenía al ajustar por la presencia de muertes competitivas. Por el contrario, en pacientes con comorbilidades severas de más de 85 años la supervivencia *oncológica o neta* fue del 56%, mientras que la supervivencia *cruda o real* fue del 31%. Por este motivo los propios autores sugieren que los registros de cáncer deberían incluir de manera rutinaria información sobre las causas competitivas de muerte. Proponen además presentar los datos de supervivencia *cruda* en función de las tres variables que más influyen sobre la variación de las tasas de muertes competitivas, es decir la edad, la presencia de comorbilidades y el estadio.

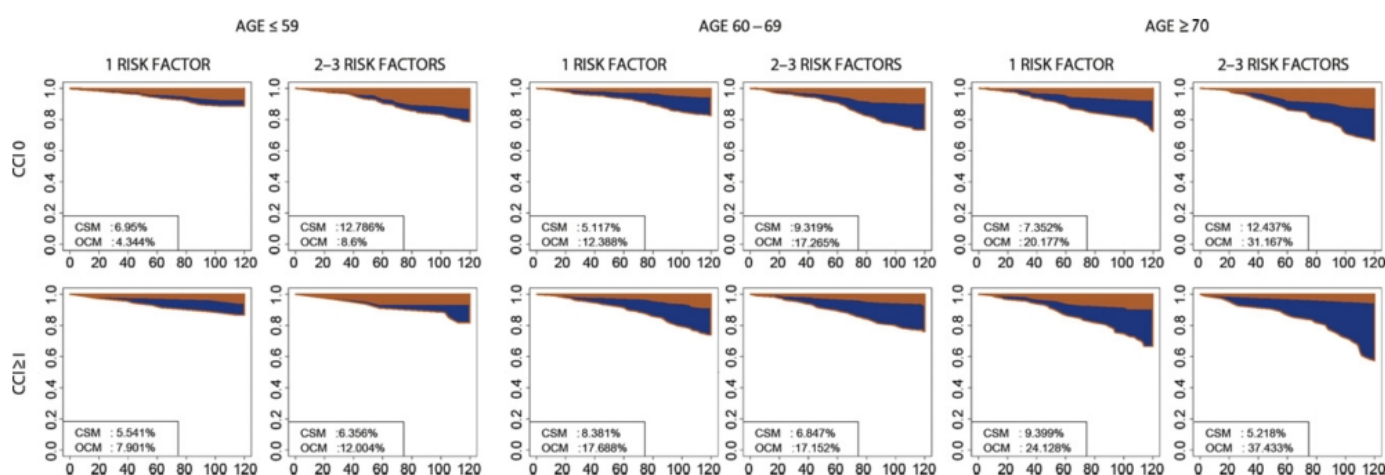


Probabilidad de muerte a los 5 años por cáncer de próstata (gris), y por otras causas (negro), en función de las comorbilidades, el estadio y la edad.

Tomado de: *Providing clinicians and patients with actual prognosis: Cancer in the context of competing causes of death.* Howlader et al. 2014.

Aunque en el estudio de Howlader et al.⁸³, por motivos didácticos, presentan los datos de supervivencia a los 5 años en forma de diagramas de barras, y por ende en un momento puntual, lo más habitual suele ser presentar las curvas de incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el cáncer (MRC) y de mortalidad no relacionada con el cáncer (MNRC) en la misma figura. De este modo se facilita la comparación gráfica de la magnitud de cada una de ellas y de su evolución en el tiempo.

Dada la gran influencia de la edad, la presencia de comorbilidades y el estadio sobre la mortalidad tanto neta como cruda, es de esperar que las curvas de incidencia acumulada de muerte de los distintos cánceres sean altamente variables en función de esos mismos factores. Por ello es habitual encontrar publicaciones que trazan diagramas de incidencia acumulada para los diferentes estratos de las variables que influyen en la mortalidad competitiva.

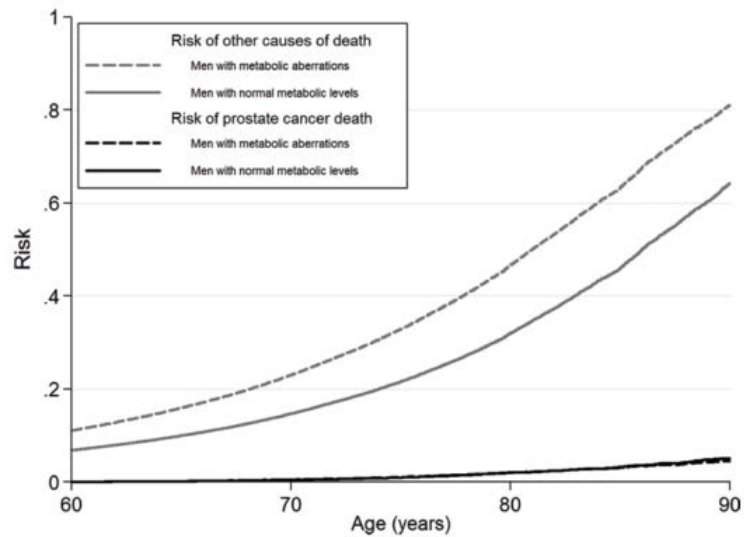


Modelo de riesgos competitivos para la mortalidad relacionada con el cáncer (naranja) y para otras causas de muerte (azul), estratificado por edad, puntuación CCI y factores de riesgo propios del tumor (PSA mayor de 20 ng/ml, T3 o más, Gleason 8-10).

Tomado de: *Impact of age and comorbidities on long-term survival of patients with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy.* Briganti et al. 2014.

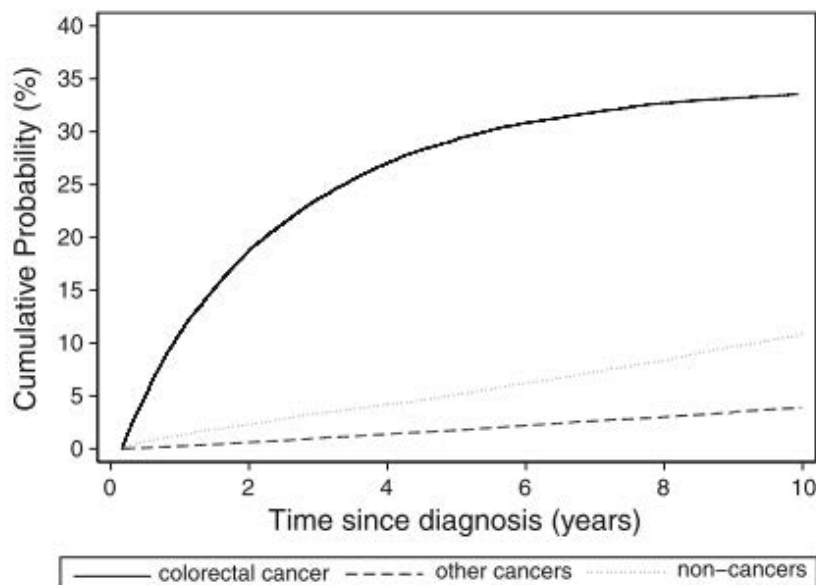
Además, el propio comportamiento del tipo específico de cáncer también influirá de manera importante en la morfología de las curvas de incidencia acumulada de mortalidad por cáncer y por otras causas. Por ejemplo, en cánceres con moderada o elevada letalidad, como el de pulmón o el de colon, será típico encontrar una curva de incidencia de mortalidad específica por cáncer de tendencia asintótica, mientras que la curva de incidencia por otras causas tendrá una forma más lineal. Por el contrario, en los cánceres de baja letalidad, como la próstata o la mama, será más

típico encontrar curvas de tendencia más lineal tanto para la incidencia de muerte específica por cáncer como para la muerte por otras causas.



Riesgo de muerte por cáncer de próstata (lineas negras) y por otras causas de muerte (lineas grises) en hombres con alteraciones metabólicas y cáncer de próstata.

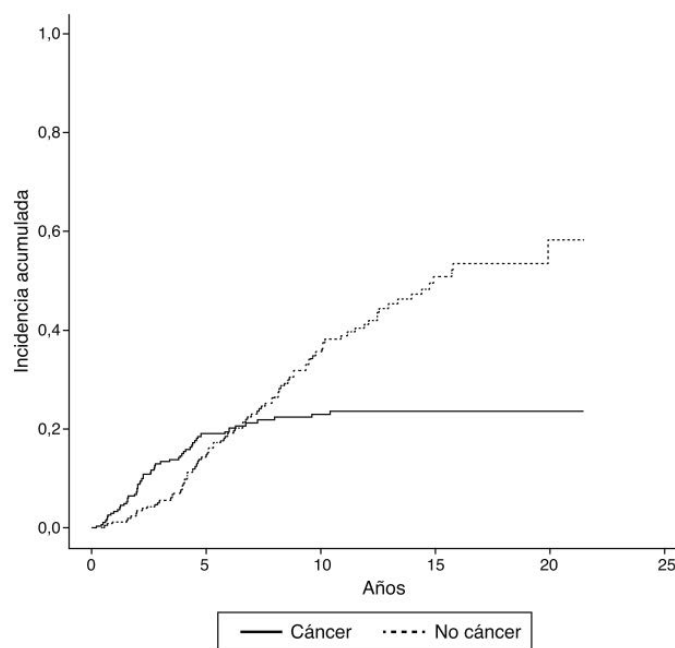
Tomado de: *Prostate cancer, prostate cancer death, and death from other causes, among men with metabolic aberrations.* Häggström et al. 2014.



Incidencia acumulada de mortalidad por cáncer colorrectal (línea negra), por segundos cánceres primarios (línea discontinua), y por causas no relacionadas con el cáncer (línea gris) en pacientes con cáncer colorrectal (Queensland, 1996-2009).

Tomado de: *Analysis of competing mortality risks among colorectal cancer survivors in Queensland, 1996-2009.* Dasgupta et al. 2013.

Además, existen diferencias en la relación entre las curvas de incidencia por mortalidad específica y por mortalidad competitiva en función de si existen factores etiológicos comunes entre la neoplasia y las comorbilidades. Un ejemplo de ello es el cáncer de pulmón, cuya curva de incidencia de mortalidad por causas no relacionadas con el cáncer está por encima de la específica por cáncer. Esto se explica por la mayor incidencia, que a su vez traduce un exceso de mortalidad, de las comorbilidades relacionadas con el hábito de fumar. En oposición, en el cáncer de colon la curva de incidencia de muerte no relacionada con cáncer estará por debajo de la específica por cáncer, dado que no existen unos factores etiológicos comunes entre este cáncer y otras comorbilidades.

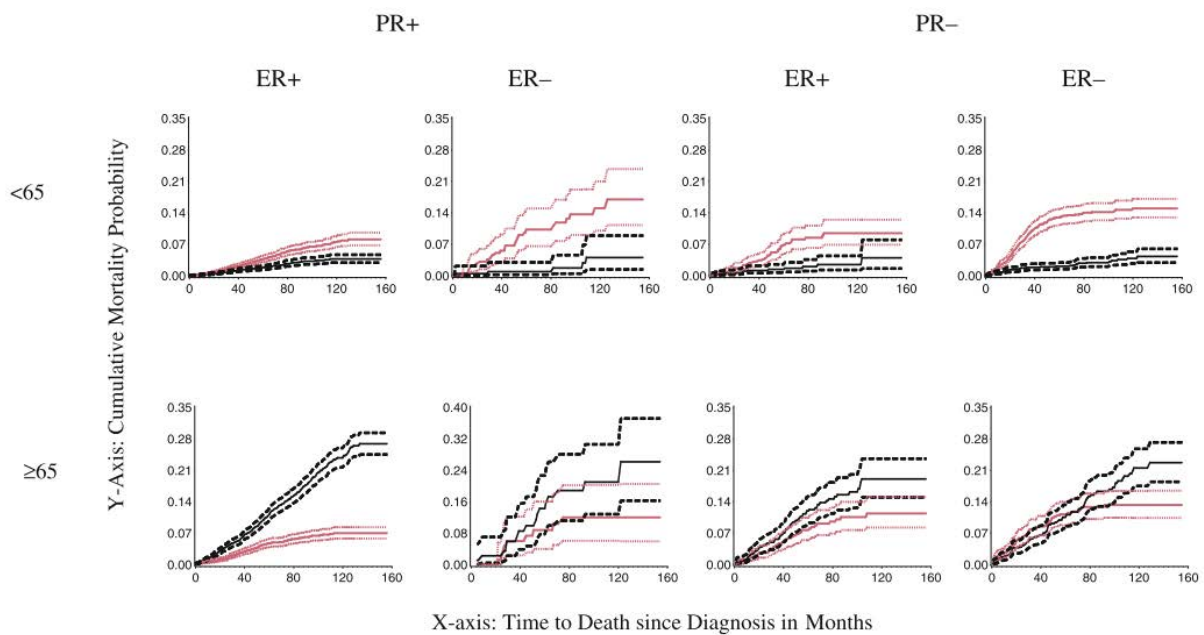


Probabilidad de muerte por cáncer de pulmón (línea continua) y por otras causas (línea discontinua).

Tomado de: *Mortalidad en carcinoma pulmonar microcítico resecaado, con tamaño máximo de 3 cm y sin afectación ganglionar: análisis de riesgos competitivos.* Jordá-Aragón et al. 2015.

Igual que sucede en el análisis clásico de la supervivencia competitiva, el modelo de riesgos competitivos es útil para valorar la influencia de otros factores, además de la edad del paciente o las comorbilidades, permitiendo el análisis en función de características biológicas del tumor. Un ejemplo de ello es la influencia del estatus de los receptores hormonales en el cáncer de mama; Zhang et al.⁷⁰ encontraron que las pacientes mayores de 65 años con receptores de estrógenos y de progestágenos positivos presentaban más mortalidad por causas no relacionadas con el cáncer que por el propio cáncer, mientras que en mujeres con receptores negativos y menores de 65 años sucedía lo contrario. Este hallazgo se explicó por la mayor supervivencia específica de cáncer

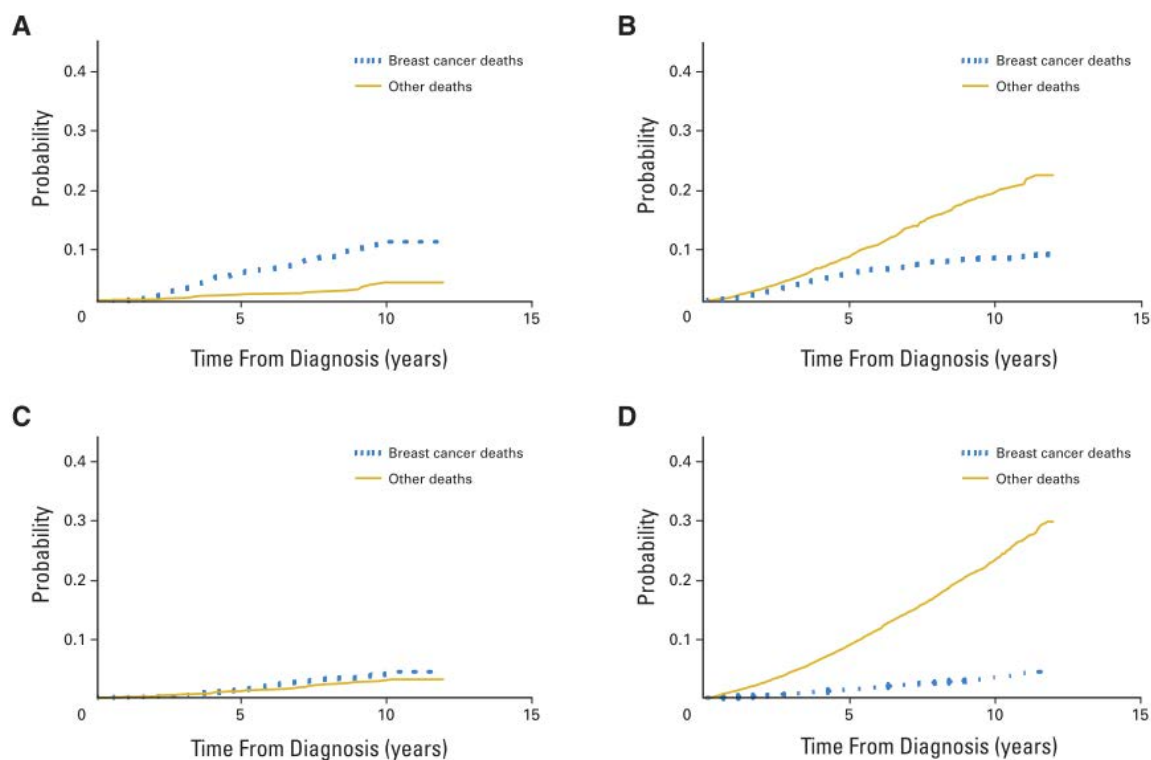
observada en pacientes con receptores hormonales positivos, que permite que sigan en riesgo de mortalidad secundaria a sus comorbilidades, que a su vez es mayor en pacientes de edad avanzada. En cambio, un perfil biológico de cáncer más agresivo, o con peor respuesta a tratamiento, en un grupo de pacientes sin comorbilidades determinará una mayor mortalidad por cáncer, por lo que serán menos susceptibles de padecer otras causas de muerte. Estas diferencias en los riesgos de mortalidad competitiva según la edad y el estatus de los receptores hormonales se observaron también posteriormente en el estudio de Fu et al.⁶⁸ y en el de Hanrahn et al.⁸⁴.



Incidencias acumuladas de mortalidad (líneas continuas) con sus respectivos intervalos de confianza (líneas discontinuas) para la mortalidad relacionada con el cáncer (líneas negras) y por otras causas de muerte (líneas rojas) en pacientes con cáncer de mama, en función del estatus de los receptores hormonales y de la edad.

Tomado de: *Competing risks analysis in mortality estimation for breast cancer patients from independent risk groups.*

Zhang et al. 2014.

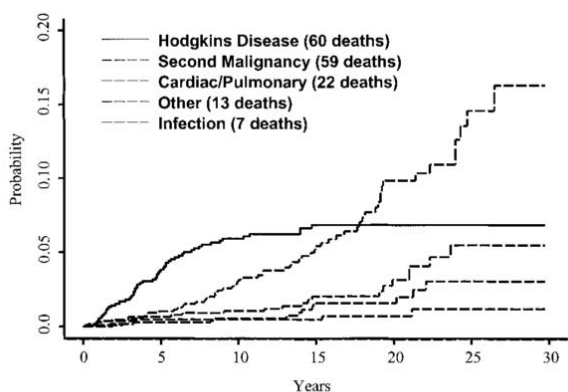


Incidenca acumulada de mortalidad por cáncer de mama (línea discontinua azul) y por otras causas (línea amarilla) por edad y estatus hormonal. A) Edad menor a 50 años y receptores negativos, B) Edad mayor a 50 años y receptores negativos, C) edad menor a a 50 años y receptores positivos, D) edad mayor a 50 años y receptores positivos

Tomado de: *Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma.*

Hanrahan et al. 2007.

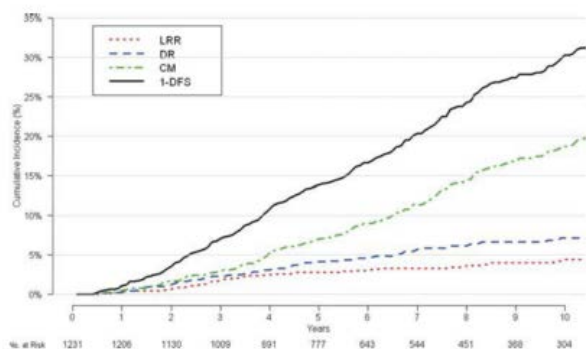
El estudio de la mortalidad por eventos competitivos tiene la ventaja adicional de permitir el estudio de múltiples eventos competitivos simultáneamente, de modo que no sólo distingue entre muertes por cáncer y por otras causas en general, sino que permite trazar curvas de incidencia para otros tipos de eventos concretos, por ejemplo la muerte por segundos tumores, por infecciones y por enfermedad cardiovascular. El estudio de Ng et al.⁸⁵ sobre pacientes con linfoma de Hodgkin en estadio inicial tratados antes de los 50 años ofrece información sobre la mortalidad por segundas neoplasias, la mortalidad relacionada con enfermedades cardíacas y/o pulmonares y la mortalidad por enfermedades infecciosas. En las curvas de supervivencia acumulada que aportan se puede comprobar como las muertes por el linfoma de Hodgkin se producen sobre todo en los primeros 10 años tras el diagnóstico. En cambio, las muertes por segundas neoplasias se producen de forma mas o menos constante a lo largo del seguimiento, y las cardíacas, pulmonares e infecciosas se producen a partir de los 15-20 años del diagnóstico.



Incidencias acumuladas de las distintas causas de mortalidad en pacientes con Linfoma de Hodgkin.

Tomado de: Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin’s disease treated at age 50 or younger. Ng et al. 2002.

El objetivo general del análisis de la supervivencia en presencia de eventos competitivos es determinar el riesgo de ocurrencia de un suceso, sea del tipo que sea, en presencia de eventos competitivos que modifican la probabilidad de ocurrencia del suceso de interés. Aunque en oncología los sucesos de interés suelen ser los distintos tipos de mortalidad, el modelo de riesgos competitivos también permite el estudio de cualquier otro riesgo, como el riesgo de recurrencia local o de metástasis a distancia. En un estudio sobre el cáncer de mama, Mell et al.⁶⁶ utilizan el modelo de riesgos competitivos para calcular el riesgo de recurrencia locorregional, recurrencia a distancia y mortalidad competitiva. Es obvio que la ocurrencia del evento muerte modifica la probabilidad de ocurrencia del evento recurrencia, y por tanto el enfoque adecuado para trazar las curvas de incidencia acumulada para estos eventos es el modelo de riesgos competitivos.



Incidencia acumulada de eventos individuales competitivos en el cáncer de mama en estadio inicial, que son aditivas al complemento de la supervivencia libre de enfermedad (1-DFS, línea negra); recurrencia locorregional (LRR, línea roja), recurrencia a distancia (DR, línea azul), mortalidad competitiva (CM, línea verde).

Tomado de: Predictors of Competing Mortality in Early Breast Cancer. Mell et al. 2010.

A pesar de que las curvas de incidencia acumulada son muy útiles en el ámbito de la investigación, no lo son tanto en la práctica clínica. A la hora de informar a un paciente con cáncer sobre los riesgos de varios eventos competitivos, será más útil disponer de las cifras de incidencia estimada a, por ejemplo, 5 y 10 años del diagnóstico. Todavía más útil será disponer de estas cifras en función de variables que influyen en la magnitud de estos riesgos, como por ejemplo la edad o la presencia de comorbilidades. El estudio de Mell et al.⁶⁶ sobre pacientes con cáncer de mama aporta las incidencias acumuladas a los 5 años para la mortalidad competitiva, la recurrencia locorregional y la recurrencia a distancia en función de la edad, la presencia de comorbilidades y la raza.

	Edad > 60 años			
	Sin comorbilidades		Con comorbilidades	
	Raza no negra	Raza negra	Raza no negra	Raza negra
Mortalidad competitiva	1.8 (0.2-3.4)	2.6 (0.0-6.1)	8.4 (2.0-14.9)	10.8 (3.7-17.9)
Recurrencia locorregional	3.4 (1.3-5.4)	1.1 (0.0-3.3)	1.4 (0.0-4.0)	7.9 (1.8-13.9)
Recurrencia a distancia	8.4 (3.6-9.2)	5.3 (0.7-9.9)	5.3 (0.3-11.0)	5.3 (0.2-10.3)
	Edad < 60 años			
	Sin comorbilidades		Con comorbilidades	
	Raza no negra	Raza negra	Raza no negra	Raza negra
Mortalidad competitiva	5.7 (2.5-8.9)	9.9 (2.9-16.9)	9.0 (4.3-13.7)	17.9 (11.4-24.4)
Recurrencia locorregional	1.0 (0.0-2.3)	2.8 (0.0-6.5)	1.4 (0.0-3.3)	5.1 (1.4-8.8)
Recurrencia a distancia	1.3 (0.0-2.7)	4.0 (0.0-8.5)	1.4 (0.0-3.3)	3.7 (0.5-6.9)

Incidencias acumuladas a los 5 años con sus intervalos de confianza para la mortalidad competitiva, la recurrencia locorregional y la recurrencia a distancia en pacientes con carcinoma de mama en estadios iniciales en función de la edad, el sexo y la presencia de comorbilidades.

Tomado y traducido de: *Predictors of Competing Mortality in Early Breast Cancer.* Mell et al. 2010.

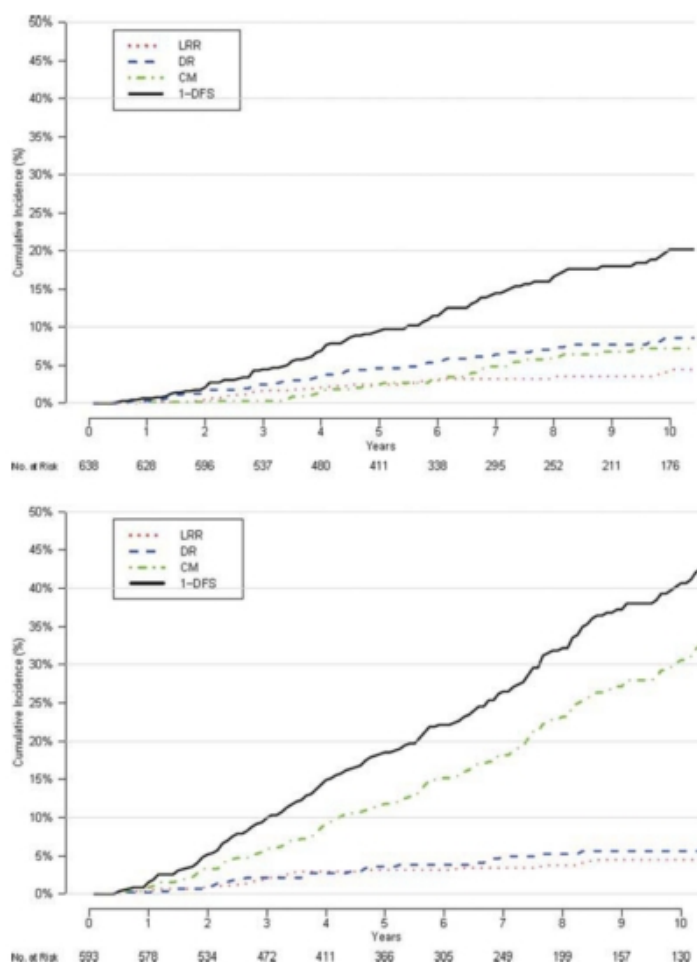
Otro aspecto importante del modelo de riesgos competitivos es la identificación de variables que influyen significativamente sobre el riesgo de ocurrencia de los distintos eventos competitivos. La identificación y cuantificación del efecto de estas variables sobre la incidencia de los eventos competitivos se realiza con la aplicación de un modelo de regresión multivariante de Fine-Gray. En el estudio de Mell et al.⁶⁶, por ejemplo, realizan un análisis multivariante que identifica la edad, la presencia de comorbilidades y la raza como factores significativamente asociados con la mortalidad competitiva en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial.

	Hazard Ratio (IC 95%)	p
<i>Edad (cada 10 años adicionales)</i>	1.83 (1.58-2.12)	<0.001
<i>Nivel socioeconómico bajo</i>	1.00 (0.68-1.46)	0.99
<i>Comorbilidades presentes</i>	1.93 (1.40-2.65)	<0.001
<i>Raza negra</i>	1.71 (1.17-2.51)	0.006
<i>Quimioterapia</i>	1.20 (0.80-1.80)	0.37

Análisis multivariante de los factores asociados con la mortalidad competitiva en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales.

Tomado y traducido de: *Predictors of Competing Mortality in Early Breast Cancer.* Mell et al. 2010.

A partir de la identificación de estas variables es posible crear un modelo artificial que permita obtener una puntuación del riesgo de mortalidad competitiva en función de estas mismas variables. Con este modelo se puede incluso calcular la puntuación media de la población, de manera que se obtiene un punto de corte para clasificar los pacientes en dos categorías con más o menos riesgo competitivo que la media de la población. Mell y su equipo utilizaron este procedimiento y establecieron un punto de corte de riesgo que les permitió obtener dos perfiles de riesgo de mortalidad competitiva claramente diferenciados.

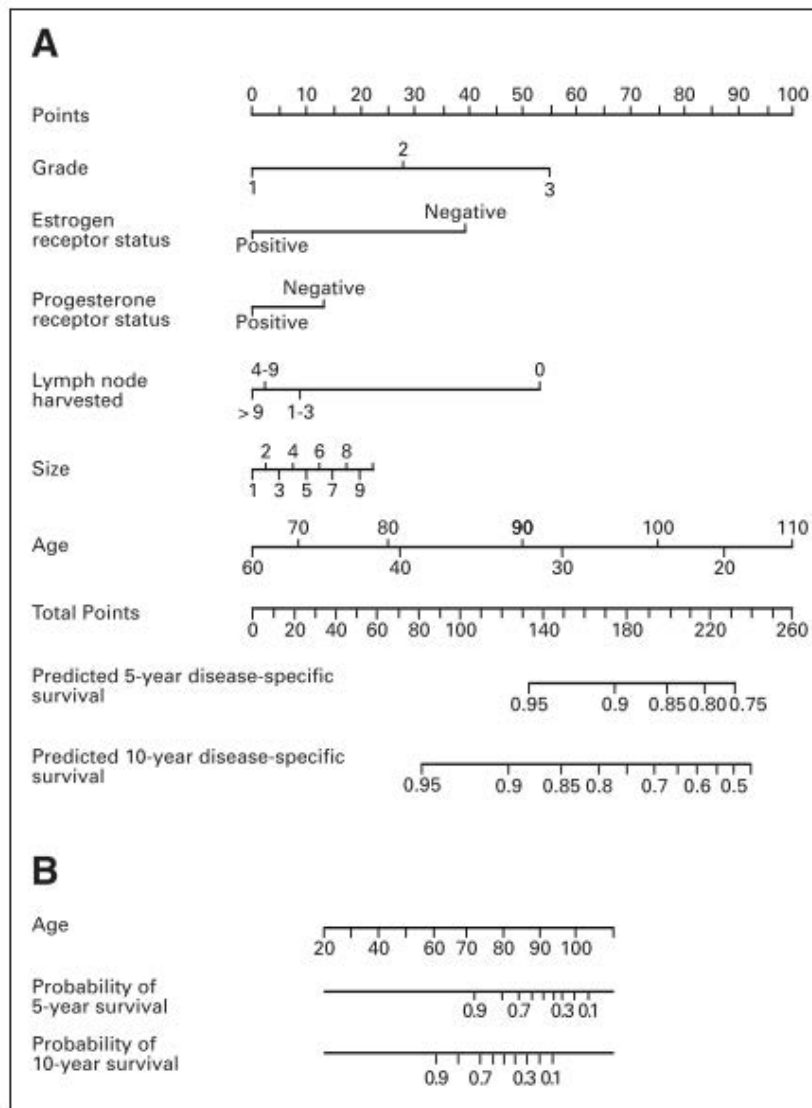


Curvas de incidencia acumulada para pacientes con puntuación de riesgo de mortalidad competitiva baja (arriba) y alta (abajo). Complemento de la supervivencia libre de enfermedad (1-DFS, línea negra); recurrencia locorregional (LRR, línea roja), recurrencia a distancia (DR, línea azul), mortalidad competitiva (CM, línea verde).

Tomado de: *Predictors of Competing Mortality in Early Breast Cancer.* Mell et al. 2010.

Los modelos predictivos obtenidos mediante regresión multivariante de Fine-Gray se pueden utilizar también para la construcción de nomogramas de riesgo de mortalidad en presencia de eventos competitivos. Un nomograma es una herramienta de utilidad clínica que crea una representación gráfica de un modelo predictivo que se usa para obtener la probabilidad o riesgo de un evento clínico⁸⁶. Los modelos de regresión que se usan con fines predictivos pueden ser los clásicos de Cox o, si se quiere tener en cuenta la presencia de riesgos competitivos, el modelo de Fine-Gray. Para que los nomogramas se puedan aplicar en la clínica, es imprescindible que se construyan a partir de los datos de registros poblacionales de cáncer. Hanrahan et al.⁸⁴ identificaron

mediante análisis multivariante las variables significativamente asociadas con la mortalidad competitiva y específica por cáncer en pacientes con neoplasia de mama T1a,bN0M0. A partir de los resultados de este análisis construyeron un nomograma que permite obtener la probabilidad de supervivencia específica para el cáncer de mama a los 5 y 10 años, y otro para la probabilidad de supervivencia por causas de muerte no relacionadas con el cáncer.



Nomogramas para la predicción de la probabilidad de (A) supervivencia específica de cáncer y (B) supervivencia por causas no relacionadas con el cáncer, en pacientes con cáncer de mama en estadio T1a,bN0M0, a los 5 y 10 años del diagnóstico.

Tomado de: *Predictors of Competing Mortality in Early Breast Cancer.* Mell et al. 2010.

1.3.2 Análisis de los riesgos competitivos en el cáncer de cabeza y cuello

Los cánceres escamosos de cabeza y cuello (CECC), o cánceres originados de la mucosa del tracto aerodigestivo superior (COMTADS), son cánceres que incluso en sus fases avanzadas pueden ser potencialmente curables gracias a los tratamientos multimodales de los que se dispone hoy en día. Su mortalidad específica ha disminuido en los últimos 30 años^{32-34,87}; motivo por el que una mayor proporción de pacientes está en riesgo de mortalidad por otras causas, o causas competitivas. Además, los CECC tienen la particularidad de que los factores etiológicos que contribuyen a su desarrollo, mayoritariamente el tabaco y el alcohol, son también factores de riesgo de comorbilidades, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la cardiopatía isquémica. Por otro lado, y como consecuencia del efecto del tabaco y el alcohol, los pacientes con CECC presentan una alta incidencia de segundas neoplasias, alrededor de un 3-5% de nuevos casos al año⁸⁸⁻⁹⁵, que son a la vez una causa de mortalidad competitiva. Las segundas neoplasias pueden originarse en otras localizaciones típicamente relacionadas con el tabaco y/o el alcohol, como el pulmón o la vejiga, o bien se pueden originar en otras sublocalizaciones del área de cabeza y cuello por el fenómeno conocido como cancerización de campo⁹⁶.

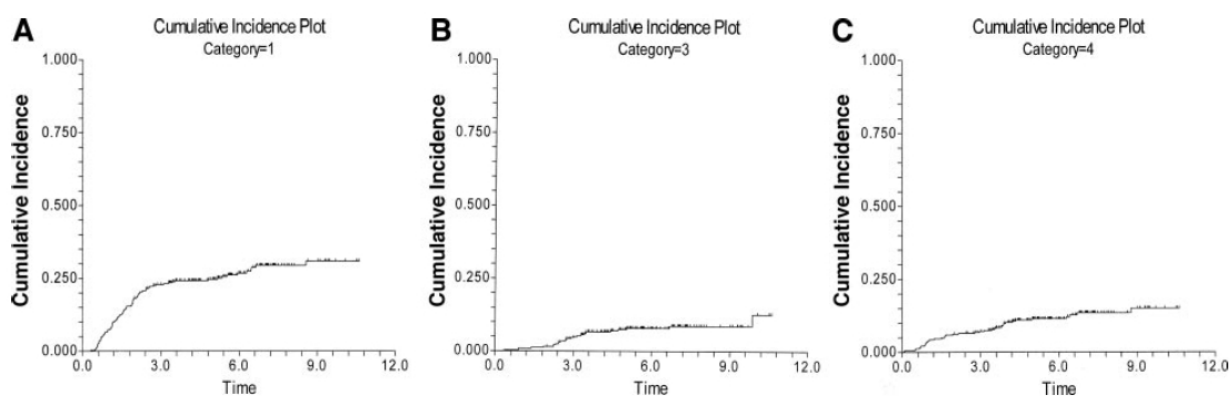
Así, los pacientes con CECC partirán de un riesgo de mortalidad por eventos competitivos secundario a sus comorbilidades más elevado que el observado en cánceres de otras localizaciones, independientemente de la edad del paciente. Dicho de otro modo, los pacientes con CECC, en comparación con lo que sucede en otros tipos de cáncer, estarán probablemente más enfermos a pesar de ser más jóvenes.

Por todo lo anteriormente expuesto, el análisis de los riesgos por eventos competitivos es especialmente importante en el CECC. Esto se refleja en la publicación de múltiples estudios sobre este tema en las últimas dos décadas^{56,97-109}.

El principal problema de la literatura existente sobre eventos competitivos en cabeza y cuello es la heterogeneidad a la hora de definir y analizar los riesgos competitivos. Esto dificulta mucho la comparación directa de los resultados de los diferentes estudios e imposibilita la agregación de los datos para generalizar sus observaciones. Algunos de ellos se basan en registros poblacionales⁵⁶, mientras que otros se nutren de los datos de registros hospitalarios⁹⁹ o de datos recogidos durante la realización de ensayos clínicos^{98,100}. Tampoco existe uniformidad en las localizaciones de CECC

incluidas, en el estadio de las neoplasias ni en el tiempo de seguimiento de los pacientes. Más aún, el mayor problema a la hora de realizar comparaciones es la falta de uniformidad a la hora de describir los eventos terminales o incluso de decidir qué eventos terminales son relevantes para el análisis. Algunos estudios aportan, por ejemplo, las incidencias acumuladas de mortalidad por distintas causas⁹⁷, y en otros aportan las incidencias acumuladas de la recurrencia local o regional⁹⁸. En alguna ocasión el análisis sólo incluye datos de supervivencia, sin aportar las cifras de incidencia acumulada que exige un buen análisis de los riesgos competitivos¹⁰⁰, por lo que ofrecen una visión incompleta de lo que sucede realmente en el contexto de riesgos competitivos. Otros artículos aportan un detallado análisis de las causas de muerte no relacionadas con el cáncer, mientras que otros se centran en analizar la aparición de segundas neoplasias. Cada publicación aporta entonces datos de ciertos aspectos o parcelas del campo de los riesgos competitivos, por lo que es necesario presentar los resultados de las más relevantes.

Uno de los primeros artículos publicados fue el de Argiris et al. en 2004⁹⁷, que incluía 324 pacientes diagnosticados de CECC con primario conocido, estadio IV, sin metástasis a distancia, reclutados en el contexto de 5 ensayos fase II y que recibieron tratamiento con quimiorradioterapia. Hay que tener en cuenta que al tratarse de un estudio en fase II sólo se incluyeron pacientes con buen estado general, con poca comorbilidad, y aun así el 21% de las muertes se produjo por causas relacionadas con las comorbilidades. La segunda causa de muerte no relacionada directamente con la neoplasia fue la debida a segundos tumores, que supuso un 9% de las muertes totales. Sólo el 7% de las neoplasias aparecieron en el área de cabeza y cuello, posiblemente debido al efecto del tratamiento con quimiorradioterapia sobre el área afectada por la cancerización de campo. Teniendo en cuenta que un 15% de las muertes se produjo por complicaciones relacionadas con el tratamiento de la neoplasia, se deduce que más de la mitad de las muertes se produjo por causas no directamente relacionadas con la neoplasia, siendo la proporción de muertes directamente atribuibles al tumor índice de un 45%. Se trata de un estudio bastante completo puesto que aportó las incidencias acumuladas de los eventos competitivos principales, que fueron del 25% a los 5 años para la muerte por el tumor índice, del 11% a los 5 años para las muertes atribuibles a comorbilidades, y del 7% a los 5 años para los segundos primarios. También trazaron las curvas de incidencia acumulada para las distintas causas de mortalidad.



Curvas de incidencia acumulada para (A) la mortalidad relacionada con el tumor índice, (B) relacionada con segundos cánceres primarios y (C) no relacionada con el cáncer. Tiempo en años.

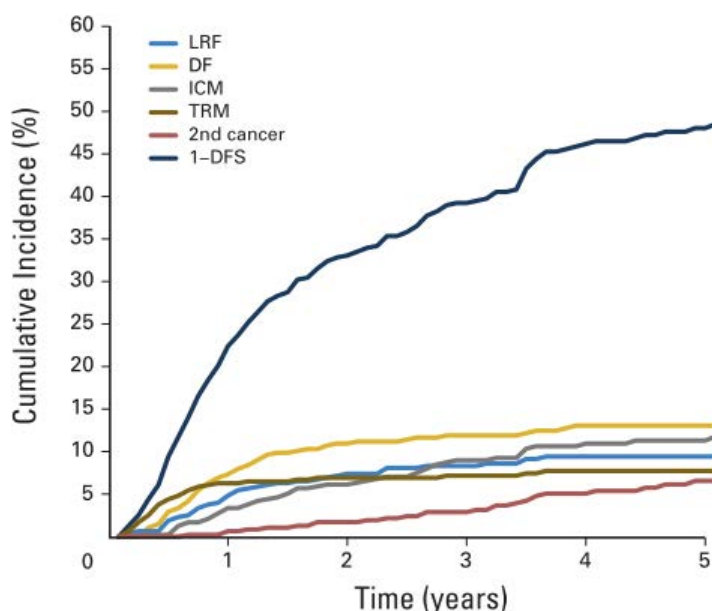
Tomado de: *Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy.* Argiris et al. 2004.

Otro aspecto interesante de este estudio es que aportó datos del tiempo mediano de ocurrencia de las distintas causas de muerte, siendo las más precoces las secundarias al tratamiento (0.3 años), seguidas de las atribuibles al tumor índice (1.5 años), a las comorbilidades (1.9 años) y por último a la aparición de segundos primarios (3.5 años). También aportaron un desglose de las causas más habituales de muerte secundaria a comorbilidad, que fueron las cardíacas, la neumonía y las relacionadas con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Adicionalmente constataron que de los 27 segundos cánceres primarios observados, 14 se produjeron en el pulmón, 3 en el esófago y 2 en el área de cabeza y cuello.

Años después, Gomez-Millán et al.¹⁰⁰ publicaron un estudio que, de manera similar a la cohorte estudiada por Agriris et al.⁹⁷, incluía 43 pacientes con CECC en estadio IV tratados con quimiorradioterapia en contexto de un ensayo multi-institucional fase II. En él describieron la importancia relativa de cada causa de mortalidad al final del seguimiento, encontrando un 60% de las muertes atribuibles al CECC, un 12% a los SCP, un 6% a toxicidades del tratamiento y un 22% a otras causas, cifras que consideraron similares a las del estudio de Argiris et al. El análisis de los riesgos competitivos efectuado por estos autores fue muy preliminar, dado que no incluyó las funciones de incidencia acumulada de la mortalidad específica por el tumor primario o por los eventos competitivos. Simplemente se limitaron a ofrecer estimaciones de la supervivencia global (SG) y específica de cáncer con el método de Kaplan-Meyer.

En otro estudio, publicado por Mell et al.⁹⁸ en 2010, se utilizaron los datos de una cohorte de un ensayo clínico con 479 pacientes con CECC en estadios III-IV para analizar distintos tipos de

evento competitivo además de la mortalidad. Encontraron las siguientes incidencias acumuladas, a los 5 años, para los distintos eventos: 9,4 % para la recurrencia locorregional, 13,1% para la recurrencia a distancia, 6,6% para la aparición de segundos cánceres primarios (SCP), 11,8% para la mortalidad secundaria a comorbilidades y 7,8% para la mortalidad atribuible al tratamiento. La suma de las incidencias acumuladas de estos eventos, tal y como establece el análisis de riesgos competitivos, es igual al complemento de la supervivencia libre de enfermedad.



Curvas de incidencia acumulada de distintos eventos individuales, aditivos al complemento de la supervivencia libre de enfermedad (1-DFS, línea negra); recurrencia locorregional (LRF, línea azul), recurrencia a distancia (DF, línea amarilla), mortalidad intercurrente (ICM, línea gris), mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM, línea marrón), segundo cáncer primario (2nd cancer, línea roja).

Tomado de: *Predictors of competing mortality in advanced head and neck cancer.* Mell et al. 2010.

A partir de las variables recolectadas en el ensayo clínico, los autores de este artículo realizaron un análisis multivariante de Fine-Gray para determinar aquellas que presentaban una asociación significativa tanto con la mortalidad competitiva como con la mortalidad por cáncer. Encontraron que la edad avanzada, el sexo femenino, un índice de comorbilidad de Charlson (ICC) alto, un índice de masa corporal (IMC) bajo y una distancia al centro de referencia superior a 15 millas eran las variables significativamente asociadas a la mortalidad competitiva. De estas variables, tan sólo el índice de masa corporal disminuido se relacionó significativamente con la mortalidad específica por cáncer. Adicionalmente observaron que los pacientes con menos de 3 factores de riesgo de

mortalidad competitiva tenían mayor riesgo de experimentar un evento relacionado con el tumor índice que de morir por otras causas, mientras que sucedía lo contrario en pacientes con 3 o más factores de riesgo. A partir de estas observaciones, usaron el modelo de regresión de Fine-Gray para calcular el riesgo de muerte competitiva de los sujetos y dividir la muestra en dos categorías: una con bajo y otra con alto riesgo de mortalidad por eventos competitivos. El grupo de bajo riesgo presentó una incidencia de mortalidad por eventos competitivos y por cáncer a los 5 años del 10,7 % y del 24,8% respectivamente. El grupo de alto riesgo presentó una incidencia de mortalidad por eventos competitivos y por cáncer a los 5 años del 28,3 % y del 33,6% respectivamente. El riesgo relativo de mortalidad por eventos competitivos de la población de alto riesgo versus la población de bajo riesgo fue de 2,34.

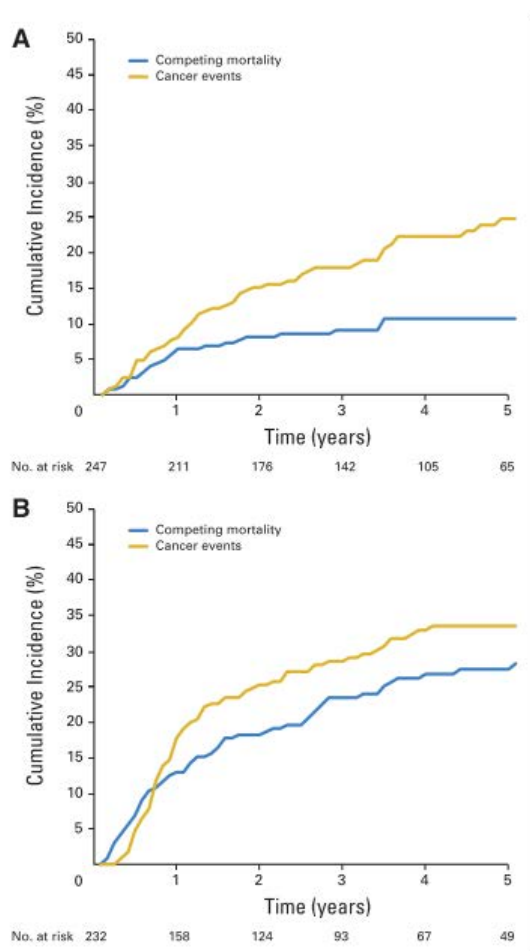


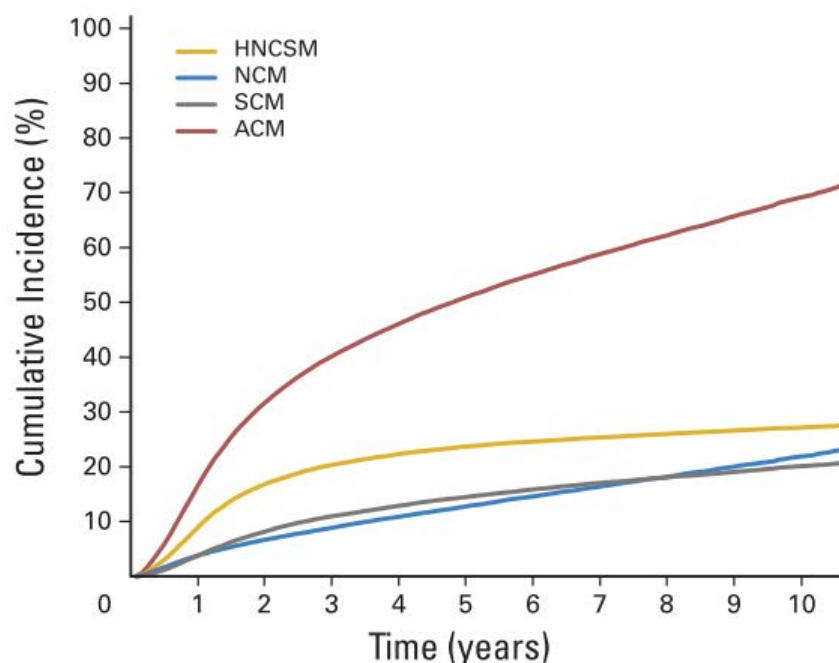
Fig 2. Cumulative incidence curves for (A) low versus (B) high competing mortality risk score.

Curvas de incidencia acumulada de mortalidad competitiva (línea azul) y eventos relacionados con el cáncer (línea amarilla) para pacientes con baja (A) vs. alta (B) puntuación de riesgo para mortalidad competitiva.

Tomado de: *Predictors of competing mortality in advanced head and neck cancer.* Mell et al. 2010.

La alta incidencia de recurrencia y de segundos primarios hallada en el grupo de alto riesgo de mortalidad por eventos competitivos sugirió que algunos de los factores de riesgo son compartidos entre la mortalidad competitiva y la mortalidad por cáncer. Gracias a las observaciones descritas, los autores sugirieron que adaptar la intensidad del tratamiento, aumentar el soporte de curas y nutricional así como estratificar a los pacientes según su riesgo de mortalidad competitiva serían estrategias útiles para el consejo y manejo de los pacientes con CECC.

Rose et al.⁵⁶ publicaron en 2011 el primer estudio sobre la mortalidad competitiva en pacientes con CECC basado en datos de la SEER. La principal ventaja es que se trata de datos a nivel poblacional, con una gran cantidad de pacientes (34.568 sujetos entre el año 1994 y 2003), y que incluye cánceres en las distintas localizaciones de cabeza y cuello así como cánceres en distintos estadios, excluyendo las metástasis a distancia. A partir de estos datos calcularon la incidencia acumulada a los 5 años para distintos eventos, que fue del 23,8% para la mortalidad específica del tumor primario, del 14,6 % para la mortalidad relacionada con SCP y del 13% para la mortalidad no relacionada con el cáncer.



Curvas de incidencia acumulada para causas competitivas de muerte en pacientes con CECC; mortalidad global (ACM, línea roja), mortalidad relacionada con el tumor índice de cabeza y cuello (HNCSM, línea amarilla), mortalidad no relacionada con el cáncer (NCM, línea azul), mortalidad relacionada con segundo cáncer primario (SCM, línea gris).

Tomado de: *Population-based study of competing mortality in head and neck cancer.* Rose et al. 2011.

En este estudio, igual que en el de Mell et al.⁹⁸, se utilizaron las distintas variables para efectuar un análisis multivariante y establecer un modelo de regresión que se usó para obtener una puntuación del riesgo de mortalidad competitiva. Los autores utilizaron la puntuación media obtenida con el modelo de regresión como criterio para dividir la cohorte en 3 grupos con bajo, intermedio y alto riesgo de mortalidad competitiva. Con esta estratificación la incidencia acumulada a los 5 años de mortalidad competitiva para los grupos de bajo, medio y alto riesgo fue de un 20%, 27,7% y 33,7% respectivamente. La incidencia acumulada de mortalidad por el cáncer índice para estos mismos grupos de mortalidad fue de un 23,9%, 26,6% y 21,5% respectivamente.

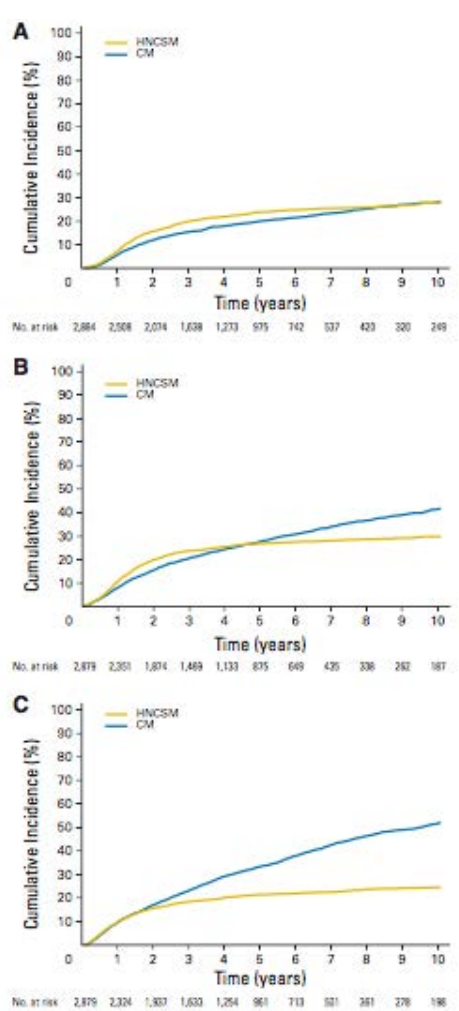


Fig 2. Cumulative incidences of cause-specific mortality versus competing mortality (CMI) by competing mortality risk strata. (A) Low-risk subgroup; (B) intermediate-risk subgroup; (C) high-risk subgroup. HNCSCM, head and neck cancer-specific mortality.

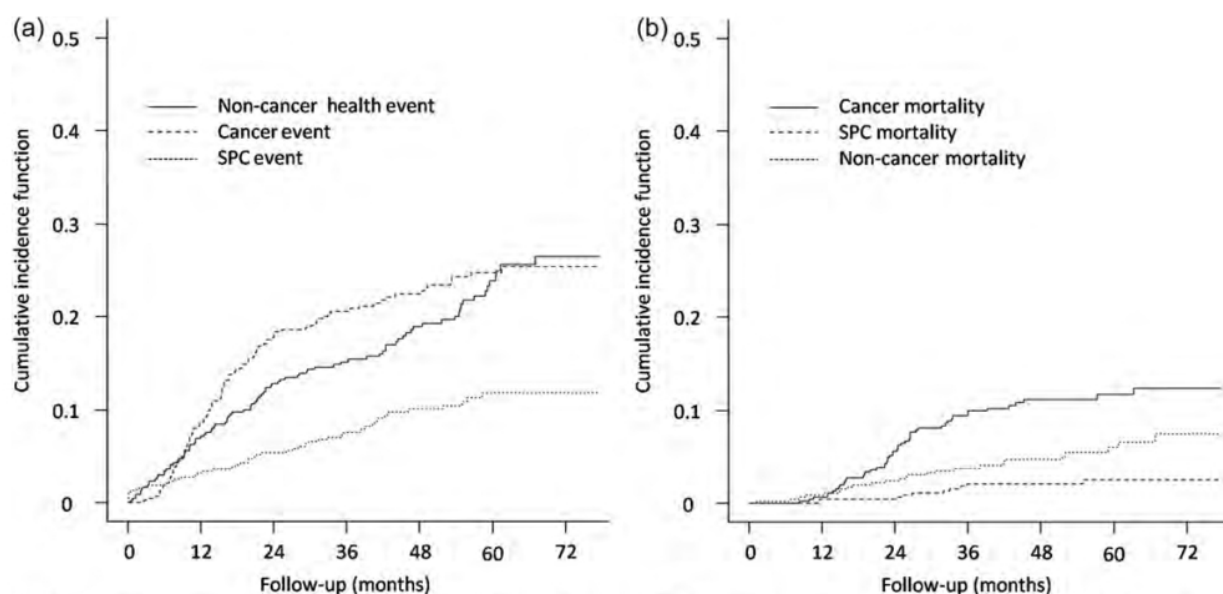
Curvas de incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el tumor índice (línea amarilla) y mortalidad competitiva (línea azul) en los tres grupos de (A) bajo, (B) intermedio, y (C) alta puntuación de riesgo de mortalidad competitiva.

Tomado de: *Population-based study of competing mortality in head and neck cancer.* Rose et al. 2011.

Así, los pacientes del grupo con alto riesgo de mortalidad por eventos competitivos presentaron más riesgo de muerte por los eventos competitivos que por el tumor índice, lo que suscitó nuevos planteamientos en la elección del tratamiento del cáncer. Sin embargo, los autores advirtieron que las puntuaciones obtenidas en un modelo de riesgo o en un nomograma sólo sirven para proporcionar una información más completa a los pacientes, con la intención de guiarles en la toma de decisiones, y no para negar la aplicación de un tratamiento radical. En consecuencia, y excepto en el contexto de un ensayo clínico, no estaría recomendado desintensificar tratamientos basándose solamente las predicciones de un modelo de riesgo competitivo.

Zakeri et al.¹⁰¹ publicaron en 2013 un estudio que se basaba en análisis de la influencia de la raza en la incidencia de la mortalidad por eventos competitivos, una variable que aunque se incluyó en el análisis multivariante efectuado por Rose et al.⁵⁶, no había sido estudiada de manera específica en el contexto de los riesgos competitivos en CECC. Analizaron una serie de 538 pacientes con CECC estadio III-IV tratados con quimiorradioterapia de 6 centros del noreste de Estados Unidos. Efectuaron un análisis multivariante con el modelo de Fine-Gray y encontraron que, después de ajustar por edad, sexo, IMC, abuso de tabaco y/o alcohol, puntuación *performance status*, comorbilidades, estatus T, y distancia al centro de referencia, la raza estaba significativamente asociada con la incidencia de mortalidad secundaria a comorbilidades. Concluyeron que una mejoría en el manejo de las comorbilidades incrementaría el beneficio del tratamiento intensivo en pacientes con alto riesgo de mortalidad por comorbilidades, entre ellos los pacientes de raza negra. En 2012 Ryu et al.⁹⁹ publicaron un análisis con un enfoque un poco distinto a los estudios previos. En él se analizaron los datos de 465 pacientes con CECC en distintos estadios, excluyendo metastásicos, de un centro terciario de referencia de Asan, en Corea del Sur. La particularidad de este estudio es que definió muy claramente los diferentes tipos de evento competitivo, incluyendo tanto eventos de mortalidad como de morbilidad. En este estudio se calcularon las incidencias acumuladas a los 4 años de muerte por el tumor índice, por SCP y por otras causas, que fueron de 11,2%, 2,2% y 4,7% respectivamente. Adicionalmente aportaron datos de la incidencia acumulada de recurrencia locorregional, metástasis a distancia, y aparición de segundos tumores, que fueron del 19,5%, 6,5% y 10% respectivamente. Describieron también que un 17,8% de pacientes de su serie tenía comorbilidades, y un 19,3% de ellos contó con más de una enfermedad. Además, observaron que un 48% de las muertes no relacionadas con el cáncer tenían comorbilidades previas, lo que significa que un 52% de los pacientes muertos por causas no atribuibles al cáncer no tenían enfermedades diagnosticadas anteriormente a su neoplasia. Los autores también aportaron

datos sobre la distribución de las morbilidades más frecuentes, siendo las más frecuentes las respiratorias (37,4%), seguido de las relacionadas con el tratamiento (18%), las gastrointestinales (10%), las cerebrovasculares (8%) y las cardíacas (8%). En cuanto al análisis de los segundos cánceres primarios (SCP) encontraron como más frecuente el cáncer de pulmón (26%) seguido del de estómago (16%), el de colon (14%) y los de otras áreas de cabeza y cuello (8%). Los autores trazaron las funciones de incidencia acumulada de diferentes eventos, incluyendo eventos de mortalidad pero también eventos de morbilidad, entendiendo estos últimos como los que provocan un ingreso hospitalario. En los trazados se pudo apreciar como las incidencias acumuladas de los eventos no relacionados con el cáncer (ENRC) y de la mortalidad no relacionada con el cáncer (MNRC) eran superiores a las respectivas relacionadas con el cáncer, y a su vez estas eran superiores a las relacionadas con SCP.



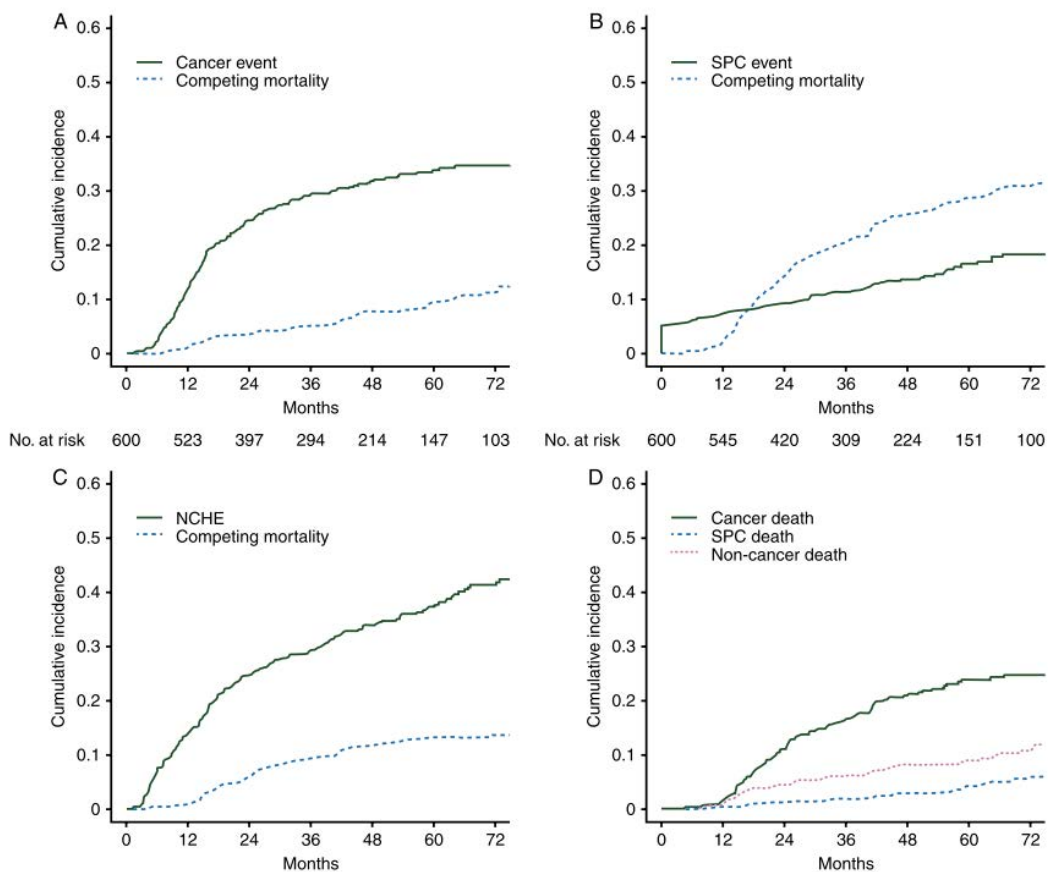
Funciones de incidencia acumulada de (A) mortalidad relacionada con el cáncer (guiones), no relacionada con el cáncer (continua) y relacionada con segundos tumores (puntos) y (B) eventos relacionados con el cáncer (continua), no relacionados con el cáncer (puntos) y relacionados con segundos tumores (guiones).

Tomado de: Risk factors for non-cancer health events in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Ryu et al. 2012.

A diferencia de estudios previos, Ryu et al.⁹⁹ incluyeron en el análisis multivariante eventos no sólo de mortalidad sino también de morbilidad. Así, observaron que la incidencia de ENRC estaba significativamente asociada con un ICC mayor o igual a 1 y con cánceres en estadios III-IV. Postularon que el incremento de ENRC en los pacientes con CECC en estadio III-IV podía deberse

a una mayor tasa de complicaciones derivada del tratamiento con quimiorradioterapia en estos pacientes. En este estudio, la influencia del sexo, la edad o el IMC en la incidencia de ENRC no fue significativa, aunque sugirieron que podía ser por efecto de la poca potencia estadística, dado el bajo número de pacientes de la serie.

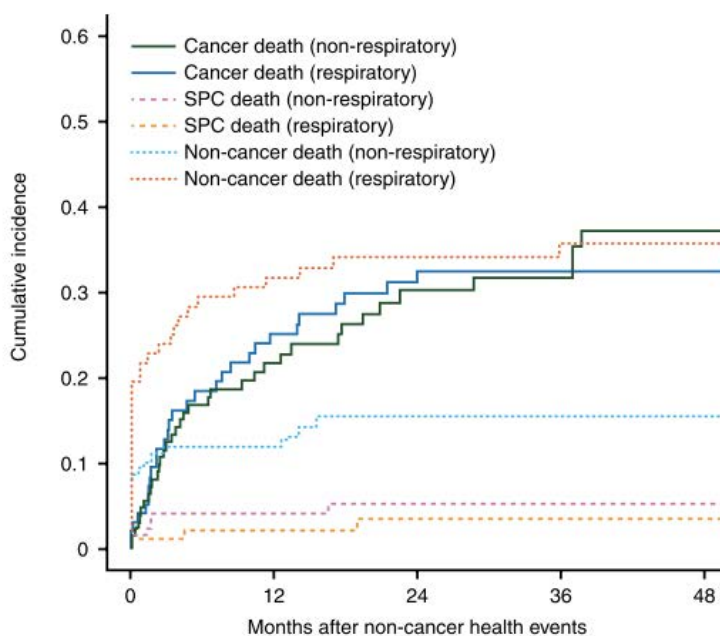
Otro estudio que trata la ocurrencia de eventos de morbilidad es el publicado por Kwon et al.¹¹⁰ en 2014. En él se analizaron los datos de 600 pacientes con CECC en estadios III-IV, excluyendo metastásicos, de un hospital terciario de referencia. Aportaron curvas de incidencia para diferentes tipos de evento, como los ENRC, los eventos relacionados SCP, y los eventos relacionados con el cáncer (ERC), además de las mortalidades competitivas correspondientes. Definieron la ocurrencia de ENRC como un ingreso hospitalario por cualquier causa no relacionada con el tumor índice o con un SCP, y los ERC como la ocurrencia de un recurrencia loco-regional o a distancia.



Curvas de incidencia acumulada de eventos y de mortalidad (líneas verdes); (A) eventos relacionados con el cáncer, (B) eventos relacionados con segundos primarios, (C) eventos no relacionados con el cáncer, (D) mortalidad relacionada con el cáncer. Las líneas discontinuas corresponden a la incidencia acumulada de mortalidad por causas competitivas.

Tomado de: *Noncancer health events as a leading cause of competing mortality in advanced head and neck cancer.*
Kwon et al. 2014.

Encontraron que la ocurrencia de uno o más ENRC se asociaba significativamente con la mortalidad no relacionada con el cáncer (MNRC). Adicionalmente los autores realizaron un análisis multivariante para identificar los factores de riesgo relacionados tanto con la ocurrencia de ENRC como de MNRC. Encontraron que la presencia de una o más comorbilidades se relacionó significativamente tanto con los ENRC como con la MNRC. También observaron que la recurrencia del cáncer índice se asociaba significativamente con los ENRC y la MNRC, posiblemente por un empeoramiento en las condiciones de base de los pacientes con recurrencia. La incidencia de SCP también se relacionó significativamente con los ENRC y la MNRC, que los autores atribuyeron a la etiología común asociada con el abuso de tabaco y alcohol. Otra particularidad de este estudio es que observaron que el antecedente de un ENRC de causa respiratoria incrementaba significativamente el riesgo de MNRC cuando se comparaba con otros ENRC (HR 2.67), por lo que concluyeron que un evento respiratorio era la principal causa de MNRC.



Curvas de incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el cáncer (continua verde [no respiratoria], continua azul [respiratoria]), relacionada con segundos primarios (discontinua rosa [no respiratoria], discontinua naranja [respiratoria]), y no relacionada con el cáncer (discontinua azul [no respiratoria], discontinua roja [respiratoria]).

Tomado de: *Noncancer health events as a leading cause of competing mortality in advanced head and neck cancer.*

Kwon et al. 2014.

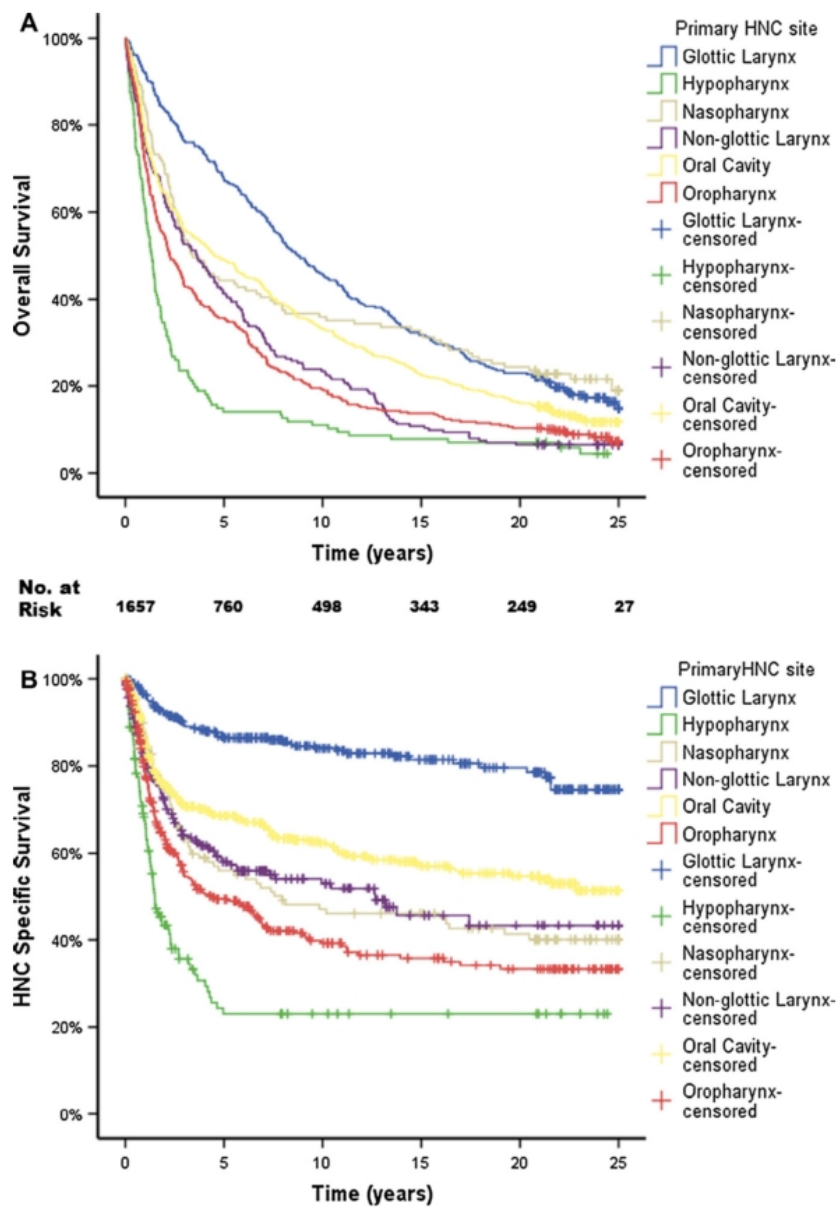
También el estudio de Kang et al.¹⁰⁶ publicado en 2016 presentó un análisis de la influencia de los ENRC sobre la mortalidad por distintas causas, pero desde un enfoque novedoso que diferenciaba entre la ocurrencia de ENRC tempranos y tardíos. Definieron ENRC temprana como la ocurrencia de un ingreso antes de los 12 meses posteriores a la finalización del tratamiento no relacionada directamente con el cáncer índice ni con la aparición de un SCP. La serie incluía 190 pacientes con CECC de faringe y laringe, de los cuales el 50% eran estadios I y II. Observaron un 5,8% de muertes por el tumor índice y un 6,3% por otras causas durante todo el período de estudio. Las incidencias acumuladas a los 3 años de los eventos relacionados con el cáncer, de los ENRC, de la mortalidad global y de la mortalidad competitiva fueron del 27,3%, 15,7%, 9,4% y 4,5% respectivamente. Un 17,4% de pacientes desarrollaron un ENRC durante todo el seguimiento, de estos un 66% fueron ENRC tempranos, siendo la causa más frecuente la respiratoria (22,8% del total de ENRC tempranos), seguido de la cerebrovascular (13,7%) y la gastrointestinal (13,7%). Observaron que los pacientes que presentaban ENRC tempranos presentaban un riesgo muy alto de mortalidad por eventos competitivos (HR 22,6) y de mortalidad por todas las causas (HR 4,44). Adicionalmente realizaron un análisis multivariante en el que identificaron la hipoalbuminemia, el tratamiento con quimioterapia y la recurrencia del tumor primario como factores de riesgo relacionados significativamente con la ocurrencia de un ENRC temprano. En otro análisis multivariante hallaron además que la ocurrencia de un ENRC temprano se relacionaba significativamente con la mortalidad competitiva y con la mortalidad por todas las causas.

		Mortalidad competitiva				Mortalidad por cualquier causa			
		Univariante		Multivariante		Univariante		Multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Estado civil	Casado	1		1		1			
	Soltero/ Divorciado	4.53 (0.91-22.4)	0.064	5.38 (0.27-29.7)	0.054	1.68 (0.39-7.27)	0.489		
Estadío	I-II	1		1		1		1	
	III-IV	1.83 (0.44-7.66)	0.409	2.47 (0.94-6.51)		2.47 (0.94-6.51)	0.067	1.58 (0.57-4.39)	0.378
Karnofsky	>80	1		1		1			
	<80	7.53 (1.52-37.3)	0.013	2.09 (0.17-26.0)	0.567	2.69 (0.62-11.6)	0.186		
Recurrencia tumoral	No	1		1		1		1	
	Si	9.01 (1.82-44.7)	0.007	4.30 (0.80-23.2)	0.090	26.9 (6.21-116)	<0.001	22.3 (5.10-97.6)	<0.001
Cirugía curativa	No	1		1		1		1	
	Si	7.04 (1.68-29.5)	0.008	1.52 (0.17-13.9)	0.711	7.51 (2.95-19.1)	<0.001	0.93 (0.32-2.66)	0.888
ENRC	No	1		1		1		1	
	Si	26.8 (5.40-133)	<0.001	22.6 (4.21-121)	<0.001	7.12 (2.86-17.7)	<0.001	4.44 (1.76-11.2)	0.002

Análisis multivariante y univariante de los factores de riesgos para la mortalidad competitiva y la mortalidad por todas las causas después del tratamiento en pacientes con CECC.

Tomado y traducido de: *Noncancer-Related Health Events and Mortality in Head and Neck Cancer Patients After Definitive Radiotherapy*. Kang et al. 2016.

En 2014 Tiwana et al.¹⁰², a diferencia de estudios previos basados en datos de la SEER, utilizaron datos del registro de un registro oncológico canadiense. Seleccionaron una larga serie de pacientes con CECC, con una representación de múltiples localizaciones (30% cavidad oral, 21% orofaringe, 20% glotis, 14% laringe no glotis, 8% nasofaringe y 7% hipofaringe) y estadios (37% I-II, 45% III-Iva, 7% IVb). El punto débil de este estudio fue que analizaron la supervivencia global y la supervivencia específica para el CECC con el método de Kaplan-Meyer, por lo que sus resultados fueron sólo una aproximación a lo que sucede en el contexto de riesgos competitivos.

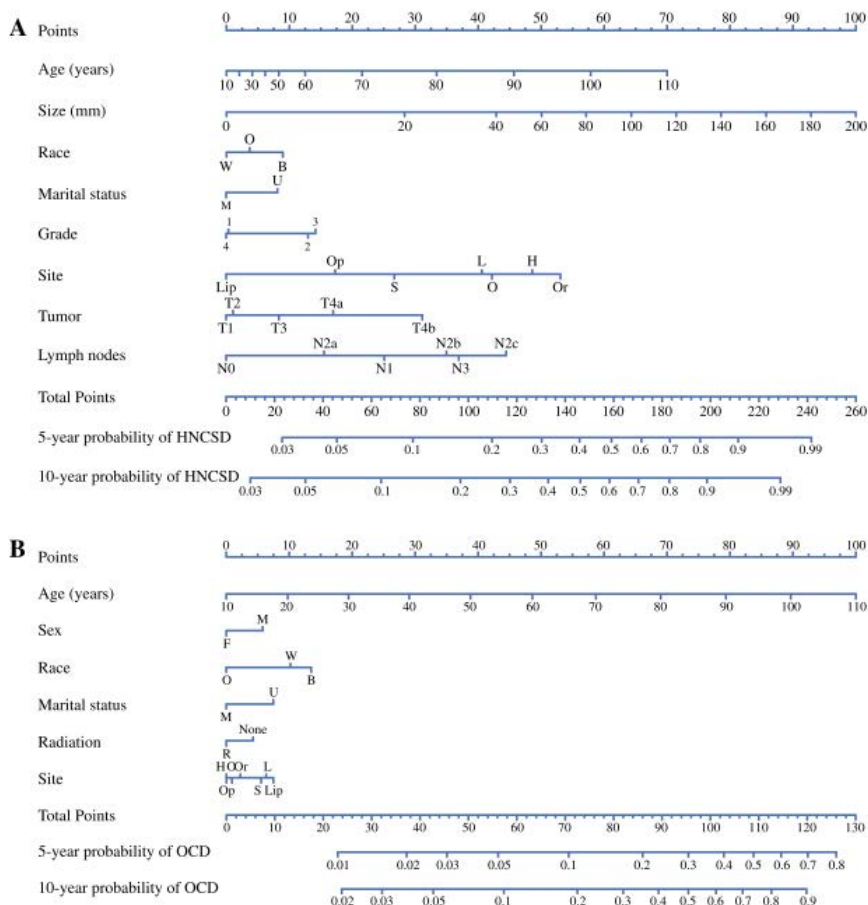


Supervivencia acumulada calculada con el método de Kaplan-Meier para (A) la supervivencia global (B) la supervivencia específica los pacientes con CECC en función de la localización del tumor primario.

Tomado de: 25 Year survival outcomes for squamous cell carcinomas of the head and neck: Population-based outcomes from a Canadian province. Tiwana et al. 2012.

Además, el modelo de regresión que aplicaron para identificar las variables significativamente asociadas a la supervivencia global y específica por CECC fue el de riesgos proporcionales de Cox, por lo que sus resultados fueron menos precisos que los de otros estudios. No obstante este estudio contó con la ventaja de tratar datos de un registro poblacional con un gran número de pacientes.

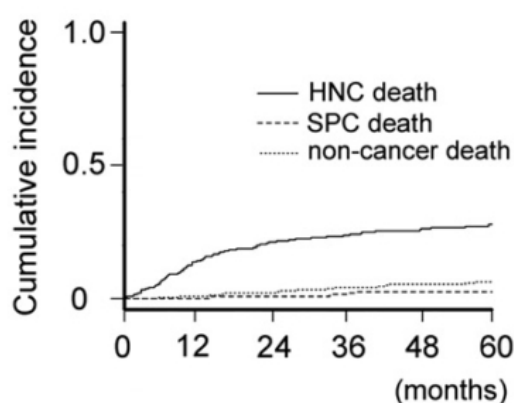
Shen et al.¹⁰³, igual que hizo previamente el equipo de Rose et al.⁵⁶, revisaron en 2015 datos de la SEER, pero esta vez en el período comprendido entre 2000-2010, seleccionando pacientes con CECC no metastásicos con el objetivo de realizar un análisis de los riesgos competitivos. A diferencia de otros estudios, efectuaron el análisis de la mortalidad relacionada con SCP (MRSCP) y de la mortalidad no relacionada con el cáncer (MNRC) como un solo grupo, tratándose por ello de un análisis de la mortalidad por el cáncer índice y por causas competitivas en general. Observaron una incidencia acumulada de muerte específica por cáncer a los 5 años del 26,7% y de muerte competitiva del 12,7%. Analizaron además las causas específicas de mortalidad competitiva, siendo las más frecuentes las de causa cardíaca (28,3%), el cáncer de pulmón (10,4%), la EPOC (8,5%) y las enfermedades cerebrovasculares (5,7%). En el estudio multivariante encontraron que las variables significativamente asociadas con la mortalidad competitiva fueron la edad, el sexo, la raza, el estado civil, el antecedente de radioterapia y la localización. Para la mortalidad relacionada con el cáncer (MRC) encontraron asociación con esas mismas variables y, además, con el status T, el estatus N y el grado histológico. Los autores de este estudio publicaron por primera vez un nomograma para predecir las probabilidades de muerte específica por cáncer y de muerte competitiva a 5 y 10 años en pacientes con CECC.



Nomogramas para la predicción de la probabilidad de (A) muerte relacionada con el CECC y de (B) muerte por otras causas, a los 5 y 10 años, en pacientes con CECC.

Tomado de: *Cancer-Specific Mortality and Competing Mortality in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Competing Risk Analysis.* Shen et al. 2015.

Takenaka et al.¹⁰⁴ realizaron en 2016 un análisis de los riesgos competitivos en 334 pacientes con CECC en diversas localizaciones y estadios de un Hospital de referencia en Osaka, Japón. Observaron una incidencia acumulada a los 5 años de MRC, MRSCP y MNRC del 28%, 2,5% y 6,5% respectivamente. Estas cifras fueron similares a las de estudios previos, exceptuando las MRSCP, que fueron menos incidentes que las encontradas en estudios basados en población americana^{56,103}, pero muy similares a las halladas en la población de Corea del Sur⁹⁹. En el análisis multivariante encontraron que la edad era un factor de riesgo independiente para la MNRC, mientras que el estadio, el sexo y la localización en laringe lo fueron para la MRC. Las funciones de incidencia acumulada para la distintas causas de muerte competitiva que aportan estos autores son el típico ejemplo de curva asintótica para la muerte relacionada con el tumor índice (MRTI) y de trazado lineal lentamente ascendente para la mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios (MRSCP) y para la mortalidad no relacionada con el cáncer (MNRC).

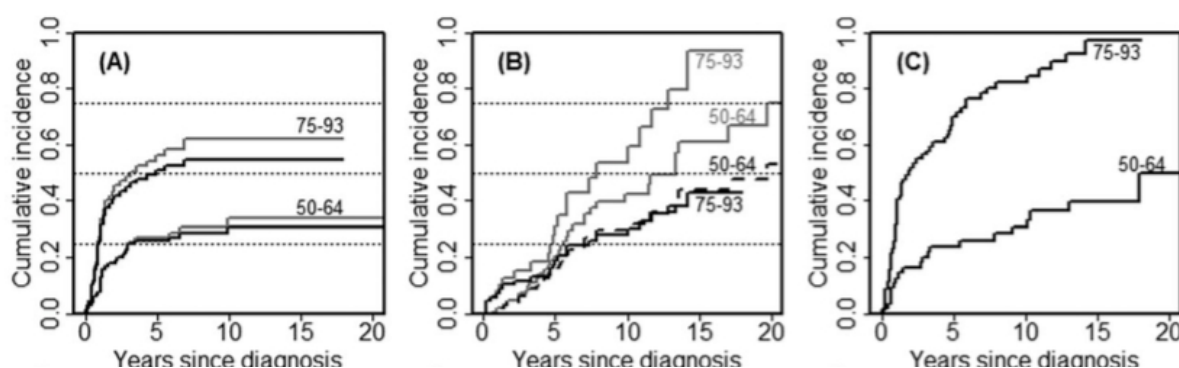


Curvas de incidencias acumulada de mortalidad relacionada con el tumor índice de cabeza y cuello (continua), segundos cánceres primarios (guiones), y por otras causas (puntos).

Tomado de: *Risk factors associated with competing mortality among patients with head and neck cancer in Japan.*

Takenaka et al. 2016.

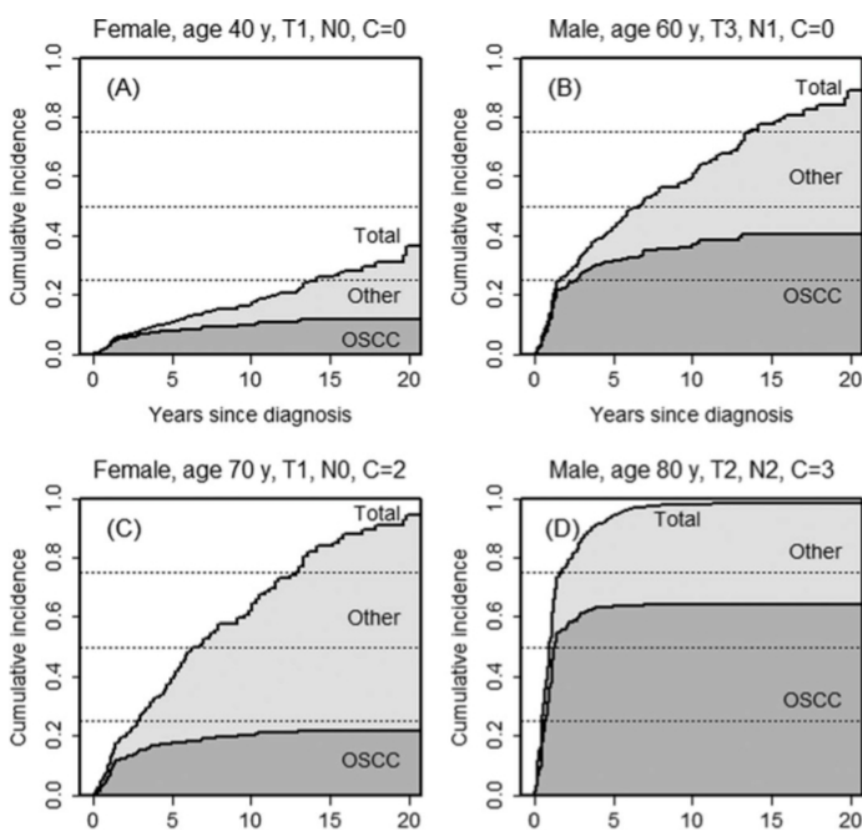
Otro estudio realizado con datos distintos a los de la SEER es el publicado en 2016 por Läärä et al.¹⁰⁵, que analizó 306 pacientes con CECC de cavidad oral no metastásicos, estadios I a IV, provenientes de la base de datos del Registro Finlandés del Cáncer. Los investigadores, aunque no aportaron las cifras concretas de incidencia acumulada, presentaron las funciones de incidencia acumulada de mortalidad por el tumor índice, mortalidad por otras causas y la mortalidad total en función de la edad, en este caso categorizada en dos grupos. Según sus resultados la edad se relacionó con la incidencia de mortalidad por el cáncer de cavidad oral pero no con la mortalidad por otras causas.



Funciones de incidencia acumulada de la mortalidad (A) relacionada con carcinoma escamoso de cavidad oral, (B) relacionada con otras causas, y (C) de la mortalidad global, en función de los grupos de edad indicados en las curvas correspondientes. Se comparan las curvas de incidencia obtenidas con el método de Kaplan-Meier (líneas grises) y con el método de riesgos competitivos de Aalen-Johansen (líneas negras).

Tomado de: *Competing risks analysis of cause-specific mortality in patients with oral squamous cell carcinoma.* Läärä et al. 2016.

También realizaron una regresión de Fine-Gray y confirmaron que la edad mayor de 75 años y los estadios localmente avanzados (T3-T4) se relacionaban con la mortalidad específica por cáncer de cavidad oral. Por el contrario ninguna de estas variables se relacionó significativamente con la mortalidad por otras causas, aunque sí lo hizo un CCI mayor o igual a 2. Finalmente usaron el modelo de regresión para predecir el riesgo de muerte por cáncer y competitiva en 4 pacientes tipo, que representaron en función del tiempo mediante el trazado de las curvas de incidencia acumulada. De este modo ejemplificaron las variaciones de la MRTI y la MNRC según las variables clave edad, estadio locorregional y presencia de comorbilidades.

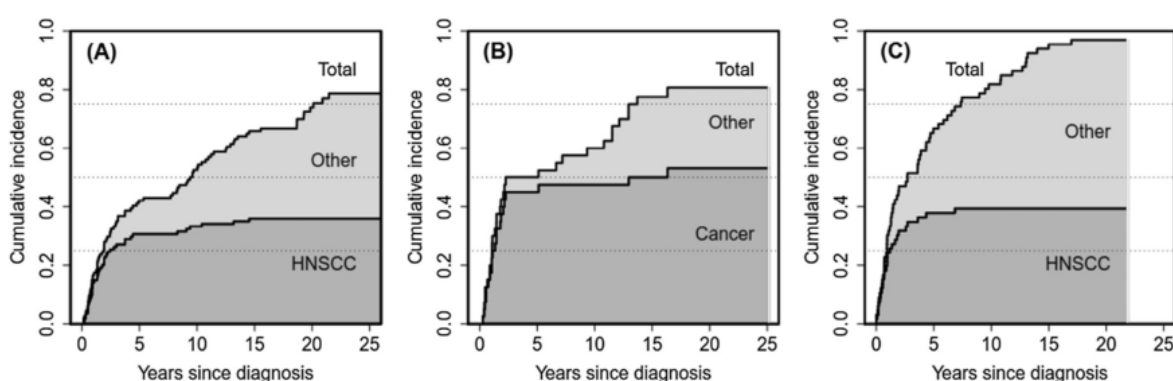


Funciones de incidencia acumulada de mortalidad por carcinoma escamoso de cavidad oral (curva inferior, área gris oscuro) por otras causas de muerte (área gris claro entre las dos curvas), y mortalidad global (curva superior) para 4 pacientes “Tipo” en función de la edad, el sexo, el estadio y el Índice de Comorbilidad de Charlson (C).

Tomado de: *Competing risks analysis of cause-specific mortality in patients with oral squamous cell carcinoma.* Läärä et al. 2016.

El autor principal de este estudio, Esa Läärä, participó en 2017 en otro estudio basado en el registro poblacional de cáncer de Oulu, también en Finlandia, liderado por Janne A. Väisänen¹¹¹. En esta ocasión se realizó un análisis de la incidencia de mortalidad relacionada con el cáncer índice de

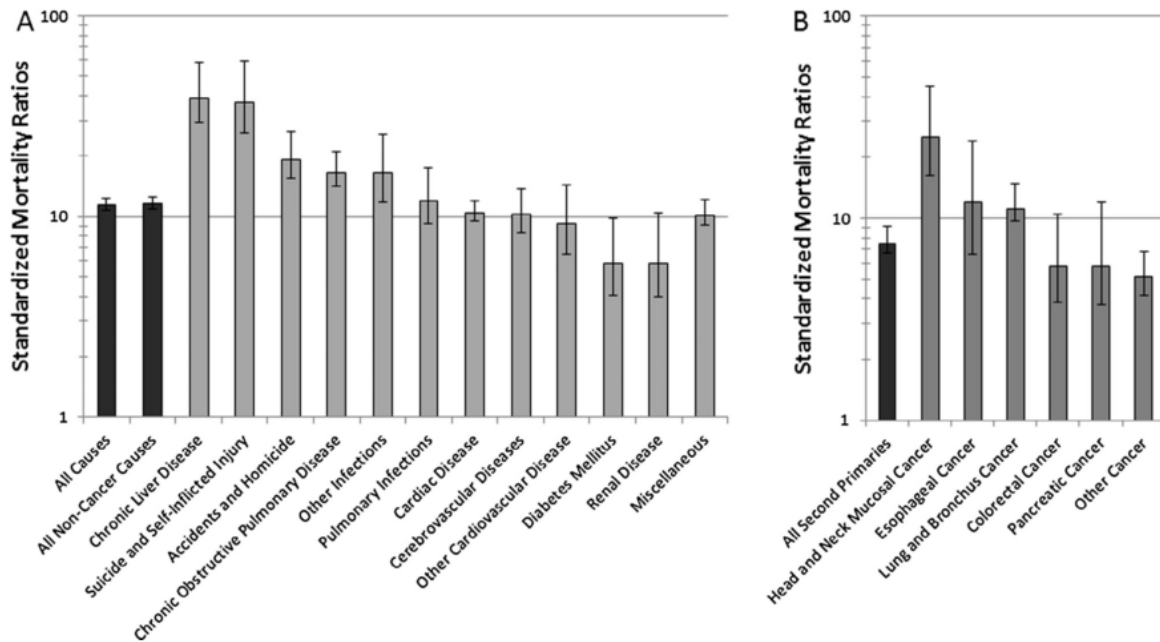
cabeza y cuello y por otras causas, pero incluyendo más localizaciones (laringe, lengua y faringe). El planteamiento fue muy similar al estudio de Läärä et al.¹⁰⁵, trazando las curvas de incidencia para cada causa de mortalidad estratificada por diversas covariables, como la edad, las comorbilidades, la localización o el estadio. Se incluyó además un análisis de regresión de Fine-Gray con el que simulamos 4 pacientes tipo con distintos perfiles de mortalidad competitiva. El hallazgo más relevante fue que la incidencia de MNRC era más alta en tumores de laringe, intermedia en tumores lengua y baja en los de faringe. La MRC siguió un patrón inverso.



Funciones de incidencia acumulada de mortalidad por CECC (curva inferior, área gris oscuro) por otras causas de muerte (área gris claro entre las dos curvas), y mortalidad global (curva superior) en pacientes con un Índice de Comorbilidad de Charlson (A) igual a 0, (B) igual a 1, (C) mayor o igual a 2.

Tomado de: Cause-specific mortality in patients with head and neck cancer: Long-term follow-up of a population-based cohort from 1986 to 2012 accounting for competing risks. Väisänen et al. 2017.

En el año 2017, Massa et al.¹⁰⁸ publicaron un estudio basado en datos de la SEER y centrado en analizar detalladamente las distintas causas de mortalidad no competitiva en pacientes con CECC. Durante todo el seguimiento observaron un que un 71% de las muertes fueron a causa directa del tumor primario, mientras que un 29% se atribuyó a causas competitivas. De estas, un 23,6% fueron a atribuidas enfermedades cardíacas, un 8,9 % al EPOC y un 6,3% al cáncer de pulmón. Las muertes por todos los SCP en general supusieron un 11,7% del total, mientras que las muertes por un SCP en cabeza y cuello sólo fueron un 1,1% del total. Los autores de este estudio aportaron los valores de los Ratios de Mortalidad Estandarizada (RME) para cada causa específica de MNRC y de MRSCP. Los RME son una medida relativa de la mortalidad, que usa como referencia la población general, y que se calcula dividiendo la mortalidad observada en pacientes con CECC con la esperada en una población general de características demográficas equivalentes. Con estos ratios confirmaron que el riesgo de muerte para distintos eventos, tanto relacionados con los SPC como con causas no tumorales, era mucho más alto en la población de pacientes con CECC.



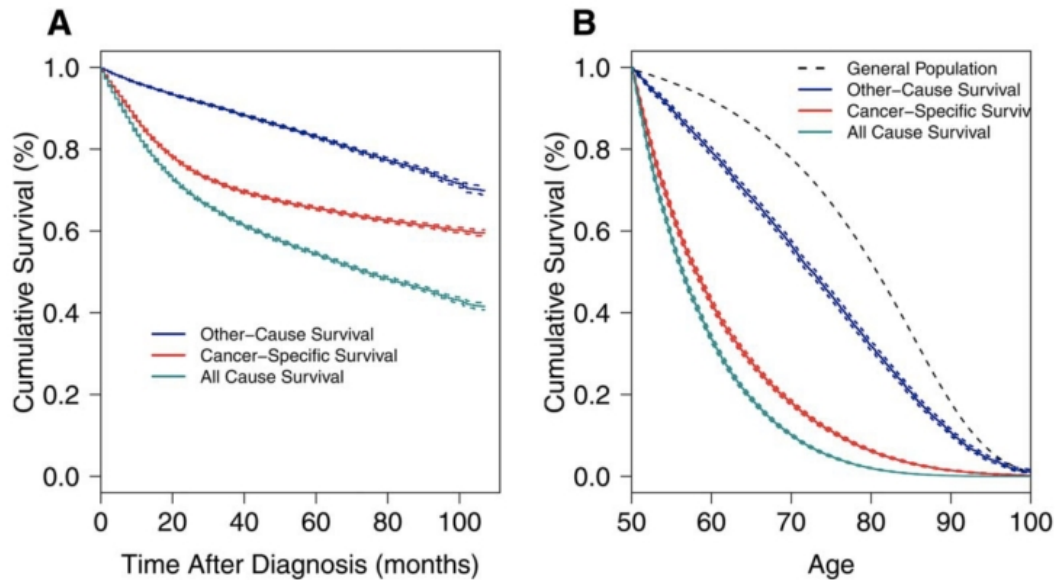
Razones de Mortalidad Estandarizada para distintas causas de mortalidad competitiva en pacientes con CECC. (A) Causas de mortalidad no relacionada con el cáncer. (B) Causas de mortalidad relacionadas con segundos cánceres primarios. Escala logarítmica. Las líneas verticales representan el intervalo de confianza al 95%.

Tomado de: *Competing causes of death in the head and neck cancer population.* Massa et al. 2017.

Finalmente, al igual que otros autores, el equipo de Massa et al.¹⁰⁸ realizaron un análisis multivariante con un modelo de regresión de Fine-Gray en el que identificaron que la edad, el sexo, la raza, el estado civil, la localización del tumor, el estadio y la cobertura sanitaria estaban significativamente asociados con la mortalidad por el cáncer primario y con la mortalidad competitiva.

En el mismo año, Massa et al. publicaron otro estudio¹⁰⁷ sobre la supervivencia de los pacientes con CECC basado en los datos de la SEER. Esta vez sin embargo utilizaron un enfoque poblacional mediante el uso de las tablas de vida, el trazado de la función de incidencia usando la edad como variable tiempo y el cálculo de los años de vida perdidos. La base de datos SEER ha incorporado recientemente tablas de vida que permiten el cálculo de la expectativa de vida. La inclusión de poblaciones de referencia y los datos sobre la expectativa de vida han permitido el cálculo de los años de vida perdidos de las poblaciones con cáncer respecto la población general. Los autores presentaron las curvas de supervivencia usando la edad como variable tiempo, y apreciaron que la supervivencia específica por cáncer decrecía rápidamente hasta llegar a un *plateau*, mientras que la mortalidad por otras causas decrecía de forma más lineal. Encontraron además una supervivencia por causas no relacionadas con el cáncer inferior a la que correspondería a la población de

referencia, por lo que confirmaron un exceso de mortalidad no atribuible directamente al cáncer primario en pacientes con CECC. La reducción en la expectativa de vida (años de vida perdidos) en los pacientes con CECC, después de excluir la MRC, sugiere que los pacientes con CECC tienen peor estado de salud que la población general, posiblemente por el efecto de las comorbilidades derivadas del abuso de alcohol y tabaco.



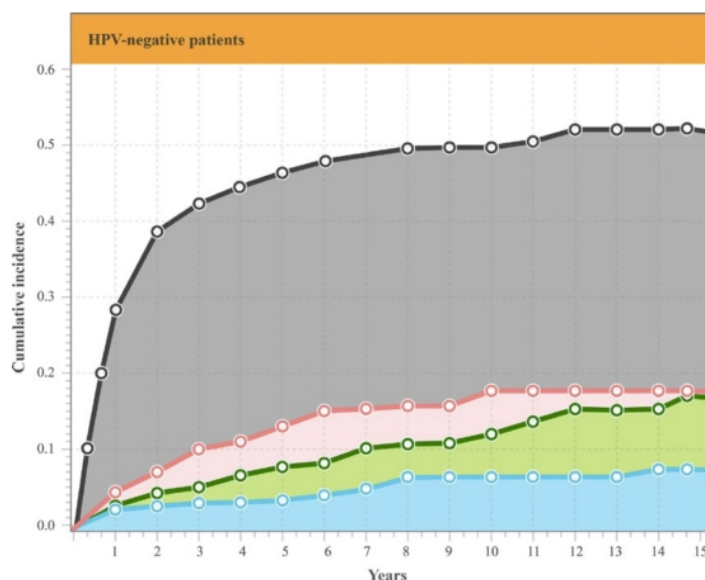
Supervivencia acumulada cáncer-específica (rojo), por otras causas (azul), y global (verde) en pacientes con CECC representadas de acuerdo a (A) el tiempo desde el diagnóstico y (B) a la edad al diagnóstico. La línea negra discontinua en (B) representa la supervivencia de la población general.

Tomado de: *Decreased cancer-independent life expectancy in the head and neck cancer population.* Massa et al. 2017.

Este estudio incluyó también el análisis de datos indirectos sobre la influencia del cáncer de orofaringe relacionado con el VPH en la expectativa de vida y en el exceso de mortalidad. Para ello, dado que en la población americana tres cuartas partes de los carcinomas escamosos de orofaringe son VPH positivos, los autores consideraron la orofaringe como marcador de etiología relacionada con el VPH. Comparado con los tumores de otras localizaciones, los tumores de orofaringe mostraron una disminución del 39% en la incidencia de MNRC, y contaron con una mayor expectativa de vida (75,6 años, versus 72,7 años de vida en el resto de localizaciones). Aún así, los pacientes con tumores de orofaringe contaron con una expectativa de vida 4,33 años menor que la de la población general.

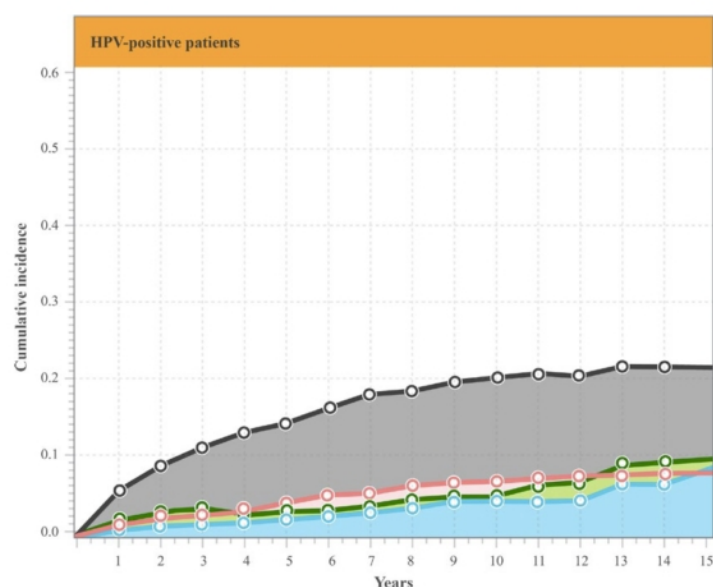
Otro estudio que trató de aportar información sobre el impacto de los carcinomas de orofaringe VPH positivos en la mortalidad por causas competitivas fue el publicado por Hess et al en 2014¹⁰⁹. En este estudio se limitaron a describir las diferencias en la proporción de determinadas comorbilidades en pacientes VPH positivos y VPH negativos, pero no se realizó propiamente un análisis de la mortalidad por eventos competitivos en función del estatus VPH, como hubiera sido de interés.

Recientemente Nørregaard et al.¹¹² analizaron por primera vez el impacto del estatus VPH sobre la mortalidad por distintas causas en pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe, utilizando para ello los datos de la base de datos poblacional del DAHANCA. Trazaron las curvas de incidencia acumulada de las distintas causas de muerte en función del estatus VPH y adicionalmente realizaron un análisis multivariante en el que encontraron que los pacientes con tumores VPH+ y p16+ tenían menos riesgo de mortalidad por el tumor de orofaringe, mortalidad por segundas neoplasias, mortalidad por enfermedades pulmonares o cardíacas y mortalidad por otras causas.



Funciones de incidencia acumulada de mortalidad en pacientes con carcinoma de orofaringe VPH negativos. Se dividen las causas de mortalidad en: relacionada con el tumor de orofaringe (negro), relacionada con cáncer de pulmón y otros cánceres (rojo), relacionadas con enfermedad pulmonar o cardiovascular (azul) y otras causas de muerte (verde).

Tomado de: *Cause-specific mortality in HPV+ and HPV- oropharyngeal cancer patients: insights from a population-based cohort.* Nørregaard et al. 2018.

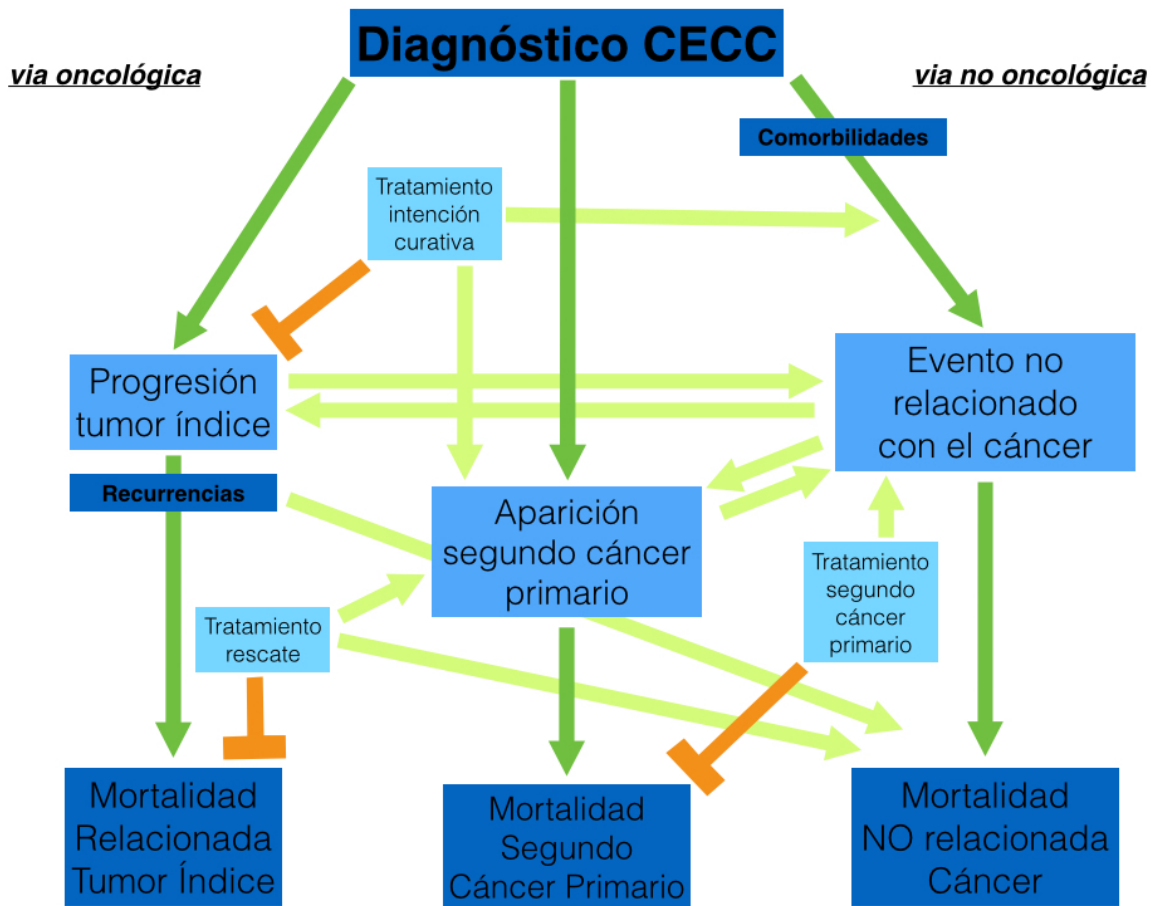


Funciones de incidencia acumulada de mortalidad en pacientes con carcinoma de orofaringe VPH positivos. Se dividen las causas de mortalidad en: relacionada con el tumor de orofaringe (negro), relacionada con cáncer de pulmón y otros cánceres (rojo), relacionadas con enfermedad pulmonar o cardiovascular (azul) y otras causas de muerte (verde).

Tomado de: *Cause-specific mortality in HPV+ and HPV- oropharyngeal cancer patients: insights from a population-based cohort.* Nørregaard et al. 2018.

Los factores de riesgo de mortalidad competitiva analizados en las publicaciones citadas anteriormente no son comunes ni se analizan en todos los artículos, por lo que no es fácil determinar la importancia de cada uno de ellos. Montero-Miranda et al.¹¹³ publicaron en 2013 una revisión de la mortalidad por eventos competitivos en cáncer de cabeza y cuello, centrándose en discutir los factores de riesgo que han sido propuestos o demostrados en otros estudios: edad, género, estado civil, estatus socio-económico, raza, comorbilidades, abuso de tabaco y alcohol, IMC bajo, segundos o sucesivos cánceres primarios y estatus VPH.

La mortalidad por cáncer de cabeza y cuello en presencia de eventos competitivos sigue pues un patrón complejo, con múltiples factores que pueden interactuar al mismo tiempo en el riesgo de las distintas causas de mortalidad. Además, las propias causas de mortalidad pueden influir unas sobre las otras. También hay que tener en cuenta que los eventos que preceden a la propia muerte, como la progresión del cáncer o un ENRC, también están sujetos a la ocurrencia de sucesos competitivos, y estos se relacionan a su vez con determinados factores de riesgo. En un intento de esquematizar esta complejidad de relaciones, Kwon et al.¹¹⁰ modificaron un diagrama original de Mell et al.⁹⁸ que resume de manera gráfica las vías de los principales eventos clínicos competitivos en cáncer de cabeza y cuello.



Representación esquemática de las interacciones y relaciones entre los principales eventos clínicos en los pacientes con CECC.

Tomado y traducido de: *Noncancer health events as a leading cause of competing mortality in advanced head and neck cancer.* Kwon et al. 2014.

1.4 La supervivencia condicional en el cáncer

1.4.1 Análisis de la supervivencia condicional en cánceres prevalentes

El estudio dinámico de la supervivencia mediante la supervivencia condicional se ha aplicado en cánceres prevalentes como son el de pulmón¹¹⁴, tiroides¹¹⁵, esófago¹¹⁶, colon¹¹⁷ y mama^{117,118}. Con el objetivo de realizar comparaciones también se ha estudiado simultáneamente en varios tipos de cáncer haciendo uso de los datos recogidos en los registros poblacionales de cáncer de distintos países¹¹⁹⁻¹²¹. La principal utilidad de estos estudios es proveer de datos de supervivencia a largo plazo que puedan resultar de interés a los pacientes que ya han sobrevivido un determinado número de años, y por tanto que sean más realistas en cuanto a la información pronóstica que proporcionan. El impacto de disponer de datos de supervivencia a largo plazo es especialmente interesante en los tumores de la infancia y de la adolescencia, puesto que se trata de pacientes con una expectativa de vida muy larga una vez alcanzada la remisión completa, y a priori con pocas comorbilidades, por lo que el exceso de mortalidad que se observa durante el seguimiento a largo plazo estará en posible relación con los efectos indeseables retardados del tratamiento.

La mayoría de los estudios encuentran que la supervivencia condicional, cuando ya se han sobrevivido unos 4 o 5 años, se asemeja a la supervivencia de la población general de edad y sexo similares. Esta observación es cierta para tumores poco agresivos, no asociados a otras causas de mortalidad o con tratamientos que provoquen pocos efectos secundarios, como el cáncer de tiroides o de mama. Sin embargo, en tumores agresivos, asociados a otras causas de mortalidad o bien cuyo tratamiento implica alta tasa de complicaciones, como por ejemplo los tumores de pulmón, el riesgo nunca llegará a igualarse al de la población general debido al exceso de mortalidad derivado de sus tratamientos o sus condiciones de base.

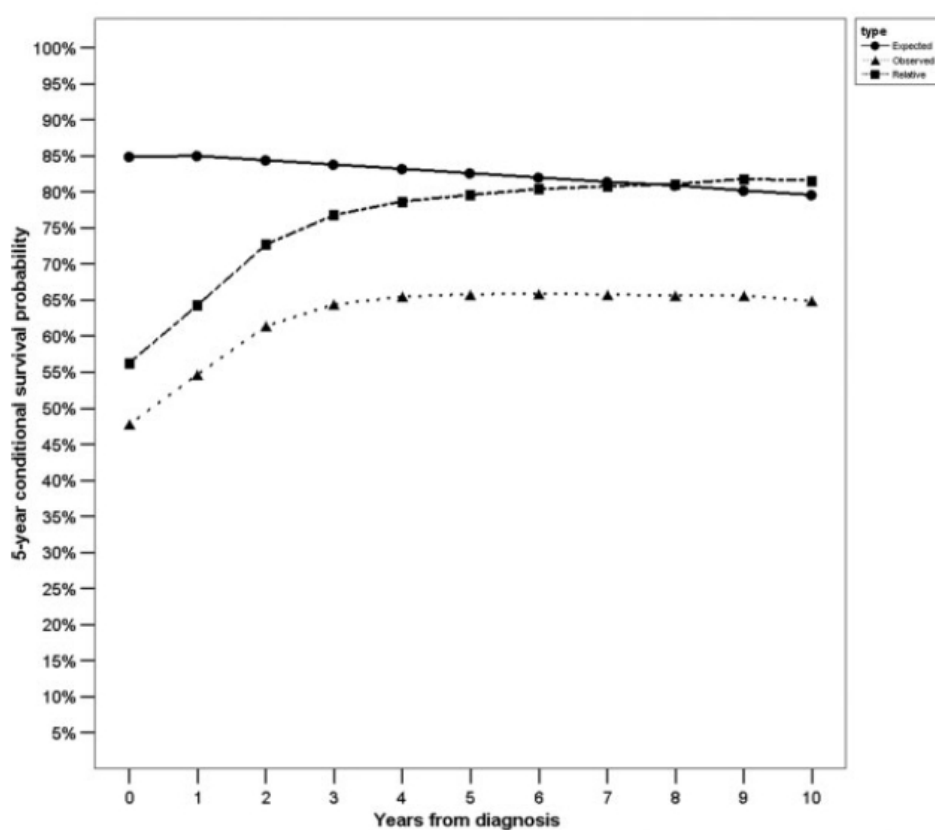
Los diferentes estudios también objetivan que en tumores poco agresivos, con una supervivencia a los 5 años por encima del 80%, el incremento de la supervivencia condicional no es tan notable como en tumores agresivos. Por ejemplo, según datos de la SEER, en el cáncer de próstata la supervivencia a los 5 años es del 96% mientras que la supervivencia condicional a los 5 años después de haber sobrevivido 3 años es del 99%. En cambio en el cáncer de pulmón la

supervivencia a los 5 años es del 15% mientras que la supervivencia condicional a los 5 años después de haber sobrevivido 3 años es del 75%¹²¹.

1.4.2 Supervivencia condicional en el cáncer de cabeza y cuello

En comparación con las neoplasias mas prevalentes como el cáncer de mama o de próstata, la supervivencia condicional en el cáncer de cabeza y cuello ha sido menos estudiada. Los primeros estudios específicos sobre la supervivencia condicional en el cáncer de cabeza y cuello se publicaron en la segunda mitad de la década del 2000. Exceptuando los estudios que se basan en datos de la SEER, la mayoría de publicaciones se basaron en series de pacientes cortas y en cánceres localizados en cavidad oral y/o faringe.

El primer estudio sobre la supervivencia condicional en cabeza y cuello que analiza un gran numero de pacientes, provenientes de una base de datos poblacional, es el de Fuller et al.¹²² publicado en 2007. Este estudio incluyó datos de 76.181 pacientes con CECC seleccionados de la base de la SEER, con heterogeneidad de localizaciones y estadíos, diagnosticados entre los años 1973 y 1998, y en consecuencia que cuentan con un tiempo de seguimiento largo. La supervivencia de los 76.181 pacientes a los 5 años del diagnóstico fue del 47,8%, mientras que la supervivencia a los 5 años de los 43.985 pacientes que sobrevivieron los 3 primeros años tras el diagnóstico fue del 64,4%. Los autores trazaron las curvas de supervivencia relativa, observada y esperada a los 5 años en función del tiempo sobrevivido tras el diagnóstico. Así, observaron que en los 2-3 primeros años la supervivencia condicional relativa se asemejaba a la supervivencia condicional observada y, en cambio, partir de los 3 años se asemejaba más a la supervivencia condicional esperada. Esta tendencia pone de manifiesto que en el CECC el beneficio en la supervivencia condicional se observa sobre todo en los 2-3 primeros años sobrevividos tras el diagnóstico, y que pasado este tiempo la supervivencia se aproxima a la de la población de referencia (general).



Probabilidad de supervivencia global condicional observada a los 5 años (triángulos), probabilidad de supervivencia específica condicional observada a los 5 años (cuadrados) y probabilidad de supervivencia condicional esperada en población de referencia sin cáncer (círculos), en función de los años sobrevividos tras el diagnóstico.

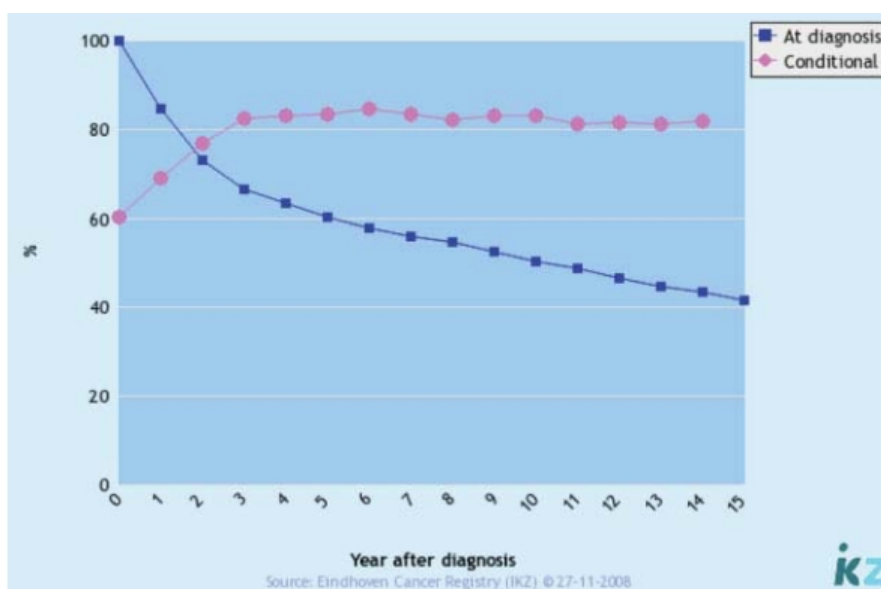
Tomado de: *Conditional survival in head and neck squamous cell carcinoma: Results from the SEER dataset 1973-1998.* Fuller et al. 2007.

Otro punto interesante de este estudio es que realizaron el estudio de la supervivencia condicional en función de algunas de las variables relevantes para la supervivencia: la edad, el estadio y la localización. De este modo encontraron que el mayor incremento en la supervivencia condicional se daba en los pacientes con carcinoma de orofaringe, que pasaron de un 26,5% de supervivencia a los 5 años en el momento del diagnóstico a una supervivencia condicional del 60% a los 5 años en pacientes que ya habían sobrevivido 10 años. Para estadios locales el incremento en la supervivencia fue casi despreciable, con un 66,1% a los 5 años al diagnóstico y un 68,5% a los 5 años después de haber sobrevivido 10 años. En cambio para estadios con afectación a distancia estas supervivencias fueron del 17,4% y 60,4% respectivamente. Para pacientes de más de 65 años la supervivencia a los 5 años fue del 39,9% mientras que la supervivencia a los 5 años después de

haber sobrevivido 10 fue de un 52,9%; mientras que para pacientes de menos de 65 años las cifras de supervivencia correspondientes fueron 53,8% y 73,5%.

Yang et al.¹²³ publicaron en 2008 un estudio sobre la supervivencia condicional en 339 pacientes con cáncer de cavidad oral y lengua. Los autores introdujeron por primera vez en cabeza y cuello el uso de la prueba *log-rank* para comparar las curvas de supervivencia para cada año adicional de supervivencia condicional. Gracias a este enfoque pudieron establecer el período en que se producían cambios significativos en la supervivencia condicional. En su serie, la supervivencia a los 3 años fue del 55,5%, con una supervivencia condicional a los 3 años después de haber sobrevivido 1, 2 y 3 años del 69,9%, 74,1% y del 77,8% respectivamente. Con los resultados del *log-rank* test concluyeron que el beneficio en la supervivencia condicional se observa desde los 6 hasta los 24 meses sobrevividos, y que más allá de estos 24 meses no había diferencias significativas en la supervivencia condicional. También efectuaron el análisis estratificado en función del estadio, observando un incremento significativo en la supervivencia condicional en tumores en estadio III y IV, por lo que sugirieron que el cálculo de la supervivencia condicional en pacientes con tumores en estadios iniciales no aportaba información de utilidad.

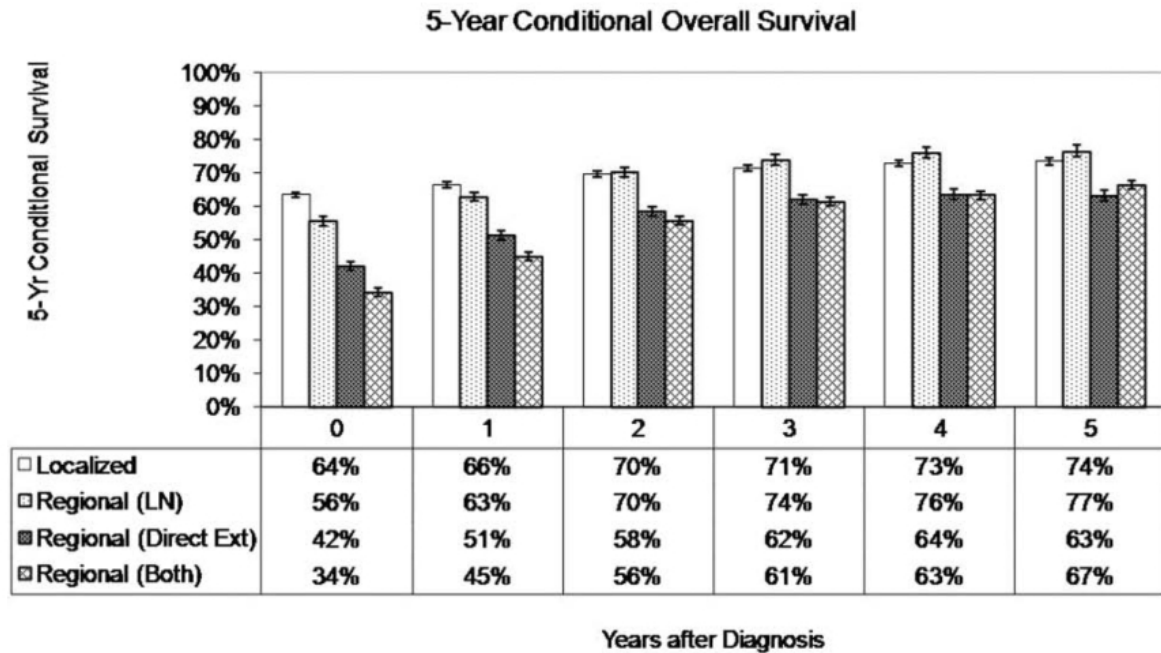
En 2010 Van der Schroeff et al.¹²⁴ publicaron un estudio sobre la supervivencia condicional y condicional relativa en 7.255 pacientes del Registro de Cáncer de Eindhoven y de Leiden, que incluía localizaciones en cavidad oral, faringe y laringe. Los autores observaron que la supervivencia condicional relativa se incrementaba con cada año adicional de supervivencia hasta los 3 años del diagnóstico, en que llegaba a un máximo o *plateau* de alrededor de un 75-80%. Sin embargo gracias al componente relativo de la supervivencia pudieron establecer que pasados los 3 años del diagnóstico aun existía un exceso de mortalidad de un 20-25% cuando se comparaba con la supervivencia de la población general. Sugieren que el exceso de mortalidad podía ser causado por la aparición de segundos cánceres primarios, recurrencias tardías o por la presencia de comorbilidades. Al efectuar el análisis en función de la localización observaron que el cáncer de laringe seguía un patrón distinto al del resto de localizaciones, con un *plateau* de supervivencia condicional relativa a los 3 años del diagnóstico de un 94 %, más elevado que en el resto de localizaciones. También estratificaron el análisis en función del estadio y encontraron que este influía principalmente en la supervivencia condicional durante los 3 primeros años después del diagnóstico.



Supervivencia condicional a los 5 años en función de los años sobrevividos para pacientes con CECC (línea rosa) y supervivencia condicional relativa (línea azul).

Tomado de: *Conditional relative survival in head and neck squamous cell carcinoma: Permanent excess mortality risk for long-term survivors.* Van der Schoreff, 2010.

Wang et al. publicaron en 2011 un estudio con 35.027 pacientes de la SEER con CECC en el que analizaban la supervivencia condicional en función de múltiples covariables como la edad y el sexo, con el objetivo de crear una herramienta online de predicción de la supervivencia condicional. El hallazgo principal de este estudio fue que los pacientes con enfermedad regional avanzada tenían una supervivencia condicional a los 5 años más baja que la de pacientes con enfermedad localizada, tanto en el momento del diagnóstico (34% vs 64%) como a los 5 años del diagnóstico (67% vs 74%). No obstante, observaron que esta diferencia en la supervivencia se reducía conforme transcurrían más años desde el diagnóstico. También encontraron diferencias en la supervivencia condicional en función de la edad (supervivencia a los 5 años en pacientes de más de 60 vs. menos de 60 años: 39,5% vs. 62,5% al diagnóstico, 56,7% vs 83,2% tras 5 años sobrevividos) y del sexo (supervivencia a los 5 años en pacientes hombres vs. mujeres: 48,6% vs. 50,9% al diagnóstico, 69,9% vs 72,1% tras 5 años sobrevividos).



Comparación de la supervivencia global a los 5 años en función del estadio y de los años sobrevividos tras el diagnóstico.

Tomado de: *Individualized Estimation of Conditional Survival for Patients with Head and Neck Cancer.* Wang et al. 2011.

Thompson et al.¹²⁵ en 2011 aplicaron por primera vez el método de Cox en el estudio de la supervivencia condicional en cabeza y cuello. El objetivo fue identificar las variables significativamente relacionadas con la supervivencia condicional en supervivientes de un CECC a los 2 años del diagnóstico. El estudio contó con 276 pacientes con CECC seleccionados de la base de datos de la Universidad de Iowa, con heterogeneidad de localizaciones y estadios. Los autores justificaron la elección de los supervivientes a los 2 años del diagnóstico dado que es el punto de corte en que el riesgo de recurrencia de los CECC decrece notablemente y a la vez el momento en que los problemas de salud no relacionados con el cáncer adquieren mayor relevancia. En el análisis encontraron una supervivencia global tradicional a los 5 años del 61,1% y una supervivencia global condicional a los 5 años para pacientes que ya habían sobrevivido 2 años del 90,8%. Para la supervivencia específica de cáncer las cifras correspondientes fueron del 69,8% y 94,8% respectivamente. Mediante el método de Cox realizaron un análisis multivariante en el que encontraron que la edad, el estadio, la presencia de dolor a los 2 años y la calidad de vida eran variables independientemente asociadas a la supervivencia condicional global de los supervivientes a los 2 años del diagnóstico de un CECC. En un segundo modelo de Cox encontraron que la edad, el estadio y la presencia de tabaquismo eran variables independientemente asociadas a la

supervivencia condicional específica de los supervivientes a los 2 años del diagnóstico de un CECC. Los autores concluyeron que la edad y el estadio se mantenían como predictores de la supervivencia incluso después de haber sobrevivido varios años tras el diagnóstico. Es lógico que los pacientes de más edad cuenten con un incremento del riesgo de mortalidad por cualquier causa, del mismo modo que los pacientes con cánceres en estadios avanzados cuentan con un riesgo más elevado de mortalidad específica por cáncer. Sin embargo, los resultados del estudio mostraron además que los pacientes de edad avanzada presentaban un mayor riesgo de mortalidad específica de cáncer, así como los pacientes con tumores en estadios avanzados presentaban más riesgo de mortalidad por cualquier causa. Los autores atribuyeron estas observaciones por un lado a la fragilidad de los pacientes de edad avanzada ante el tumor y el tratamiento y, por otro, a la mayor prevalencia de comorbilidades y la aplicación de tratamientos más agresivos en pacientes con tumores avanzados.

	Supervivencia Condicional Global			Supervivencia Condicional Específica		
	Univariante	Multivariante		Univariante	Multivariante	
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>
Edad	0.19	0.01	1.07	0.18	0.03	1.07
Tamaño	0.59	-	-	0.91	-	-
Estadio	0.02	0.03	2.49	0.03	0.008	4.84
Alcohol	0.003	0.08	-	0.05	0.42	-
Tabaco	0.04	0.17	-	0.04	0.003	4.22
Dolor	0.007	0.03	2.09	0.11	-	-
Salud física	0.01	0.29	-	0.08	0.76	-
Dieta	0.10	0.60	-	0.83	-	-
Calidad de vida	0.001	0.02	4.62	0.30	-	-

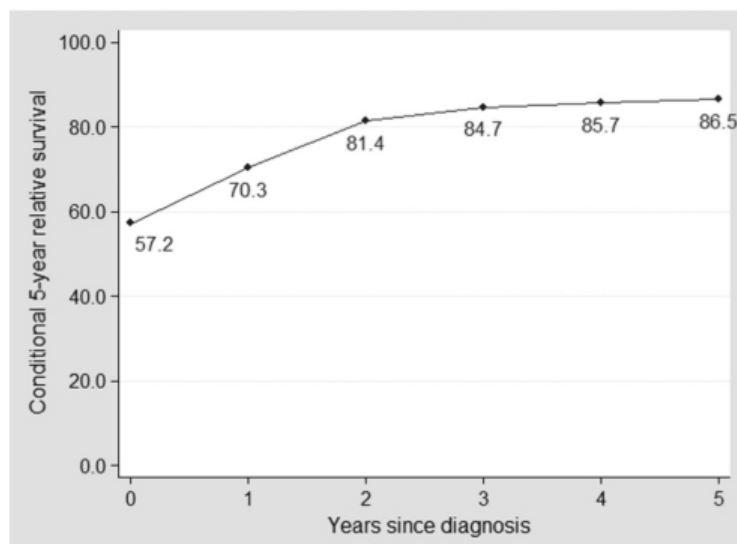
Significación estadística obtenida con los análisis univariantes y multivariantes de las variables relacionadas con la supervivencia condicional observada, global y específica, en pacientes con CECC que han sobrevivido 2 años. Las variables lejos de la significación estadística en el análisis univariante no fueron incluidas en el análisis multivariante.

No se incluyen los hazard ratio (HR) de las variables no significativas en el estudio multivariante.

Tomado y traducido de: *Factors Associated With Mortality in 2-Year Survivors of Head and Neck Cancer*. Thompson et al. 2011.

Recientemente Min et al.¹²⁶ analizaron la supervivencia condicional de 15.329 cánceres de cavidad oral del registro Coreano Central de Cáncer, del año 1993 al 2013, en función de la edad, el sexo, la

sublocalización, la histología y el estadio. De manera global encontraron una supervivencia condicional a los 5 años tras haber sobrevivido 0, 1, 2, 3, 4, y 5 años del 57,2%, 70,3%, 81,4%, 84,7%, 85,7% y 86,5% respectivamente, confirmando que en el cáncer de cavidad oral el beneficio en la supervivencia condicional se produce en los 2-3 primeros años sobrevividos. Observaron además diferencias en la supervivencia condicional en función de las variables sexo, edad, sublocalización, histología y estadio. Los autores atribuyen el incremento de la supervivencia condicional en los 2 primeros años tras el diagnóstico y con el subsecuente efecto *plateau* a la alta probabilidad de recurrencia en los dos primeros años. Después de los 2 primeros años la supervivencia relativa condicional se mantuvo en un *plateau* por debajo del 90% debido al exceso de riesgo de los segundos tumores y a las comorbilidades provocadas por la exposición a factores tóxicos (tabaco y alcohol) de los pacientes con cáncer de cavidad oral respecto a la población general.



Supervivencia condicional relativa a los 5 años del diagnóstico en función de los años sobrevividos tras el diagnóstico.

Tomado de: *Conditional relative survival of oral cavity cancer: Based on Korean Central Cancer Registry.* Min et al. 2017.

2- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis:

Los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello cuentan con una elevada incidencia acumulada de mortalidad por causas competitivas, que en determinados estratos de pacientes puede superar a la incidencia acumulada de fallecimiento relacionado con el tumor índice.

2.1.1 Justificación de la hipótesis:

El estudio clásico de la supervivencia en ciencias de la salud se ha realizado con el método de Kaplan-Meier, que contempla un sólo evento terminal o de interés, y considera como censurados tanto a los sujetos que se pierden en el seguimiento como los que sufren eventos alternativos que impiden la observación del evento principal.

En pacientes oncológicos uno de los eventos terminales más utilizados es la supervivencia específica, que pretende ser un reflejo de la supervivencia neta por el tumor. Sin embargo, los pacientes con tumores malignos son susceptibles de presentar causas de muerte alternativas a las relacionadas directamente con el tumor índice, conocidas como causas competitivas de muerte. La ocurrencia de causas competitivas de muerte impide la observación de un fallecimiento atribuible al tumor índice, por lo que el método de Kaplan-Meier no es adecuado en este contexto.

Las publicaciones que analizan la mortalidad competitiva en pacientes oncológicos suelen utilizar el modelo de decrementos múltiples para obtener la incidencia acumulada de fallecimiento de cada una de las causas de mortalidad competitiva que se contemplen. En algunos de estos estudios se demuestra que las causas competitivas pueden suponer una parte importante de los fallecimientos de los pacientes oncológicos, especialmente cuando se cuenta con largos períodos de seguimiento.

Esta visión más holística de la mortalidad en los pacientes oncológicos ha sido aplicada en series oncológicas de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello de Estados Unidos, Corea, Canadá, Japón y Dinamarca. Los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello cuentan con

un riesgo de mortalidad por eventos competitivos debido a su etiología relacionada con el consumo de tabaco y alcohol, que a su vez se relaciona con la aparición de segundos tumores y con enfermedades cardiovasculares y pulmonares potencialmente letales.

No existen publicaciones que analicen el impacto de la mortalidad por causas competitivas en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello en nuestro medio, es decir en la población española. Además, son pocos los estudios que analizan los riesgos competitivos en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello tratados en un sólo centro, con un gran número de pacientes y con un tiempo de seguimiento largo.

Los largos tiempos de seguimiento permiten adicionalmente realizar un estudio dinámico de la supervivencia mediante la supervivencia condicional, es decir, la probabilidad de sobrevivir un tiempo adicional cuando ya se ha sobrevivido un cierto tiempo.

El análisis de la mortalidad por eventos competitivos en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello, especialmente cuando se cuenta con largos tiempos de seguimiento, tendría una gran relevancia clínica al proveer una información pronóstica más realista que los métodos clásicos. Esta información sería de utilidad para los pacientes y para su equipo tratante, puesto que ayudaría a detectar pacientes con elevado riesgo de mortalidad por eventos competitivos e influiría en la toma de decisiones relacionadas con el tumor y las comorbilidades. El estudio de la supervivencia dinámica mediante la supervivencia condicional provee al equipo y al paciente de una información pronóstica actualizada en función del tiempo sobrevivido.

2.2 Objetivo Principal

Determinar la relación de las variables sexo, edad, estadio, consumo de tóxicos, localización, modalidad de tratamiento y puntuación de Karnofsky con la mortalidad relacionada con el tumor índice (MRTI), la mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello (MRSCPCC), la mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello (MRSCPNC) y la mortalidad no relacionada con el cáncer (MNRC) en pacientes con CECC.

2.2.1 Objetivos Secundarios:

- Determinar las funciones de supervivencia acumulada global y específica de los pacientes con CECC en función de las distintas variables clínicas incluidas.
- Analizar con un modelo de regresión de Cox de la mortalidad global usando como predictoras las variables clínicas incluidas en el estudio.
- Determinar las funciones de incidencia acumulada de la MRTI, MRSCPCC, MRSCPNC y MNRC de pacientes con CECC en función de las distintas variables clínicas incluidas.
- Realizar un modelo de regresión de Fine-Gray para las distintas causas de mortalidad competitiva usando como predictoras las variables clínicas incluidas en el estudio.
- Comparar las incidencias acumuladas de las distintas causas de mortalidad competitiva obtenidas mediante el método de decrementos múltiples y mediante el complementario del método de Kaplan-Meier.
- Determinar el impacto del estatus VPH en la supervivencia global, específica y por causas competitivas en pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe.
- Analizar la supervivencia condicional de los pacientes con CECC.

3- MATERIAL Y MÉTODOS

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Estudio de la cohorte de pacientes con carcinoma de cabeza y cuello

Los datos utilizados para la realización del presente estudio se obtuvieron retrospectivamente a partir de la información recogida de forma prospectiva en la base de datos oncológica del Servicio de Otorrinolaringología del *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* de Barcelona. Incluye datos relativos a las características epidemiológicas, de tratamiento y de seguimiento de la totalidad de pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello diagnosticados y tratados en dicho centro a partir del año 1985¹²⁷.

Para la realización del presente estudio se seleccionaron todos los pacientes diagnosticados con un carcinoma escamoso diagnosticado en el periodo 1985-2016. Se consideró como tumor índice el primer carcinoma escamoso localizado en cabeza y cuello, y como segunda neoplasia cualquier otro tumor maligno diagnosticado con posterioridad, excluidas las segundas neoplasias de tipo carcinoma cutáneo a nivel local.

Para el diagnóstico de las segundas neoplasias se tuvieron en consideración los criterios establecidos por Warren y Gates¹²⁸: todas las segundas neoplasias fueron confirmadas histológicamente, se descartó un origen metastásico respecto a un tumor previo, y se excluyó la existencia de una conexión submucosa entre los tumores.

En el momento del cierre de la base de datos para la realización del presente estudio, habían recibido tratamiento en nuestro centro un total de 4.900 pacientes con tumores índice tratados durante el periodo 1985-2016. Se excluyeron un total de 77 pacientes con un seguimiento inferior a 1 año y sin evidencia de recidiva del tumor índice ni diagnóstico de una segunda neoplasia.

El presente estudio se llevó a cabo en consecuencia con una cohorte de 4,823 pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello y con un seguimiento mínimo de un año. En el momento del cierre del estudio 18 pacientes con un tumor de cabeza y cuello se encontraban vivos y con enfermedad a

nivel local, regional o a distancia, y se consideraron como fallecidos como consecuencia de la evolución del tumor, con fecha del último control.

La siguiente tabla muestra las características epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio (edad, sexo, antecedente en los consumos de tabaco y alcohol, estado general medido con el índice de Karnofsky, y período de diagnóstico del tumor índice). Dada la interacción entre el consumo de tabaco y alcohol, se creó una variable combinada que agrupaba el consumo de tóxicos de la siguiente manera: no consumo, consumo moderado (< 20 cigarrillos/día y/o < 80 gr de alcohol/día), consumo severo (≥ 20 cigarrillos/día y/o ≥ 80 gr de alcohol/día).

Variable		N (%)
Sexo	<i>Hombres</i>	4315 (89.5%)
	<i>Mujeres</i>	508 (10.5%)
Edad	< 50 años	758 (15.7%)
	50-60 años	1433 (29.7%)
	60-70 años	1494 (31%)
	70-80 años	852 (17.7%)
	>80 años	286 (5.9%)
Consumo de tabaco	<i>No</i>	521 (10.8%)
	< 20 cig/día	837 (17.4%)
	> 20 cig/día	3465 (71.8%)
Consumo de alcohol	<i>No</i>	1094 (22.7%)
	< 80 gr./día	1966 (40.8%)
	> 80 gr./día	1763 (36.7%)
Consumo de tóxicos	<i>No</i>	419 (8.7%)
	<i>Moderado</i>	781 (16.2%)
	<i>Severo</i>	3623 (75.1%)
Puntuación de Karnofsky	<70%	226 (4.7%)
	80-90%	679 (14.1%)
	90%-100%	3918 (81.2%)
Año de diagnóstico del tumor primario	1985-1995	2023 (41.9%)
	1996-2005	1532 (31.8%)
	2006-2016	1268 (26.3%)

Características epidemiológicas y distribución de la cohorte de 4823 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

La siguiente tabla muestra la distribución de las características oncológicas de los tumores índice de cabeza y cuello de los pacientes incluidos en el estudio (localización del tumor primario, categoría de extensión local, regional y a distancia, estadiaje, y grado histológico). En la clasificación de los pacientes se utilizaron los criterios correspondientes a la 7ª edición del TNM¹²⁹. A efectos de cálculo, los pacientes con carcinomas in situ y los pacientes con una metástasis ganglionar cervical de carcinoma sin tumor primario conocido fueron incluidos en la categoría de tumores T1. Los carcinomas de cabeza y cuello sincrónicos se clasificaron de acuerdo con la categoría T del tumor con una mayor extensión a nivel local.

Categoría		N (%)
Localización	<i>Rinofaringe</i>	233 (4.8%)
	<i>Cavidad Oral</i>	607 (12.6%)
	<i>Orofaringe</i>	989 (18.6%)
	<i>Hipofaringe</i>	416 (8.6%)
	<i>Supraglotis</i>	896 (18.6%)
	<i>Glotis</i>	1596 (33.1%)
	<i>Sincrónicos ORL</i>	44 (1.1%)
	<i>N sin T</i>	122 (2.5%)
T	<i>T1</i>	1519 (31.5%)
	<i>T2</i>	1226 (25.4%)
	<i>T3</i>	1305 (27.1%)
	<i>T4</i>	773 (16%)
N	<i>N0</i>	2885 (59.8%)
	<i>N1</i>	615 (12.8%)
	<i>N2</i>	1033 (21.4%)
	<i>N3</i>	290 (6%)
M	<i>M0</i>	4763 (98.8%)
	<i>M1</i>	60 (1.2%)
Estadio	<i>I</i>	1215 (25.2%)
	<i>II</i>	766 (15.9%)
	<i>III</i>	1089 (22.6%)
	<i>IV</i>	1753 (36.3%)

Anatomía Patológica	<i>Carcinoma in situ</i>	124 (2.6%)
	<i>Ca bien diferenciado</i>	552 (11.4%)
	<i>Ca mod diferenciado</i>	3424 (71%)
	<i>Ca mal diferenciado</i>	465 (9.6%)
	<i>Ca indiferenciado</i>	33 (0.7%)
	<i>Ca verrucoso</i>	21 (0.4%)
	<i>Ca pseudosarcomatoide</i>	32 (0.7%)
	<i>Ca indif tipo cávum</i>	172 (3.6%)

Distribución de las características oncológicas de los tumores índice de cabeza y cuello de los pacientes incluidos en el estudio.

Finalmente, se proporciona información relativa al tratamiento realizado sobre la localización primaria del tumor. Para los pacientes con metástasis ganglionares sin tumor primario conocido, el tratamiento a nivel de la localización primaria de tumor se correspondió con el tratamiento realizado a nivel de las áreas ganglionares. Se clasificó a los pacientes en función del tratamiento recibido: pacientes que no recibieron tratamiento con intención radical (incluyendo las medidas de soporte y el tratamiento con quimioterapia), pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico (incluyendo los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia o quimiorradioterapia), y aquellos que fueron tratados con radioterapia y/o quimiorradioterapia. Los tratamientos con bioradioterapia (radioterapia y cetuximab) se incluyeron en los tratamientos de quimiorradioterapia.

Categoría: Tratamiento	N (%)
Paliativo	257 (5.3%)
Cirugía (\pm RT o QT-RT)	1530 (31.7%)
Radioterapia (RT o QT-RT)	3036 (62.9%)
Total	4823 (100%)

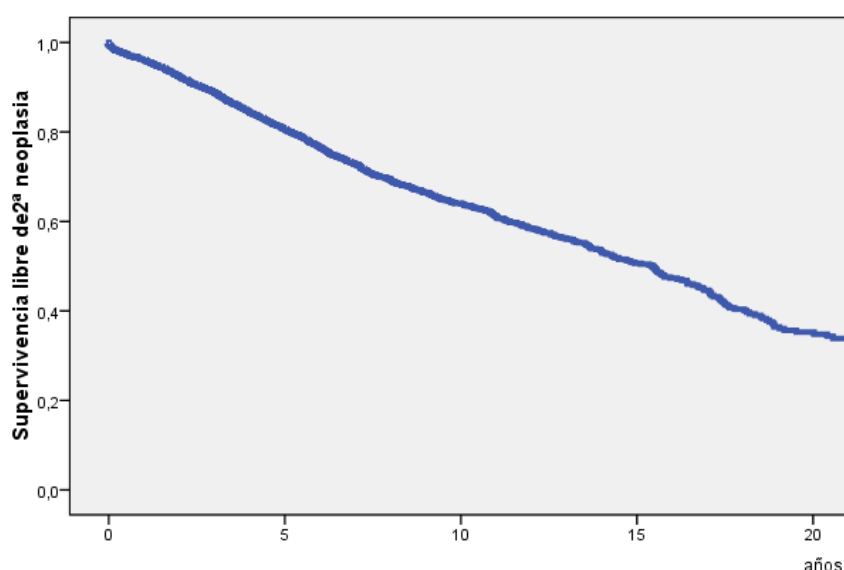
Distribución de la modalidad de tratamiento realizado sobre el tumor primario de cabeza y cuello.

El protocolo de seguimiento consistió en la realización de visitas cada 3 meses alternadas en los diferentes servicios que participaron en la secuencia de tratamiento, cada 4 meses entre el 3º y 5º año de seguimiento, y cada 6 meses a partir del 6º año de seguimiento. A partir del 10º año de seguimiento se ofreció a los pacientes la posibilidad de llevar a cabo controles de forma anual.

3.2 Segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en la cohorte de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello:

Durante el periodo de seguimiento, un total de 1.160 pacientes (24.1%) sufrieron la aparición de una segunda neoplasia, 251 pacientes (5.2%) la aparición de una tercera neoplasia, 65 pacientes (1.3%) una cuarta neoplasia, 9 pacientes (0.2%) una quinta neoplasia, y finalmente en 1 paciente (0.02%) hasta ocho neoplasias sucesivas.

La siguiente figura muestra la curva de supervivencia libre de aparición de una segunda neoplasia desde el diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello de los pacientes incluidos en el estudio.



Función Kaplan-Meier de la supervivencia acumulada libre de segundos cánceres primarios en la cohorte de 4823 pacientes con CECC.

Se pudo apreciar una incidencia de aparición de segundos cánceres primarios de aproximadamente un 3.5% anual que se mantuvo constante a lo largo de la totalidad del periodo de seguimiento de los pacientes.

La siguiente tabla muestra la distribución por localizaciones correspondiente a las segundas, terceras y cuartas neoplasias.

	2ª neoplasia	3ª neoplasia	4ª neoplasia
Cabeza y cuello	386 (33.3%)	122 (48.6%)	31 (47.7%)
Pulmón	364 (31.4%)	68 (27.1%)	20 (30.8%)
Esófago	91 (7.8%)	22 (8.8%)	6 (9.2%)
Vejiga	55 (7.8%)	9 (3.6%)	1 (1.5%)
Otras localizaciones	264 (22.8%)	30 (12.0%)	7 (10.8%)
Total	1160 (100%)	251 (100%)	65 (100%)

Distribución de la localización de las segundas, terceras y cuartas neoplasias en la cohorte de 4823 pacientes con CECC.

Tras un tumor índice de cabeza y cuello, la localización más frecuente de aparición de las segundas neoplasias y neoplasias sucesivas fue de nuevo el área de cabeza y cuello, seguido por las neoplasias de localización pulmonar.

La gran mayoría de las segundas neoplasias y neoplasias sucesivas aparecieron en localizaciones asociadas con los consumos de tabaco y alcohol, incluyendo en este grupo los tumores localizados en cabeza y cuello, pulmón, esófago y vejiga.

3.3 Estudio de la cohorte de pacientes con carcinoma de orofaringe

Se llevó a cabo un estudio en una cohorte de pacientes tratados durante el periodo 1990-2015 con un carcinoma de orofaringe (OPC) confirmado histológicamente, que fue considerado como el tumor índice, y para los cuales se dispuso de información relativa al estatus HPV. Durante el periodo de estudio se trataron un total de 426 pacientes con estas características. Se excluyeron del estudio tres pacientes que contaron con un periodo de seguimiento inferior a dos años.

La detección y genotipado del HPV-DNA, hasta el año 2012, fue determinada con el sistema SPF-10 PCR/DEIA/LiPA25, y a partir de entonces con el sistema PCR/CLART HPV 2 de GENOMICA (GENOMICA S.A.U, Madrid, Spain). Las muestras tumorales HPV-DNA positivas fueron además analizadas mediante inmunohistoquímica para p16^{INK4a} siguiendo las instrucciones del fabricante (p16 antibody BCAM 16,123 on autostainer platform and enVision Flex-linker (DAKO) visualization system). Un patrón inmunohistoquímico difuso de moderada o alta intensidad en más del 50% de las células tumorales fue el requisito para considerar la expresión de la proteína p16 como positiva.

De los 426 cánceres de orofaringe, 64 (15,1%) fueron HPV-DNA positivos. El HPV 16 fue el genotipo más frecuentemente encontrado, en 55 de los tumores HPV positivos (85,9%). La inmunohistoquímica de p16^{INK4a} se consideró positiva en 53 de los 64 tumores de orofaringe HPV positivos (82,8%). Se consideraron tumores etiológicamente relacionados con el HPV aquellos que fueron positivos tanto para el HPV-DNA como para p16^{INK4a}. Así, 53 de los 426 carcinomas de orofaringe incluidos en este estudio se consideraron HPV-positivos.

La siguiente tabla muestra las características clínicas de los pacientes incluidos en el presente estudio de acuerdo con el estatus HPV. Los carcinomas de orofaringe fueron estadificados siguiendo los criterios de la séptima edición del TNM¹⁰. Las sublocalizaciones se definieron de la siguiente manera: pared anterior, incluyendo base de lengua y valleculea; pared lateral, incluyendo amígdala, surco glosamigdalino, pilares y fosa amigdalina; pared superior, incluyendo paladar

blando y úvula; y pared posterior. Teniendo en cuenta la interacción carcinogénica del tabaco y el alcohol se creó una variable combinada de consumo de tóxicos con tres categorías: no consumo; consumo moderado (<20 cigarrillos/día y/o <80 gr alcohol/día); y consumo severo (>20 cigarrillos/día y/o >80 gr alcohol/día).

		HPV-	HPV+	p
Edad	≤ 50	56 (15.1%)	9 (17.0%)	0.370
	50-65	198 (53.5%)	23 (43.4%)	
	≥ 65	116 (31.4%)	21 (39.6%)	
Sexo	Hombre	342 (92.4%)	41 (77.4%)	0.0001
	Mujer	28 (7.6%)	12 (22.6%)	
Consumo de tóxicos	No	12 (3.2%)	18 (34.0%)	0.0001
	Moderado	34 (9.2%)	19 (35.8%)	
	Severo	324 (87.6%)	16 (30.2%)	
Puntuación Karnofsky	90%	288 (77.8%)	45 (84.9%)	0.375
	80%	60 (16.2%)	7 (13.2%)	
	≤70%	22 (5.9%)	1 (1.9%)	
Categoría T	T1-2	173 (46.8%)	33 (62.3%)	0.035
	T3-4	197 (53.2%)	20 (37.7%)	
Categoría N	N0	185 (50.0%)	10 (18.9%)	0.0001
	N+	185 (50.0%)	43 (81.1%)	
Sublocalización	Pared lateral	149 (40.3%)	34 (64.2%)	0.004
	Pared anterior	104 (28.1%)	13 (24.5%)	
	Pared superior	88 (23.8%)	5 (9.4%)	
	Pared posterior	29 (7.8%)	1 (1.9%)	
Tratamiento	Paliativo	44 (11.9%)	1 (1.9%)	0.0001
	Quirúrgico (± RT/CT-RT)	92 (24.9%)	6 (11.3%)	
	Radioterapia (RT/CT-RT)	234 (63.2%)	46 (86.8%)	

Distribución de las características clínicas, epidemiológicas y oncológicas de la cohorte de 426 pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe en función del estatus HPV.

Existieron diferencias significativas en las características de los pacientes en función del estatus HPV. Los pacientes HPV-positivos tuvieron una mayor frecuencia de pacientes del sexo femenino, una menor proporción de pacientes con antecedentes de consumo de tabaco y alcohol, una menor categoría de extensión local (cT), pero una mayor frecuencia de afectación ganglionar (cN), así como una localización preferente en las paredes lateral y anterior de la orofaringe. En relación al tratamiento, los pacientes con tumores HPV-positivos fueron considerados candidatos a tratamiento paliativo con menor frecuencia, con un mayor porcentaje de pacientes tratados con radioterapia o quimioradioterapia.

Se analizaron, en función del estatus HPV, la supervivencia global, la supervivencia específica asociada al carcinoma de orofaringe índice, la supervivencia asociada a segundas neoplasias primarias (de cualquier localización) y la supervivencia no relacionada con el cáncer.

3.4 Cálculos estadísticos

Se llevó a cabo una valoración de la supervivencia global, definida como el intervalo de tiempo entre el diagnóstico del tumor índice y el fallecimiento por cualquier causa. Las causas de mortalidad competitiva se clasificaron de la siguiente manera: mortalidad relacionada con la evolución del tumor índice de cabeza y cuello (MRTI), mortalidad relacionada con una segunda neoplasia de cabeza y cuello (MRSCPCC), mortalidad asociada a una segunda neoplasia fuera del área de cabeza y cuello (MRSCPNCC), y mortalidad no relacionada con el cáncer (MNRC).

Las comparaciones entre las distribuciones de las diferentes variables cualitativas se analizaron con el test de Chi-cuadrado. Se efectuó una estimación de la supervivencia actuarial, tanto global como específica, de acuerdo con el modelo de Kaplan-Meier. Se utilizó el test log-rank para comparar las curvas de supervivencia global en función del sexo, la edad, la localización del tumor índice, el estadio, el consumo de tóxicos y la modalidad de tratamiento. El mismo test se utilizó para la comparación de las curvas de supervivencia específica en función de las variables anteriores.

Mediante el modelo de Cox se obtuvo un modelo multivariante de la supervivencia global que permitió estudiar las variables independientemente asociadas con la supervivencia global, así como su magnitud y significación estadística.

Para el estudio de la mortalidad en función de las causas competitivas se utilizó el método de decrementos múltiples para riesgos competitivos según la aproximación de Aalen-Johansen. Mediante este modelo se calcularon las incidencias acumuladas de las distintas causas de mortalidad competitiva, lo que permitió obtener las curvas de incidencia acumulada para las distintas causas de mortalidad competitiva en función del sexo, la edad, la localización del tumor índice, el estadio, el consumo de tóxicos y la modalidad de tratamiento. La comparación de las curvas de incidencia acumulada obtenidas con el método de decrementos múltiples se efectuó gráficamente mediante los intervalos de confianza al 95%, siguiendo las recomendaciones de Coviello et al.⁴⁵. Los programas de tratamiento estadístico Stata y SPSS no disponen de el test de Gray, considerado el de elección para la comparación de curvas de incidencia acumulada.

Se compararon además las curvas de incidencia obtenidas con el método de decrementos múltiples con las obtenidas con el complemento de la supervivencia proporcionada por el método de Kaplan-Meier.

Finalmente se efectuó un análisis multivariante con el modelo de regresión de Fine-Gray para las distintas causas de mortalidad incluyendo las variables sexo, edad, localización del tumor índice, estadio, consumo de tóxicos, puntuación de Karnofsky y modalidad de tratamiento. Con este modelo se obtuvo el *Sub-Distribution-Hazard-Ratio* de cada variable y su significación estadística, que permitió identificar las variables asociadas de forma independiente con las incidencias acumuladas de las distintas causas de mortalidad.

Para el análisis de la supervivencia condicional se utilizó la fórmula correspondiente y las funciones de incidencia de Kaplan-Meier, como descrito en la apartado *Introducción*.

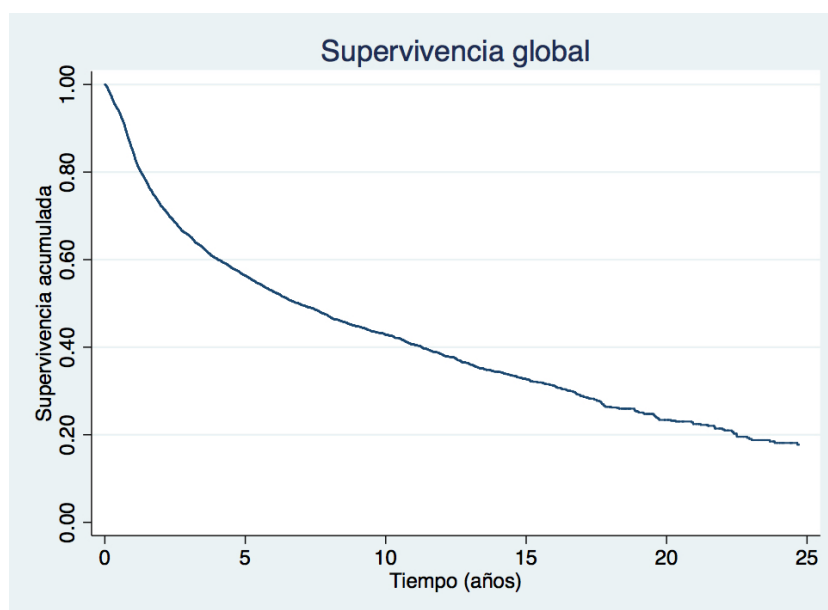
Los cálculos estadísticos realizados en el presente estudio se efectuaron con los programas estadísticos SPSS versión 17.0 y STATA 13.0.

4- RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Supervivencia global y específica

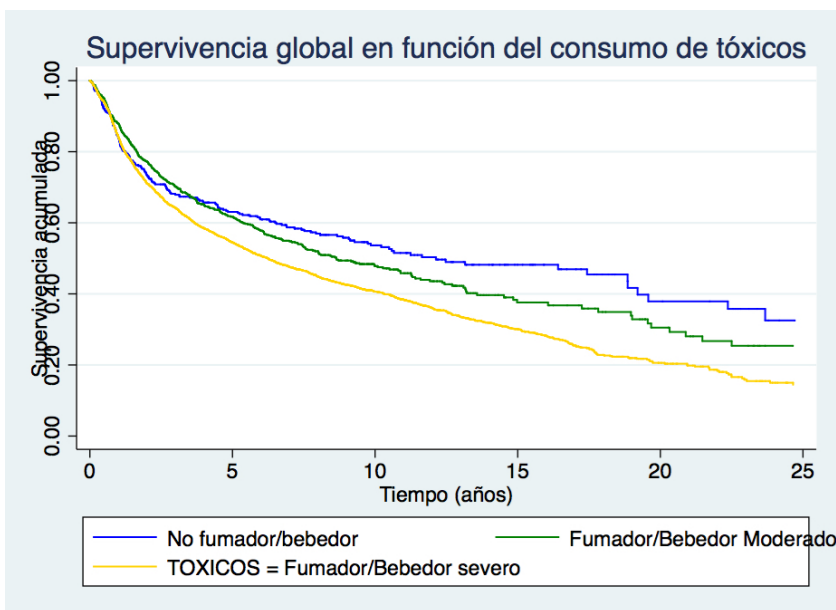
En primer lugar se determinó la supervivencia global de los pacientes. La siguiente figura muestra la función de supervivencia global de los pacientes incluidos en el estudio.



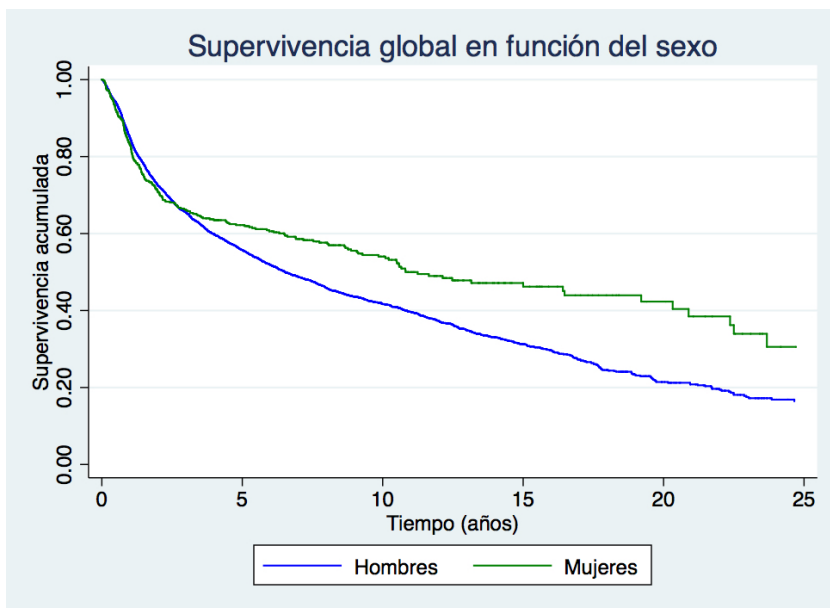
Función Kaplan-Meier de la supervivencia global acumulada de la cohorte de 4.823 pacientes con CECC.

La supervivencia a los 5 años del diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello fue 56.3% (IC al 95%: 54.9-57.8%), a los 10 años 42.8% (41.3-44.4%), a los 15 años 32.7% (30.9-34.4%), a los 20 años del 23.4% (21.2-25.6%), y a los 25 años 17.7% (15.2-20.5%).

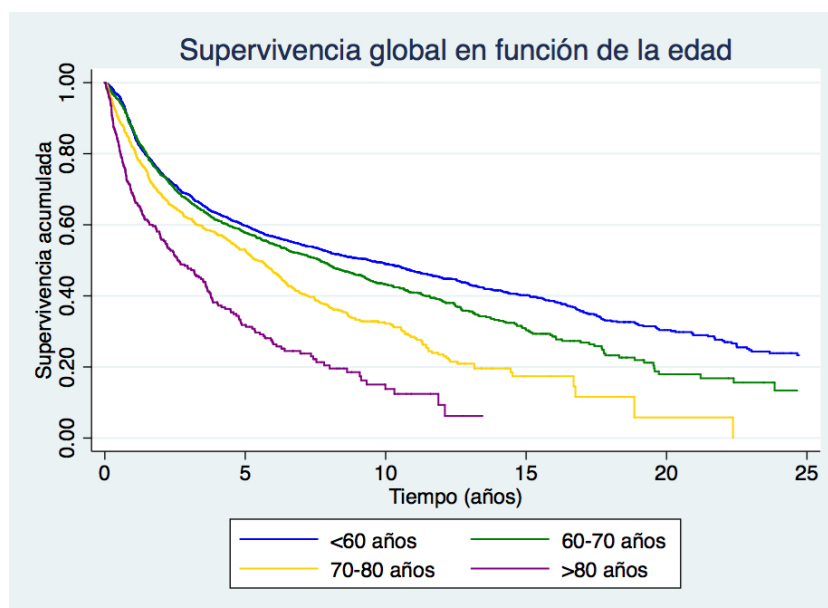
Se analizó a continuación la repercusión en la supervivencia global de variables epidemiológicas como el sexo, la edad y el consumo de tóxicos. Las siguientes figuras muestran las curvas de supervivencia global en función de dichas variables.



Función Kaplan-Meier de la supervivencia global acumulada de la cohorte de 4.823 pacientes con CECC en función del consumo de tóxicos.



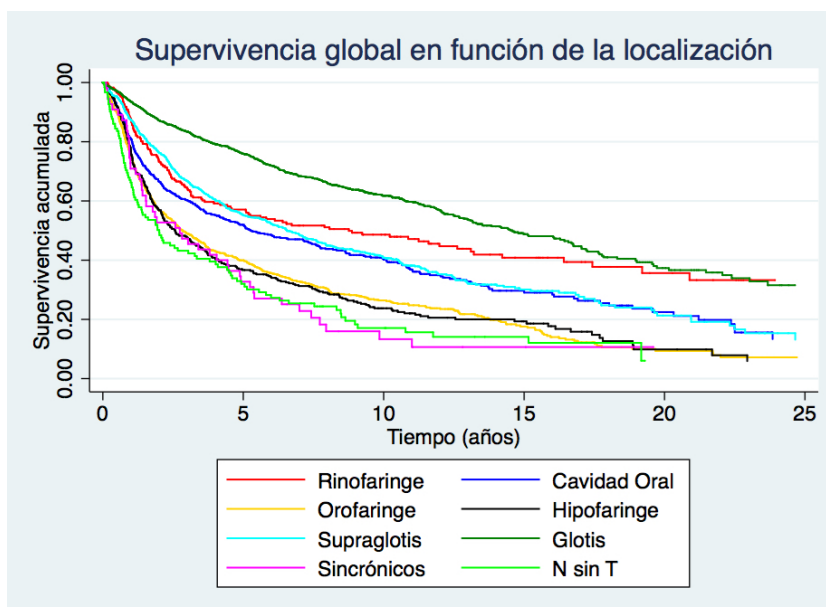
Función Kaplan-Meier de la supervivencia global acumulada de la cohorte de 4.823 pacientes con CECC en función del sexo.



Función Kaplan-Meier de la supervivencia global acumulada de la cohorte de 4.823 pacientes con CECC en función del grupo de edad.

Existieron diferencias significativas en la supervivencia en función de las tres variables analizadas ($P=0.0001$). A partir del 4º año de seguimiento, las pacientes del sexo femenino contaron con una mejor supervivencia global que los pacientes varones. A medida de que se incrementaba la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello o se incrementaba el consumo de tóxicos, la supervivencia global disminuyó de forma progresiva .

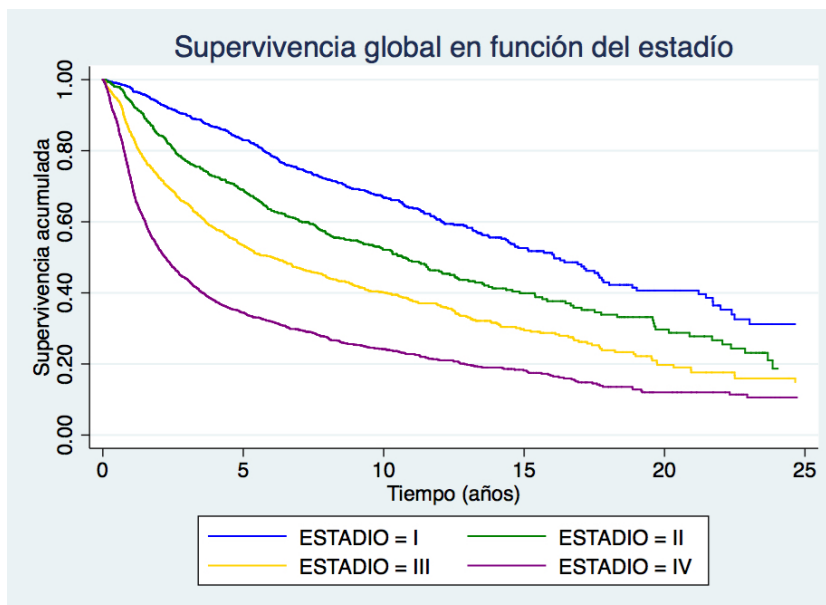
Se analizó a continuación la relación entre la localización del tumor primario y la supervivencia global ($P=0.0001$).



Función Kaplan-Meier de la supervivencia global acumulada de la cohorte de 4.823 pacientes con CECC en función de la localización.

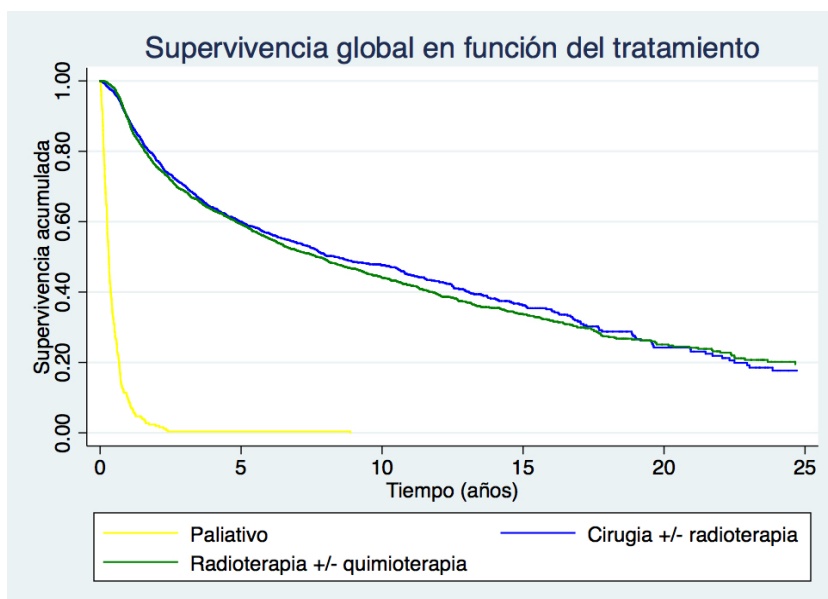
La mejor supervivencia correspondió a los pacientes con tumores de localización glótica, en tanto que la peor fue para los pacientes con metástasis ganglionares sin un tumor primario conocido y con neoplasias sincrónicas simultáneas. Cabe destacar que los pacientes con tumores localizados en la rinofaringe y la supraglotis, aquellos localizados en la hipofaringe, orofaringe, las metástasis cervicales sin tumor primario y los tumores sincrónicos contaron con unas cifras de supervivencia global bastante semejantes durante los 5 primeros años de seguimiento.

Lógicamente, existió una marcada diferenciación en cuanto a la supervivencia global en función del estadio del tumor inicial (P=0.0001).



Función Kaplan-Meier de la supervivencia global acumulada de la cohorte de 4.823 pacientes con CECC en función del estadio.

Finalmente, y considerando sólo los pacientes tratados con intención radical, no aparecieron diferencias en la supervivencia global en función del tipo de tratamiento realizado sobre el tumor índice de cabeza y cuello (P=0.242).



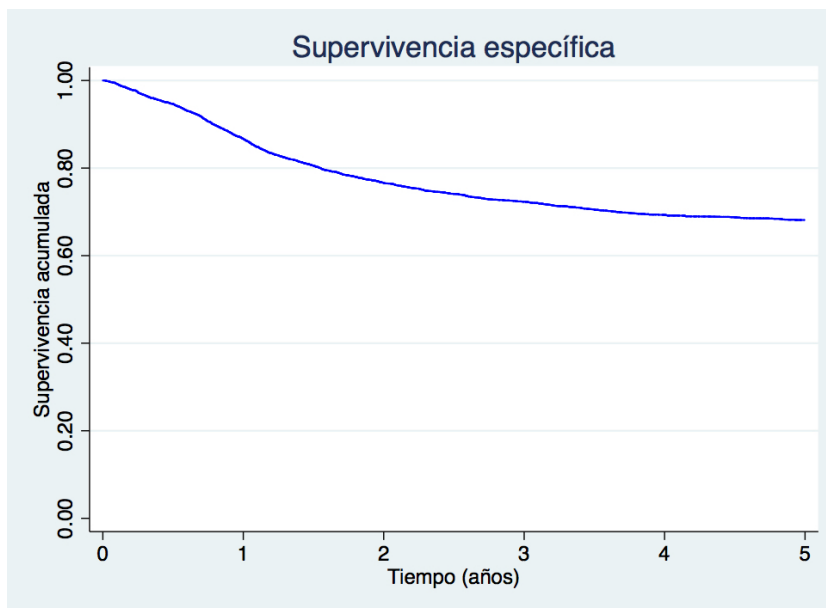
Función Kaplan-Meier de la supervivencia global acumulada de la cohorte de 4.823 pacientes con CECC en función la modalidad de tratamiento recibida.

En la siguiente tabla se especifican los valores de la supervivencia global a los 5, 10, 15, 20 y 25 años en función de las distintas variables analizadas.

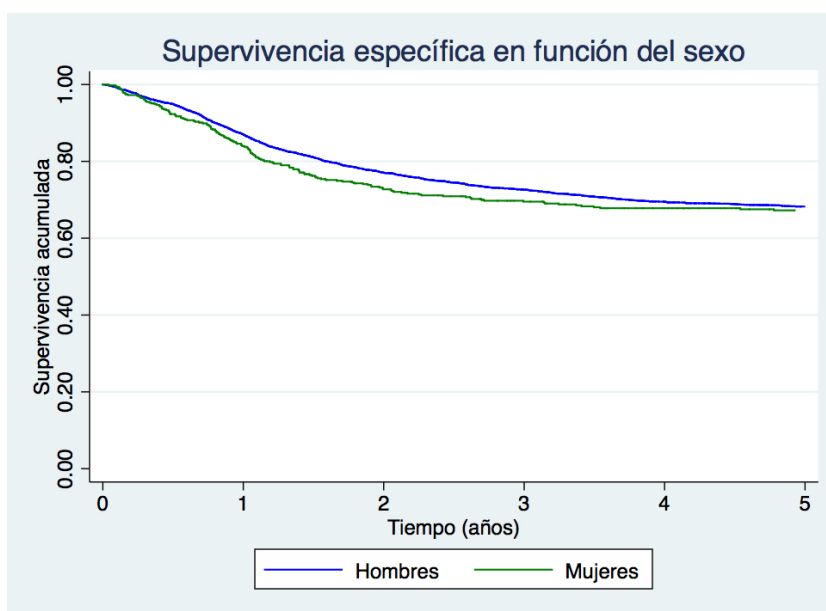
Supervivencia Acum. Global		5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
Total		56.3 (54.9-57.8)	42.8 (41.3-44.4)	32.7 (30.9-34.4)	23.4 (21.2-25.6)	17.7 (15.2-20.5)
Sexo	<i>Masculino</i>	55.7 (54.2-57.2)	41.7 (40-43.3)	31.2 (29.4-33.1)	21.4 (19.2-23.8)	16.4 (13.8-19.2)
	<i>Femenino</i>	62.2 (57.6-66.4)	54 (49.1-58.7)	47.1 (41.6-52.5)	42.3 (35.6-48.9)	30.6 (20.6-41.1)
Edad (años)	<60	59.8 (57.6-61.8)	49 (46.7-51.2)	40.2 (37.7-42.7)	30.4 (27.3-33.5)	23.3 (19.7-27)
	60-70	57.8 (55.1-60.3)	43.2 (40.4-46)	30.6 (27.3-34)	17.9 (13.5-22.9)	13.4 (8.1-19.9)
	70-80	52.7 (49.1-56.2)	32.2 (28.4-36)	17.4 (12.9-22.5)	5.8 (.8-18.9)	-
	>80	31.8 (26-37.7)	13.8 (8.6-20.3)	6.2 (1.6-15.3)	-	-
Consumo de tóxicos	<i>No</i>	63.1 (58.1-67.6)	53.6 (48.2-58.7)	48.2 (42.3-53.9)	37.9 (29.2-46.5)	32.5 (22.5-42.9)
	<i>Moderado</i>	61.7 (58-65.2)	47.8 (43.8-51.7)	37.6 (32.6-42.6)	30.5 (24.4-36.9)	23.3 (16.2-31.1)
	<i>Severo</i>	54.5 (52.8-56.1)	40.6 (38.9-42.4)	30 (28-32)	20.6 (18.2-23.1)	14.4 (11.6-17.6)
Localización	<i>Rinofaringe</i>	57.1 (50.1-63.4)	48.6 (41.5-55.3)	40.8 (33.3-48.2)	35.6 (27.1-44.2)	33.3 (24.3-42.5)
	<i>Cav. Oral</i>	52 (47.7-56)	40.3 (35.9-44.6)	29.7 (24.9-34.5)	22.5 (17.1-28.3)	13.3 (7.5-20.9)
	<i>Orofaringe</i>	39.9 (36.6-43.3)	26.4 (23.2-29.7)	17.6 (14.3-21.2)	9.3 (6.3-13.1)	7.2 (4.3-11.1)
	<i>Hipofaringe</i>	36.7 (31.9-41.4)	23.7 (19.4-28.4)	19.3 (15-24)	9.9 (5.4-15.8)	5.9 (2.1-12.7)
	<i>Supraglotis</i>	55.2 (51.8-58.5)	40.8 (37.3-44.3)	30.1 (26.2-34)	21.3 (16.4-26.6)	13.1 (7.6-20.2)
	<i>Glottis</i>	75.9 (73.6-78)	61.8 (59-64.4)	48.8 (45.1-52.3)	37.3 (32.4-42.3)	31.5 (25.6-37.7)
	<i>Sincrónicos</i>	32 (23.7-40.6)	17.1 (10.4-25.1)	6 (.8-19.4)	6 (.8-19.4)	
	<i>N sin T</i>	32.7 (20.8-45.1)	13.3 (5.5-24.6)	10.7 (3.8-21.7)	10.7 (3.8-21.7)	10.7 (3.8-21.7)
Estadío	<i>I</i>	83 (80.6-85.1)	66.8 (63.6-69.8)	52.6 (48.3-56.7)	40.7 (34.9-46.3)	31.2 (24.1-38.6)
	<i>II</i>	68.9 (65.4-72.2)	52.1 (48.1-56)	39.9 (35.3-44.5)	29.7 (24.1-35.5)	18.7 (11.8-26.8)
	<i>III</i>	53.4 (50.2-56.4)	40.1 (36.9-43.3)	29.8 (26.3-33.3)	19.7 (15.6-24.2)	14.9 (10.5-19.9)
	<i>IV</i>	34.4 (32.1-36.8)	24.2 (22-26.4)	18.1 (15.9-20.6)	12 (9.5-14.9)	10.6 (7.8-13.9)
Modalidad de tratamiento	<i>Paliativo</i>	0	-	-	-	-
	<i>Cirugía</i>	60 (57.4-62.5)	47.7 (44.9-50.4)	36.2 (33-39.4)	24.2 (20.3-28.4)	17.7 (13.3-22.5)
	<i>Quimiot.</i>	59.3 (57.4-61.1)	44.1 (42.1-46)	33.8 (31.5-36.1)	25.1 (22.3-28)	19.5 (16.1-23.1)

Valores de supervivencia global acumulada con los respectivos intervalos de confianza al 95%, obtenidos con el método de Kaplan-Meier, para la cohorte de 4.823 pacientes con CECC en función del sexo, edad, consumo de tóxicos, localización, estadío y modalidad de tratamiento recibida.

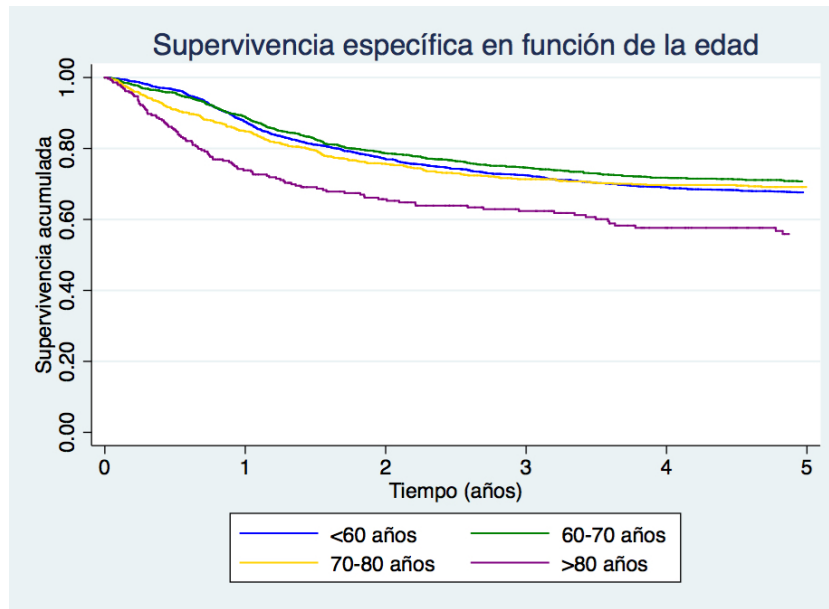
Adicionalmente se llevó a cabo una evaluación de las mismas variables, considerando en este caso la supervivencia específica. En el análisis de la supervivencia específica se limitaron las curvas a un seguimiento de 5 años.



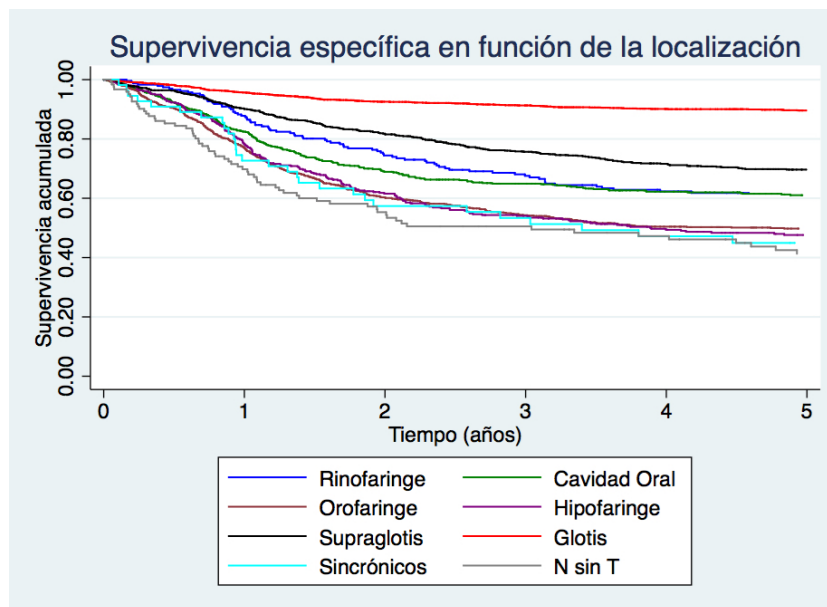
Función Kaplan-Meier de la supervivencia específica acumulada de la cohorte de 4.823 pacientes con CECC.



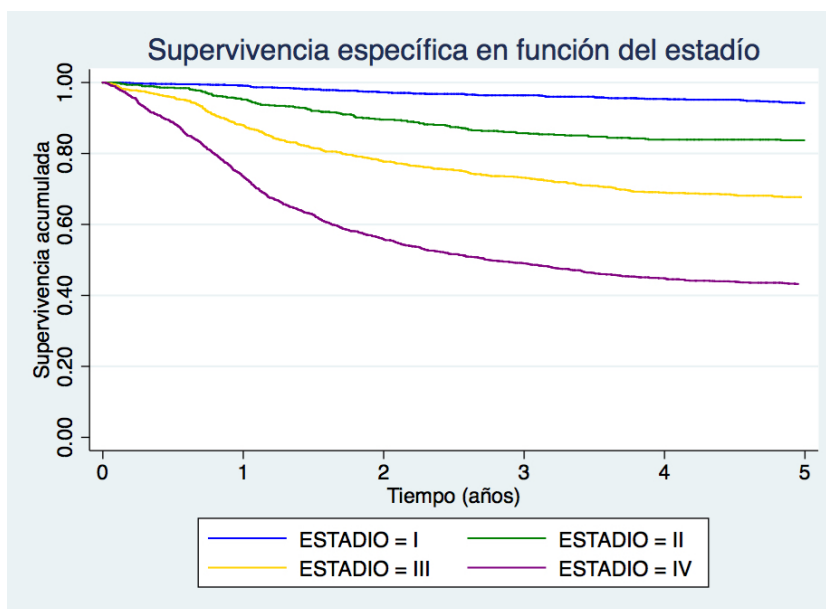
Función Kaplan-Meier de la supervivencia específica acumulada de la cohorte de 4.823 pacientes con CECC en función del sexo.



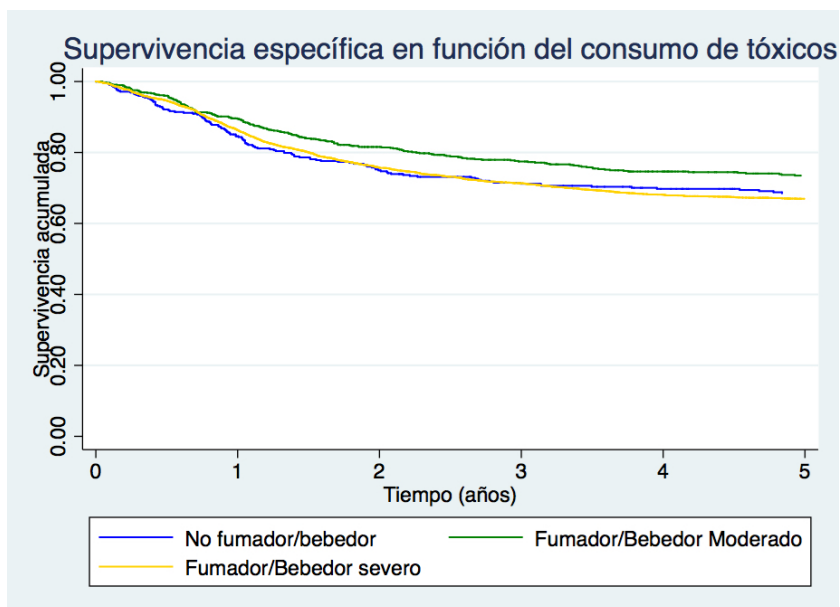
Función Kaplan-Meier de la supervivencia específica acumulada de la cohorte de 4.823 pacientes con CECC en función de la edad.



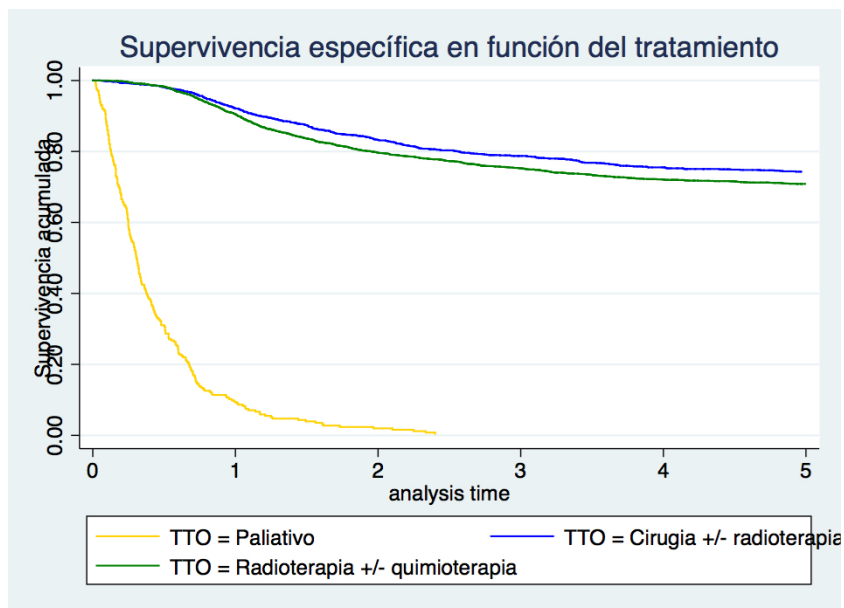
Función Kaplan-Meier de la supervivencia específica acumulada de la cohorte de 4.823 pacientes con CECC en función de la localización.



Función Kaplan-Meier de la supervivencia específica acumulada de la cohorte de 4.823 pacientes con CECC en función del estadio.



Función Kaplan-Meier de la supervivencia específica acumulada de la cohorte de 4.823 pacientes con CECC en función del consumo de tóxicos.



Función Kaplan-Meier de la supervivencia específica acumulada de la cohorte de 4.823 pacientes con CECC en función del tratamiento recibido.

La supervivencia específica de los pacientes incluidos en el estudio fue del 68.1% (66.7-69.5%) a los 5 años y del 65.6% (64.1-67%) a los 10 años. A diferencia de lo que sucedió al evaluar la supervivencia global, no aparecieron diferencias significativas en la supervivencia específica en función de sexo ($P=0.227$). Por el contrario, sí que aparecieron diferencias en la supervivencia en función del tipo de tratamiento, favoreciendo a los pacientes tratados de forma quirúrgica ($P=0.003$). Existieron además diferencias significativas en la supervivencia específica en función de la edad de los pacientes ($P=0.0001$), a expensas de los pacientes de edad más avanzada. Considerando tan sólo los pacientes menores de 80 años, no existieron diferencias significativas en la supervivencia específica en función de la edad ($P=0.326$).

En el caso del uso de tóxicos, las diferencias aparecieron básicamente entre el grupo de pacientes sin antecedentes de consumo frente a los pacientes con consumo moderado o severo ($P=0.007$). Tanto la localización del tumor primario como el estadio tumoral fueron variables relacionadas con la supervivencia específica.

En la siguiente tabla se resumen los valores de supervivencia acumulada específica a los 5, 10 y 15 años del diagnóstico en función de las distintas variables incluidas en el estudio.

Supervivencia acum. Específica		5 años	10 años	15 años
Total		68.1 (66.7-69.5)	65.6 (64.1-67)	65.1 (63.6-66.6)
Sexo	<i>Masculino</i>	67.2 (62.8-71.3)	64 (59.2-68.3)	62.8 (57.9-67.4)
	<i>Femenino</i>	68.2 (66.8-69.7)	65.8 (64.2-67.3)	65.4 (63.9-67)
Edad (años)	<i><60</i>	67.6 (65.5-69.6)	65.2 (63.1-67.3)	64.9 (62.7-67)
	<i>60-70</i>	70.7 (68.2-73.1)	68.1 (65.4-70.6)	67.4 (64.6-70)
	<i>70-80</i>	69.1 (65.7-72.3)	66.1 (62.3-69.5)	66.1 (62.3-69.5)
	<i>>80</i>	55.9 (49-62.2)	51.5 (42-60.1)	
Consumo de tóxicos	<i>No</i>	68.5 (63.6-72.8)	64.5 (59.3-69.3)	63.2 (57.8-68.1)
	<i>Moderado</i>	73.5 (70-76.6)	70.3 (66.6-73.7)	69.7 (65.8-73.3)
	<i>Severo</i>	67 (65.3-68.5)	64.7 (63-66.3)	64.4 (62.7-66.1)
Localización	<i>Rinofaringe</i>	61.8 (54.8-68)	54.9 (47.7-61.6)	51.5 (43.9-58.5)
	<i>Cavidad Oral</i>	61 (56.8-65)	57.9 (53.5-62.1)	57.9 (53.5-62.1)
	<i>Orofaringe</i>	49.8 (46.3-53.2)	46.8 (43.1-50.3)	46.8 (43.1-50.3)
	<i>Hipofaringe</i>	47.6 (42.4-52.6)	46.8 (41.6-51.8)	45.9 (40.5-51.1)
	<i>Supraglotis</i>	69.7 (66.3-72.7)	67.1 (63.6-70.3)	66.7 (63.2-70)
	<i>Glottis</i>	89.6 (87.9-91.1)	88.4 (86.5-90)	88.4 (86.5-90)
	<i>Sincrónicos</i>	44.9 (31.1-57.8)	38.1 (23.9-52.2)	38.1 (23.9-52.2)
	<i>N sin T</i>	41.3 (31.7-50.6)	31.7 (21.5-42.3)	31.7 (21.5-42.3)
Estadío	<i>I</i>	94.2 (92.6-95.5)	94.2 (92.6-95.5)	94.2 (92.6-95.5)
	<i>II</i>	83.7 (80.7-86.3)	81.4 (78.1-84.2)	81.4 (78.1-84.2)
	<i>III</i>	67.7 (64.7-70.6)	65.2 (61.9-68.2)	64.3 (60.9-67.4)
	<i>IV</i>	43.2 (40.7-45.7)	43.2 (40.7-45.7)	39.5 (36.9-42)
Modalidad de tratamiento	<i>Paliativo</i>	0		
	<i>Cirugía</i>	74.3 (71.9-76.6)	72.5 (69.9-74.8)	72.3 (69.7-74.7)
	<i>Quimioterapia</i>	70.9 (69.1-72.5)	67.7 (65.9-69.5)	67.1 (65.2-69)

Valores de supervivencia acumulada específica con los respectivos intervalos de confianza al 95%, obtenidos con el método de Kaplan-Meier, para la cohorte de 4.823 pacientes con CECC en función del sexo, edad, consumo de tóxicos, localización, estadío y modalidad de tratamiento recibida.

4.2 Modelo de regresión de Cox para la supervivencia global

Se realizaron análisis multivariantes mediante el modelo de Cox para predecir la supervivencia global, excluyendo los pacientes que recibieron tratamiento paliativo, en función de las siguientes variables: edad (codificada como variable binaria o como variable continua en 2 submodelos separados), consumo de tóxicos (binaria si/no), sexo (binaria hombre/mujer), localización (categórica en polinomios ortogonales), estadio (binaria I-II/III-IV), tratamiento (binaria Quirúrgico/No quirúrgico) y puntuación Karnofsky (binaria 80 puntos o más/menos de 80). Los resultados del análisis y los modelos de Cox correspondientes se muestran en las siguientes páginas.

A continuación se muestra el modelo de Cox para la supervivencia global, excluyendo pacientes paliativos, con la edad codificada como variable categórica:

		HR	IC 95%	p
Sexo	Hombres	1	-	-
	Mujeres	0.675	0.572-0.798	0.000
Karnofsky	>80 puntos	1	-	-
	<= 80 puntos	1.787	1.621-1.971	0.000
Localización	Glottis	1	-	-
	Cavidad Oral	1.852	1.610-2.129	0.000
	Orofaringe	2.052	1.802-2.336	0.000
	Hipofaringe	2.060	1.769-2.399	0.000
	Supraglotis	1.376	1.213-1.560	0.000
	Rinofaringe	1.160	0.935-1.440	0.177
	Sincrónicos C&C	2.987	2.175-4.101	0.000
	N sin T	2.483	1.954-3.156	0.000
Estadio	I-II	1	-	-
	III-IV	1.857	1.122-2.634	0.000
Tratamiento	Quirúrgico	1	-	-
	No quirúrgico	1.206	1.101-1.320	0.000
Edad	<70 años	1	-	-
	>=70 años	1.816	1.652-1.996	0.000
Consumo de tóxicos	No	1	-	-
	Si	1.258	1.050-1.507	0.013

Resultados del análisis multivariante de Cox para la supervivencia global, excluyendo pacientes paliativos, con la edad codificada como variable binaria. HR: Hazard Ratio.

Seguidamente se muestran los resultados del modelo de Cox para la supervivencia global, excluyendo pacientes paliativos, con la edad codificada como variable continua:

		HR	IC 95%	p
Sexo	Hombres	1	-	-
	Mujeres	0.683	0.577-0.809	0.000
Karnofsky	>80 puntos	1	-	-
	<= 80 puntos	1.747	1.584-1.927	0.000
Localización	Glottis	1	-	-
	Cavidad Oral	1.987	1.650-2.181	0.000
	Orofaringe	2.130	1.870-2.246	0.000
	Hipofaringe	2.133	1.832-2.485	0.000
	Supraglotis	1.363	1.202-1.545	0.000
	Rinofaringe	1.353	1.088-1.681	0.006
	Sincrónicos C&C	3.059	2.228-4.200	0.000
	N sin T	2.469	1.943-3.137	0.000
Estadio	I-II	1	-	-
	III-IV	1.885	1.707-2.082	0.000
Tratamiento	Quirúrgico	1	-	-
	No quirúrgico	1.205	1.100-1.320	0.000
Edad	<i>(vble. continua)</i>	1.028	1.024-1.032	0.000
Consumo de tóx.	No	1	-	-
	Si	1.305	1.087-1.566	0.004

Resultados del análisis multivariante de Cox para la supervivencia global, excluyendo pacientes paliativos, con la edad codificada como variable continua. HR: Hazard Ratio.

La tabla a continuación muestra los resultados del modelo de Cox para la supervivencia global, incluyendo pacientes paliativos, con la edad codificada como variable binaria:

		HR	IC 95%	p
Sexo	Hombres	1	-	-
	Mujeres	0.690	0.591-0.807	0.000
Karnofsky	>80 puntos	1	-	-
	<= 80 puntos	1.743	1.589-1.912	0.000
Localización	Glottis	1	-	-
	Cavidad Oral	1.802	1.575-2.062	0.000
	Orofaringe	1.990	1.758-2.252	0.000
	Hipofaringe	1.895	1.636-2.194	0.000
	Supraglotis	1.353	1.198-1.529	0.000
	Rinofaringe	1.126	0.913-1.389	0.269
	Sincrónicos C&C	3.031	2.245-4.093	0.000
	N sin T	2.310	1.847-2.889	0.000
Estadio	I-II	1	-	-
	III-IV	1.852	1.680-2.041	0.000
Tratamiento	Quirúrgico	1	-	-
	No quirúrgico	1.200	1.096-1.312	0.000
	Paliativo	13.912	11.832-16.358	0.000
Edad	<70 años	1	-	-
	>=70 años	1.739	1.591-1.902	0.000
Consumo de tóx.	No	1	-	-
	Si	1.183	0.996-1.405	0.056

Resultados del análisis multivariante de Cox para la supervivencia global, incluyendo pacientes paliativos, con la edad codificada como variable binaria. HR: Hazard Ratio.

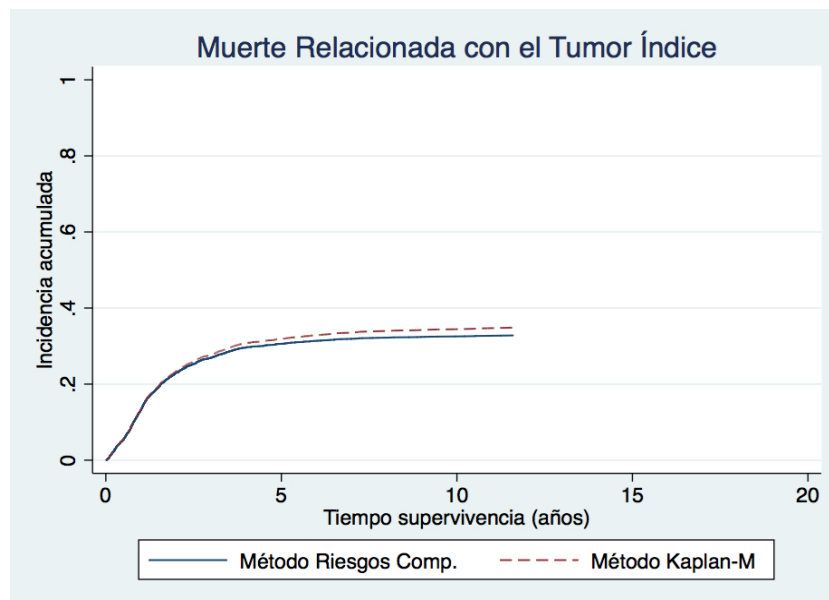
Por último se muestran los resultados del modelo de Cox para la supervivencia global, incluyendo pacientes paliativos, con la edad codificada como variable continua:

		HR	IC 95%	p
Sexo	Hombres	1	-	-
	Mujeres	0.696	0.505-0.815	0.000
Karnofsky	>80 puntos	1	-	-
	<= 80 puntos	1.708	1.557-1.874	0.000
Localización	Glottis	1	-	--
	Cavidad Oral	1.846	1.613-2.112	0.000
	Orofaringe	2.077	1.834-2.351	0.000
	Hipofaringe	1.973	1.703-2.284	0.000
	Supraglotis	1.340	1.186-1.514	0.000
	Rinofaringe	1.320	1.068-1.631	0.010
	Sincrónicos C&C	3.104	2.299-4.191	0.000
	N sin T	2.310	1.848-2.889	0.000
Estadío	I-II	1	-	-
	III-IV	1.877	1.703-2.069	0.000
Tratamiento	Quirúrgico	1	-	-
	No quirúrgico			0.000
	Paliativo	13.844	11.776-16.276	0.000
Edad	<i>(Vble. continua)</i>	1.026	1.023-1.030	0.000
Consumo de tóx.	No	1	-	-
	Si	1.237	1.040-1.472	0.017

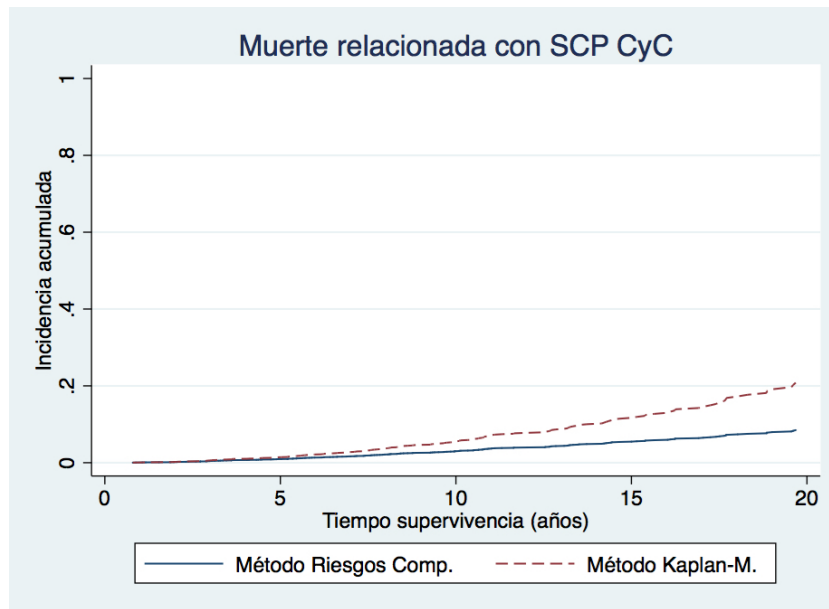
Resultados del análisis multivariante de Cox para la supervivencia global, incluyendo pacientes paliativos, con la edad codificada como variable continua. HR: Hazard Ratio.

4.3 Comparación de las incidencias acumuladas obtenidas por el modelo de riesgos competitivos y por el modelo de Kaplan-Meier

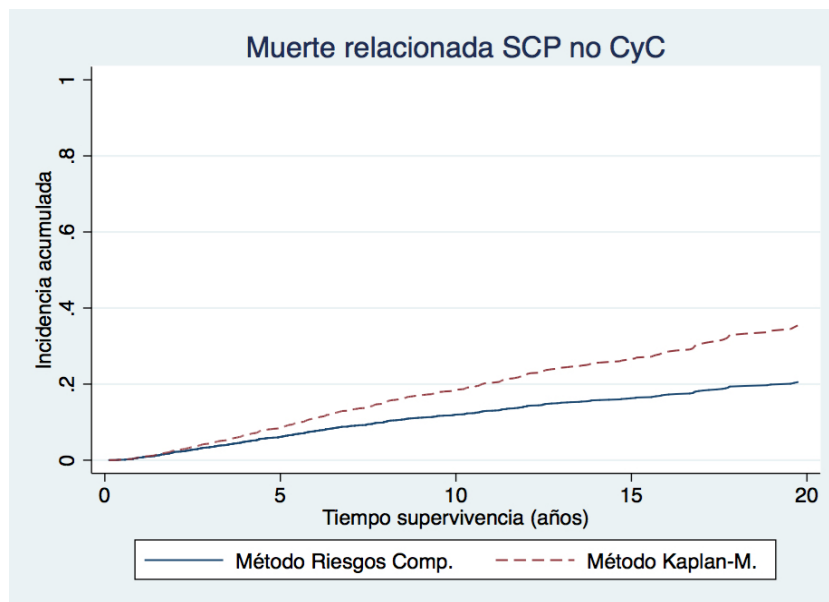
Se realizó una estimación de la incidencia acumulada para cada una de las distintas causas competitivas de mortalidad (relacionada con el tumor índice, relacionada con un segundo tumor primario de cabeza y cuello, relacionada con un segundo tumor primario no cabeza y cuello, y no relacionada con el cáncer) mediante el modelo de riesgos competitivos o de decrementos múltiples de Aalen-Johansen. Adicionalmente se realizó una estimación de las mismas incidencias acumuladas utilizando el complementario de la supervivencia acumulada obtenida mediante el método de Kaplan-Meier. Las funciones de incidencia acumulada obtenidas con ambos métodos se representaron gráficamente en función de las causas de mortalidad competitiva para facilitar su comparación.



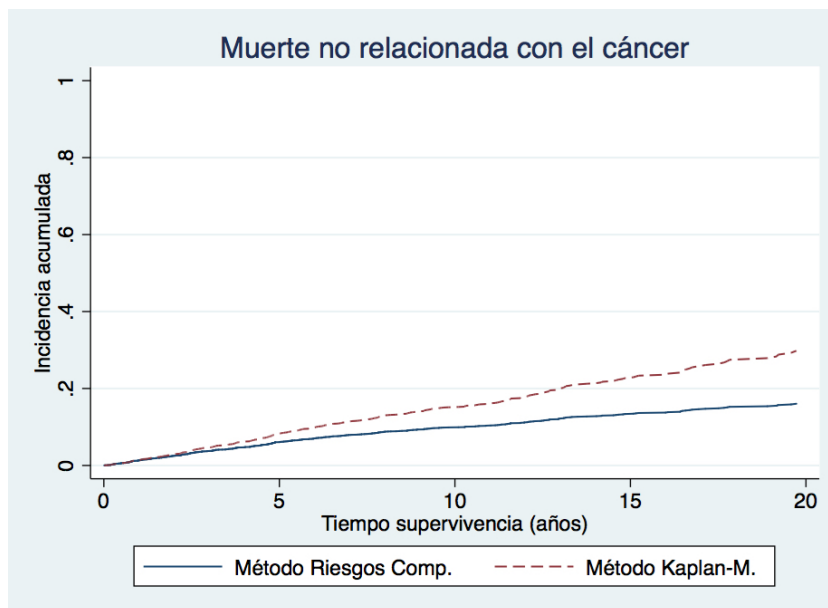
Funciones de incidencia acumulada de la mortalidad relacionada con el tumor índice obtenidas con el método de Kaplan-Meier (línea discontinua) y con el modelo de riesgos competitivos de Aalen-Johansen (línea continua).



Funciones de incidencia acumulada de la mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello con el método de Kaplan-Meier (línea discontinua) y con el modelo de riesgos competitivos de Aalen-Johansen (línea continua).



Funciones de incidencia acumulada de la mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello con el método de Kaplan-Meier (línea discontinua) y con el modelo de riesgos competitivos de Aalen-Johansen (línea continua).



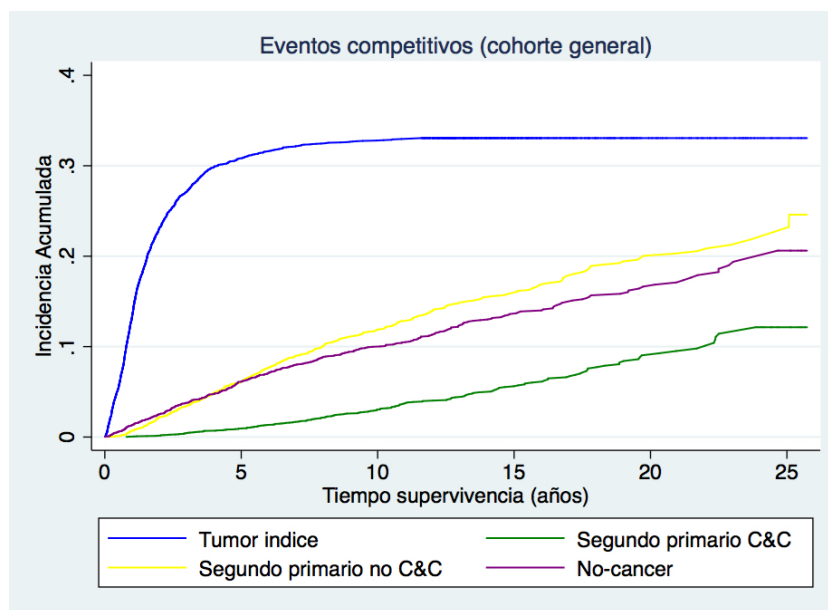
Funciones de incidencia acumulada de la mortalidad no relacionada con el cáncer obtenidas con el método de Kaplan-Meier (línea discontinua) y con el modelo de riesgos competitivos de Aalen-Johansen (línea continua).

4.4 Mortalidad competitiva en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello: análisis univariante

Tal como se ha podido observar, existe un cierto grado de discrepancia entre la manera en que las diferentes variables afectan la supervivencia global y específica, justificada por los diferentes patrones de mortalidad no relacionada con el tumor índice en función de las características de los pacientes.

En esta sección del texto se presentan los resultados de los cálculos de la incidencia acumulada de los distintos eventos competitivos registrados en el estudio (mortalidad relacionada con el tumor índice de cabeza y cuello, con segundo cáncer primario de cabeza y cuello, con segundo cáncer primario no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer) en función de las distintas variables de interés (sexo, edad, localización, tratamiento, estadio y consumo de tóxicos), obtenidos mediante la estimación de decremento múltiples de Aalen-Johansen.

La siguiente figura muestra las curvas de incidencia acumulada en función de las cuatro causas de mortalidad registradas en los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello.



Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en la cohorte general.

La siguiente tabla muestra los valores de incidencia acumulada con sus respectivos intervalos de confianza al 95% para cada uno de los acontecimientos (mortalidad relacionada con el tumor índice de cabeza y cuello, con un segundo cáncer primario de cabeza y cuello, con un segundo cáncer primario no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer) de la totalidad de los pacientes a lo largo del periodo de seguimiento.

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.306 (.292-.319)	.325 (.312-.339)	.328 (.314-.342)	.328 (.314-.342)	.328 (.314-.342)
MRSCPCC	.009 (.007-.012)	.03 (.025-.036)	.055 (.046-.065)	.085 (.071-.1)	.106 (.087-.126)
MRSCPNC	.061 (.054-.068)	.118 (.108-.128)	.157 (.144-.17)	.193 (.176-.211)	.205 (.185-.225)
MNRC	.061 (.054-.068)	.099 (.09-.108)	.134 (.122-.146)	.16 (.145-.177)	.184 (.163-.206)

Valores de incidencia acumulada con los intervalos de confianza al 95% para mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en la cohorte general.

En la siguiente tabla se muestra la distribución de las causas de muerte a lo largo del período de seguimiento.

	MRTI	MRSCPCC	MRSCPNC	MNRC	TOTAL
0-5 años	1419 (71%)	40 (2%)	269 (13,5%)	270 (13,5%)	1998 (100%)
5-10 años	71 (15,1%)	70 (14,9%)	197 (41,8%)	133 (28,2%)	471 (100%)
10-15 años	6 (3,2%)	44 (23,7%)	74 (39,8%)	62 (33,3%)	186 (100%)
15-20 años	0 (0%)	24 (31,6%)	30 (39,5%)	22 (28,9%)	76 (100%)
20-25 años	0 (0%)	9 (37,5%)	5 (20,8%)	10 (41,7%)	24 (100%)
TOTAL	1496 (54,3%)	187 (6,8%)	575 (20,9%)	497 (18,0%)	2755 (100%)

Distribución de las causas de muerte de la cohorte general a lo largo del período de seguimiento.

De acuerdo con estos resultados, la mayoría de fallecimientos (54.3%) fueron debidos al tumor primario de cabeza y cuello, que produjo estas muertes prácticamente en su totalidad (94.8%) durante los primeros 5 años de seguimiento. Los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello tuvieron una incidencia de fallecimientos como consecuencia de un segundo cáncer primario de cabeza y cuello, con un segundo cáncer primario localizado fuera de cabeza y cuello o por causas no relacionadas con el cáncer que se mantuvo prácticamente constante a lo largo de todo el periodo de seguimiento. La incidencia de fallecimientos como consecuencia de un segundo cáncer primario de cabeza y cuello fue de 0.4% anual, en el caso de los segundos cánceres primarios localizados fuera de cabeza y cuello de un 0.7% anual y por causas no relacionadas con el cáncer de un 0.8% anual.

A continuación se muestra un resumen de la media, mediana y percentiles al 25 y 75% del tiempo supervivencia (en años) en función de la causa de muerte.

(años)	Rango (min-max)	Media	Mediana	P25-P75
MRTI	0.02-11.59	1.68	1.15	0.68-2.16
MRSCPCC	0.79-30.83	9.81	8.63	5.46-13.25
MRSCPNC	0.12-30.01	6.42	5.36	2.74-8.59
MNRC	0.01-33.44	6.07	4.70	2.18-8.46

Rango, media, mediana y rango intercuartílico del tiempo de supervivencia (años) en función de la causa de muerte.

Los datos del tiempo de supervivencia en función de la causa de muerte se representan a continuación mediante un diagrama de caja (boxplot).

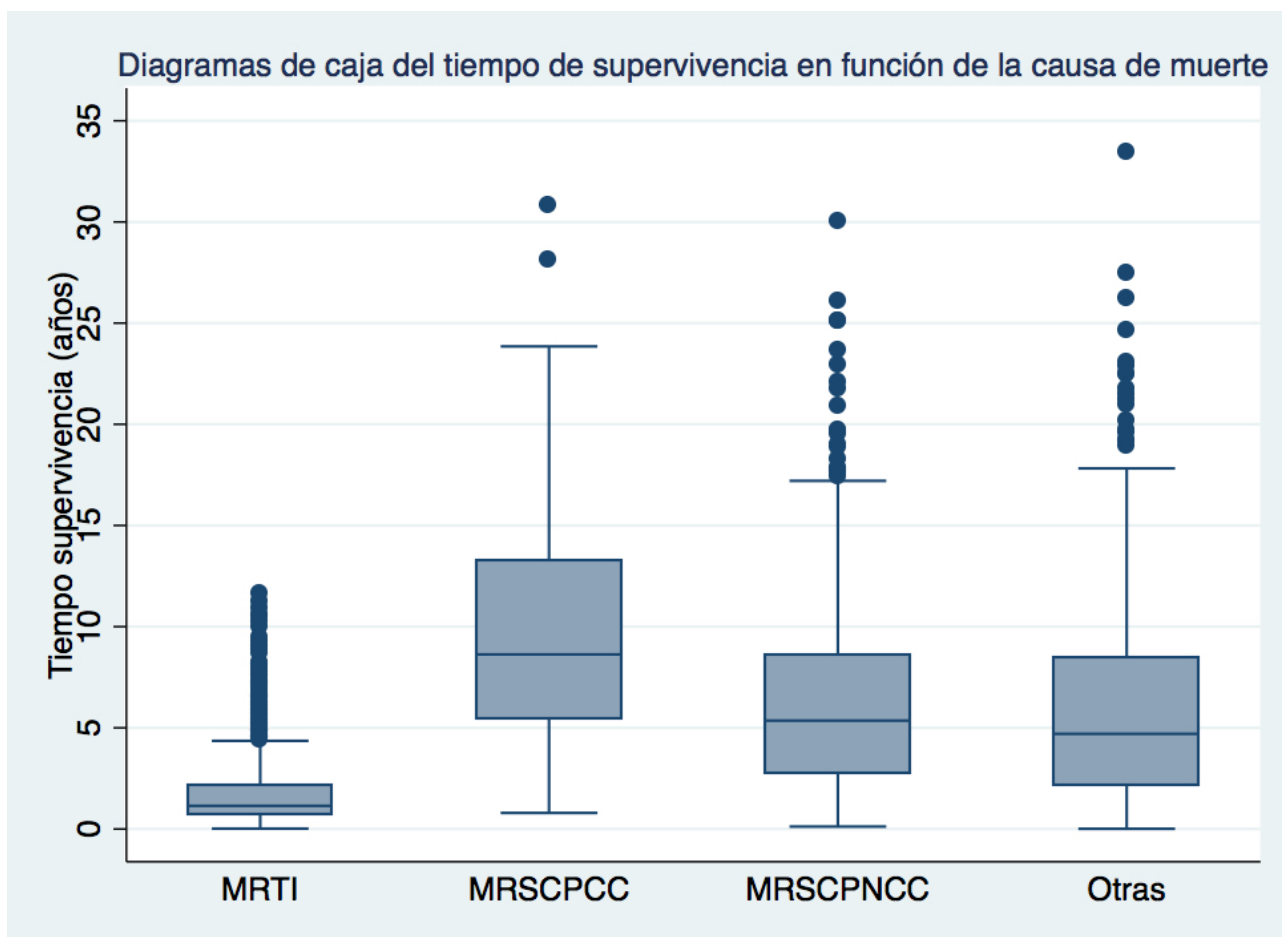
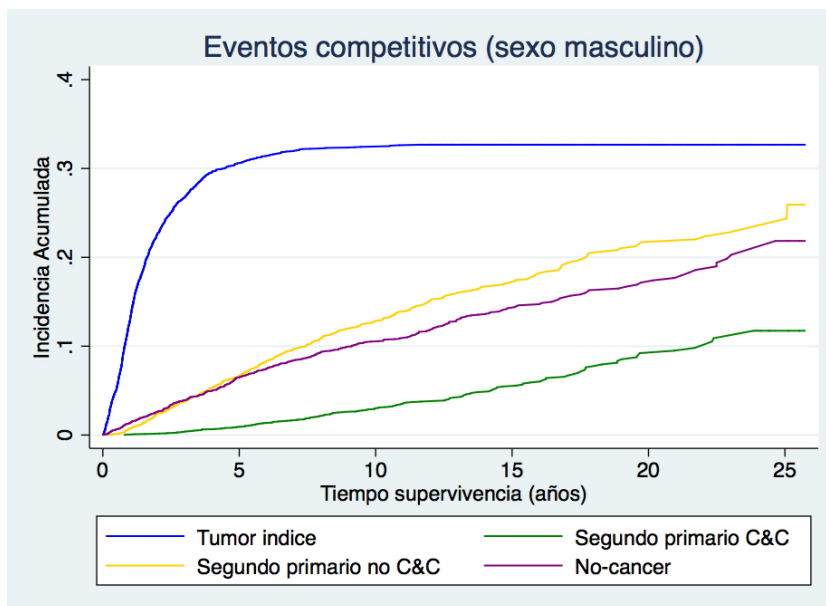


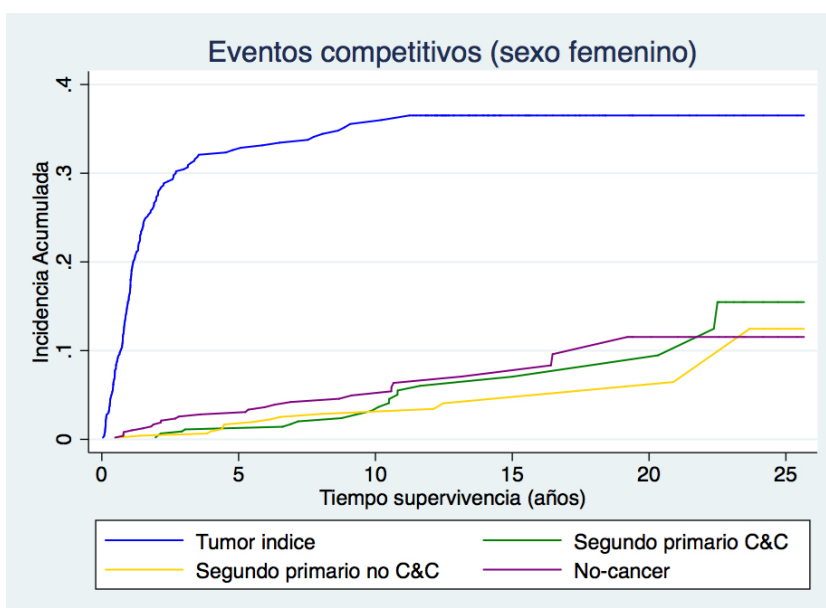
Diagrama de caja (boxplot) del tiempo de supervivencia en función de la causa de muerte .

4.4.1 Mortalidad competitiva en función del sexo

Las figuras muestran las curvas de incidencia acumulada para las diferentes causas de fallecimiento en función del sexo.



Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes de sexo masculino.



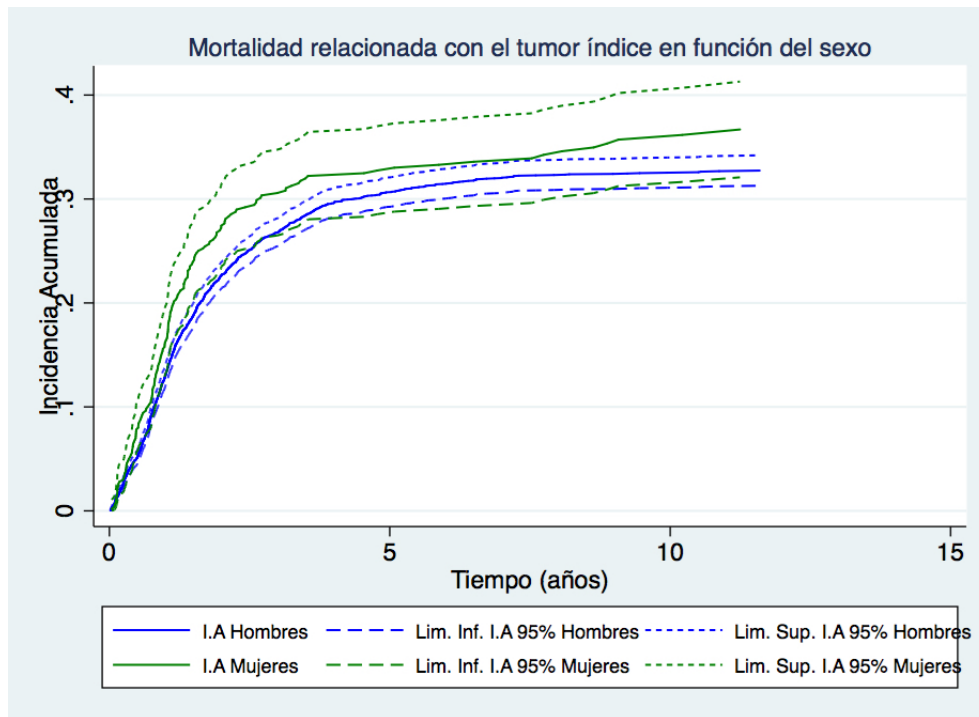
Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes de sexo femenino.

Las siguientes tablas muestran los valores de incidencia acumulada con sus intervalos de confianza al 95% para las distintas causas de mortalidad en los pacientes de sexo masculino y femenino.

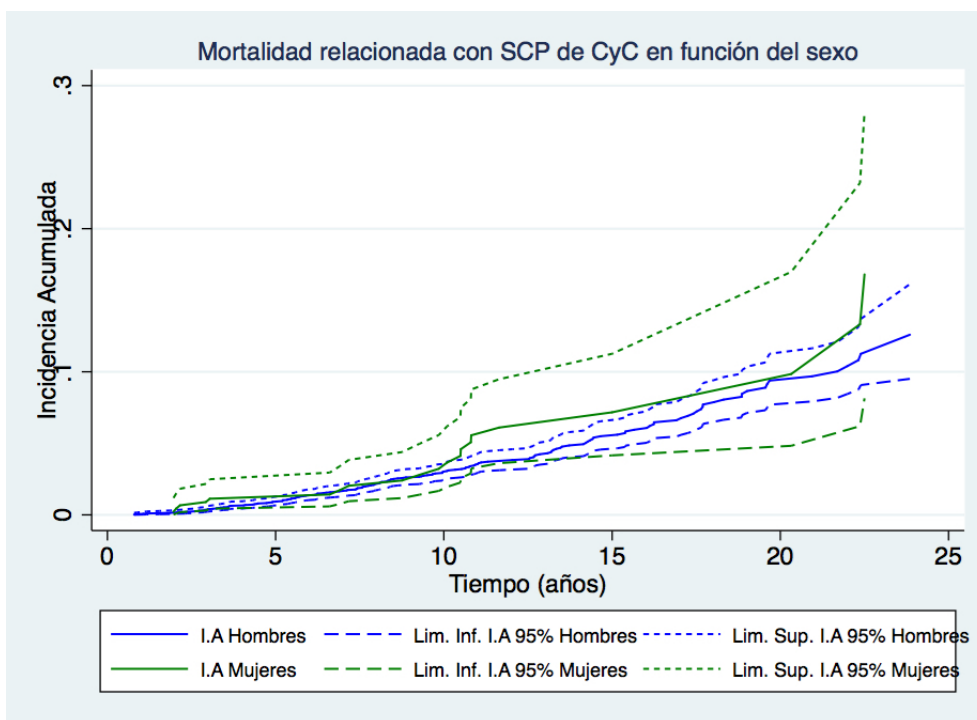
Sexo masculino					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.306 (.292-.32)	.325 (.31-.339)	.327 (.312-.341)	.327 (.312-.341)	.327 (.312-.341)
MRSCPCC	.009 (.006-.012)	.03 (.025-.036)	.055 (.045-.065)	.092 (.076-.11)	.117 (.092-.145)
MRSCPNC	.066 (.059-.075)	.128 (.117-.14)	.172 (.158-.187)	.217 (.197-.238)	.244 (.208-.281)
MNRC	.065 (.057-.073)	.099 (.09-.109)	.143 (.13-.157)	.172 (.154-.19)	.218 (.182-.257)
Sexo femenino					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.326 (.284-.369)	.355 (.311-.4)	.365 (.319-.411)	.365 (.319-.411)	.365 (.319-.411)
MRSCPCC	.011 (.004-.025)	.032 (.017-.055)	.071 (.041-.111)	.095 (.048-.161)	.155 (.077-.257)
MRSCPNC	.017 (.007-.033)	.029 (.015-.049)	.041 (.022-.069)	.065 (.026-.128)	.125 (.038-.264)
MNRC	.028 (.016-.046)	.049 (.031-.074)	.071 (.045-.104)	.115 (.066-.179)	.115 (.066-.179)

Cifras de incidencia acumulada de la mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres de cabeza y cuello, con segundos cánceres no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer obtenidas mediante el modelo de riesgos competitivos de Aalen-Johanson en función del sexo.

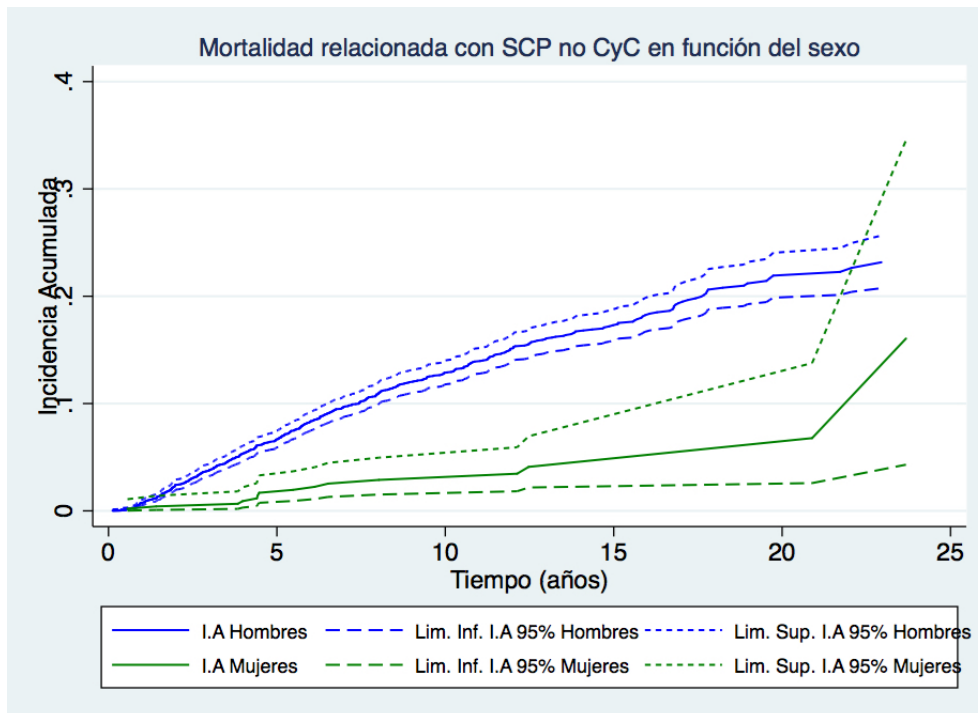
Además, se representaron gráficamente las incidencias acumuladas de las causas competitivas de muerte y sus intervalos de confianza al 95% en función del sexo, con el objetivo de determinar gráficamente (siguiendo las recomendaciones de Coviello et al.⁴⁵) la existencia de una diferencia significativa entre los valores de incidencia acumulada entre ambos sexos.



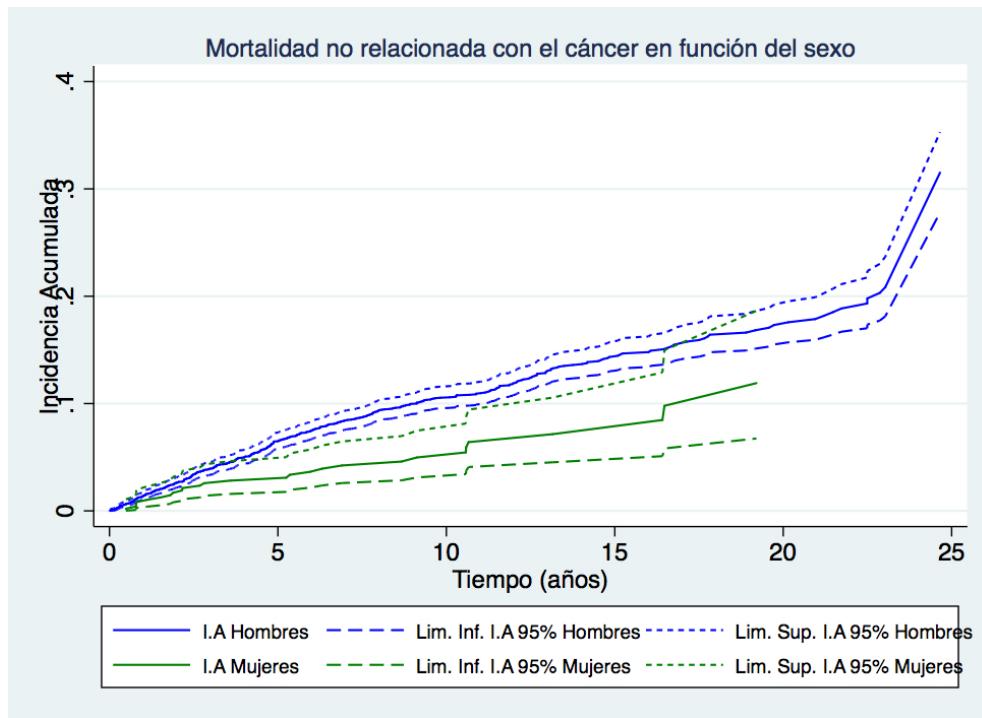
Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (líneas discontinuas) de mortalidad relacionada con el tumor índice en pacientes con CECC en función del sexo.



Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (líneas discontinuas) de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello en pacientes con CECC en función del sexo.



Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (líneas discontinuas) de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello en pacientes con CECC en función del sexo.

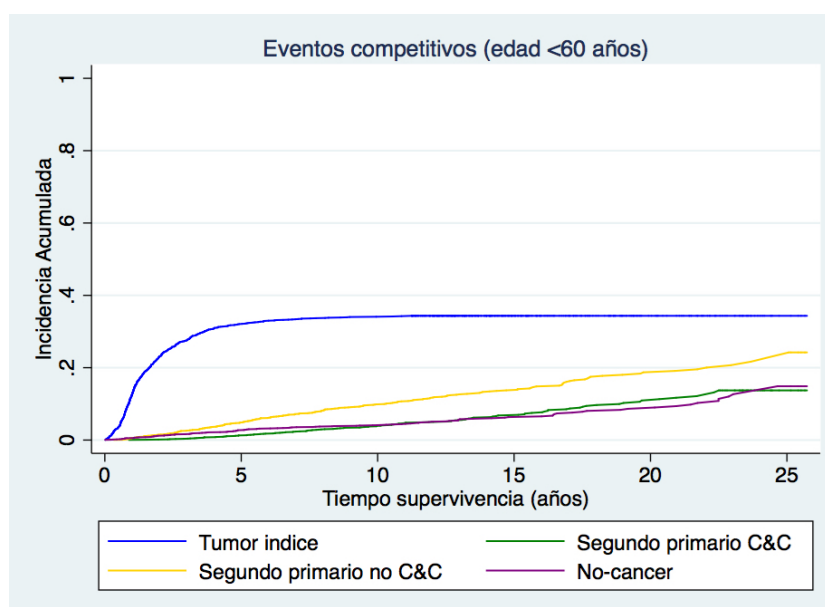


Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (líneas discontinuas) de mortalidad no relacionada con el cáncer en pacientes con CECC en función del sexo.

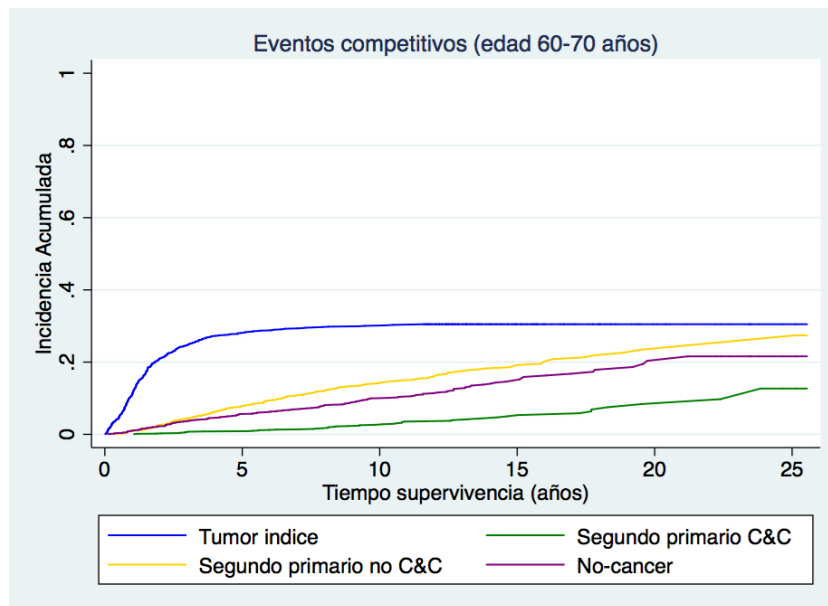
No existieron diferencias significativas en la incidencia acumulada de mortalidad asociada al tumor índice de cabeza y cuello en función del sexo. Tampoco existieron diferencias significativas en la mortalidad asociada a la aparición de segundos cánceres de cabeza y cuello en función del sexo. En cambio, las pacientes del sexo femenino contaron con una disminución significativa de la mortalidad asociada a tumores fuera de cabeza y cuello y a causas no tumorales.

4.4.2 Mortalidad competitiva en función de la edad

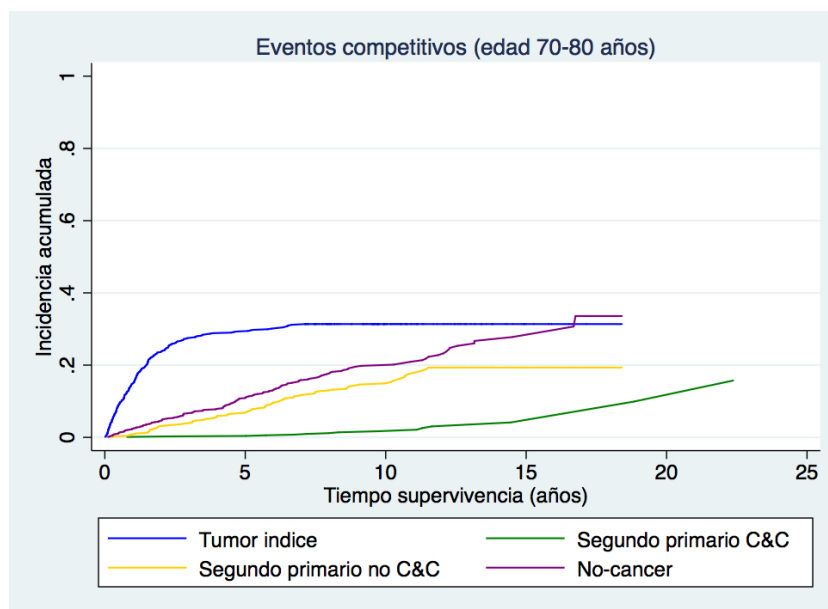
Dado que la incidencia de mortalidad relacionada con el tumor índice de los pacientes menores de 50 años fue muy similar a la de los pacientes de 50-60 años, ambos grupos se agruparon de cara al estudio de la mortalidad competitiva. Se presentan a continuación las curvas de incidencia acumulada en función de los grupos de edad.



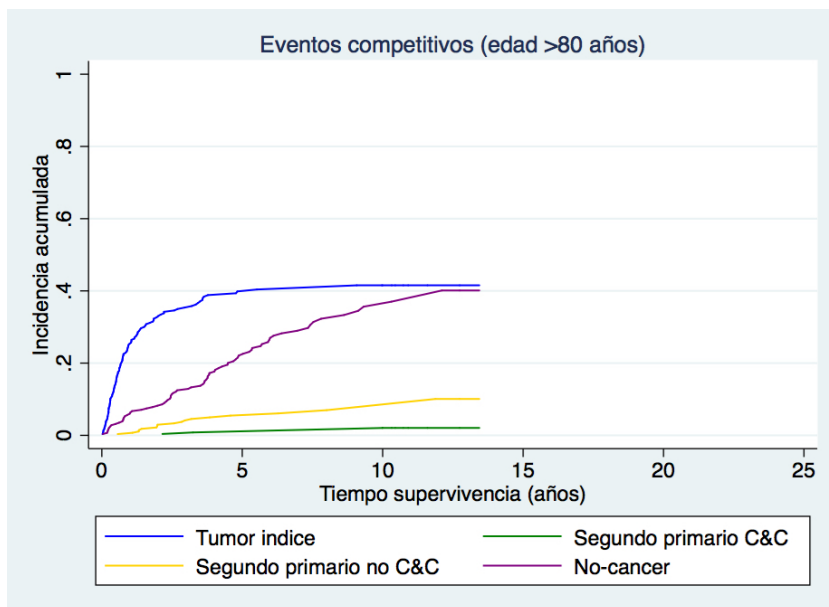
Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes de menos de 60 años.



Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes con edad comprendida entre 60 y 70 años.



Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes con edad comprendida entre 70 y 80 años.



Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes con más de 80 años.

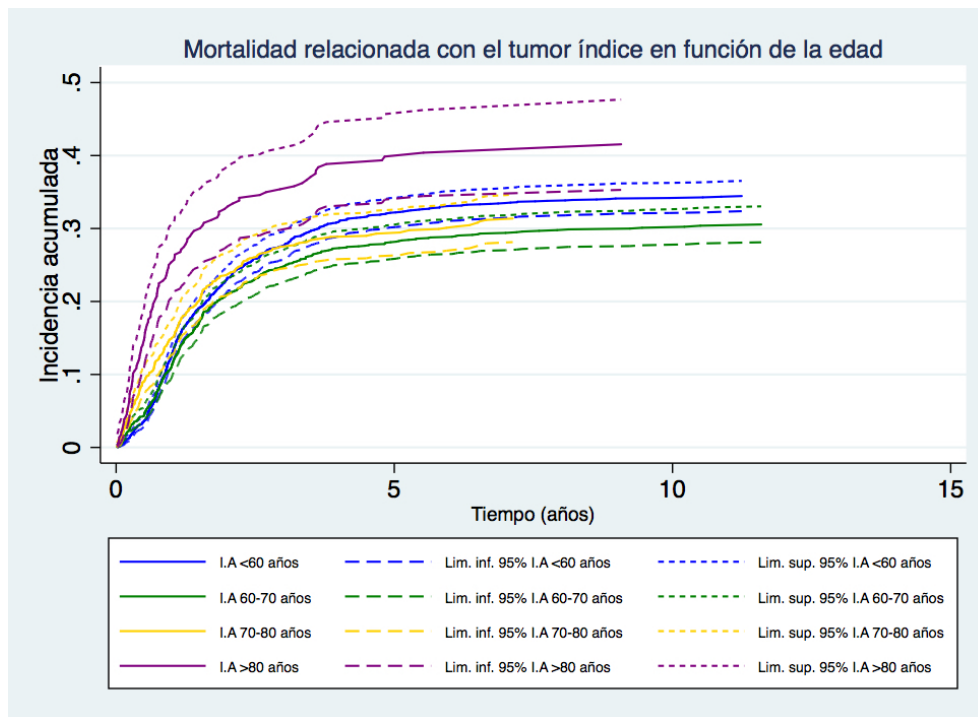
La siguiente tabla muestra los valores de incidencia acumulada para cada causa de muerte en función del grupo de edad.

Edad <60 años					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.321 (.301-.341)	.341 (.32-.361)	.343 (.323-.364)	.343 (.323-.364)	.343 (.323-.364)
MRSCPCC	.013 (.008-.019)	.039 (.03-.049)	.068 (.055-.083)	.109 (.088-.134)	.137 (.108-.17)
MRSCPNC	.048 (.04-.058)	.099 (.085-.113)	.137 (.12-.156)	.187 (.162-.214)	.242 (.187-.301)
MNRC	.027 (.021-.035)	.041 (.032-.05)	.063 (.051-.077)	.086 (.069-.106)	.149 (.103-.203)
60-70 años					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.281 (.257-.304)	.3 (.276-.325)	.305 (.28-.33)	.305 (.28-.33)	.305 (.28-.33)
MRSCPCC	.008 (.004-.014)	.026 (.018-.037)	.053 (.038-.073)	.084 (.056-.119)	.127 (.072-.197)
MRSCPNC	.078 (.065-.093)	.142 (.123-.163)	.192 (.166-.219)	.235 (.197-.274)	.274 (.202-.35)
MNRC	.056 (.045-.069)	.1 (.083-.117)	.149 (.125-.175)	.204 (.165-.246)	.216 (.172-.263)
70-80 años					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.293 (.262-.325)	.314 (.281-.346)	.314 (.281-.346)	.314 (.281-.346)	
MRSCPCC	.068 (.052-.088)	.149 (.122-.179)	.041 (.02-.076)	.099 (.032-.212)	

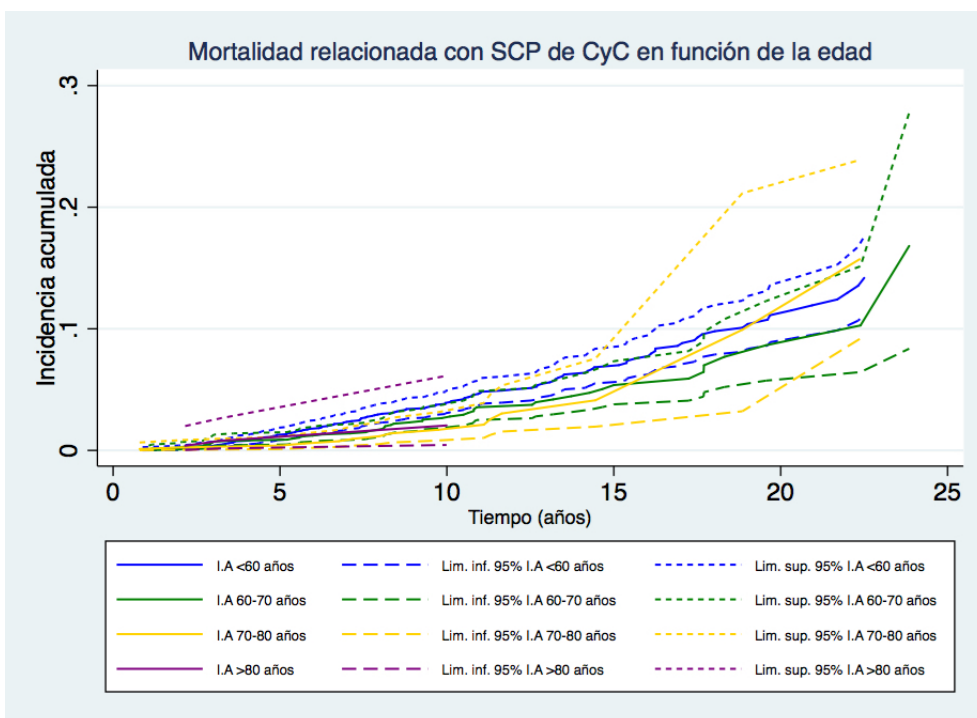
MRSCPNC	90.3 (87.8-92.8)	74.3 (69.2-79.4)	.193 (.158-.231)	.193 (.158-.231)	
MNRC	.109 (.088-.132)	.198 (.168-.23)	.278 (.231-.326)	.336 (.26-.414)	
>80 años					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.399 (.34-.457)	.415 (.353-.477)			
MRSCPCC	.008 (.002-.027)	.021 (.004-.061)			
MRSCPNC	.055 (.031-.087)	.07 (.04-.109)			
MNRC	.221 (.171-.274)	.356 (.288-.425)			

Cifras de incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres de cabeza y cuello, con segundos cánceres no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer obtenidas mediante el modelo de riesgos competitivos de Aalen-Johanson en función del grupo de edad.

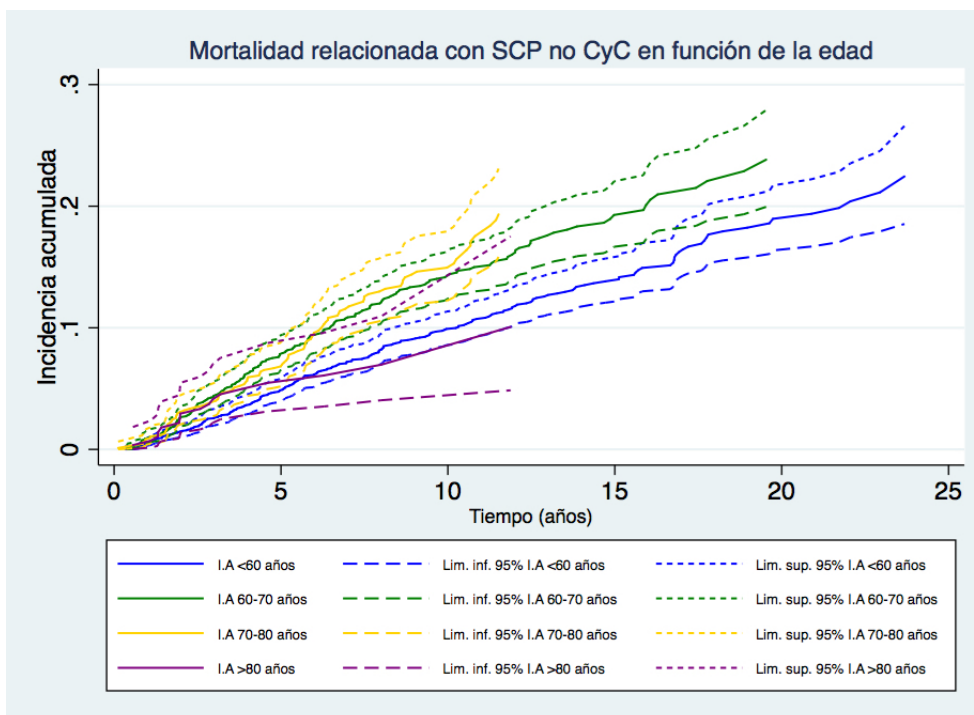
Se representaron gráficamente las incidencias acumuladas de las causas competitivas de muerte y sus intervalos de confianza al 95% en función del grupo de edad, con el objetivo de determinar gráficamente (siguiendo las recomendaciones de Coviehlo et al.) la existencia de una diferencia significativa entre los valores de incidencia acumulada entre estos grupos.



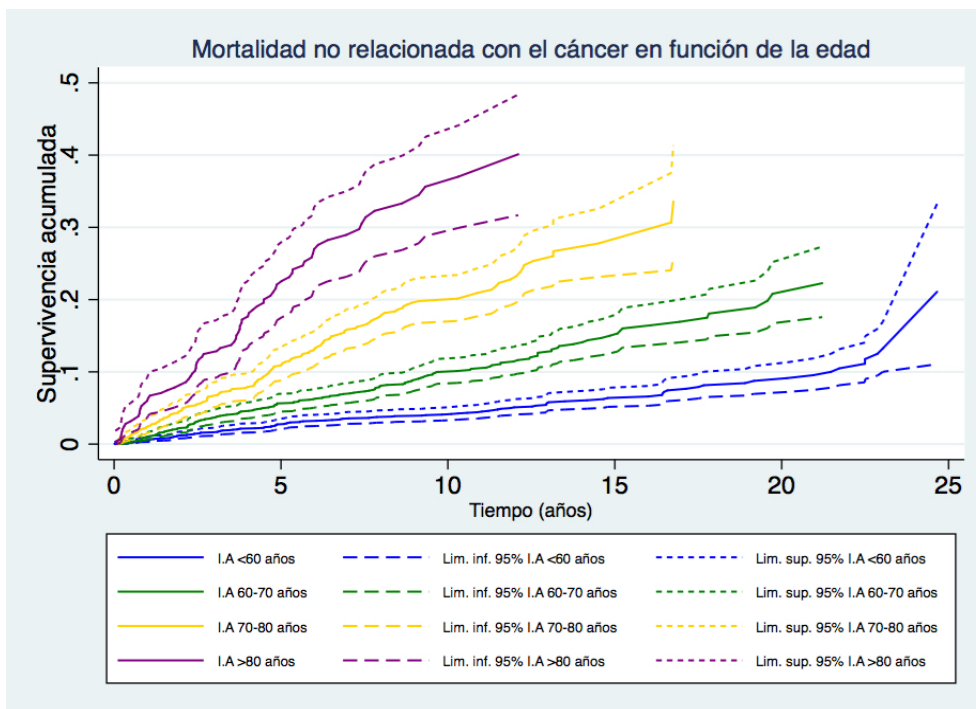
Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (líneas discontinuas) de mortalidad relacionada con el tumor índice en pacientes con CECC en función del grupo de edad.



Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (lineas discontinuas) de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello en pacientes con CECC en función del grupo de edad.



Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (lineas discontinuas) de mortalidad no relacionada con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello en pacientes con CECC en función del grupo de edad.

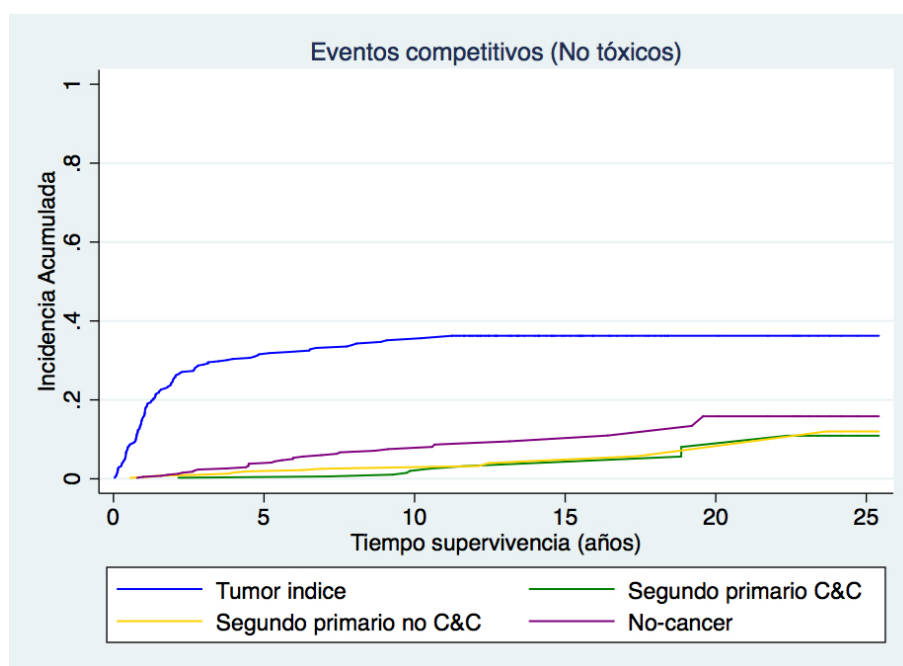


Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (líneas discontinuas) de mortalidad no relacionada con el cáncer en pacientes con CECC en función del grupo de edad.

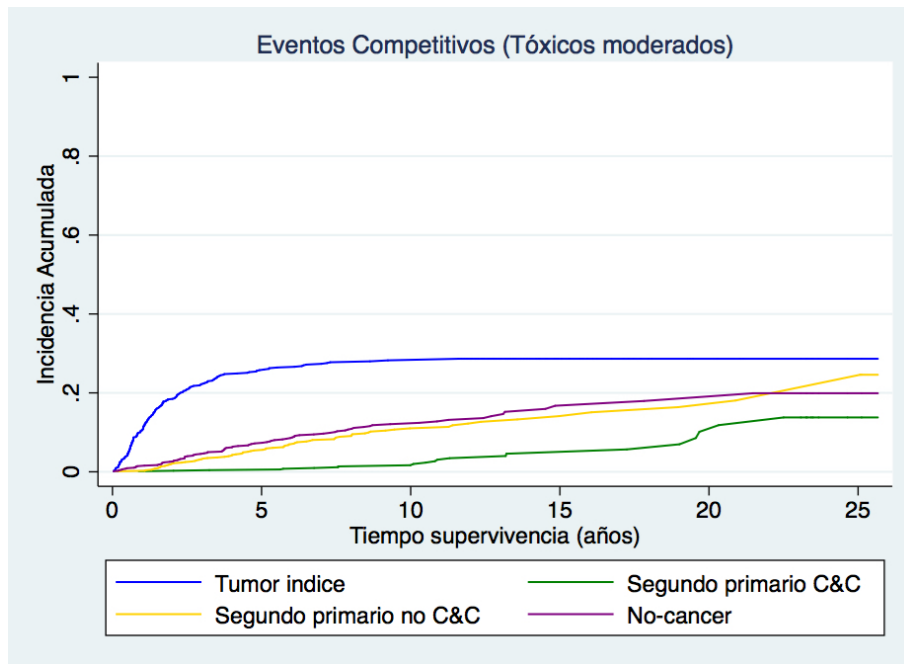
Tal como se señaló anteriormente, aparecieron diferencias significativas en la incidencia de muerte asociada al tumor índice de cabeza y cuello en función de la edad, a expensas del grupo de pacientes con edad superior a 80 años. Como es lógico, se encontraron diferencias significativas en la incidencia de mortalidad no relacionada con el cáncer en función de la edad. Por el contrario no se encontraron diferencias en la incidencia de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, aunque sí se pudo observar una diferencia significativa en la incidencia de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello entre los grupos de pacientes de menos de 60 años y de entre 60 y 70 años.

4.4.3 Mortalidad competitiva en función del uso de sustancias tóxicas

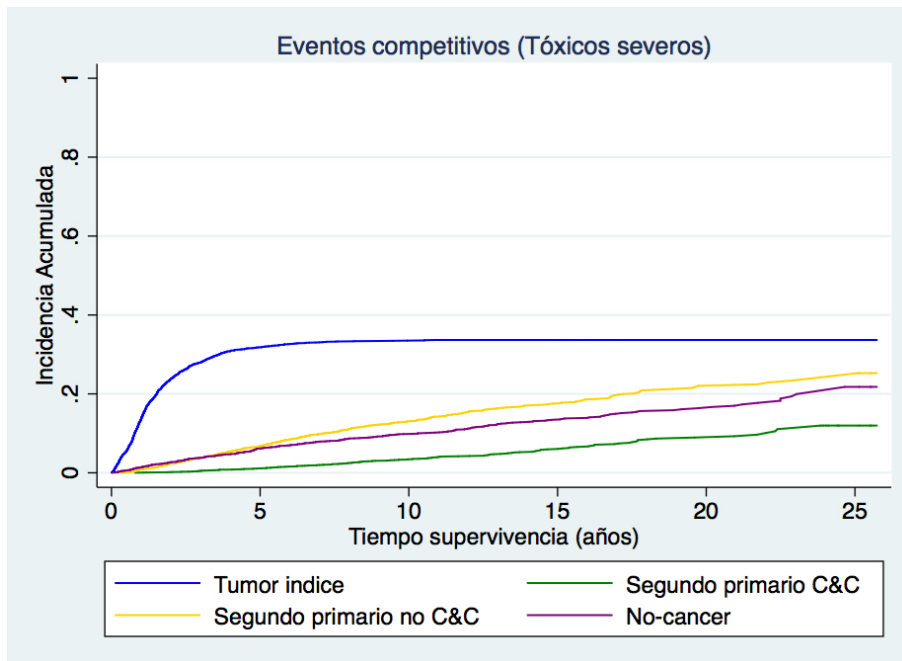
Se muestran a continuación las curvas de incidencia acumulada para cada una de las causas de mortalidad en función del antecedente de uso de tabaco y alcohol.



Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes no consumidores de sustancias tóxicas.



Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes con consumo moderado de tóxicos.



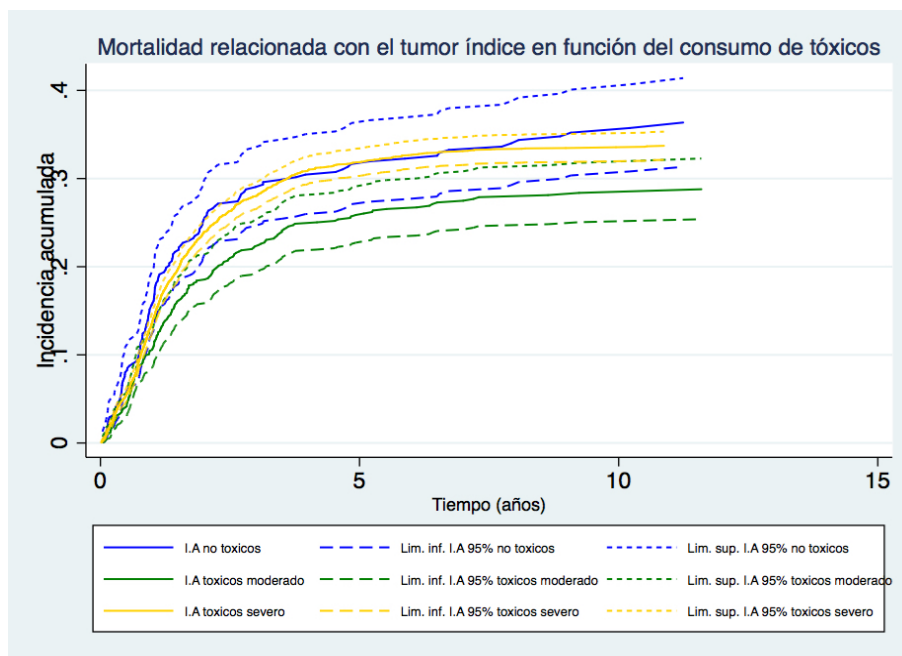
Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes con consumo severo de tóxicos.

La tabla muestra los valores de incidencia acumulada con sus intervalos de confianza al 95% en función del antecedente en el consumo de tóxicos.

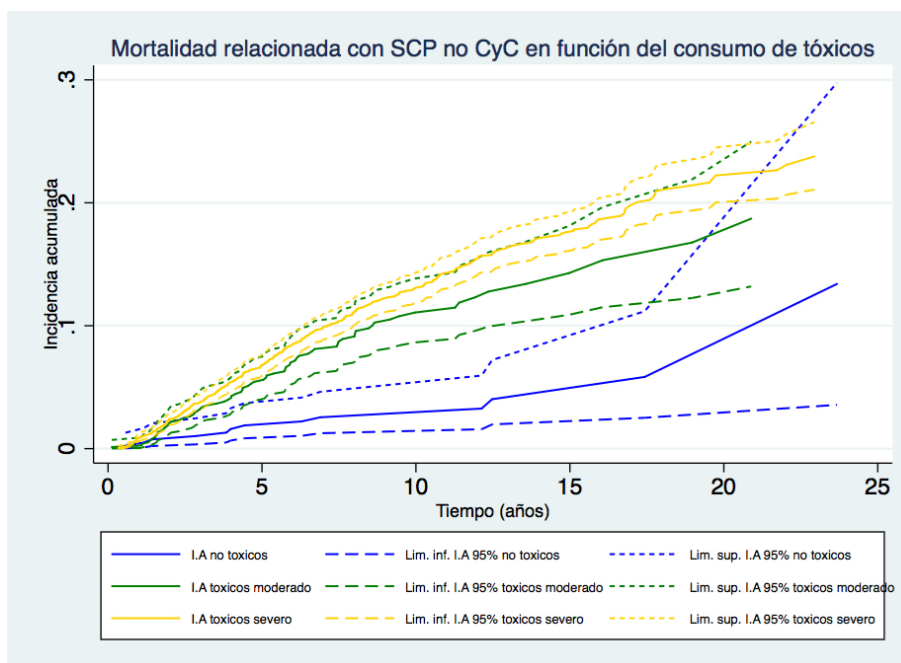
No tóxicos					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.316 (.27-.362)	.351 (.303-.4)	.362 (.312-.413)	.362 (.312-.413)	.362 (.312-.413)
MRSCPCC	.003 (0-.014)	.02 (.007-.044)	.032 (.014-.063)	.081 (.03-.165)	.109 (.044-.208)
MRSCPNC	.019 (.008-.037)	.025 (.013-.046)	.04 (.02-.072)	.057 (.025-.11)	.12 (.035-.263)
MNRC	.038 (.022-.061)	.075 (.05-.107)	.095 (.063-.135)	.158 (.091-.242)	.158 (.091-.242)
Tóxicos moderados					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.258 (.226-.29)	.282 (.249-.316)	.282 (.249-.316)	.282 (.249-.316)	.282 (.249-.316)
MRSCPCC	.004 (.001-.012)	.017 (.008-.031)	.046 (.026-.075)	.101 (.054-.166)	.138 (.078-.215)
MRSCPNC	.054 (.039-.073)	.11 (.086-.138)	.141 (.108-.179)	.164 (.121-.213)	.246 (.14-.368)
MNRC	.072 (.054-.093)	.121 (.096-.148)	.167 (.13-.209)	.179 (.137-.227)	.199 (.146-.259)
Tóxicos severos					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.318 (.302-.333)	.335 (.319-.351)	.337 (.321-.353)	.337 (.321-.353)	.337 (.321-.353)
MRSCPCC	.011 (.008-.015)	.034 (.028-.041)	.059 (.049-.071)	.089 (.074-.107)	.12 (.093-.15)
MRSCPNC	.068 (.059-.077)	.13 (.119-.143)	.175 (.16-.191)	.22 (.199-.243)	.253 (.212-.295)
MNRC	.061 (.054-.07)	.098 (.088-.109)	.134 (.12-.149)	.164 (.145-.183)	.218 (.177-.262)

Cifras de incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres de cabeza y cuello, con segundos cánceres no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en función del uso de tóxicos.

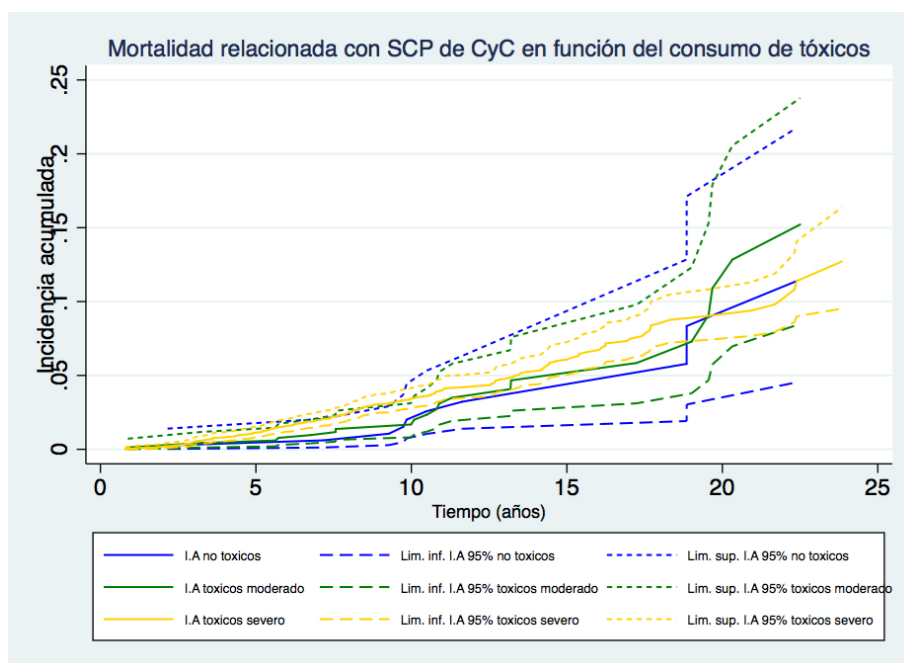
A continuación se presentan las curvas de incidencia acumulada de las distintas causas de mortalidad competitiva con sus intervalos de confianza en función de el consumo de tóxicos. No se pudo comprobar gráficamente una diferencia en la incidencia de las distintas causas de muerte en función del consumo de tóxicos, muy posiblemente debido al amplio intervalo de confianza derivado del pequeño número de casos en el grupo de pacientes no consumidores de sustancias tóxicas.



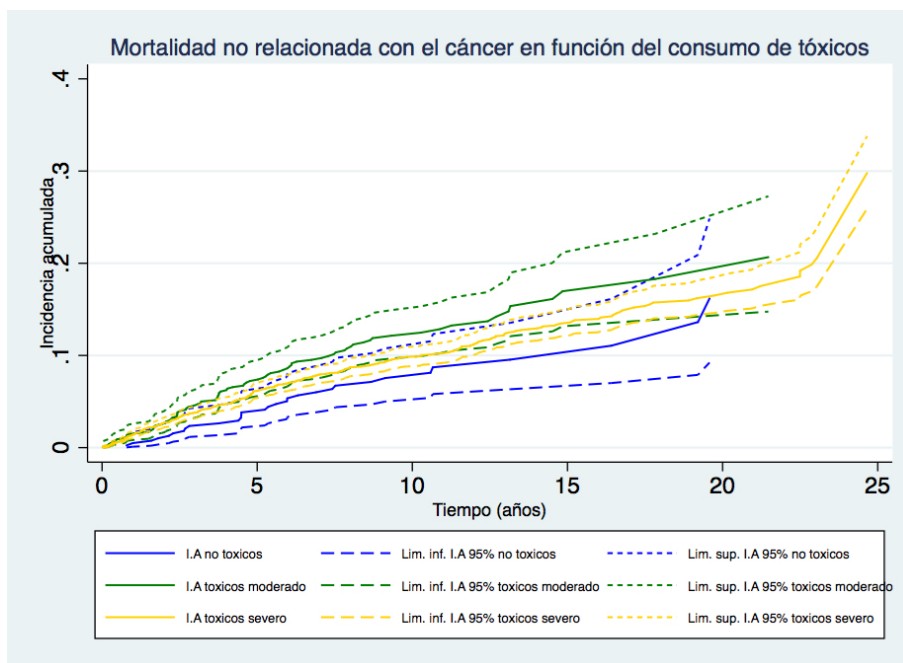
Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (líneas discontinuas) de mortalidad relacionada con el tumor índice en pacientes con CECC en función del consumo de tóxicos.



Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (líneas discontinuas) de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello en pacientes con CECC en función del consumo de tóxicos.



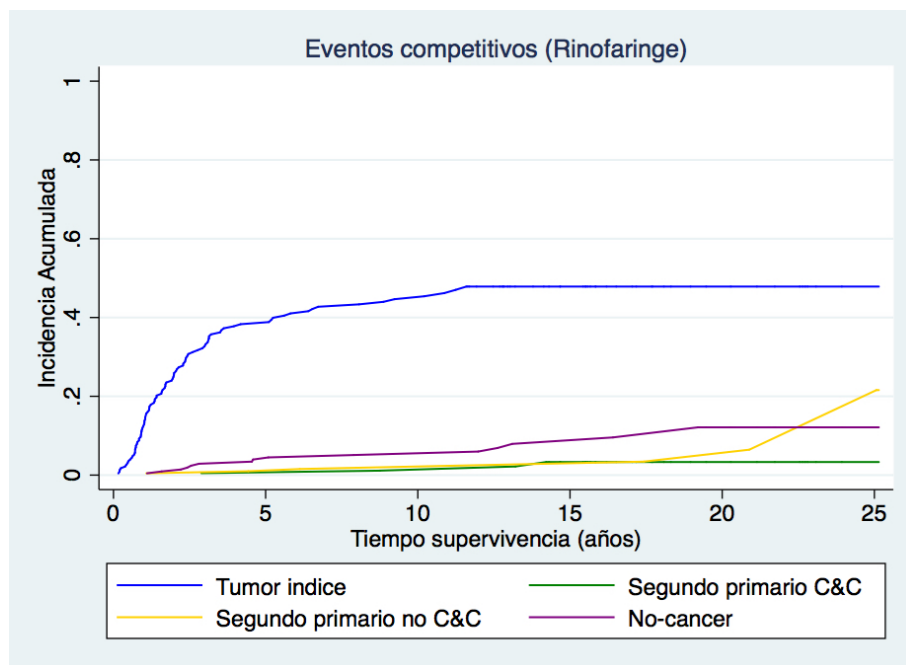
Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (líneas discontinuas) de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello en pacientes con CECC en función del consumo de tóxicos.



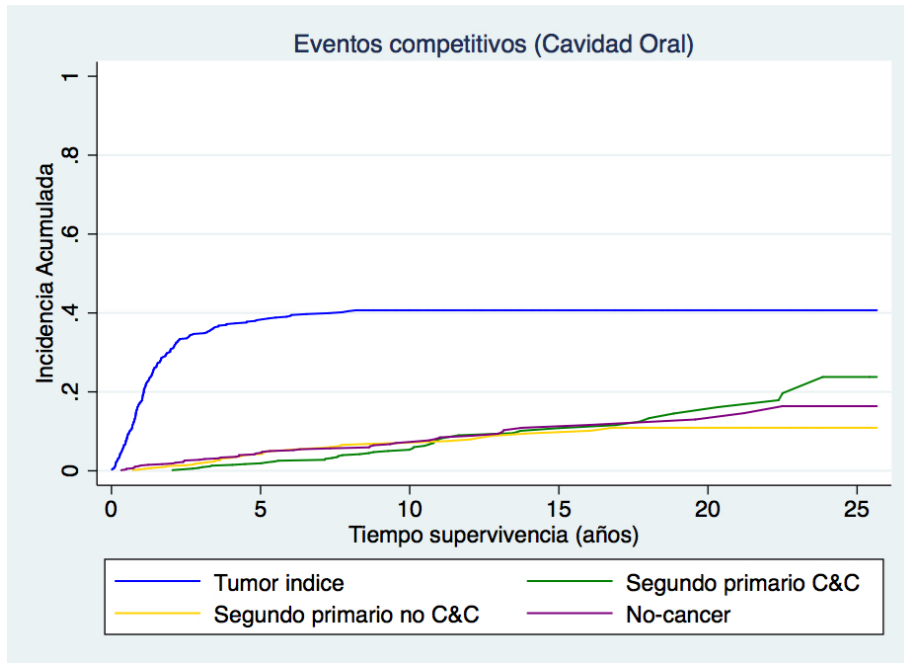
Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (lineas discontinuas) de mortalidad no relacionada con el cáncer en pacientes con CECC en función del consumo de tóxicos.

4.4.4 Mortalidad competitiva en función de la localización del tumor índice

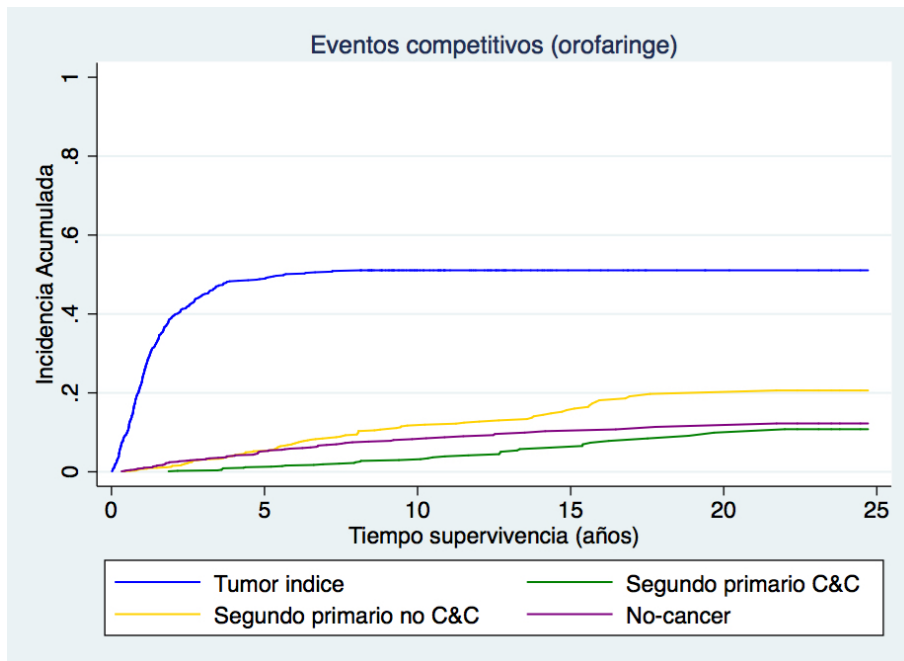
Se analizó la incidencia acumulada de muerte en función de la localización del tumor índice de cabeza y cuello. A continuación se muestran los gráficos de incidencia acumulada en función de la causa de muerte para las distintas localizaciones incluidas en el estudio.



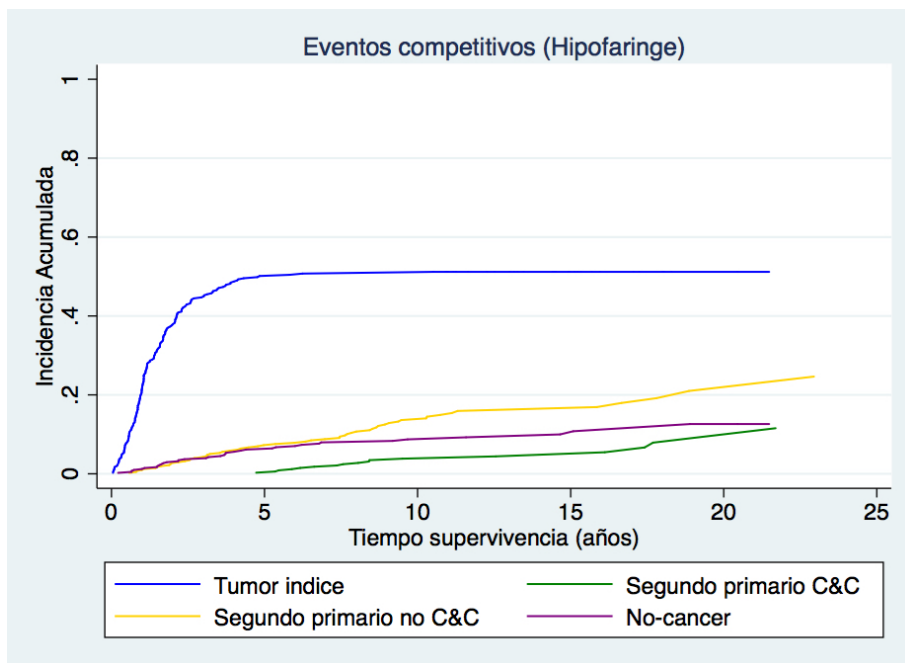
Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes con carcinoma de rinofaringe.



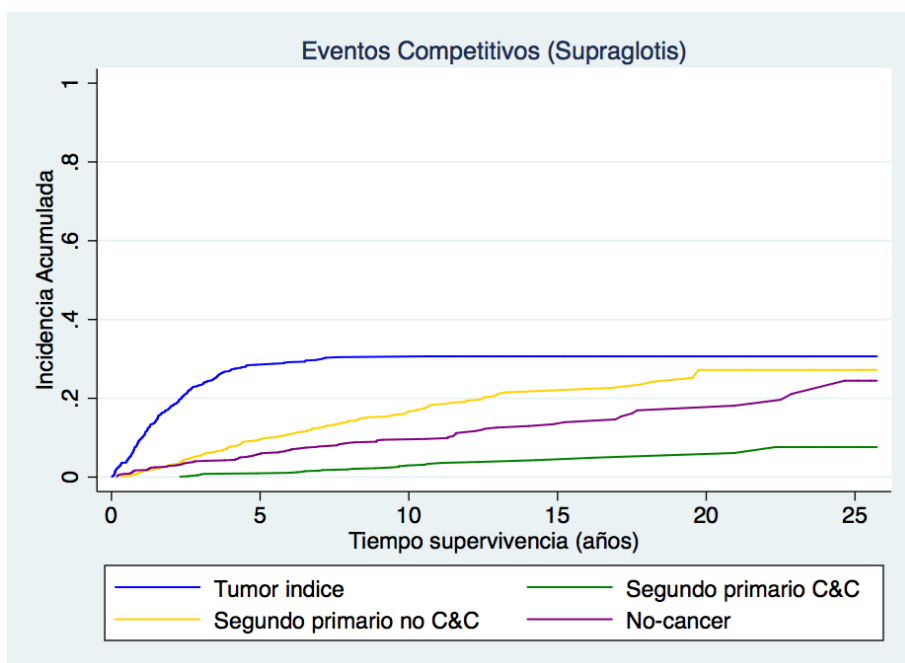
Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes con carcinoma de cavidad oral.



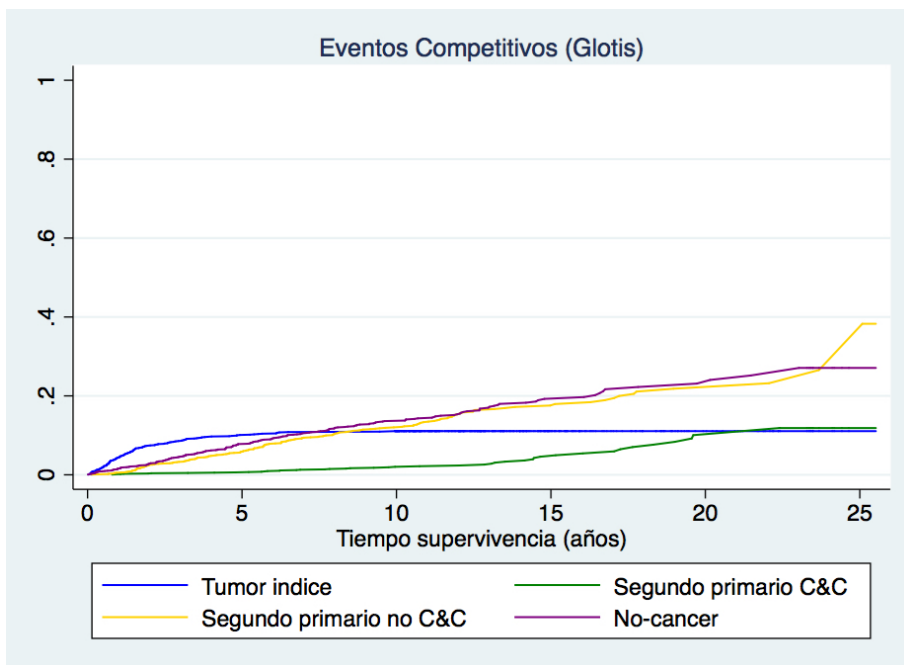
Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes con carcinoma de orofaringe.



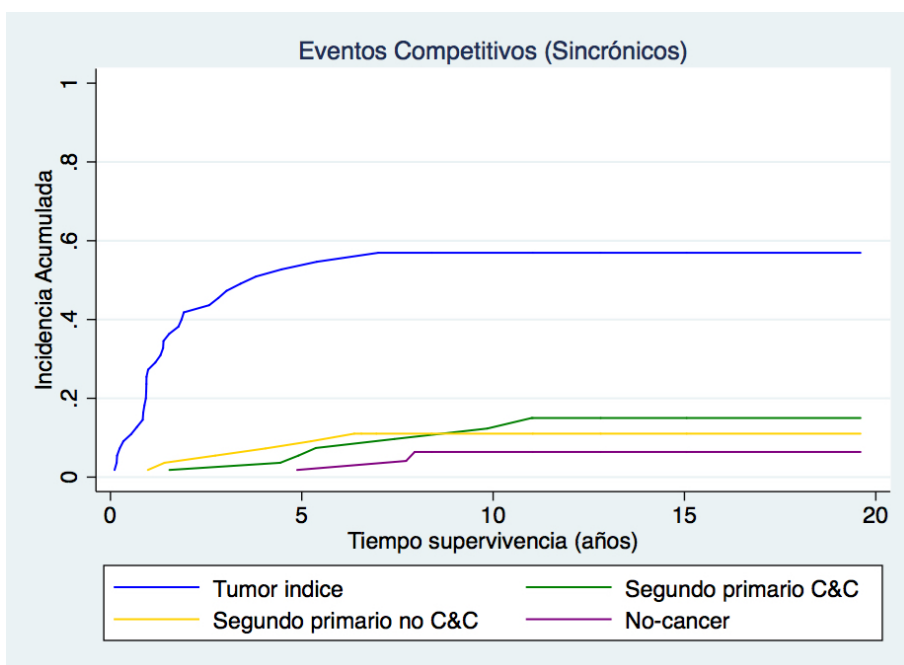
Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes con carcinoma de hipofaringe.



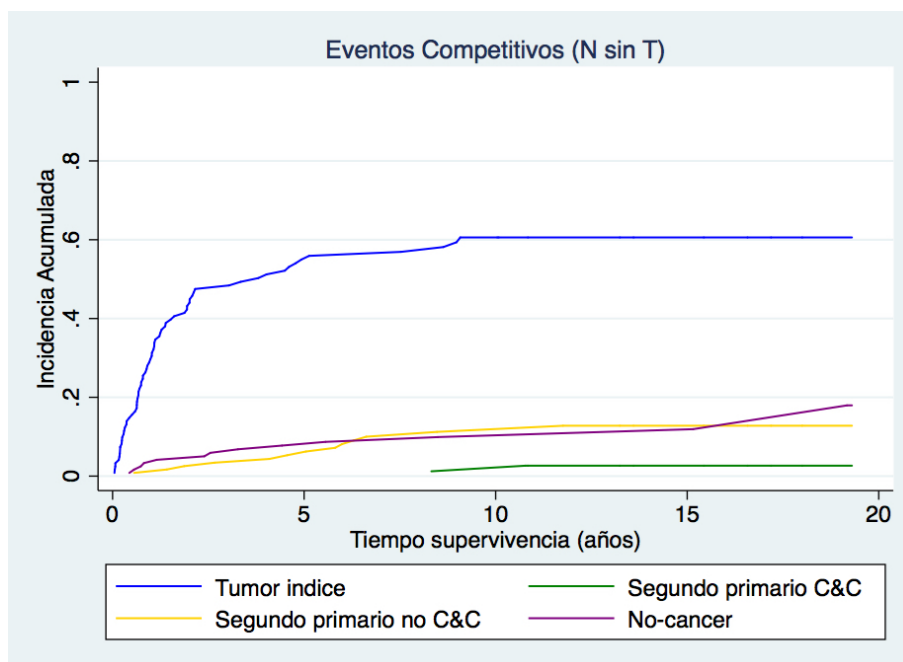
Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes con carcinoma de supraglotis.



Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes con carcinoma de glotis.



Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes con carcinomas sincrónicos de cabeza y cuello.



Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes con metástasis ganglionar de carcinoma escamoso de origen desconocido.

Se aportan también los datos de incidencia acumulada y sus respectivos intervalos de confianza al 95% en función de la causa de mortalidad para las distintas localizaciones

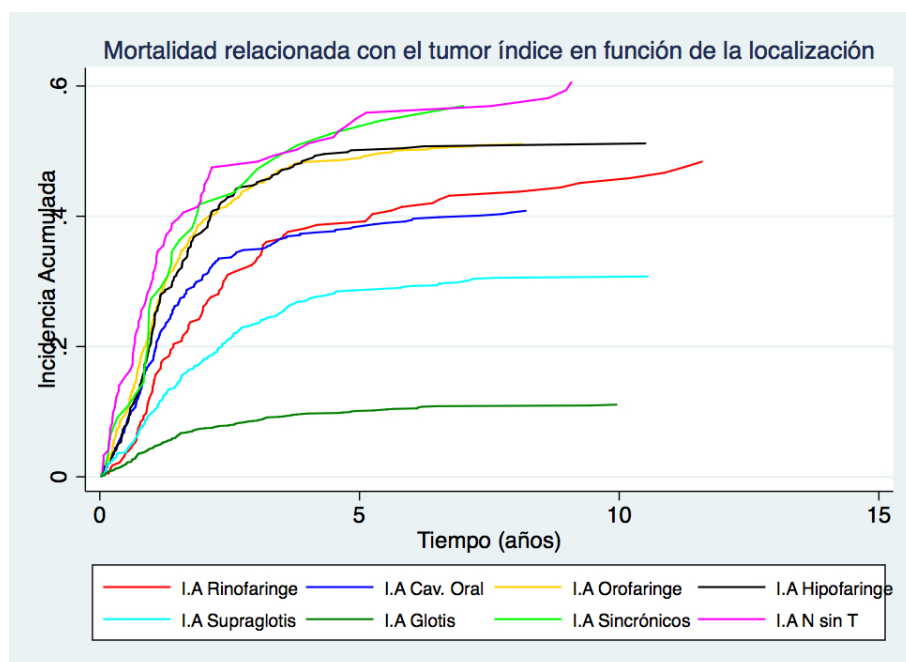
Rinofaringe					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.383 (.317-.448)	.447 (.377-.514)	.479 (.405-.548)	.479 (.405-.548)	.479 (.405-.548)
MRSCPCC	.005 (0-.025)	.011 (.002-.037)	.033 (.01-.08)	.033 (.01-.08)	.033 (.01-.08)
MRSCPNC	.01 (.002-.032)	.015 (.004-.042)	.015 (.004-.042)	.034 (.009-.092)	.216 (.051-.453)
MNRC	.04 (.019-.073)	.051 (.026-.088)	.079 (.043-.13)	.121 (.062-.201)	.121 (.062-.201)
Cavidad oral					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.382 (.342-.422)	.407 (.366-.447)	.407 (.366-.447)	.407 (.366-.447)	.407 (.366-.447)
MRSCPCC	.017 (.008-.031)	.053 (.035-.077)	.108 (.076-.146)	.145 (.101-.197)	.238 (.156-.33)
MRSCPNC	.041 (.027-.06)	.071 (.051-.097)	.094 (.067-.127)	.109 (.077-.147)	.109 (.077-.147)
MNRC	.044 (.029-.063)	.07 (.05-.096)	.109 (.079-.145)	.13 (.09-.177)	.164 (.11-.227)
Orofaringe					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.488 (.454-.521)	.511 (.476-.544)	.511 (.476-.544)	.511 (.476-.544)	.511 (.476-.544)
MRSCPCC	.012 (.006-.021)	.03 (.019-.045)	.061 (.042-.086)	.099 (.069-.136)	.108 (.075-.147)
MRSCPNC	.052	.117	.156	.197	.206

	(.038-.069)	(.094-.142)	(.127-.189)	(.161-.236)	(.168-.247)
MNRC	.052 (.038-.068)	.083 (.064-.104)	.103 (.08-.129)	.114 (.087-.144)	.123 (.093-.157)
Hipofaringe					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.501 (.451-.549)	.507 (.457-.556)	.512 (.461-.56)	.512 (.461-.56)	.512 (.461-.56)
MRSCPCC	.003 (0-.015)	.038 (.021-.064)	.044 (.024-.073)	.079 (.043-.129)	.115 (.059-.193)
MRSCPNC	.073 (.049-.101)	.136 (.102-.175)	.159 (.121-.202)	.21 (.154-.271)	.246 (.176-.324)
MNRC	.061 (.041-.088)	.087 (.061-.119)	.1 (.07-.137)	.126 (.083-.179)	.126 (.083-.179)
Supraglotis					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.285 (.255-.316)	.304 (.274-.336)	.306 (.276-.338)	.306 (.276-.338)	.306 (.276-.338)
MRSCPCC	.01 (.005-.018)	.029 (.019-.044)	.043 (.028-.063)	.049 (.031-.073)	.076 (.042-.124)
MRSCPNC	.096 (.077-.117)	.166 (.14-.193)	.22 (.187-.254)	.272 (.224-.322)	.272 (.224-.322)
MNRC	.059 (.044-.076)	.095 (.075-.117)	.134 (.107-.164)	.169 (.132-.211)	.245 (.173-.324)
Glottis					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.101 (.086-.117)	.111 (.095-.127)	.111 (.095-.127)	.111 (.095-.127)	.111 (.095-.127)
MRSCPCC	.006 (.003-.011)	.02 (.013-.03)	.046 (.03-.066)	.101 (.066-.143)	.119 (.074-.175)
MRSCPNC	.059 (.047-.072)	.12 (.103-.139)	.176 (.15-.202)	.218 (.182-.257)	.266 (.194-.342)
MNRC	.078 (.065-.093)	.136 (.118-.156)	.192 (.166-.221)	.231 (.194-.271)	.271 (.215-.33)

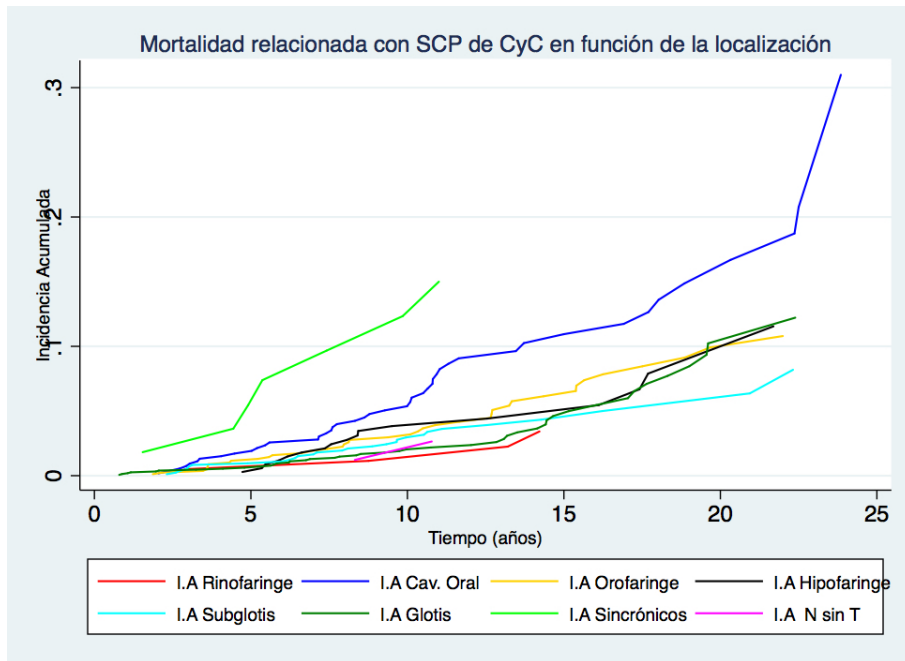
Sincrónicos de cabeza y cuello					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.527 (.388-.649)	.569 (.427-.689)	.569 (.427-.689)	.569 (.427-.689)	
MRSCPCC	.055 (.014-.136)	.123 (.05-.232)	.15 (.066-.266)	.15 (.066-.266)	
MRSCPNC	.073 (.023-.161)	.11 (.045-.209)	.11 (.045-.209)	.11 (.045-.209)	
MNRC	.018 (.001-.085)	.064 (.017-.157)	.064 (.017-.157)	.064 (.017-.157)	
Metástasis cervical sin primario conocido					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.55 (.455-.635)	.606 (.508-.69)	.606 (.508-.69)	.606 (.508-.69)	
MRSCPCC	.012 (.001-.059)	.012 (.001-.059)	.026 (.005-.082)	.026 (.005-.082)	
MRSCPNC	.053 (.022-.105)	.112 (.061-.18)	.128 (.071-.202)	.128 (.071-.202)	
MNRC	.077 (.038-.135)	.099 (.052-.164)	.18 (.088-.297)	.18 (.088-.297)	

Cifras de incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres de cabeza y cuello, con segundos cánceres no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer obtenidas mediante el modelo de de riesgos competitivos de Aalen-Johanson en función de la localización.

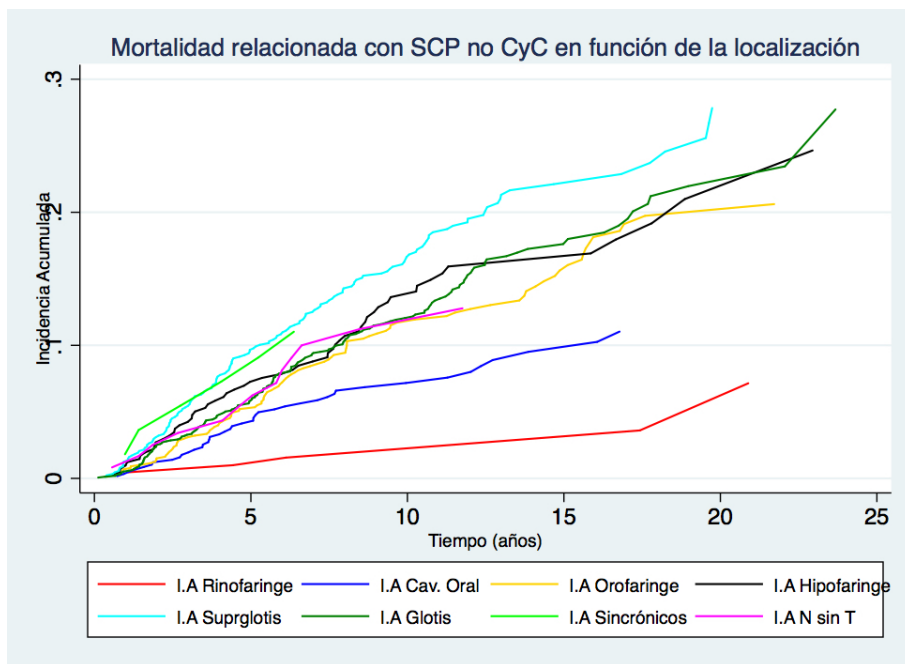
A continuación se presentan los gráficos de incidencia acumulada en función de la localización para cada una de las distintas causas de mortalidad. Se desestimó incluir los intervalos de confianza para mantener la simplicidad de los gráficos, de modo que no es posible apreciar si las diferencias en las causas de mortalidad en función de la localización son significativas. A pesar de ello los gráficos sugieren una influencia importante de la localización tumoral sobre la incidencia acumulada para todos los tipos de mortalidad competitiva. Se observó que los tumores que contaban con una menor incidencia de mortalidad relacionada con el tumor índice, como la glotis y la supraglotis, contaron con una mayor incidencia de mortalidad no relacionada con el cáncer. Lo contrario se observó en tumores de mal pronóstico como los sincrónicos, los N sin T y la hipofaringe. Como es lógico también aparecieron diferencias en la incidencia de mortalidad relacionada con segundos tumores, tanto de cabeza y cuello como de las otras áreas, en función de la localización del tumor índice.



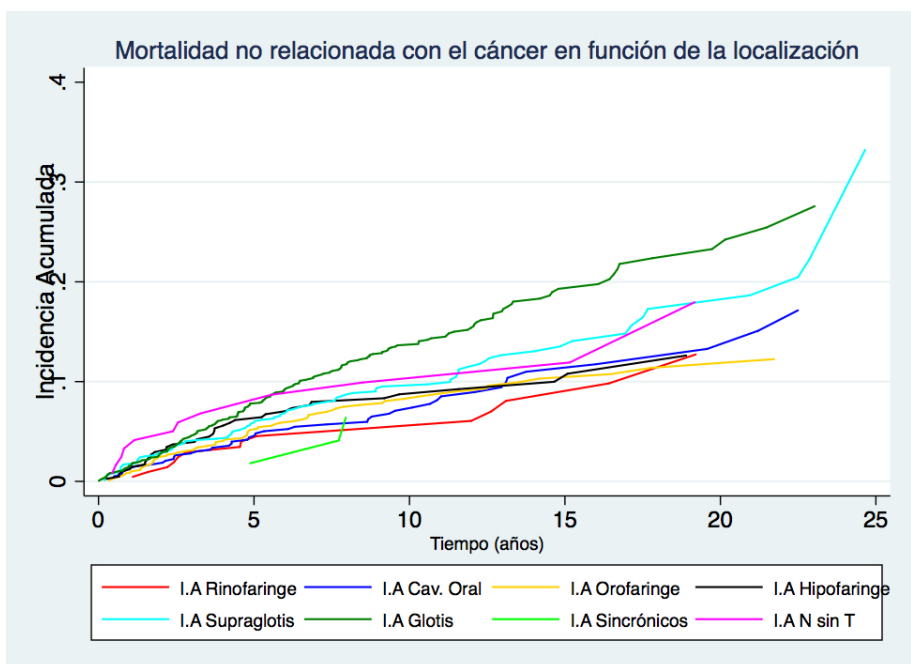
Funciones de incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el tumor índice en pacientes con CECC en función de la localización.



Funciones de incidencia acumulada de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello en pacientes con CECC en función de la localización.



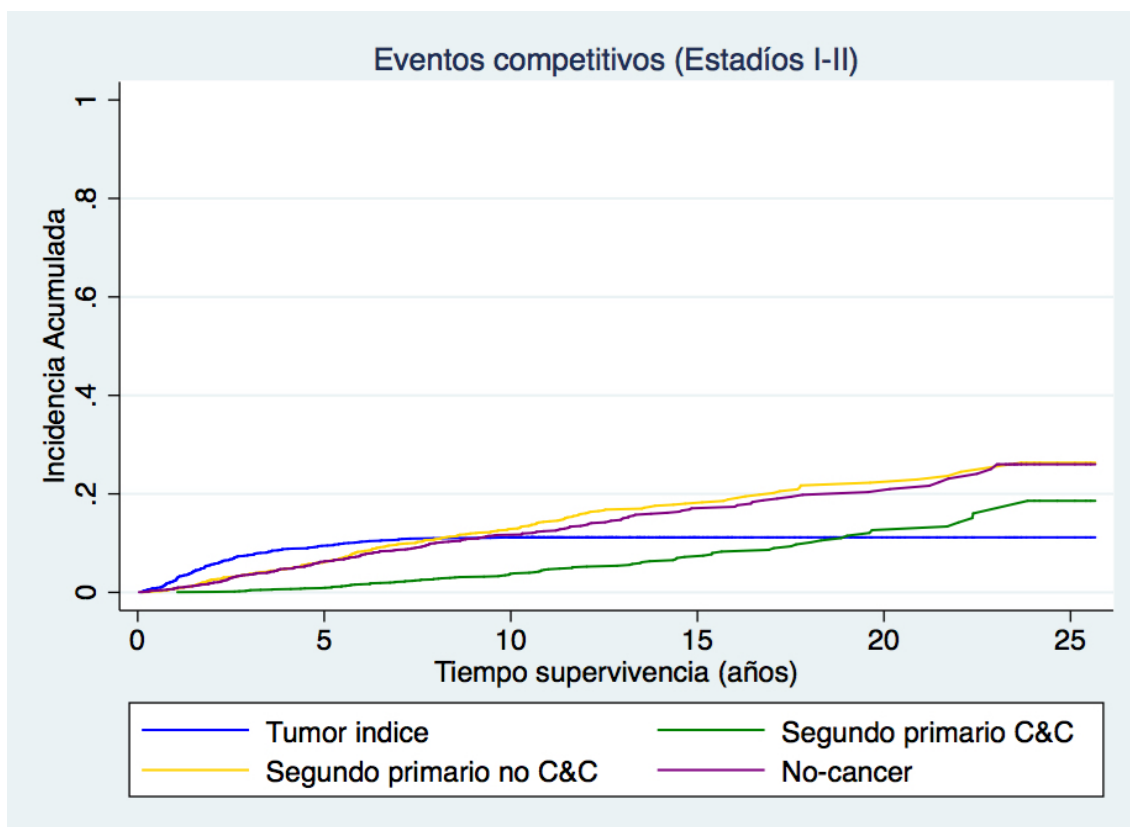
Funciones de incidencia acumulada de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello en pacientes con CECC en función de la localización.



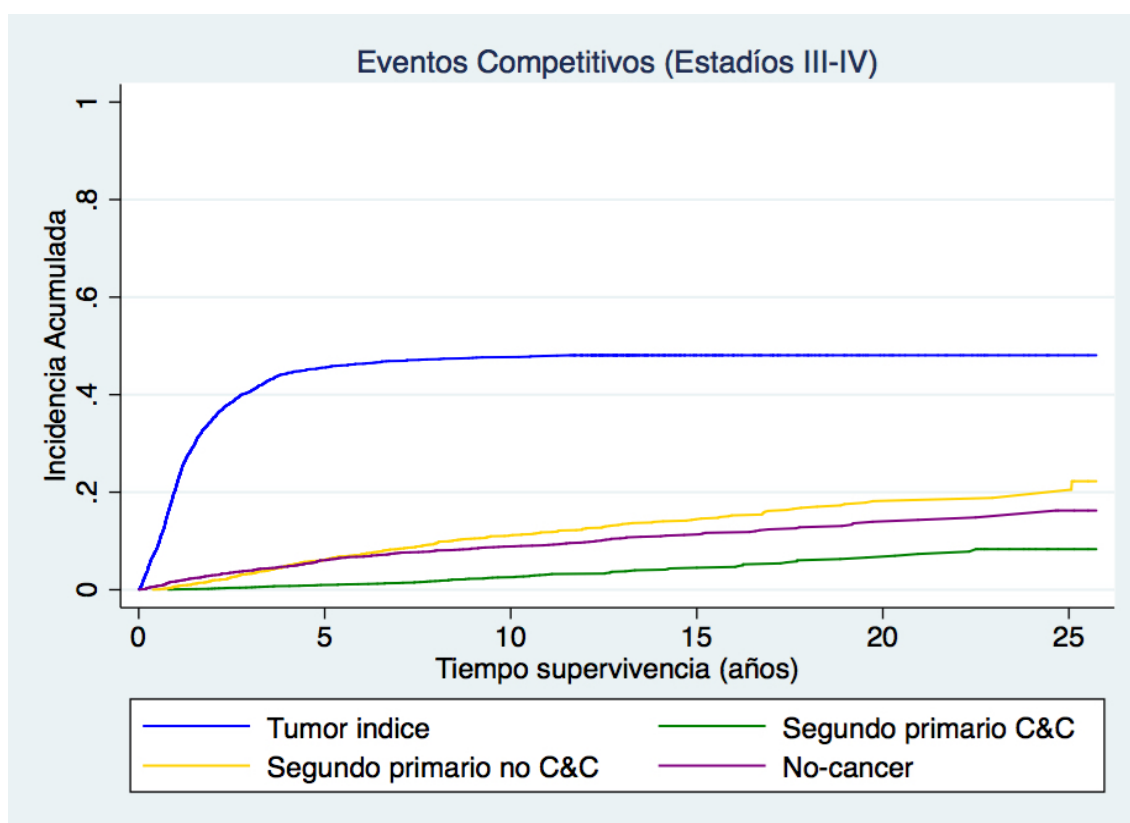
Funciones de incidencia acumulada de mortalidad no relacionada con el cáncer en pacientes con CECC en función de la localización.

4.4.5 Mortalidad competitiva en función del estadio del tumor índice

Para evaluar la relación entre la mortalidad competitiva y la extensión del tumor índice de cabeza y cuello se agruparon los pacientes con tumores iniciales (estadios I-II) y tumores avanzados (estadios III-IV). Las siguientes figuras muestran la incidencia acumulada de las distintas causas de mortalidad competitiva en función del estadiaje tumoral.



Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes con carcinomas en estadios iniciales (I y II).



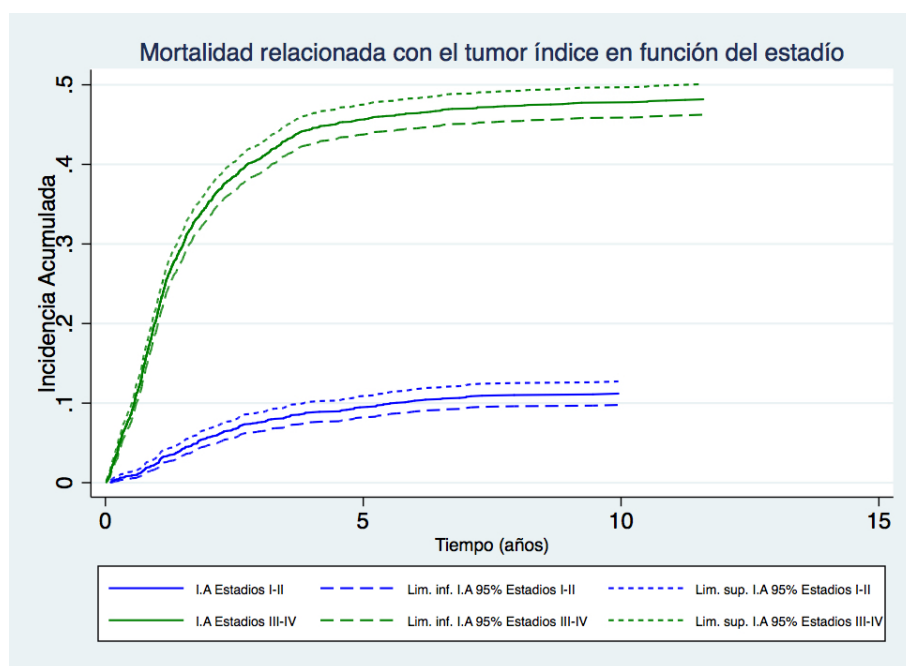
Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes con carcinomas en estadios avanzados (III y IV).

Se aportan también los datos de incidencia acumulada y sus respectivos intervalos de confianza al 95% en función de la causa de mortalidad para los distintos estadios (agrupados).

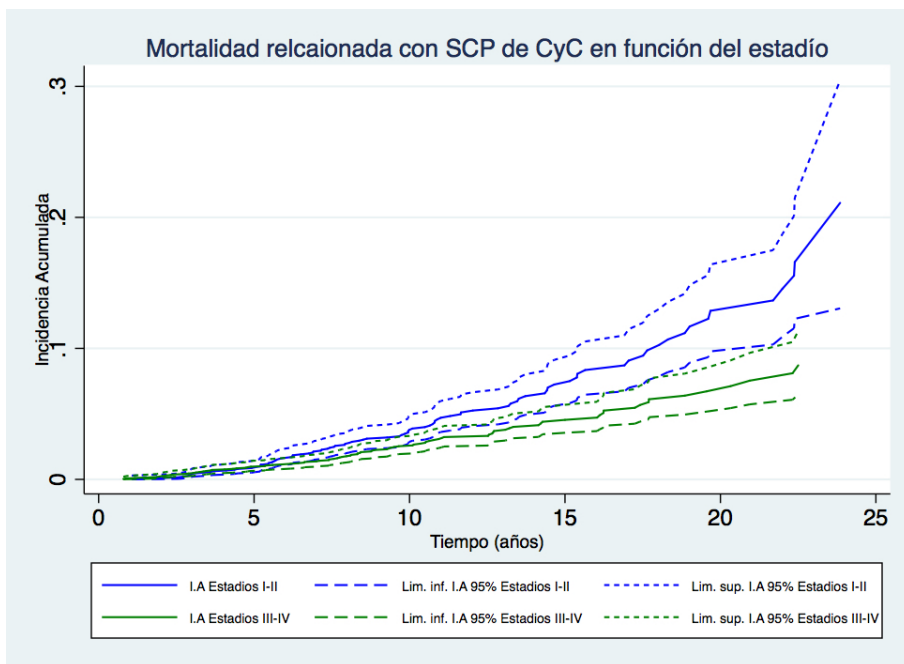
Estadios I-II					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.094 (.082-.108)	.112 (.097-.127)	.112 (.097-.127)	.112 (.097-.127)	.112 (.097-.127)
MRSCPCC	.009 (.005-.014)	.038 (.029-.049)	.072 (.056-.091)	.126 (.096-.161)	.186 (.128-.252)
MRSCPNC	.062 (.051-.073)	.129 (.112-.146)	.18 (.158-.204)	.223 (.192-.255)	.263 (.213-.316)
MNRC	.063 (.052-.074)	.116 (.101-.133)	.171 (.148-.195)	.204 (.174-.235)	.26 (.213-.309)
Estadios III-IV					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.455 (.436-.474)	.477 (.457-.495)	.481 (.461-.5)	.481 (.461-.5)	.481 (.461-.5)
MRSCPCC	.01 (.006-.014)	.025 (.019-.032)	.045 (.035-.057)	.066 (.051-.084)	.083 (.063-.107)
MRSCPNC	.061 (.052-.071)	.111 (.099-.125)	.144 (.129-.161)	.182 (.16-.205)	.205 (.168-.245)
MRTI	.06 (.051-.07)	.088 (.077-.1)	.112 (.099-.127)	.139 (.12-.16)	.162 (.13-.198)

Cifras de incidencia acumulada de los distintos mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres de cabeza y cuello, con segundos cánceres no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer obtenidas mediante el modelo de de riesgos competitivos de Aalen-Johanson en función del estadio.

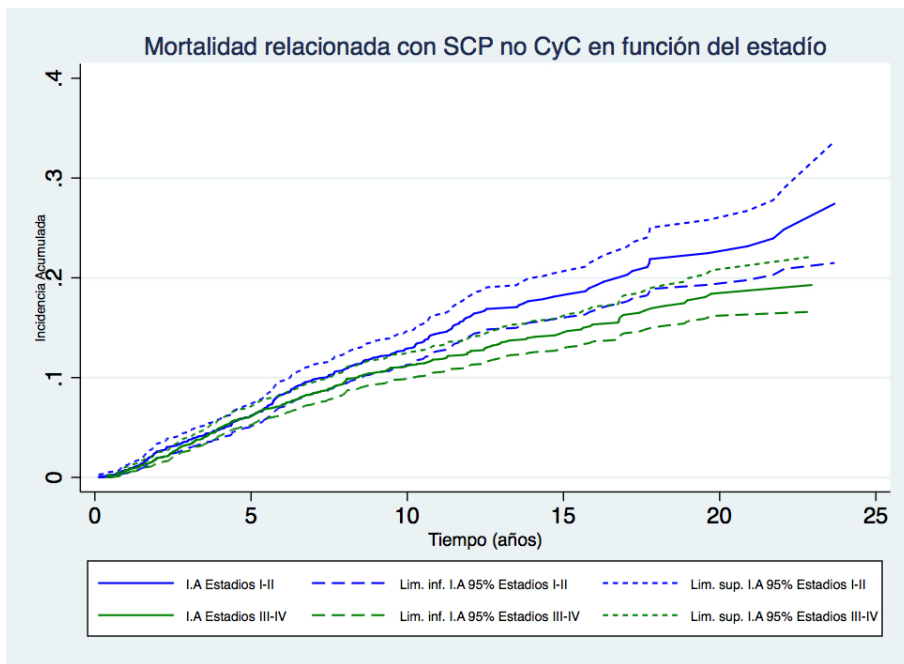
Se representaron gráficamente las incidencias acumuladas de cada causa de mortalidad competitiva en función del estadio, lo que permitió observar diferencias significativas según esa variable. Como es lógico, se objetivó una mayor mortalidad por el tumor índice en pacientes con tumores en estadios avanzados, mientras que los pacientes con tumores en estadios iniciales contaron con una mayor mortalidad por segundos tumores de cualquier localización y por causas no relacionadas con el cáncer.



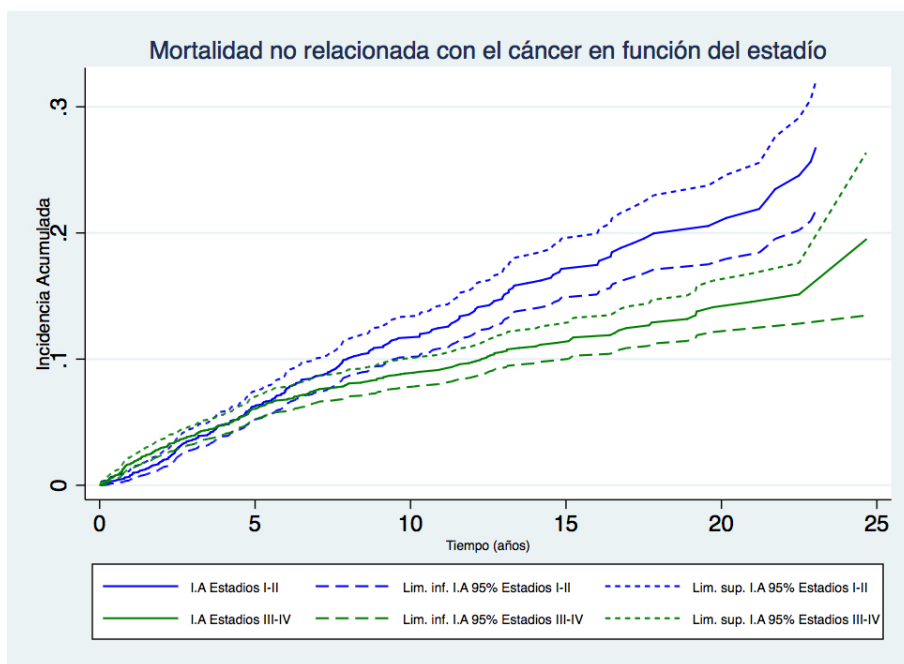
Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (líneas discontinuas) de mortalidad relacionada con el tumor índice en pacientes con CECC en función del estadio del tumor índice.



Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (lineas discontinuas) de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello en pacientes con CECC en función del estadio del tumor índice.



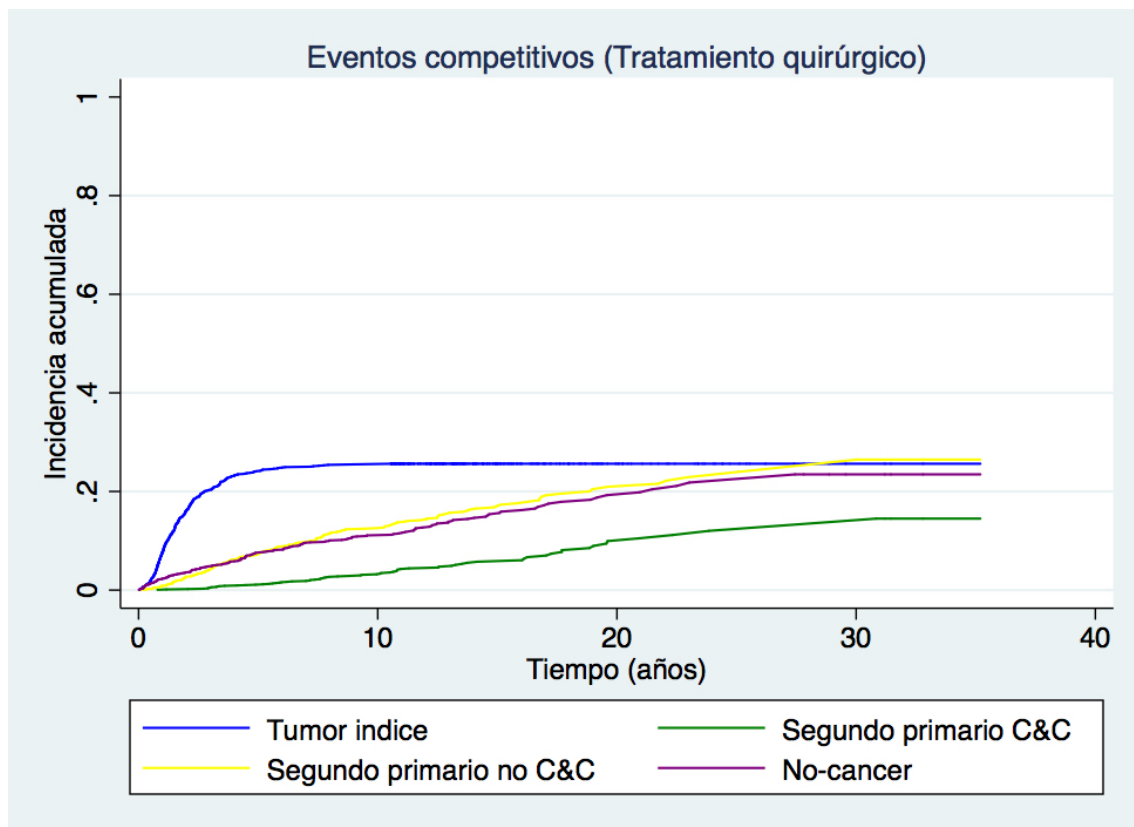
Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (lineas discontinuas) de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello en pacientes con CECC en función del estadio del tumor índice.



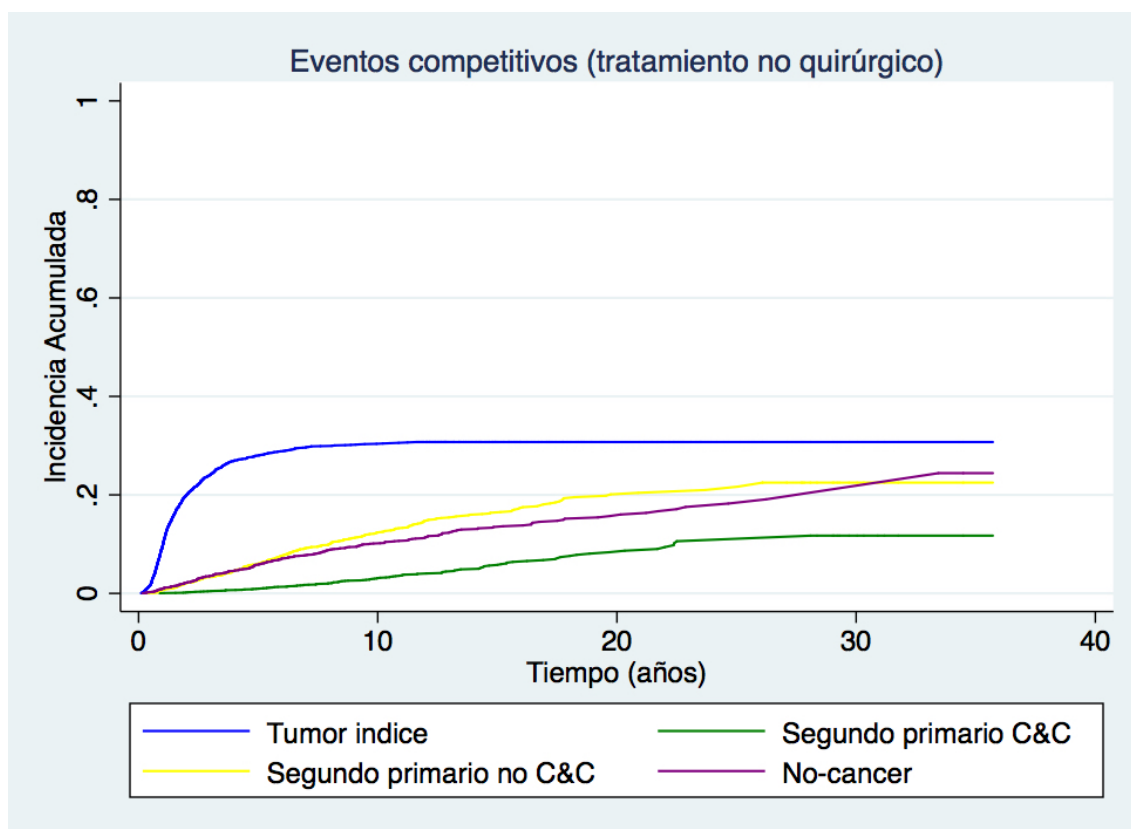
Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (líneas discontinuas) de mortalidad no relacionada con el cáncer en pacientes con CECC en función del estadio del tumor índice.

4.4.6 Mortalidad competitiva en función del tratamiento

Finalmente, se analizó la población de pacientes tratados con intención radical en función de si recibieron tratamiento con cirugía sobre la localización primaria del tumor (seguido o no de radioterapia o quimiorradioterapia) o un tratamiento basado sólo en el uso de radioterapia o quimiorradioterapia.



Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, seguido o no de quimioterapia y/o radioterapia.

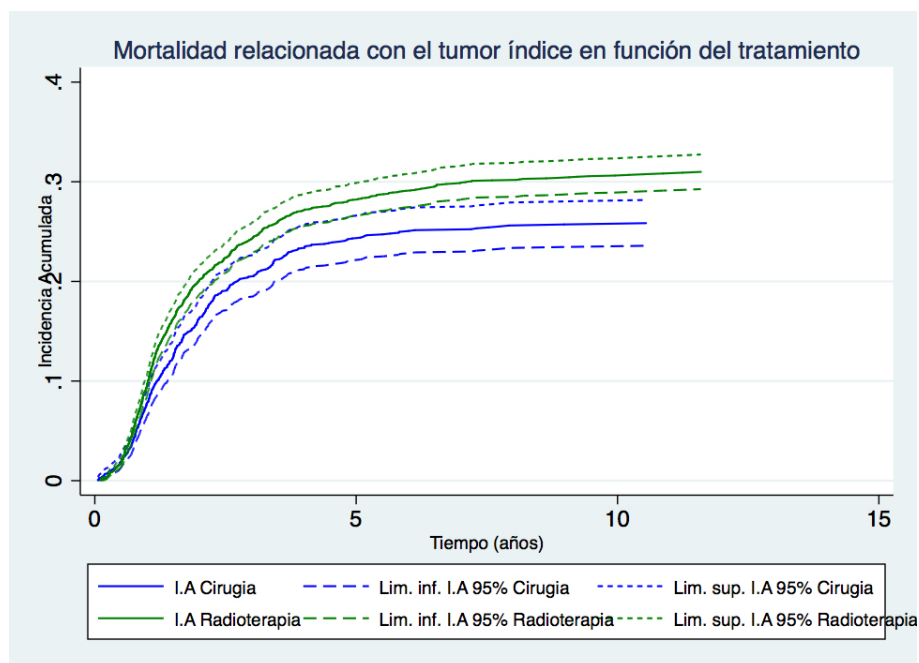


Funciones de incidencia acumulada (método de decrementos múltiples de Aalen-Johansen) de mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer en pacientes que recibieron tratamiento con quimioradioterapia.

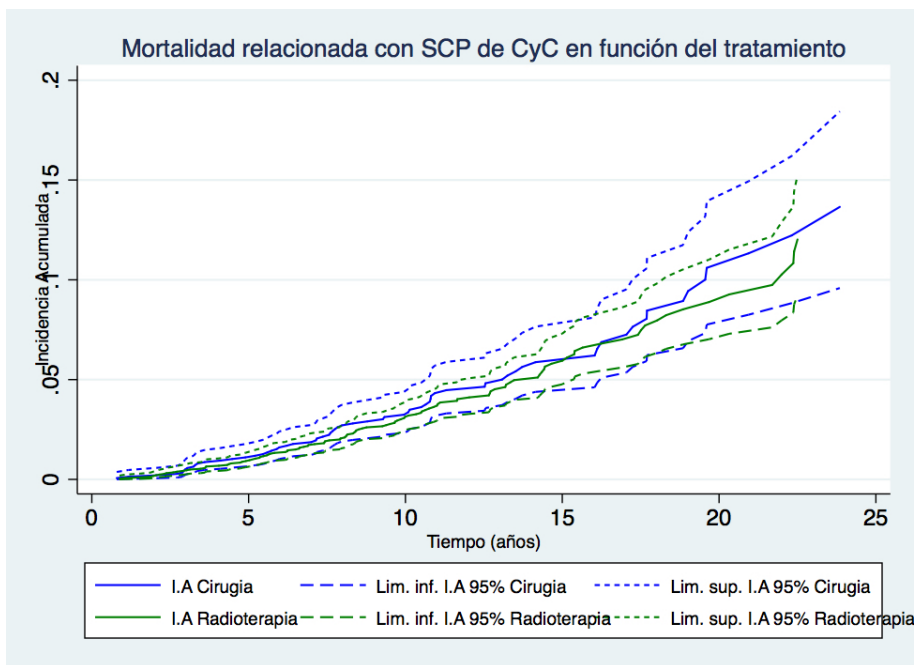
Cirugía					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.241 (.219-.263)	.255 (.233-.278)	.256 (.234-.279)	.256 (.234-.279)	.256 (.234-.279)
MRSCPCC	.011 (.006-.018)	.032 (.023-.043)	.057 (.043-.075)	.099 (.073-.13)	.145 (.095-.206)
MRSCPNC	.073 (.06-.087)	.126 (.108-.145)	.17 (.147-.195)	.21 (.179-.242)	.24 (.199-.283)
MNRC	.075 (.062-.09)	.111 (.094-.129)	.154 (.131-.178)	.193 (.162-.225)	.218 (.181-.257)
Radioterapia					
	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
MRTI	.28 (.263-.296)	.304 (.287-.321)	.307 (.29-.325)	.307 (.29-.325)	.307 (.29-.325)
MRSCPCC	.009 (.006-.013)	.031 (.024-.039)	.058 (.046-.071)	.084 (.067-.103)	.106 (.083-.132)
MRSCPNC	.06 (.052-.069)	.123 (.111-.137)	.164 (.147-.181)	.201 (.179-.224)	.21 (.185-.236)
MNRC	.058 (.05-.067)	.101 (.09-.113)	.135 (.12-.151)	.157 (.138-.178)	.182 (.155-.211)

Cifras de incidencia acumulada de los distintos mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres de cabeza y cuello, con segundos cánceres no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer obtenidas mediante el modelo de de riesgos competitivos de Aalen-Johanson en función de la modalidad de tratamiento recibida.

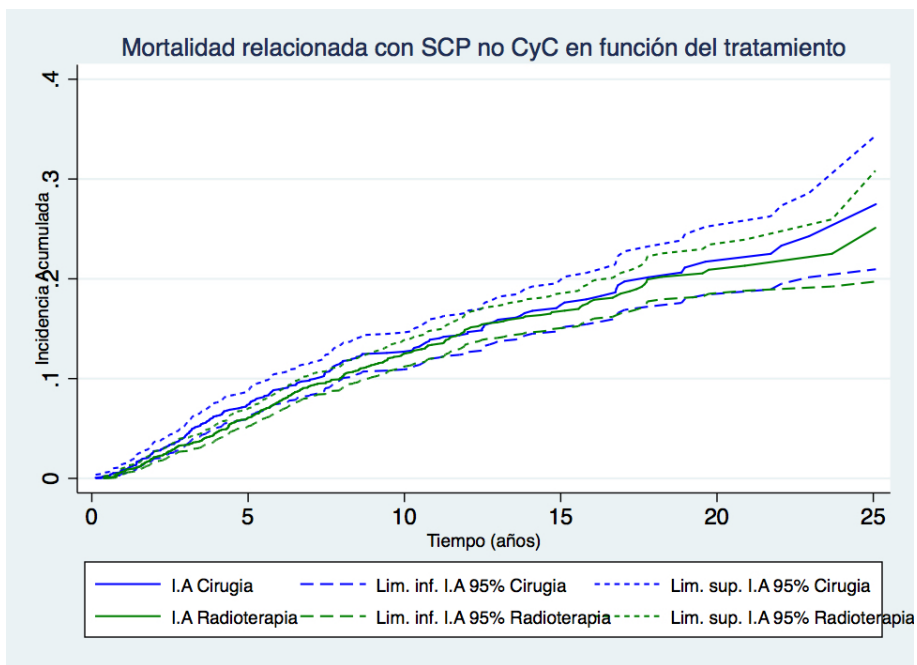
Si bien los pacientes tratados con cirugía contaron con una incidencia acumulada de mortalidad asociada al tumor índice significativamente menor a la de los pacientes tratados con radioterapia o quimio-radioterapia, no existieron diferencias significativas en la mortalidad asociada a segundas cánceres primarios (tanto de cabeza y cuello como de otras localizaciones) , y en la mortalidad no asociada a tumor.



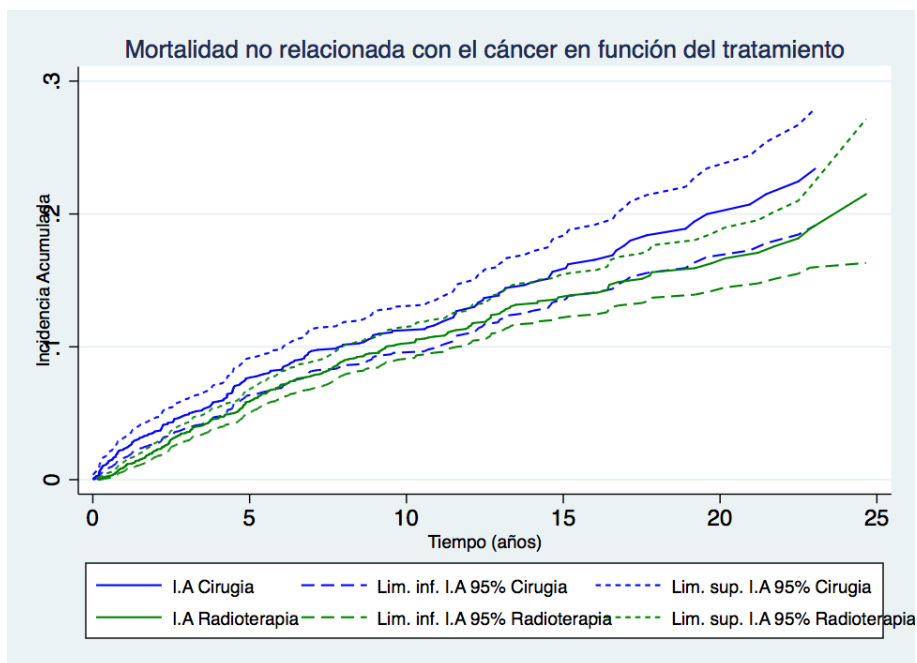
Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (líneas discontinuas) de mortalidad relacionada con el tumor índice en pacientes con CECC en función del tratamiento recibido.



Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (líneas discontinuas) de mortalidad relacionada segundos cánceres primarios de cabeza y cuello en pacientes con CECC en función del tratamiento recibido.



Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (líneas discontinuas) de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello en pacientes con CECC en función del tratamiento recibido.



Funciones de incidencia acumulada y intervalos de confianza al 95% (lineas discontinuas) de mortalidad no relacionada con el cáncer en pacientes con CECC en función del tratamiento recibido.

4.5 Mortalidad competitiva en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello: análisis multivariante

Se realizó un análisis multivariante usando el modelo de regresión de Fine-Gray para cada una de las causas de mortalidad; relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello, segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer. En dicho análisis se incluyeron las siguientes variables: sexo (variable binaria; hombre/mujer), puntuación en la escala de Karnofsky (variable binaria; 80 puntos o más/menos de 80 puntos), localización (variable categórica; polinomios ortogonales), estadio (variable binaria I-II/III-IV), tratamiento (variable categórica; polinomios ortogonales), edad (codificada como variable continua) y consumo de sustancias tóxicas (variable binaria; si/no). En la categoría de tratamiento se incluyeron los pacientes tratados con intención paliativa.

MRTI		SDHR	IC 95%	p
Sexo	Hombres	1	-	-
	Mujeres	0.831	0.664-1.039	0.104
Karnofsky	>80 puntos	1	-	-
	<= 80 puntos	1.643	1.439-1.875	0.000
Localización	Glottis	1	-	-
	Cavidad Oral	3.084	2.481-3.835	0.000
	Orofaringe	2.872	2.339-3.527	0.000
	Hipofaringe	2.702	2.121-3.443	0.000
	Supraglotis	1.756	1.418-2.172	0.000
	Rinofaringe	2.301	1.733-3.054	0.000
	Sincrónicos C&C	4.338	2.982-6.309	0.000
	N sin T	3.436	2.513-4.698	0.000
Estadio	I-II	1	-	-
	III-IV	3.384	2.858-4.006	0.000
Tratamiento	Quirúrgico	1	-	-
	No quirúrgico	1.356	1.183-1.556	0.000
	Paliativo	18.594	14.550-23.763	0.000
Edad	<i>(Vble. continua)</i>	1.007	1.002-1.012	0.007
Consumo de tóx.	No	1	-	-
	Si	0.802	0.638-1.009	0.060

Resultados del análisis multivariante de Fine-Gray para la mortalidad relacionada con el tumor índice (MRTI), incluyendo los pacientes paliativos. (SDHR: Sub-Distribution Hazard Ratio)

MRSCPCC		SDHR	IC 95%	p
Sexo	Hombres	1	-	-
	Mujeres	1.289	0.774-2.145	0.329
Karnofsky	>80 puntos	1	-	-
	<= 80 puntos	0.879	0.564-1.368	0.567
Localización	Glotis	1	-	-
	Cavidad Oral	3.133	2.001-4.891	0.000
	Orofaringe	2.016	1.226-3.316	0.006
	Hipofaringe	1.776	0.954-3.308	0.070
	Supraglotis	1.251	0.760-2.059	0.379
	Rinofaringe	0.698	0.239-2.037	0.510
	Sincrónicos C&C	5.295	2.271-12.343	0.000
	N sin T	0.819	0.190-3.517	0.788
Estadio	I-II	1	-	-
	III-IV	0.572	0.401-0.816	0.002
Tratamiento	Quirúrgico	1	-	-
	No quirúrgico	0.881	0.647-1.199	0.420
	Paliativo	0.100	0.013-0.750	0.025
Edad	(Vble. continua)	0.975	0.963-0.986	0.000
Consumo de tóx.	No	1	-	-
	Si	2.206	1.058-4.601	0.035

Resultados del análisis multivariante de Fine-Gray para la mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello (MRSCPCC), incluyendo los pacientes paliativos. (SDHR: Sub-Distribution Hazard Ratio)

MRSCPNC		SDHR	IC 95%	p
Sexo	Hombres	1	-	-
	Mujeres	0.386	0.230-0.646	0.000
Karnofsky	>80 puntos	1	-	-
	<= 80 puntos	0.913	0.717-1.614	0.464
Localización	Glottis	1	-	-
	Cavidad Oral	0.724	0.512-1.025	0.069
	Orofaringe	1.202	0.913-1.586	0.190
	Hipofaringe	1.277	0.924-1.767	0.138
	Supraglotis	1.446	1.147-1.823	0.002
	Rinofaringe	0.294	0.129-0.666	0.003
	Sincrónicos C&C	0.989	0.425-2-300	0.980
	N sin T	1.003	0.559-1.800	0.991
Estadio	I-II	1	-	-
	III-IV	0.876	0.714-1.076	0.208
Tratamiento	Quirúrgico	1	-	-
	No quirúrgico	0.940	0.787-1.122	0.490
	Paliativo	0.000	0.000-0.000	0.000
Edad	(Vble. continua)	1.012	1.004-1.019	0.001
Consumo de tóx.	No	1	-	-
	Si	2.223	1.285-3.848	0.004

Resultados del análisis multivariante de Fine-Gray para la mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello (MRSCPNC), incluyendo los pacientes paliativos. (SDHR: Sub-Distribution Hazard Ratio)

MNRC		SDHR	IC 95%	p
Sexo	Hombres	1	-	-
	Mujeres	0.601	0.374-0.965	0.035
Karnofsky	>80 puntos	1	-	-
	<= 80 puntos	1.488	1.189-1.863	0.001
Localización	Glottis	1	-	-
	Cavidad Oral	0.623	0.446-0.870	0.005
	Orofaringe	0.843	0.662-1.143	0.272
	Hipofaringe	0.837	0.566-1.238	0.373
	Supraglotis	0.840	0.655-1.078	0.171
	Rinofaringe	0.915	0.527-1.588	0.752
	Sincrónicos C&C	0.504	0.154-1.651	0.258
	N sin T	0.802	0.439-1.466	0.473
Estadio	I-II	1	-	-
	III-IV	0.862	0.694-1.071	0.181
Tratamiento	Quirúrgico	1	-	-
	No quirúrgico	0.804	0.663-0.975	0.027
	Paliativo	0.000	0.000-0.000	0.000
Edad	<i>(Vble. continua)</i>	1.066	1.056-1.075	0.000
Consumo de tóx.	No	1	-	-
	Si	1.577	1.023-3.431	0.039

Resultados del análisis multivariante de Fine-Gray para la mortalidad no relacionada con el cáncer (MNRC), incluyendo los pacientes paliativos. (SDHR: Sub-Distribution Hazard Ratio)

Se realizó un segundo análisis de Fine-Gray para cada una de las causas de fallecimiento, en esta ocasión excluyendo los pacientes paliativos, por lo que la categoría tratamiento se codificó con variable binaria; tratamiento quirúrgico vs. tratamiento no quirúrgico. El resto de variables se codificaron de la misma manera que en el análisis anterior.

MRTI		SDHR	IC 95%	p
Sexo	Hombres	1	-	-
	Mujeres	0.851	0.690-1.049	0.131
Karnofsky	>80 puntos	1	-	-
	<= 80 puntos	1.689	1.474-1.937	0.000
Localización	Glotis	1	-	-
	Cavidad Oral	3.596	2.848-4.540	0.000
	Orofaringe	3.143	2.513-3.930	0.000
	Hipofaringe	3.246	2.536-4.154	0.000
	Supraglotis	1.890	1.506-2.372	0.000
	Rinofaringe	2.561	1.898-3.456	0.000
	Sincrónicos C&C	4.389	2.870-6.714	0.000
	N sin T	4.202	3.000-5.886	0.000
Estadio	I-II	1	-	-
	III-IV	3.482	2.923-4.149	0.000
Tratamiento	Quirúrgico	1	-	-
	No quirúrgico	1.380	2.923-4.149	0.000
Edad	<i>(Vble. continua)</i>	1.006	1.000-1.011	0.036
Consumo de tóx.	No	1	-	-
	Si	0.862	0.683-1.088	0.212

Resultados del análisis multivariante de Fine-Gray para la mortalidad relacionada con el tumor índice (MRTI), excluyendo los pacientes paliativos. (SDHR: Sub-Distribution Hazard Ratio)

MRSCPCC		SDHR	IC 95%	p
Sexo	Hombres	1	-	-
	Mujeres	1.296	0.778-2.158	0.320
Karnofsky	>80 puntos	1	-	-
	<= 80 puntos	0.904	0.583-1.399	0.649
Localización	Glotis	1	-	-
	Cavidad Oral	3.140	2.011-4.901	0.000
	Orofaringe	2.038	1.240-3.351	0.005
	Hipofaringe	1.793	0.962-3.339	0.066
	Supraglotis	1.212	0.734-2.005	0.455
	Rinofaringe	0.703	0.241-2.053	0.519
	Sincrónicos C&C	5.357	2.294-12.492	0.000
	N sin T	0.829	0.193-3.566	0.802
Estadio	I-II	1	-	-
	III-IV	0.567	0.369-0.809	0.002
Tratamiento	Quirúrgico	1	-	-
	No quirúrgico	0.877	0.644-1.194	0.405
Edad	(Vble. continua)	0.975	0.963-0.986	0.000
Consumo de tóx.	No	1	-	-
	Si	2.217	1.063-4.626	0.034

Resultados del análisis multivariante de Fine-Gray para la mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello (MRSCPCC), excluyendo los pacientes paliativos. (SDHR: Sub-Distribution Hazard Ratio)

MRSCPNC		SDHR	IC 95%	p
Sexo	Hombres	1	-	-
	Mujeres	0.386	0.230-0.646	0.000
Karnofsky	>80 puntos	1	-	-
	<= 80 puntos	0.914	0.717-1.163	0.464
Localización	Glottis	1	-	-
	Cavidad Oral	0.724	0.512-1.025	0.069
	Orofaringe	1.203	0.913-1.586	0.190
	Hipofaringe	1.278	0.924-1.767	0.138
	Supraglotis	1.446	1.147-1.823	0.002
	Rinofaringe	0.294	0.129-0.666	0.003
	Sincrónicos C&C	0.989	0.425-2.300	0.980
	N sin T	1.003	0.559-1.800	0.991
Estadio	I-II	1	-	-
	III-IV	0.876	0.713-1.076	0.208
Tratamiento	Quirúrgico	1	-	-
	No quirúrgico	0.940	0.787-1.122	0.490
Edad	(Vble. continua)	1.012	1.004-1.019	0.001
Consumo de tóx.	No	1	-	-
	Si	2.223	1.285-3.848	0.004

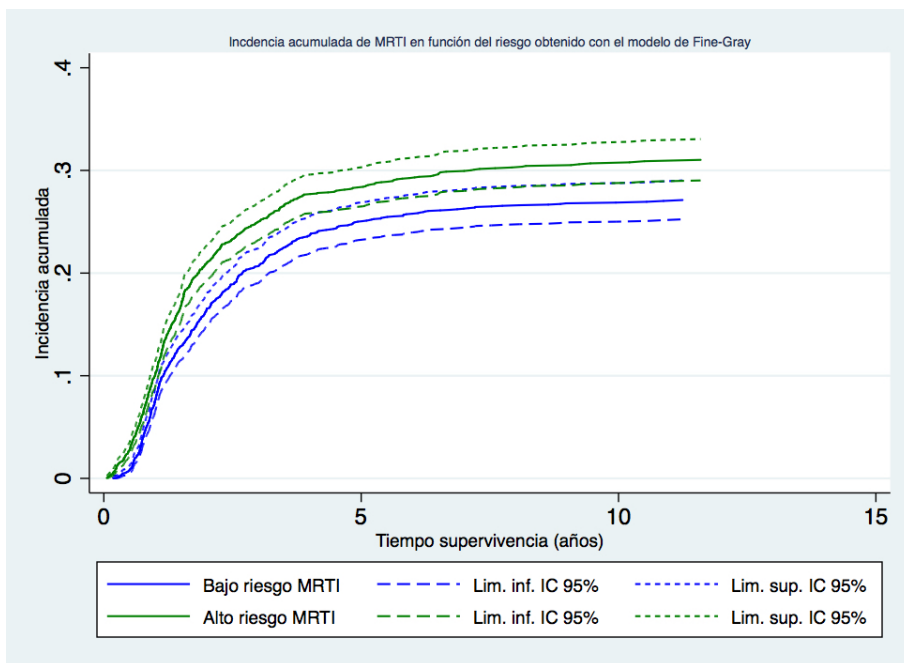
Resultados del análisis multivariante de Fine-Gray para la mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello (MRSCPNC), excluyendo los pacientes paliativos. (SDHR: Sub-Distribution Hazard Ratio)

MNRC		SDHR	IC 95%	p
Sexo	Hombres	1	-	-
	Mujeres	0.601	0.374-0.965	0.035
Karnofsky	>80 puntos	1	-	-
	<= 80 puntos	1.488	1.189-1.186	0.001
Localización	Glottis	1	-	-
	Cavidad Oral	0.623	0.447-0.870	0.005
	Orofaringe	0.843	0.622-1.143	0.272
	Hipofaringe	0.837	0.566-1.238	0.373
	Supraglotis	0.840	0.655-1.078	0.171
	Rinofaringe	0.915	0.527-1.588	0.752
	Sincrónicos C&C	0.504	0.154-1.651	0.268
	N sin T	0.802	0.439-1.466	0.747
Estadio	I-II	1	-	-
	III-IV	0.862	0.694-1.071	0.181
Tratamiento	Quirúrgico	1	-	-
	No quirúrgico	0.804	0.663-0.975	0.027
Edad	<i>(Vble. continua)</i>	1.066	1.056-1.075	0.000
Consumo de tóx.	No	1	-	-
	Si	1.577	1.023-2.431	0.039

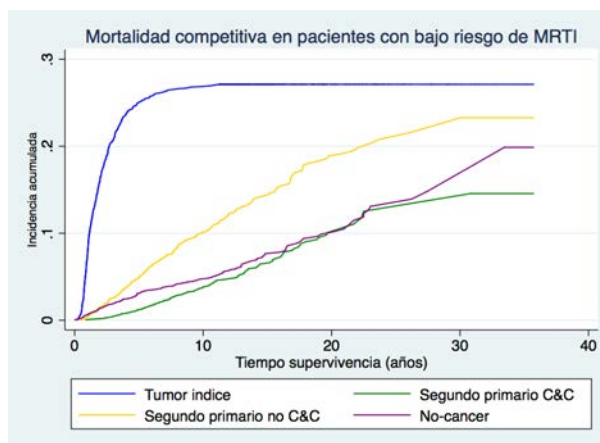
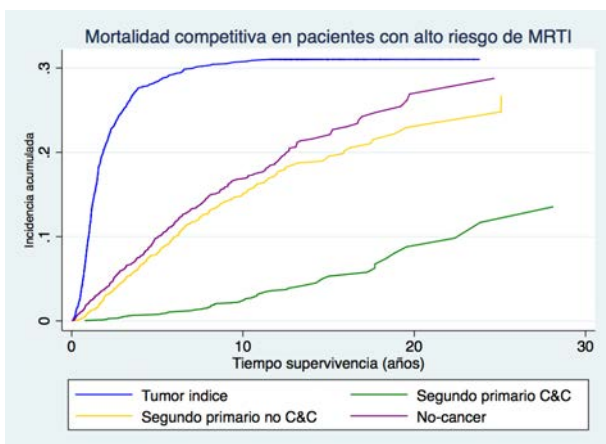
Resultados del análisis multivariante de Fine-Gray para la mortalidad no relacionada con el cáncer (MNRC), excluyendo los pacientes paliativos. (SDHR: Sub-Distribution Hazard Ratio)

Finalmente se comprobó la capacidad de discriminación del riesgo de fallecimiento de los modelos de Fine-Gray anteriormente realizados, en concreto de los que excluían el grupo de pacientes tratados de forma paliativa y codificaron la edad como variable continua. Para ello, y de forma equivalente al procedimiento descrito por Mell et al.⁹⁸ y Rose et al.⁵⁶, se utilizaron los modelos de Fine-Gray para calcular en cada paciente la puntuación de riesgo de mortalidad de cada causa en función de las variables específicas del sujeto. A continuación se obtuvo la mediana de la puntuación de riesgo de toda la cohorte, para cada causa competitiva de muerte. Utilizando la mediana obtenida como punto de corte se dividió la cohorte en grupos, de alto y bajo riesgo de mortalidad, para cada causa específica de mortalidad. Una vez dividida la cohorte en grupos de alto y bajo riesgo, se trazaron de nuevo las funciones de incidencia acumulada de cada causa de mortalidad en función de estas categorías.

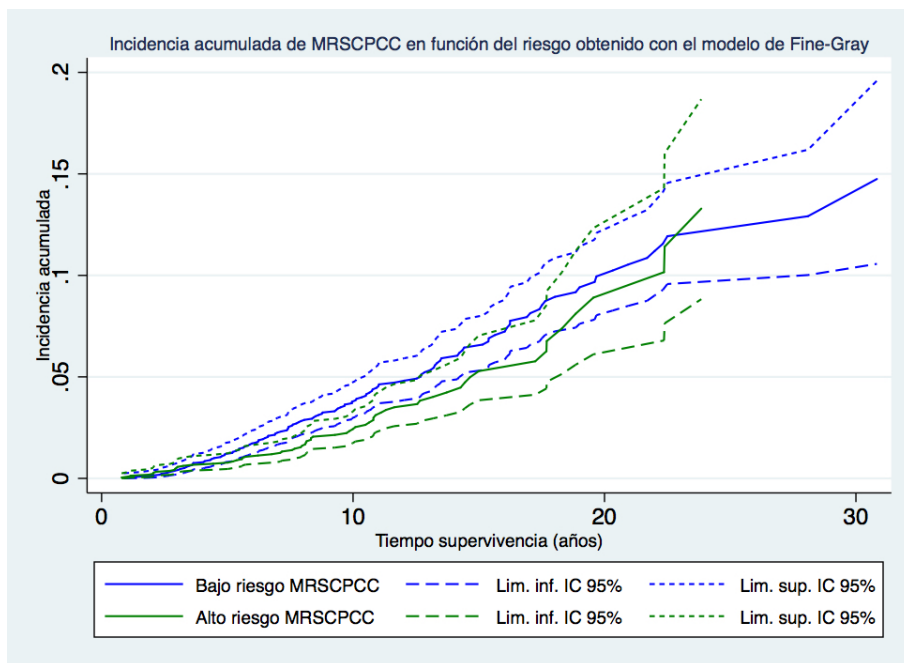
En las siguientes páginas se muestran las funciones de incidencia acumulada para cada causa de mortalidad en función del riesgo de la misma obtenido por la puntuación del correspondiente modelo de regresión.



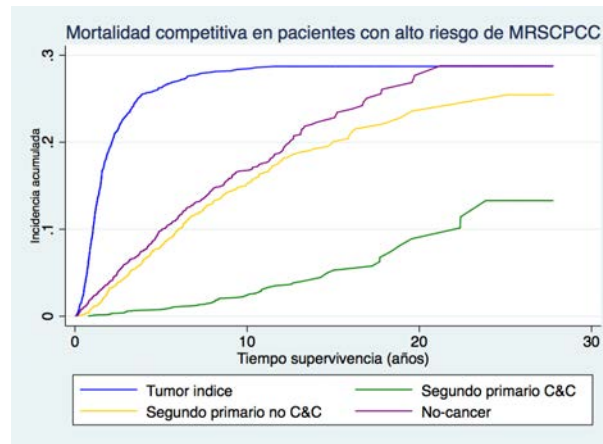
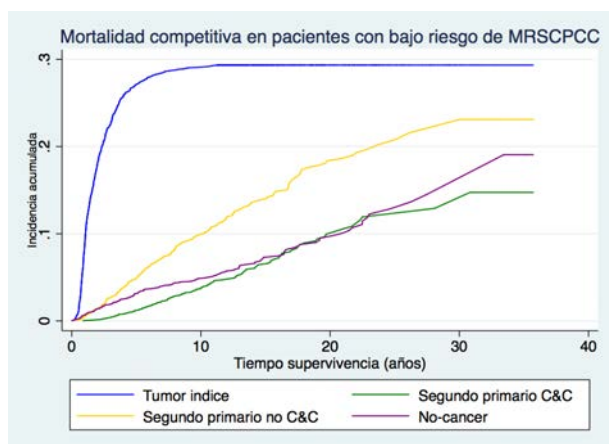
Funciones de incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el tumor índice en función de la puntuación de bajo (azul) o alto (verde) riesgo de mortalidad relacionada con el tumor índice obtenida a partir del modelo de Fine-Gray correspondiente.



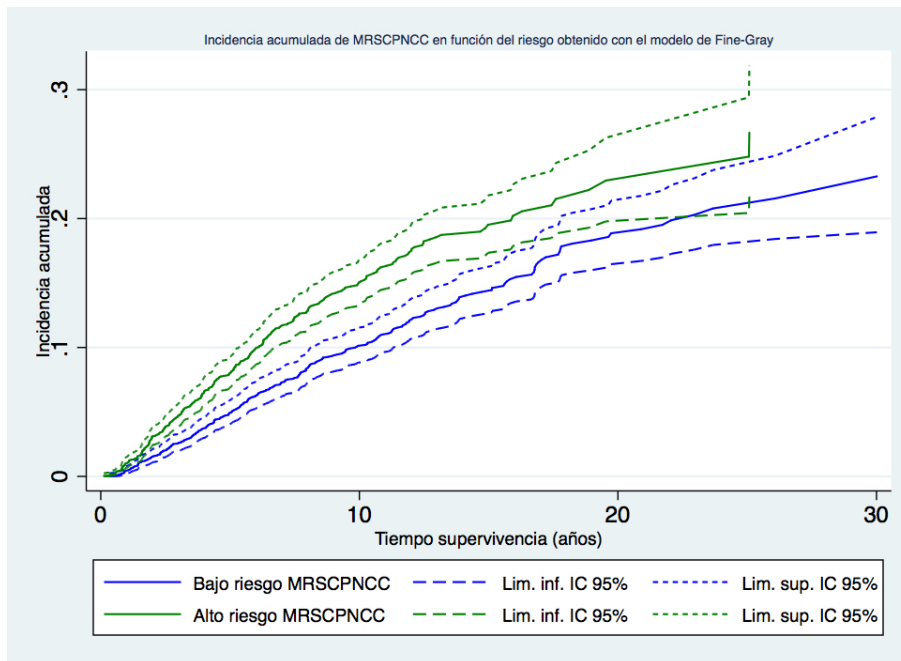
Funciones de mortalidad para las distintas causas competitivas de muerte en función de la de la puntuación de bajo (izquierda) o alto (derecha) riesgo de mortalidad relacionada con el tumor índice obtenida a partir del modelo de Fine-Gray correspondiente.



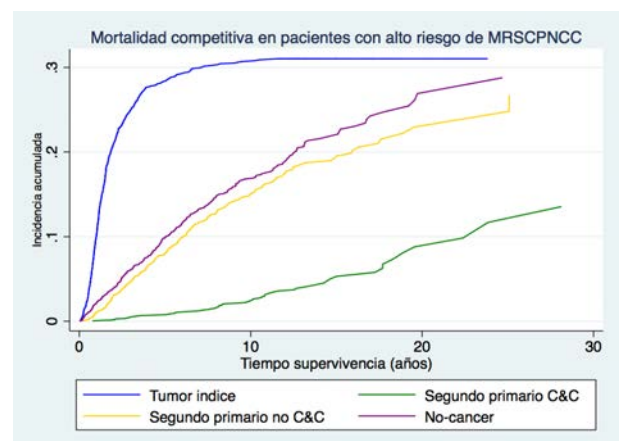
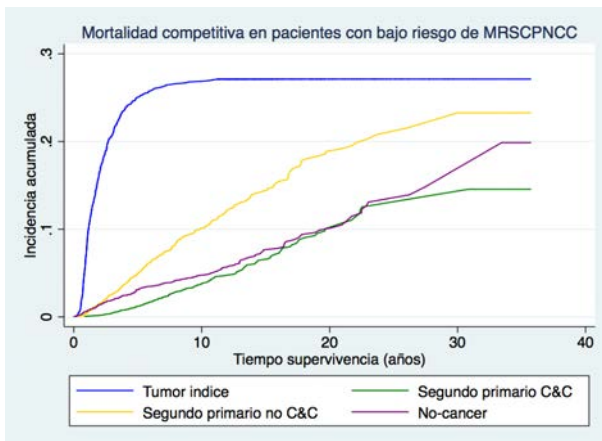
Funciones de incidencia acumulada de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello en función de la puntuación de bajo (azul) o alto (verde) riesgo de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello obtenida a partir del modelo de Fine-Gray correspondiente.



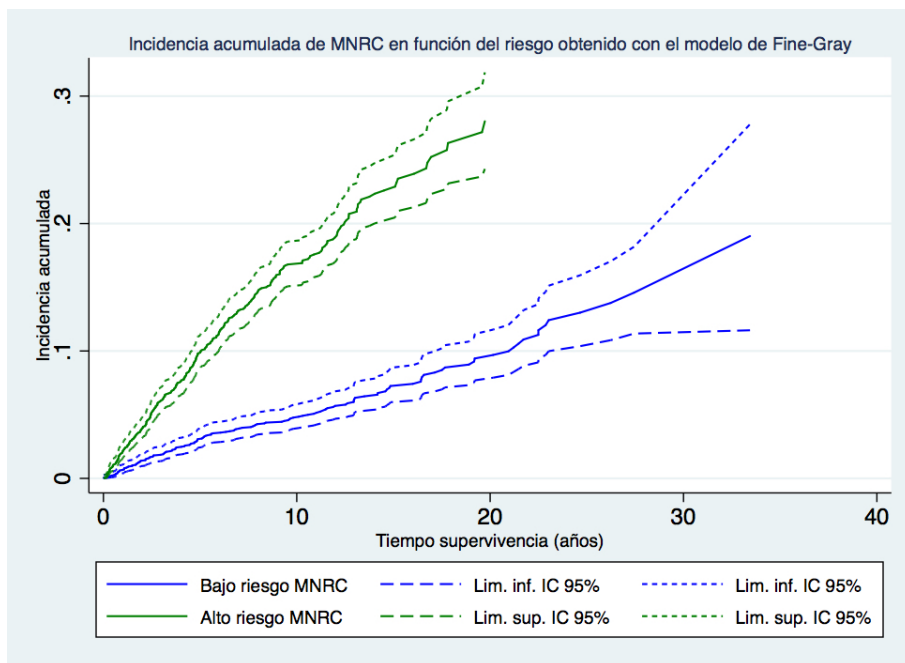
Funciones de mortalidad para las distintas causas competitivas de muerte en función de la de la puntuación de bajo (izquierda) o alto (derecha) riesgo de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello obtenida a partir del modelo de Fine-Gray correspondiente.



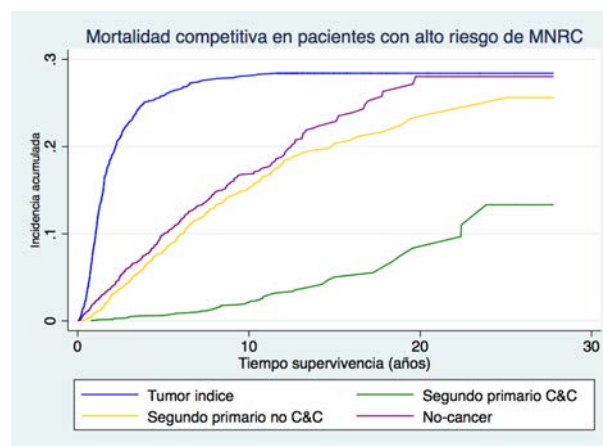
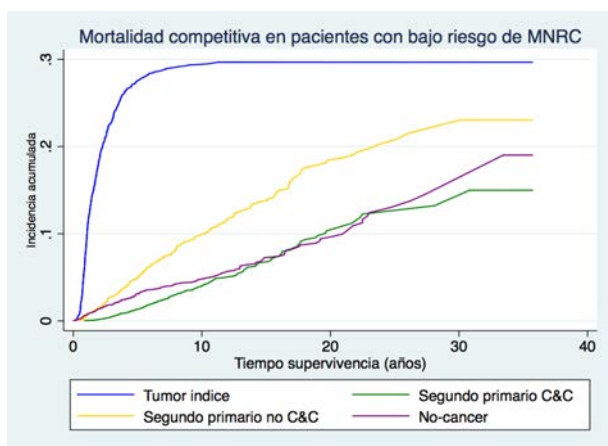
Funciones de incidencia acumulada de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello en función de la puntuación de bajo (azul) o alto (verde) riesgo de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello obtenida a partir del modelo de Fine-Gray correspondiente.



Funciones de mortalidad para las distintas causas competitivas de muerte en función de la de la puntuación de bajo (izquierda) o alto (derecha) riesgo de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello obtenida a partir del modelo de Fine-Gray correspondiente.



Funciones de incidencia acumulada de mortalidad no relacionada con el cáncer en función de la puntuación de bajo (azul) o alto (verde) riesgo de mortalidad no relacionada con el cáncer obtenida a partir del modelo de Fine-Gray correspondiente.



Funciones de mortalidad para las distintas causas competitivas de muerte en función de la de la puntuación de bajo (izquierda) o alto (derecha) riesgo de mortalidad no relacionada con el cáncer obtenida a partir del modelo de Fine-Gray correspondiente.

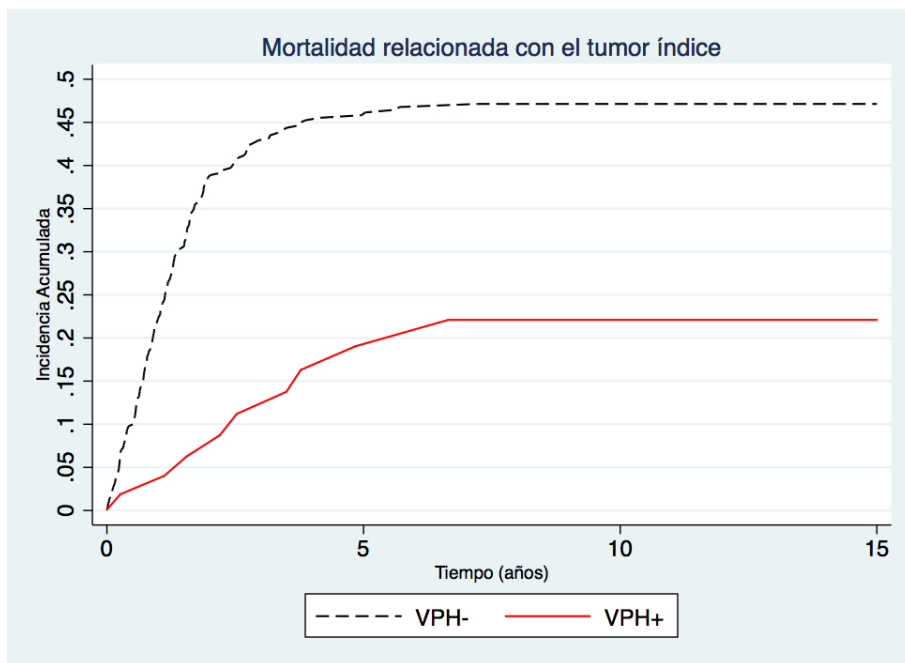
4.6 Mortalidad competitiva para los pacientes con carcinomas de orofaringe en función del estatus VPH

Se calcularon las incidencias acumuladas de la mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios (incluyendo tanto los de cabeza y cuello como los de otras localizaciones), y por causas no relacionadas con el cáncer a los 5, 10 y 15 años en pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe en función del estatus VPH, que se muestran a continuación.

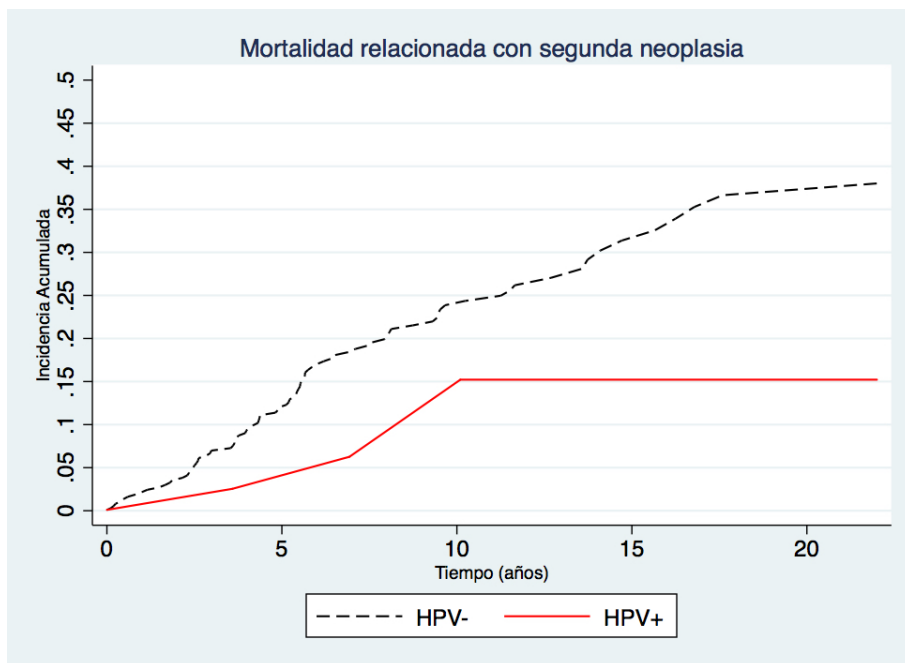
	Estatus VPH	5 años	10 años	15 años
MRTI	HPV-	0.461 (0.409-0.512)	0.471 (0.419-0.522)	0.471 (0.419-0.522)
	HPV+	0.190 (0.088-0.322)	0.221 (0.108-0.359)	0.221 (0.108-0.359)
MRSCP	HPV-	0.120 (0.088-0.156)	0.239 (0.192-0.287)	0.380 (0.318-0.441)
	HPV+	0.025 (0.002-0.115)	0.063 (0.011-0.184)	0.152 (0.029-0.367)
MNRC	HPV-	0.065 (0.043-0.095)	0.103 (0.073-0.140)	0.121 (0.084-0.166)
	HPV+	0.048 (0.009-0.143)	0.089 (0.021-0.221)	0.089 (0.021-0.221)

Cifras de incidencia acumulada obtenidas mediante el modelo de decrementos múltiples de Aalen-Johansen, a los 5, 10 y 15 años, de la mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios y no relacionada con el cáncer, en función del estatus HPV en pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe.

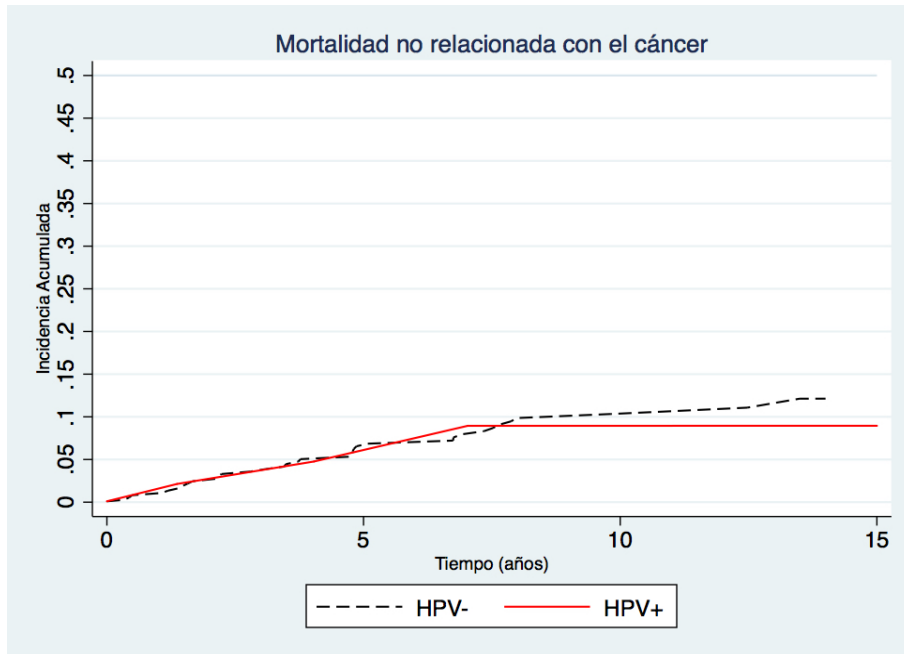
Se realizaron también las curvas de incidencia acumulada en función del estatus VPH para los tres grupos de causa de fallecimiento especificados anteriormente.



Funciones de incidencia acumulada de la mortalidad relacionada con el tumor índice en función del estatus HPV.

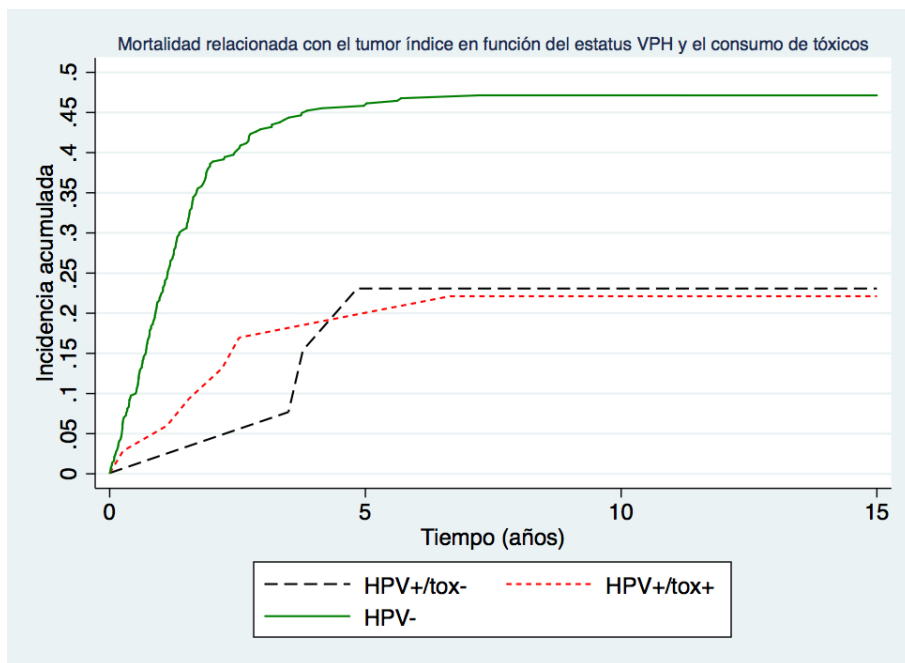


Funciones de incidencia acumulada de la mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios en función del estatus HPV.

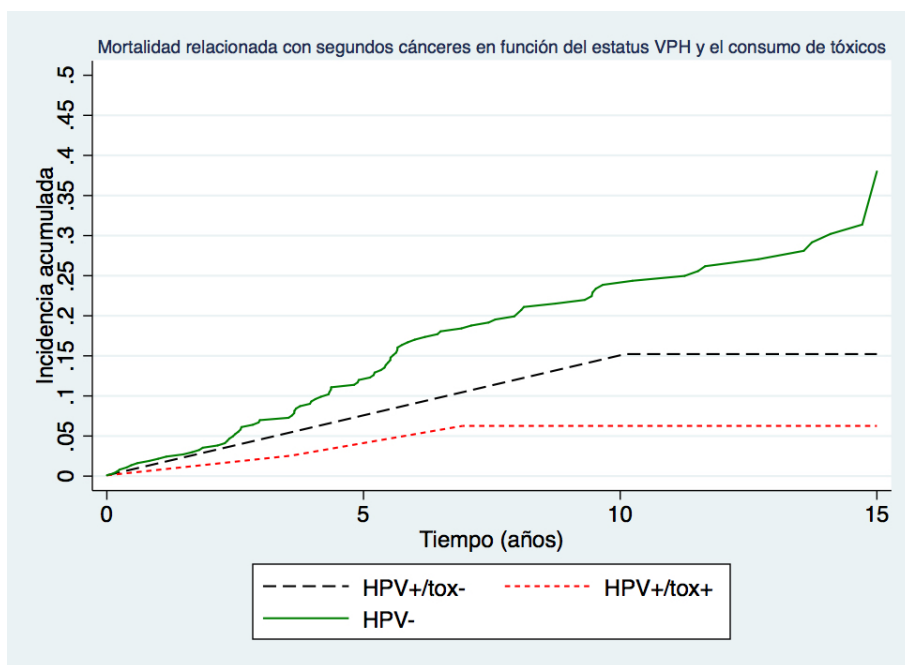


Funciones de incidencia acumulada de la mortalidad no relacionada con el cáncer en función del estatus HPV.

Se trazaron además las curvas de incidencia acumulada de la mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios y de la mortalidad relacionada con el tumor índice para tres categorías de pacientes; VPH negativos, VPH positivos consumidores de sustancias tóxicas y VPH positivos no consumidores de sustancias tóxicas, que se muestran a continuación:



Funciones de incidencia acumulada de la mortalidad relacionada con el tumor índice en función del estatus HPV y del consumo de óxicos.



Funciones de incidencia acumulada de la mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios en función del estatus HPV y del consumo de tóxicos.

Finalmente, y para cada causa de mortalidad competitiva, se efectuó un análisis multivariante usando el modelo de regresión de Fine-Gray incluyendo las variables status VPH, el sexo, la edad, el estadio, la puntuación de Karnofsky y el consumo de tóxicos.

	MRTI		MRSCP		MNRC	
	SDHR (CI 95%)	P	SDHR (CI 95%)	P	SDHR (CI 95%)	P
Sexo (Mujer vs. Hombre)	0.77 (0.40-1.47)	0,420	0.60 (0.22-1.66)	0,324	0.38 (0.04-3.41)	0,388
Edad (> 60 vs. < 60)	1.40 (1.03-1.90)	0,030	0.87 (0.58-1.30)	0,508	2.46 (1.24-4.88)	0,010
Karnofsky (>90 vs. <90)	1.91 (1.34-2.72)	0,000	0.55 (0.28-1.08)	0,083	1.38 (0.67-2.84)	0,383
C. tóxicos (Si vs. No)	1.26 (0.53-3.00)	0,606	0.37 (0.14-1.02)	0,056	2.20 (0.22-21.74)	0,501
Estadio (III-IV vs. I-II)	2.92 (1.92-4.44)	0,000	0.48 (0.31-0.72)	0,000	0.93 (0.46-1.88)	0,842
Estatus HPV (- vs. +)	3.49 (1.82-6.66)	0,000	4.41 (1.16-16.73)	0,029	0.97 (0.26-3.61)	0,969

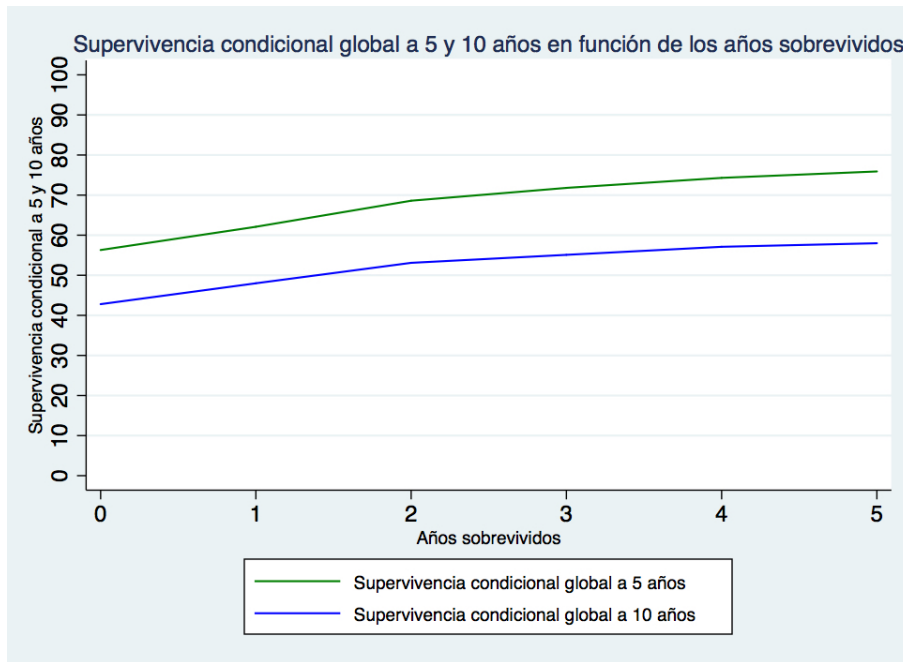
Resultados del análisis multivariante de Fin-Gray para las distintas causas de mortalidad en pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe.

4.7 Supervivencia condicional en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello

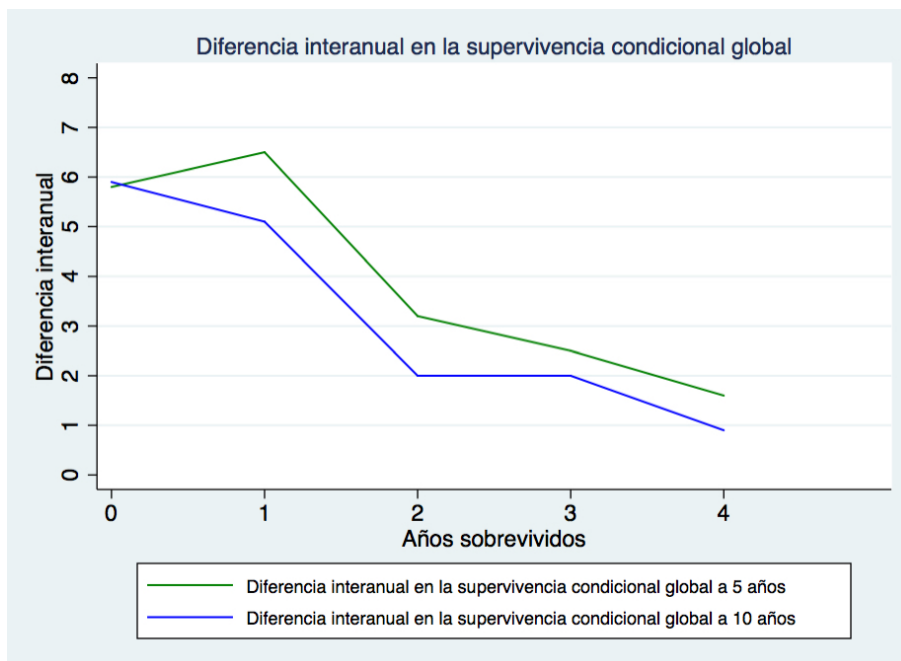
A partir de las supervivencias acumuladas obtenidas con el método de Kaplan-Meier se calcularon las supervivencias condicionales globales a 5 y 10 años en función de diferentes tiempos de predicción.

Supervivencia condicional global a los 5 años						
	Tiempo de predicción					
	0	1	2	3	4	5
S (s+t)	-	52.7 (51.1-54.3)	49.6 (48-51.2)	47 (45.4-48.6)	44.7 (43.1-46.3)	42.8 (41.2-44.4)
S (s)	56.3 (54.9-57.8)	84.8 (83.8-85.8)	72.3 (70.9-73.7)	65.5 (64.1-66.9)	60.2 (58.8-61.6)	56.4 (55-57.8)
Sup condicional	-	62.1 (61-63.3)	68.6 (67.7-69.5)	71.8 (70.8-72.6)	74.3 (73.3-75.1)	75.9 (74.9-76.8)
Supervivencia condicional global a los 10 años						
	Tiempo de predicción					
	0	1	2	3	4	5
S (s+t)	-	40.7 (39.1-42.3)	38.4 (36.8-40)	36.1 (34.3-37.9)	34.4 (32.6-36.2)	32.7 (30.9-34.5)
S (s)	42.8 (41.3-44.4)	84.8 (83.8-85.8)	72.3 (70.9-73.7)	65.5 (64.1-66.9)	60.2 (58.8-61.6)	56.4 (55-57.8)
Sup condicional	-	48 (46.7-49.3)	53.1 (51.9-54.3)	55.1 (53.5-56.6)	57.1 (55.5-58.7)	58 (56.2-59.7)

Cifras de supervivencia acumulada condicional global, a los 5 y 10 años, para pacientes que han sobrevivido 1, 2, 3, 4, o 5 años tras el diagnóstico (tiempo de predicción), junto con el intervalo de confianza al 95%.



Supervivencia global a los 5 y 10 años en función de los años sobrevividos.

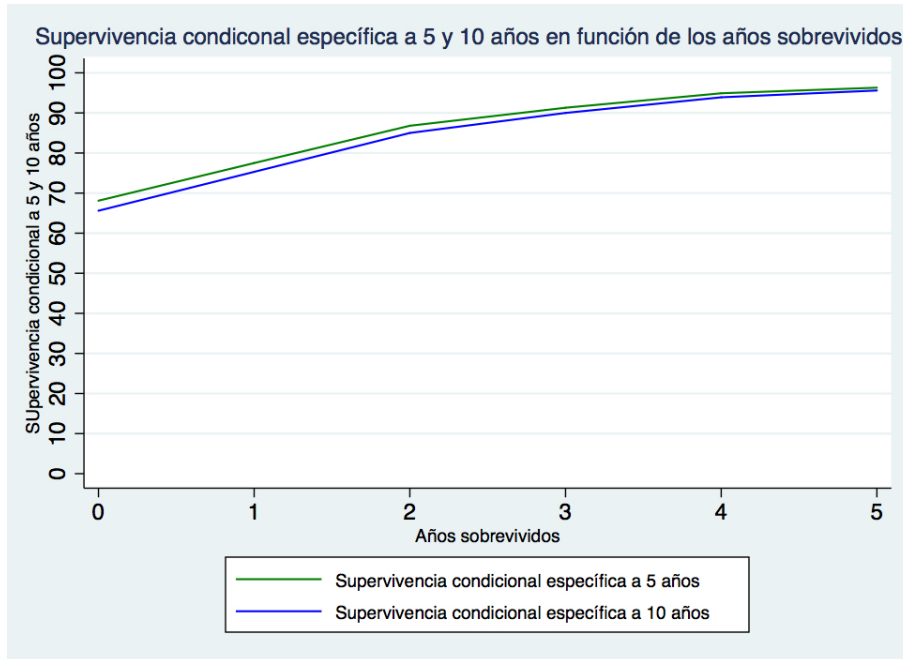


Diferencia interanual en la supervivencia global a los 5 y 10 años (diferencia entre la supervivencia condicional después de haber sobrevivido x años y la supervivencia condicional de haber sobrevivido $x+1$ años) en función del tiempo de predicción.

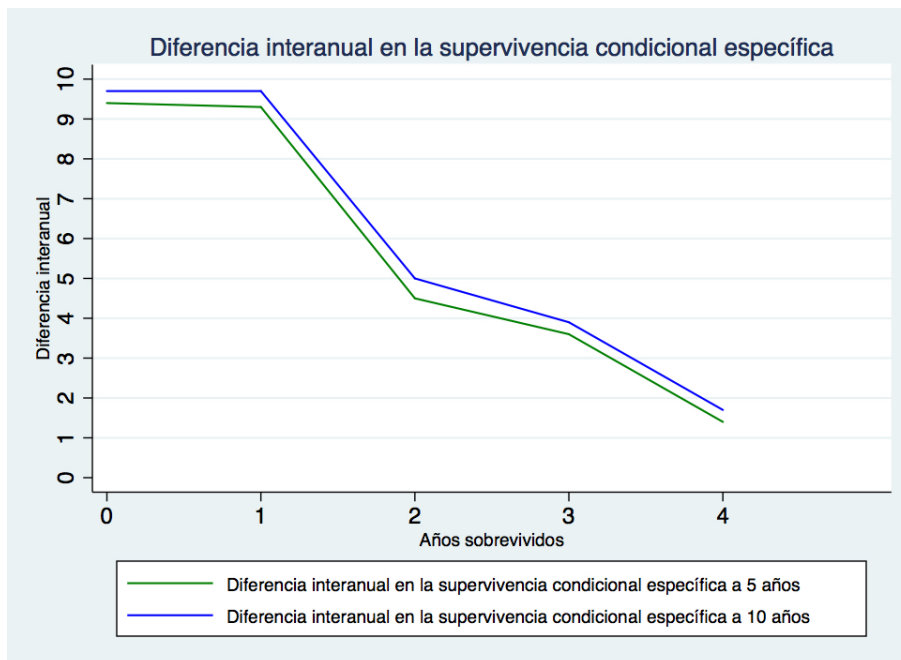
Se realizaron los cálculos equivalentes al apartado anterior pero esta vez para obtener la supervivencia condicional específica a 5 y 10 años en función de diferentes tiempos de predicción.

Supervivencia condicional específica a los 5 años						
	Tiempo de predicción					
	0	1	2	3	4	5
S (s+t)	-	67.2 (65.8-68.6)	66.5 (65.1-67.9)	66 (64.6-67.4)	65.8 (64.4-67.2)	65.6 (64.2-67)
S (s)	68.1 (66.7-69.5)	86.7 (85.7-87.7)	76.6 (75.4-77.8)	72.3 (70.9-73.7)	69.3 (67.9-70.7)	68.1 (66.7-69.5)
Sup condicional	-	77.5 (76.8-78.2)	86.8 (86.3-87.3)	91.3 (91.1-91.4)	94.9 (94.8-95)	96.3 (96.3-96.4)
Supervivencia condicional específica a los 10 años						
	Tiempo de predicción					
	0	1	2	3	4	5
S (s+t)		65.3 (63.7-66.9)	65.1 (63.5-66.7)	65.1 (63.5-66.7)	65.1 (63.5-66.7)	65.1 (63.5-66.7)
S (s)	65.6 (64.1-67)	86.7 (85.7-87.7)	76.6 (75.4-77.8)	72.3 (70.9-73.7)	69.3 (67.9-70.7)	68.1 (66.7-69.5)
Sup condicional	-	75.3 (74.3-76.3)	85 (84.2-85.7)	90 (89.6-90.5)	93.9 (93.5-94.3)	95.6 (95.2-96)

Cifras de supervivencia acumulada condicional específica, a los 5 y 10 años, para pacientes que han sobrevivido 1, 2, 3, 4, o 5 años tras el diagnóstico (tiempo de predicción), junto con el intervalo de confianza al 95%.



Supervivencia específica a los 5 y 10 años en función de los años sobrevividos.



Diferencia interanual en la supervivencia específica a los 5 y 10 años (diferencia entre la supervivencia condicional después de haber sobrevivido x años y la supervivencia condicional de haber sobrevivido $x+1$ años) en función del tiempo de predicción.

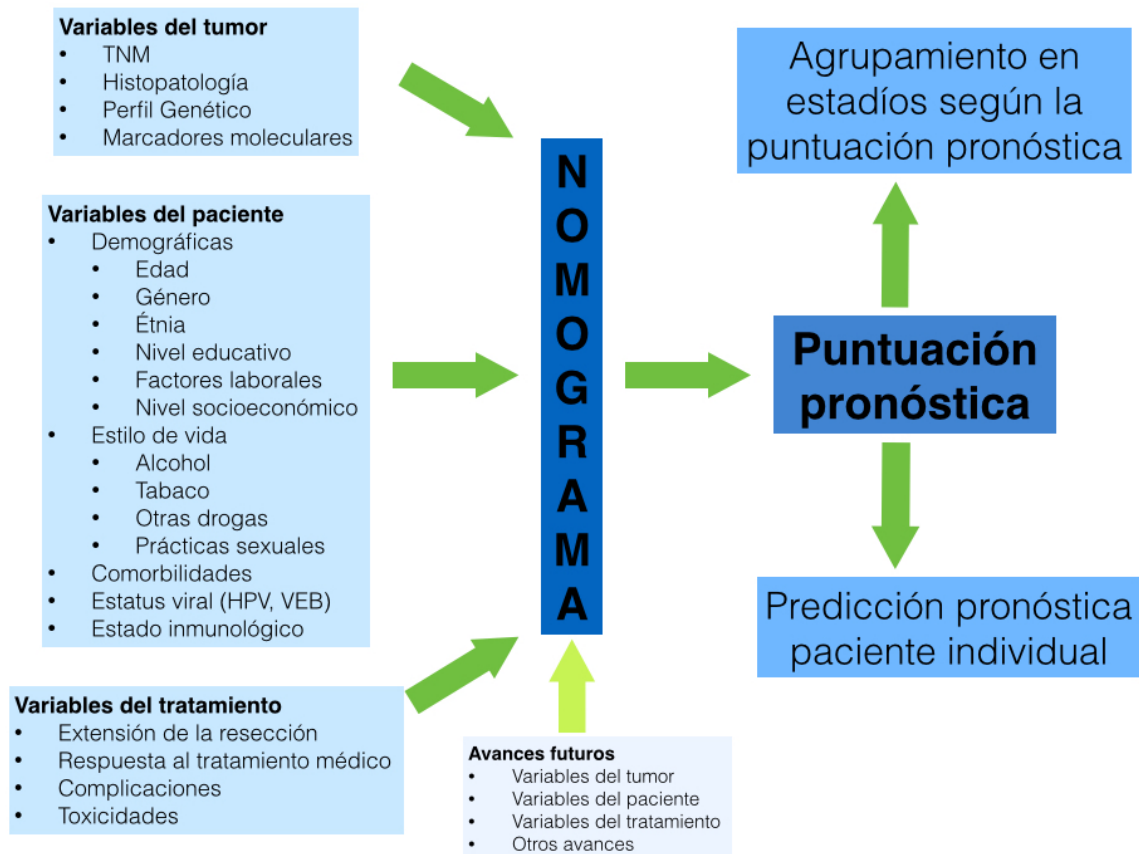
5- DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN:

El estudio de la supervivencia en el cáncer, específicamente en el cáncer de cabeza y cuello, se ha centrado históricamente en proporcionar modelos predictivos de la supervivencia acumulada en función, exclusivamente, de factores dependientes del tumor. El sistema de clasificación TNM¹³⁰ es el paradigma de este enfoque en la concepción de supervivencia oncológica, puesto que basa su sistema de clasificación solamente en la influencia de factores pertenecientes al tumor. Aunque en las pasadas décadas estos factores eran solamente de tipo anatómico, los recientes avances en la biología molecular han permitido la introducción de factores biológicos propios del tumor en la clasificación TNM. Un ejemplo de ello es la inclusión del estatus VPH entre los factores de clasificación de los carcinomas de orofaringe a partir de la octava edición del TNM¹³⁰.

El advenimiento de la era del TNM supuso establecer las reglas de un lenguaje común a nivel internacional e interdisciplinar que propició un gran avance en el estudio y en el tratamiento del cáncer, así como facilitó la comparación de resultados entre grupos de investigación clínica.

A pesar de su enorme utilidad clínica y epidemiológica, el sistema TNM sólo proporciona una visión simplista del estado oncológico de un paciente, centrándose en aspectos anatómicos y biológicos del tumor, por lo que ignora otros factores que pueden influir sobre el pronóstico de un paciente de manera relevante. Así, aunque el pronóstico de un paciente oncológico depende sobre todo de factores relacionados con el propio tumor, también depende del estado del paciente y de los tratamientos empleados, existiendo además una interacción compleja entre estos factores, que implica una gran complejidad a la hora de poder determinar el pronóstico de un paciente¹³¹.



Un modelo pronóstico modular basado en una herramienta estadística de predicción como el nomograma podría proveer la fiabilidad y la exactitud deseable en una herramienta pronóstica sin comprometer la flexibilidad o la facilidad de uso. En este modelo se sintetizan las variables que pueden influir en el pronóstico.

Tomado y traducido de: *Staging of head and neck cancers: is it time to change the balance between the ideal and the practical?* Patel et al. 2008.

El pronóstico vital de un paciente es el resultado de la suma de las probabilidades de fallecimiento por distintas causas; relacionadas con el tumor, con segundas neoplasias, con comorbilidades no oncológicas o bien con el tratamiento. Este patrón multifactorial complejo, con distintas causas de muerte y con interacciones a múltiples niveles es especialmente válido en el caso de la supervivencia del cáncer de cabeza y cuello, como esquematizaron Mell et al⁹⁸. i Kwon et al¹¹⁰. en sus respectivos trabajos.

Así, las últimas tendencias en el estudio de la supervivencia oncológica ponen de manifiesto la preocupación cada vez mayor para incluir las causas competitivas de muerte en los modelos predictivos del pronóstico oncológico. El principal reclamo de este nuevo planteamiento es ofrecer una visión más holística sobre la mortalidad en pacientes con cáncer, no sólo para proporcionar una información más realista al propio enfermo, sino para facilitar la toma de decisiones terapéuticas y determinar la necesidad de priorizar y tratar posibles comorbilidades a su equipo médico.

Los pacientes que sobreviven a un cáncer de cabeza y cuello están expuestos a factores de morbilidad y mortalidad relacionados con su estilo de vida (tabaco y alcohol) y con los derivados de los tratamientos recibidos. Las mejoras en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello han determinado un contexto sanitario en el que la proporción de pacientes que sobreviven a su cáncer es cada vez mayor, y en consecuencia permanecen en riesgo de muerte por causas competitivas. Además, el aumento de la supervivencia ha permitido seguimientos mas largos, con lo que se ha observado que los pronósticos no dinámicos en el tiempo y se estudian mediante la supervivencia condicional, con la intención de proveer una información actualizada al paciente.

5.1 Análisis de la supervivencia global y específica de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello

A pesar de que la supervivencia global y la supervivencia específica no representan adecuadamente los fenómenos de mortalidad en el cáncer, suponen una primera aproximación a la comprensión de estos fenómenos. La supervivencia global es una medida de la mortalidad bruta, e incluye la mortalidad derivada del tumor, de posibles segundas neoplasias, de las comorbilidades, o de las complicaciones derivadas de los tratamientos.

En la presente serie, que contó con 4.823 pacientes, la supervivencia global a los 5 años fue del 56.3% (IC al 95%: 54.9-57.8%), a los 10 años del 42.8% (41.3-44.4%), a los 15 años del 32.7% (30.9-34.4%), a los 20 años del 23.4% (21.2-25.6%), y a los 25 años del 17.7% (15.2-20.5%). La curva de incidencia acumulada siguió una tendencia rápidamente descendente durante los 5 primeros años de seguimiento, para luego descender de forma más lineal. Este fenómeno se explica por la concentración en el tiempo de las muertes debidas al tumor índice en los primeros 5 años, mientras que a partir de entonces inciden los fallecimientos derivados de causas competitivas de muerte, es decir por segundas neoplasias y por comorbilidades, repartidas de manera más uniforme en el tiempo. La supervivencia global a los 5 años varía en la literatura en función de la composición de la muestra, variando entorno al 50%. Ejemplos de estudios que incluyen, como en esta serie, CECC en todos los estadios y en diversas localizaciones, son los de Rose et al.⁵⁶, con una supervivencia a los 5 años del 48.7%, Shen et al.¹⁰³ con una supervivencia a los 5 años del 39,4% y el de Takenaka et al.¹⁰⁴ con una supervivencia a los 5 años del 67%. El estudio de Tiwana et al.¹⁰², realizado sobre un registro poblacional y que también incluye una representación heterogénea de estadios y localizaciones no aporta la cifra concreta de supervivencia global, sino que especifica esta cifra en función de la localización. Sin embargo, otros estudios sobre la supervivencia por eventos competitivos sólo incluyen pacientes en estadios avanzados, por lo que son poco comparables a la serie analizada en este trabajo, como son los de Mell et al.⁹⁸, Gomez-Millán et al.¹⁰⁰ y Argiris et al.⁹⁷, que encontraron una supervivencia global a los 5 años del 56.8%, 34% y 46% respectivamente.

En línea con lo publicado en la literatura, el análisis univariante de la supervivencia global en función de las distintas variables incluidas en el presente estudio confirmó una supervivencia global significativamente menor en pacientes de sexo masculino, con consumo de tóxicos moderado o severo, de edad avanzada, de localización no glótica y en estadios avanzados. Por el contrario, y excluyendo los pacientes paliativos, no existieron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global en función de la modalidad de tratamiento.

Se realizó también un análisis multivariante de la supervivencia global mediante el modelo de regresión de Cox, que además de las variables mencionadas anteriormente incluyó la variable puntuación de Karnofsky . Se obtuvieron cuatro modelos ligeramente distintos; en dos de ellos se incluyeron los pacientes paliativos, y en los otros dos se codificó la edad como variable continua en lugar de de binaria. De esta forma se pudo confirmar que las variables sexo, edad, puntuación Karnofsky, localización, estadio, tratamiento y consumo de tóxicos se mantenían como variables independientes significativamente relacionadas con la supervivencia. A pesar de que los análisis en los que se codificó la edad como variable binaria no encontraron un incremento del riesgo de mortalidad (global) de los cánceres de rinofaringe respecto a los de glotis, esta diferencia fue significativa en los análisis que codificaron la edad como variable continua, contando los tumores de rinofaringe con un Hazard Ratio de 1.3. Además, en estos modelos se pudo determinar que por cada año de edad adicional el riesgo de mortalidad aumentaba en 1.03. Por otra parte, el sexo femenino resultó ser un factor de protección de la mortalidad global, con un Hazard Ratio de aproximadamente 0.7, o lo que es lo mismo, los varones contaron con un HR respecto a las mujeres de 1.45. Un Karnofsky menor de 80 puntos, los estadios avanzados, el tratamiento no quirúrgico, los pacientes paliativos, el consumo de tóxicos positivo y los tumores no localizados en la glotis también contaron con unos *Hazard Ratio* más altos que sus respectivas categorías de referencia, y por ello con una supervivencia global significativamente peor. Entre las distintas localizaciones, los tumores de con mejor pronóstico fueron los localizados en la glotis, seguido de los de rinofaringe, y los de supraglotis, con *Hazard Ratios* menores de 1.5. Los tumores con pronóstico intermedio, con *Hazard Ratios* de aproximadamente 2, fueron los de cavidad oral, hipofaringe y orofaringe, por este orden. Los de peor pronóstico, con *Hazard Ratios* mayores de 2 fueron los sincrónicos y las metástasis ganglionares de origen desconocido.

En la introducción ya se mencionó la supervivencia específica como marcador de supervivencia neta. En la presente serie la supervivencia específica de los pacientes con CECC a los 5 años fue del 68.1% (66.7-69.5) y a los 10 años del 65.6% (64.1-67). La supervivencia específica fue pues ligeramente inferior a los estudios de Shen et al.¹⁰³ y Rose et al.⁵⁶, con supervivencias a los 5 años del 73.3% y 76.2% respectivamente, posiblemente porque estos trataron con datos poblacionales del registro de la SEER mientras que en la presente serie se analizaron pacientes de un centro de referencia oncológico, con una mayor proporción de pacientes con tumores en estadios avanzados. Se puede comprobar además que las cifras de supervivencia específica de los diferentes estudios se mueven en un rango más estrecho que las de supervivencia global dado que en esta última se incluyen todas las causas de fallecimiento y en consecuencia puede variar ampliamente por las características base de la población estudiada en cuanto a comorbilidades e incidencia de segundas neoplasias.

En la presente serie, al efectuar el análisis univariante aparecieron diferencias significativas en la supervivencia específica en función del tipo de tratamiento (a favor de los pacientes tratados con cirugía), de la edad (aunque solamente a expensas de los pacientes mayores de 80 años, como se puede comprobar por los intervalos de confianza), del consumo de tóxicos, del estadio y de la localización. Por el contrario no aparecieron diferencias significativas en la supervivencia específica en función del sexo.

En los datos de esta tesis la diferencia entre la supervivencia global y específica fue del 11.8% a los 5 años y del 25.6% a los 10 años. Esta diferencia aumentó con el tiempo, siendo un reflejo de la influencia de las causas competitivas de muerte en la supervivencia global, ya que estas persisten de forma más o menos uniforme en el tiempo, contrariamente a lo que sucede con la mortalidad específica, que cuenta con unas incidencias instantáneas más elevadas en los primeros años. Así, la morfología de la curva de supervivencia específica sigue un patrón descendente los 3 primeros años para posteriormente estabilizarse con una pendiente cercana a 0, y es un reflejo de que la mortalidad atribuible al tumor primario se concentra en los primeros años tras el diagnóstico. De acuerdo con los resultados del presente estudio, un 94.8% de las muertes por el tumor índice se produjo durante los 5 primeros años tras el diagnóstico, un 4.8% sucedió entre los 5 y los 10 años de seguimiento y tan sólo un 0.4% se produjo entre los 10 y los 15 años, sin observar fallecimientos atribuibles al tumor índice pasados los 15 años del diagnóstico. Estos resultados

están en consonancia en lo reportado en la literatura. Väisanen et al.¹¹¹ mencionan que la mayoría de muertes relacionadas con el tumor índice se producen en los primeros 5 años tras el diagnóstico, lo mismo que en la serie de Argiris et al.⁹⁷. Los autores de este último estudio encontraron que el tiempo mediano de ocurrencia de los fallecimientos por el tumor índice fue de 1.5 años, con un rango de 0.3 a 8.6 años, cifras comprables a las de la presente serie, con un tiempo mediano de fallecimiento por el tumor índice de 1.15 años y un rango de 0.02 a 11.6 años. De forma global, el porcentaje de fallecimientos por el tumor índice a lo largo del seguimiento fue en este estudio de un 54.3%, superior al 40%, 45% y 50% encontrados por Väisanen et al.¹¹¹, Argiris et al.⁹⁷ y Rose et al.⁵⁶ respectivamente. Sin embargo Ryu et al.⁹⁹ y Shen et al.¹⁰³ reportaron cifras superiores, del 60% y 65% respectivamente. Las diferencias en estos hallazgos se explican en gran parte por el tiempo de seguimiento, de manera que los estudios con tiempos de seguimiento más cortos contaron con una mayor proporción de muertes atribuibles al tumor índice y viceversa, aunque probablemente influyó también la composición en cuanto a representación de estadios y localizaciones de la población estudiada. Estos hallazgos confirman la creciente importancia de las causas competitivas de muerte cuando aumentan los tiempos de seguimiento, y pone de manifiesto la necesidad de tener en cuenta estas causas de fallecimiento en la población con cáncer de cabeza y cuello, especialmente entre los supervivientes.

5.2 Comparación de los resultados de las incidencias acumuladas entre los métodos de riesgos competitivos y de Kaplan-Meier

La técnica convencional para el análisis de la supervivencia en ciencias de la salud es el método de Kaplan-Meier, siendo la prueba de significación para comparar distintos grupos el test log-rank. Este método fue desarrollado y es a día de hoy válido para escenarios donde existe un único evento/desenlace de interés. Este enfoque es sin embargo poco adecuado para escenarios donde pueden existir múltiples desenlaces posibles compitiendo entre ellos, como sucede con las distintas causas de mortalidad en un enfermo con cáncer.

En un escenario donde existen riesgos competitivos, la estimación de las incidencias acumuladas específicas de cada evento con el complemento de las estimaciones obtenidas con el método de Kaplan-Meier implica que sólo se tiene en cuenta el desenlace de interés, ignorando la influencia que puedan tener el resto de desenlaces o eventos competitivos. Así, este método trata igual los desenlaces por causas competitivas y las observaciones censuradas. De este modo, la incidencia acumulada obtenida por este método no es equivalente a las obtenidas con el método de decrementos múltiples, diseñado específicamente para situaciones en las que existen riesgos competitivos.

Existe un amplio consenso en que el método adecuado para el estudio de las incidencias acumuladas de los distintos tipos de evento en un entorno donde existen riesgos competitivos es el método de decrementos múltiples. Ha sido demostrado en numerosas publicaciones que el método de Kaplan-Meier sobreestima las incidencias acumuladas de los diferentes eventos competitivos^{47,48,55,80}. Además, Gaynor et al.⁴⁶ demostraron que el sesgo que produce la estimación de la incidencia acumulada de cada evento competitivo obtenida con el método de Kaplan-Meier se incrementa con el tiempo.

Tal y como se puede observar en los gráficos de la sección de resultados, en la serie analizada en esta tesis se confirmó que el método de Kaplan-Meier, en presencia de riesgos competitivos, sobreestima los valores de incidencia acumulada de los eventos estudiados. Adicionalmente se pudo observar que la sobreestimación era de mayor magnitud cuando el suceso competitivo tenía una incidencia pequeña y también a medida que aumentaba el tiempo de seguimiento. Todo ello se explica porque en estos casos hay menos sujetos que permanecen en riesgo para los eventos de interés.

5.3 Análisis de la mortalidad competitiva en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello

En este trabajo se realizó inicialmente un análisis de las causas competitivas de muerte en la cohorte general y se trazaron las curvas de incidencia acumulada para cada uno de esos eventos. Existen otros estudios que han realizado análisis similares en cohortes de pacientes con CECC, aunque difieren en la composición de la cohorte y en la forma en que se agrupan las causas de mortalidad competitiva. Mientras que en este trabajo se diferenciaron 4 tipos de muerte; relacionada con el tumor índice, relacionada con segundos primarios de cabeza y cuello, con segundos primarios no cabeza y cuello, y no relacionada con el cáncer, otros estudios definen tan sólo 3 categorías; muerte relacionada con el tumor índice, con segundos tumores de cualquier localización, y no relacionadas con el cáncer^{56,100}. Otros incluyen las muertes relacionadas con el tratamiento como una categoría aparte¹⁰¹, y otros sólo contemplan las muertes relacionadas con el tumor índice y las muertes competitivas¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Estas diferencias dificultan la comparación de resultados entre los diferentes estudios, incluyendo el de la presente tesis.

A pesar de estas diferencias, la mayoría de estudios concuerdan en que la principal causa de mortalidad es el tumor índice. En la presente serie, la incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el tumor índice fue del 30.6% a los 5 años, estabilizándose a 32.8% a partir de los 15 años de seguimiento. La segunda causa de mortalidad fueron las segundas neoplasias fuera del área de cabeza y cuello, con una incidencia acumulada del 6% a los 5 años, que se incrementó de forma lineal hasta una incidencia acumulada del 20.5% a los 25 años de seguimiento. Le siguió de cerca la mortalidad por causas no relacionadas con el cáncer, con una incidencia acumulada del 6% a los 5 años y del 18.4% a los 25 años, que constituyó la tercera causa de mortalidad. Por último la cuarta y menos frecuente causa de muerte fue la relacionada con segundos tumores dentro del área de cabeza y cuello, con una incidencia acumulada a los 5 años del 1% pero que se incrementó, también de forma lineal, hasta un 10.6% a los 25 años. De estas observaciones se deduce que, al final del seguimiento, más de una cuarta parte de los pacientes fallecieron por causas relacionadas con segundas neoplasias, y casi una quinta parte por causas no relacionadas directamente con el tumor índice. Estos hallazgos están en consonancia con los dos estudios de Massa et al.^{107,108}, que

además ponen de manifiesto el patrón asintótico que siguen la incidencia acumulada de la mortalidad relacionada con el tumor índice y la tendencia lineal del resto de causas de muerte, que suceden de forma mas equidistante en el tiempo.

En esta tesis se realizó un análisis univariante de las causas competitivas en función de el sexo, la edad, el estadio, la localización, el consumo de tóxicos y el tratamiento.

El análisis en función del sexo reveló que, en las mujeres, la segunda causa de mortalidad más importante después del tumor índice fue la mortalidad no relacionada con el cáncer, mientras que en hombres fue la relacionada con segundas neoplasias no cabeza y cuello. Aunque el análisis univariante no demostró diferencias significativas en cuanto a la mortalidad por el tumor índice y por segundos cánceres primarios de cabeza y cuello en función del sexo, sí que mostró diferencias en la mortalidad por segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y por causas no relacionadas con el cáncer, contando los varones con una incidencia acumulada significativamente mayor. Esta observación implica un peor estado de salud basal en los hombres, posiblemente relacionada con los estilos de vida.

En el análisis univariante la edad demostró ser un factor significativamente asociado a la mortalidad por causas no relacionadas con el cáncer, contando con una incidencia más elevada los pacientes de más edad. También se observó una mayor mortalidad por el tumor índice, que fue significativa, en los pacientes mayores de 80 años, que se podría explicar por la tendencia a evitar tratamientos agresivos en este grupo de pacientes. Es interesante observar que en los pacientes menores de 70 años la segunda causa de mortalidad después del tumor índice fue la relacionada con segundas neoplasias, mientras que en los pacientes mayores de 70 años la segunda causa, después de la relacionada con el tumor índice, fue la no relacionada con el cáncer. Estas observaciones se justifican obviamente por la distinta esperanza de vida en los dos grupos mencionados.

En cuanto al consumo de tóxicos, el análisis univariante no pudo demostrar diferencias significativas en las distintas causas de mortalidad, excepto para el grupo de no consumidores de tóxicos, que presentó una incidencia acumulada significativamente menor de segundas neoplasias de cabeza y cuello que los pacientes con consumo moderado o severo de tóxicos. No obstante, aunque no significativa, se pudo observar una tendencia a una mayor mortalidad por segundos

cánceres primarios en general y por causas no relacionadas con el cáncer a medida que se incrementaba el consumo de sustancias tóxicas. Puesto que el tabaco y el alcohol son factores de riesgo comunes al cáncer y a numerosas comorbilidades, lo lógico hubiera sido encontrar una incidencia significativamente más elevada de mortalidad por segundos cánceres primarios y por causas no relacionadas con el cáncer en los pacientes consumidores de tóxicos. La explicación más razonable es que los resultados del análisis univariante ensombrecen la relación entre estas variables al ignorar la influencia de otros factores como la localización o el estadio, cosa que no sucedió en el análisis multivariante, y que en efecto mostró una peor supervivencia por segundos cánceres primarios y por causas no relacionadas con el cáncer en pacientes consumidores de tóxicos. Además, en el análisis univariante se separaron los pacientes en no consumidores, consumidores de tóxicos moderado y consumidores de tóxicos severo, mientras que en el multivariante se compararon los no consumidores con los consumidores.

El estudio de la mortalidad competitiva en función de la localización mostró patrones distintos según esta variable. En primer lugar, en pacientes con carcinoma de rinofaringe la mortalidad por causas no relacionadas con el cáncer fue superior a la relacionada con segunda neoplasias, explicable por la escasa relación de estos tumores con el consumo de tóxicos que podrían provocar la aparición de segundos tumores. En los tumores de orofaringe, supraglotis e hipofaringe la mortalidad por segundos cánceres primarios fue superior a la mortalidad por otras causas, derivado posiblemente de la etiología relacionada con el uso de sustancias tóxicas compartida entre estos tumores y la aparición de segundos cánceres primarios. En cambio, los tumores glóticos fueron los únicos que a partir de los 10 años de seguimiento contaron con una incidencia acumulada de mortalidad no relacionada con el cáncer y relacionada con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello mayores que la incidencia acumulada de muerte por el tumor índice, atribuible al buen pronóstico oncológico de estos tumores, que permite que una proporción importante de pacientes permanezca en riesgo de causas competitivas de muerte. Por otro lado, los tumores que contaron con una mayor mortalidad por el tumor índice fueron los tumores sincrónicos y las metástasis ganglionares de origen desconocido, seguido por la hipofaringe y la orofaringe, mientras que los de menor mortalidad fueron los glóticos y supraglóticos. Los segundos cánceres primarios de cabeza y cuello fueron más incidentes en cavidad oral, hipofaringe y orofaringe, mientras que los segundos cánceres primarios no cabeza y cuello lo fueron en los tumores de supraglotis. La localización que

contó con más incidencia de mortalidad por causas no relacionadas con el cáncer fue la glotis, seguida de la supraglotis y de las metástasis ganglionares de origen desconocido.

El análisis univariante de la mortalidad por las distintas causas competitivas en función del estadio reveló una esperable mayor mortalidad por el tumor índice en el grupo de pacientes con tumores en estadios avanzados. Se observó una mayor mortalidad no relacionada con el cáncer y relacionada con segundos cánceres primarios en los pacientes con tumores en estadios iniciales, posiblemente por la mayor supervivencia de estos, que hizo que permanecieran en riesgo de padecer causas competitivas de muerte.

La modalidad de tratamiento sólo influyó de forma significativa en la mortalidad relacionada con el tumor índice, contando los pacientes tratados no quirúrgicamente con una mortalidad un poco superior a los que recibieron algún tipo de tratamiento quirúrgico.

En resumen, el análisis univariante puso de manifiesto que la localización no glótica, los estadios avanzados, el tratamiento no quirúrgico con quimiorradioterapia y la edad avanzada contaron con una mayor incidencia de mortalidad relacionada con el tumor índice. Sobre la mortalidad secundaria a un segundo cáncer primario de cabeza y cuello sólo se demostró un incremento significativo en los estadios iniciales. En cambio, sobre la mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello se demostró una influencia del sexo masculino, el consumo de tóxicos moderado o severo y los estadios iniciales. Por último, una mayor incidencia de la mortalidad no relacionada con el cáncer se relacionó con el sexo masculino, los estadios iniciales y la edad avanzada. Estos datos no se pueden comparar directamente con los de la literatura debido a las diferencias que ya se han mencionado a la hora de agrupar las diferentes causas de muerte. Sin embargo, y de acuerdo con los resultados de los análisis univariantes publicados en la literatura^{56,99,101,106}, en el cáncer de cabeza y cuello las variables relacionadas con la incidencia de mortalidad competitiva son: el estado general del paciente medido por el Charlson Comorbidity Index, la puntuación Karnofsky, la edad, el sexo, la raza, el estadio, la localización, el tratamiento y la distancia entre el domicilio y el centro tratante.

5.4 Análisis y comparación de los modelos de regresión de mortalidad competitiva

En la introducción a este texto ha sido explicado que el modelo de regresión adecuado en presencia de riesgos competitivos es el de Fine-Gray^{9,48,53,74}. Este modelo permite, de manera similar a otros modelos de regresión, la introducción de múltiples variables, sean variables binarias, categóricas o cuantitativas, para predecir la respuesta sobre la incidencia acumulada de un evento de interés. De esta manera permite controlar posibles sesgos y factores de confusión, de modo que se pueden discernir las variables independientemente asociadas con la incidencia acumulada. Una limitación de este modelo es que exige obtener modelos separados para cada causa de mortalidad competitiva, por lo que los *Subdistribution Hazard Ratio* (SDHR) obtenidos no son necesariamente comparables entre los distintos modelos⁸⁰.

El estudio de Zakeri et al.¹⁰¹ pone de manifiesto las discrepancias que existen entre los resultados obtenidos aplicando el modelo de regresión de Cox y el modelo de Fine-Gray en contexto de riesgos competitivos. Si bien es cierto que en general las estimaciones obtenidas son similares, en algunos casos la diferencia puede ser importante. También pone de manifiesto las diferencias en los valores de p obtenidos en ambos modelos; en algunas variables el valor p obtenido con el modelo de Cox es significativo mientras que el obtenido con el modelo de Fine-Gray no lo es.

	SDHR	p	CSHR	p	SDHR	p	CSHR	p
	Supervivencia libre de enfermedad				Mortalidad competitiva			
Raza negra	1.08	0.600	1.09	0.570	1.18	0.49	1.19	0.460
Edad	1.03	0.001	1.03	0.001	1.02	0.062	1.03	0.007
Sexo Masculino	1.31	0.041	1.31	0.046	1.76	0.006	1.76	0.007
IMC	0.40	0.002	0.40	0.002	0.49	0.110	0.40	0.440
> 15 millas centro tratante	0.78	0.078	0.78	0.076	0.77	0.230	0.70	0.120
> 20 cigarrillos/día	1.34	0.041	1.34	0.050	1.01	0.980	1.06	0.800
> 1 bebida alcohólica/día	0.97	0.830	0.98	0.850	1.13	0.560	1.02	0.910
CCI	1.08	0.200	1.08	0.160	1.21	0.028	1.21	0.017
Performance status>0	1.28	0.012	1.28	0.012	0.95	0.730	1.09	0.57
T3-4	1.49	0.007	1.50	0.008	1.42	0.130	1.60	0.055
	Mortalidad relacionada con comorbilidades				Progresión de la enfermedad			
Raza negra	2.06	0.04	2.13	0.033	0.94	0.770	1.06	0.76
Edad	1.02	0.200	1.04	0.025	1.02	0.079	1.02	0.008
Sexo Masculino	1.15	0.650	1.24	0.520	0.95	0.810	1.07	0.75
IMC	0.89	0.850	0.57	0.420	0.57	0.200	0.49	0.100
> 15 millas centro tratante	1.52	0.210	1.21	0.590	0.70	0.084	0.68	0.057
> 20 cigarrillos/día	0.72	0.340	0.78	0.440	1.61	0.035	1.59	0.037
> 1 bebida alcohólica/día	0.95	0.880	0.82	0.550	0.89	0.530	0.87	0.460
CCI	1.24	0.082	1.24	0.060	0.98	0.830	0.99	0.860
Performance status>0	1.39	0.200	1.61	0.043	1.41	0.016	1.48	0.006
T3-4	0.89	0.720	1.08	0.830	1.35	0.170	1.44	0.095

Resultados del análisis multivariante para distintos eventos finales calculados con el método de Cox (CSHR, blanco) y con el método de Fine Gray (SDHR, gris).

Tomado de: *Race and competing mortality in advanced head and neck cancer.* Zakeri et al. 2014.

En el presente estudio se analizó la influencia de las variables sexo, edad, puntuación de Karnofsky, localización, tratamiento, estadio y consumo de tóxicos en las distintas causas de mortalidad mediante el modelo de regresión de Fine-Gray.

Los resultados del estudio multivariante mostraron que puntuaciones menores de 80 en la escala de Karnofsky, las localizaciones no glóticas, los estadios avanzados, una mayor edad, el tratamiento no quirúrgico y el consumo de tóxicos positivo incrementaron el riesgo de mortalidad por el tumor índice. Es evidente que la edad avanzada y un mal estado general en la puntuación de Karnofsky influyen en una mayor propensión a la hora de optar por modalidades de tratamiento menos agresivas, con el consecuente impacto en el aumento de la MRTI. El tratamiento no quirúrgico, es decir con combinación de quimioterapia y radioterapia, especialmente desde la introducción de los protocolos conservadores de órgano, es el tratamiento inicial de tumores en estadios local y regionalmente avanzados, lo que explica el peor pronóstico de los pacientes que reciben esta modalidad de tratamiento en cuanto a MRTI. Por otra parte, la relación entre la MRTI y el consumo de tóxicos podría obedecer a múltiples factores como por ejemplo el peor estado basal de salud, con más comorbilidades, y la posible tendencia a consultar en estadios mas avanzados. En cuanto a la influencia de la localización sobre la MRTI, los resultados observados fueron un reflejo del pronóstico específico de cada localización.

La mortalidad por segundos cánceres primarios de cabeza y cuello sólo se incrementó significativamente en los pacientes con tumores en estadios iniciales, en algunas localizaciones (cavidad oral, orofaringe y tumores sincrónicos), en pacientes de edad avanzada y consumidores de sustancias tóxicas. Es bien conocido el aumento de la incidencia de CECC con la edad, del mismo modo que sucede en los pacientes consumidores de tóxicos, por lo que su relación con la MRSCPCC era esperable. Del mismo modo, el aumento de la MRSCPCC en localizaciones fuertemente relacionadas con el consumo de tóxicos explica los hallazgos observados en los cánceres de cavidad oral y de orofaringe. Además, es esperable que los pacientes con tumores sincrónicos puedan presentar una especial susceptibilidad a los CECC, sea por factores genéticos, por el elevado consumo de tóxicos o por una combinación de ambos. Por último, es obvio que los sujetos con cánceres en estadios iniciales tienen mayor supervivencia y en consecuencia permanecen en riesgo de presentar fallecimiento por segundos CECC.

Incrementaron el riesgo de mortalidad por segundos cánceres primarios no cabeza y cuello: el sexo masculino, las localización supraglótica, la edad avanzada y el consumo de tóxicos positivos. Es de interés que el riesgo de mortalidad por segundos cánceres primarios no cabeza y cuello fue significativamente menor en el caso de los tumores de rinofaringe, explicable por la etiología no relacionada con el tabaco y alcohol de estos tumores, por lo que presentaron menos riesgo de segundas neoplasias y en consecuencia de MRSCPNC. Por el mecanismo contrario se puede explicar el incremento MRSCPNC observado en tumores supraglóticos, cuya relación con los hábitos tóxicos es bien conocida. La influencia del sexo masculino sobre la MRSCPNC se podría atribuir a factores relacionados con el estilo de vida en los pacientes masculinos, no sólo el consumo de tóxicos, sino que podría influir otros factores etiológicos no incluidos en el estudio, como por ejemplo la dieta.

Por último, los factores que incrementaron el riesgo de mortalidad no relacionada con el cáncer fueron el sexo masculino, un Karnofsky menor a 80 puntos, la edad avanzada, los estadios iniciales y el consumo de tóxicos. La única localización que alteró de forma significativa el riesgo de mortalidad no relacionada con el cáncer, tomando como referencia los cánceres glóticos, fue el de cavidad oral, que resultó ser un factor protector. El incremento en la MNRC observado en hombres, pacientes añosos y con baja puntuación de Karnofsky era de nuevo esperable por las peores condiciones de base, con más comorbilidades, en estos pacientes. También es obvio que los pacientes con tumores en estadios iniciales cuentan con un mejor pronóstico oncológico, que determina que permanezcan en riesgo de sufrir un evento de MNRC.

Adicionalmente se comprobó la capacidad de discriminación del riesgo de mortalidad de los modelos de Fine-Gray, para cada causa competitiva de fallecimiento, utilizando las puntuaciones de riesgo específicas obtenidas con cada modelo de Fine-Gray correspondiente. Según los resultados obtenidos se puede comprobar como los modelos para la mortalidad relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios no cabeza y cuello y no relacionada con el cáncer cuentan con una buena capacidad de discriminar entre sujetos de alto y bajo riesgo de fallecimiento, tal y como muestra la falta de solapamiento de los intervalos de confianza de las respectivas funciones de incidencia de los grupos de bajo y alto riesgo. Por el contrario la puntuación de riesgo de mortalidad por segundos cánceres primarios de cabeza y cuello obtenida con modelo de Fine-Gray correspondiente no fue útil para distinguir entre los pacientes de bajo y alto riesgo, como se

demuestra por el solapamiento de los intervalos de confianza de las funciones de incidencia acumulada de mortalidad relacionada con segundos cánceres primarios de cabeza y cuello de los dos grupos. Esta falta de poder discriminativo se da por tanto en la causa de mortalidad competitiva que cuenta con una menor incidencia, lo que podría explicar los problemas del modelo a la hora de discernir entre los dos grupos de riesgo de fallecimiento por cáncer de cabeza y cuello.

De nuevo estos resultados son difícilmente comparables a los de la literatura dada la diferente agregación de las causas de muerte a la hora de efectuar el análisis. Sin embargo, los análisis multivariantes de los diferentes estudios publicados han encontrado que la edad, el índice de masa corporal, el sexo, la puntuación en el Charlson Comorbidity Index, la raza, el estadio, el estado civil y la localización tumoral son factores que influyen significativamente sobre la mortalidad competitiva^{56,98,101,103,105,111}. Además, el estudio de Rose et al.⁵⁶ también relaciona la mortalidad por segundos cánceres primarios con la edad, el sexo, la raza, el estadio o la localización. El único estudio que incluyó la puntuación Karnofsky en el análisis multivariante fue el de Kang et al.¹⁰⁶ que no pudo demostrar una influencia significativa de esta variable en las causas de mortalidad competitiva.

5.5 Implicaciones de los hallazgos del análisis de la mortalidad competitiva en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello:

Los principales objetivos del análisis de los riesgos competitivos son, por un lado, ofrecer una información pronóstica más holística y realista a los pacientes con CECC, y por otro permitir una estimación de la probabilidad *neta* de supervivencia para cada una de las posibles causas de mortalidad, en contraposición a la supervivencia global, que es una medida de la supervivencia *bruta*. Así, se puede utilizar esta información para individualizar no sólo el tratamiento oncológico, sino para trazar un plan de prevención y detección precoz de posibles segundos cánceres primarios y de otras comorbilidades, especialmente aquellas relacionadas con el hábito tabáquico o enólico, que en el cáncer de cabeza y cuello son un factor de riesgo común con las restantes causas de mortalidad competitiva. Los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello son por tanto un grupo de población oncológica especialmente sensible al padecimiento de causas competitivas, contando la serie analizada en este trabajo con una proporción del 27.7% de segundas neoplasias (incluyendo todas las localizaciones) y del 18% de mortalidad no relacionada con el cáncer en los 25 años de seguimiento, por lo que un tercio de los pacientes fallecieron por causas competitivas.

El estudio de Rose et al.⁵⁶, efectuado en pacientes con CECC de un registro oncológico poblacional y a pesar de contar con un tiempo de seguimiento de tan sólo 5 años, reportó un 14.6% de segundos cánceres primarios y un 13% de mortalidad no relacionada con el cáncer. Usando el mismo registro pero en un periodo de tiempo más amplio, Shen et al.¹⁰³ encontraron unas incidencias a los 5 años del 26.7% para la mortalidad secundaria al tumor índice y del 12.7% para la mortalidad competitiva. Estos datos no son más que una síntesis general de lo que sucede cuando existen causas competitivas de mortalidad en una población con cáncer, siendo de crucial importancia determinar las variables asociadas con los incrementos de la incidencia de mortalidad competitiva. La identificación de estas variables y su peso dentro de un modelo predictivo de la mortalidad por causas competitivas permite elaborar un perfil de alto riesgo de mortalidad competitiva. Rose et al.⁵⁶ ejemplificaron muy bien este concepto en sus respectivos estudios; usaron los riesgos obtenidos en el estudio multivariante (Regresión de Fine-Gray) para categorizar los pacientes en tres grupos de

bajo, medio y alto riesgo de mortalidad competitiva respectivamente. En el grupo de alto riesgo de mortalidad competitiva la incidencia acumulada a los 5 años de mortalidad por el tumor índice fue del 21,5%, mientras que la incidencia acumulada a los 5 años de mortalidad por causas competitivas fue del 33.7%. Resultados en la misma línea se obtuvieron en el estudio de Mell et al.⁹⁸ usando la misma metodología de estratificación de los riesgos competitivos, por lo que concluyeron que es necesario adaptar la intensidad de tratamiento, aumentar el soporte nutricional y de curas, y modificar la estrategia de seguimiento de los pacientes en función de su riesgo de mortalidad competitiva.

Así pues, es evidente que en determinados grupos de pacientes con CECC, con alto riesgo de mortalidad por causas competitivas, si pretendemos mejorar su pronóstico global es tan importante el tratamiento de su neoplasia como el manejo de sus comorbilidades, así como la detección precoz de segundos cánceres primarios. Además, la distinta morfología de las curvas de incidencia de la mortalidad relacionada con el tumor índice y la mortalidad competitiva también tienen impacto a la hora de planificar la cadencia de los seguimientos y su tipología. Por un lado, la mortalidad por el tumor índice se produce en los primeros años tras el diagnóstico, por lo que tiene sentido discontinuar los seguimientos oncológicos una vez transcurridos 10 años desde la curación. Sin embargo, la mortalidad por causas competitivas sigue un patrón lineal en el tiempo, repartiéndose de manera más uniforme, y los sujetos permanecen en riesgo mientras están vivos, por lo que el manejo y seguimiento de sus comorbilidades y la monitorización de los segundos cánceres primarios se debería tener en cuenta durante todo el seguimiento, puesto que los sujetos con antecedente de CECC son sujetos de alto riesgo de mortalidad por otras causas. Además, en la serie publicada por Ryu et al.⁹⁹, un 52% de los pacientes fallecidos por causas no oncológicas no tenían enfermedades diagnosticadas antes de la detección de su tumor primario, por lo que la monitorización continua de comorbilidades y segundos cánceres primarios en los pacientes con CECC debería realizarse independientemente de los antecedentes patológicos que presenten en el momento del diagnóstico.

5.6 Influencia del estatus VPH en la mortalidad competitiva de los pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe:

De acuerdo con nuestros resultados, los pacientes con carcinoma de orofaringe VPH-negativo presentaron una peor supervivencia relacionada con el tumor índice, con segundos cánceres primarios y por causas no relacionadas con el cáncer que los pacientes VPH positivos. A la hora de estudiar la significación estadística del estatus VPH en las diferentes causas competitivas de fallecimiento, se realizó un análisis multivariante de Fine-Gray, que incluyó además las variables sexo, edad, puntuación Karnofsky, estadio y consumo de tóxicos, permitiendo el control de posibles interacciones y confusiones de estas variables sobre el efecto del estatus VPH. Este análisis reveló una fuerte influencia del estatus VPH sobre la mortalidad relacionada con el tumor índice y sobre la mortalidad por segundos cánceres primarios, con un Sub-Distribution Hazard Ratio de mortalidad de los pacientes con tumores VPH positivos de 3.49 y 4.41 respectivamente, que fueron estadísticamente significativos. No obstante, la influencia del estatus VPH sobre la mortalidad no relacionada con el cáncer, a pesar de la tendencia observada en las curvas de incidencia acumulada, no fue significativa.

Tal y como se mencionó en la introducción, tan sólo existe un estudio en el que se realiza un análisis de la mortalidad competitiva en los pacientes con carcinoma escamoso en función del estatus VPH, publicado por Nørregaard et al.¹¹² en 2018. En su serie de 1.521 pacientes con carcinoma de orofaringe, de los cuales el 54.1% fue VPH positivo, agruparon las causas de muerte en relacionada con el tumor primario, con segundos primarios, cardiovascular, pulmonar y otras/no especificadas. Encontraron que el estatus VPH positivo era el factor pronóstico más importante para todas las causas de mortalidad.

La principal diferencia entre la serie analizada en la presente tesis y la analizada por Nørregaard et al.¹¹² fue que en la presente no se encontró una influencia significativa del estatus VPH sobre la mortalidad por causas no relacionadas con el cáncer, cuando lo lógico sería que los pacientes con carcinoma de orofaringe VPH negativo contaran con una peor supervivencia por esta causa, dada su

relación con el consumo de tabaco y alcohol. Esto se podría explicar el mayor numero de pacientes con los que contó el estudio de Nørregaard et al.¹¹² (1521 vs 426), y por otra la mayor proporción de pacientes VPH positivos de la serie danesa (54.1% vs. 12.4%). Además, hay que tener en cuenta que un 66% de los pacientes VPH positivos de la cohorte analizada en esta tesis eran fumadores, lo que pudo ensombrecer la influencia del estatus VPH sobre la mortalidad por causas no relacionadas con el cáncer. En consecuencia la diferencia entre nuestros resultados y los publicados por el grupo de Nørregaard et al. podrían ser atribuibles a las diferencias epidemiológicas entre las poblaciones a estudio en cuanto a proporción de carcinomas de orofaringe VPH positivos, más elevada en países del Norte de Europa, y prevalencia de tabaquismo, mas elevada en países de el Sur de Europa.

5.7 Análisis de la supervivencia condicional en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello

Ya se ha comentado que el objetivo del análisis de la supervivencia condicional es ofrecer una visión dinámica de la supervivencia, de manera que proporcione la probabilidad de supervivencia a pacientes que ya han sobrevivido un determinado número de años, y por tanto que ofrezca una información pronóstica actualizada a los supervivientes de un cáncer.

En el presente trabajo se calculó la supervivencia condicional, tanto global como específica, a los 5 y 10 años en los pacientes que habían sobrevivido 1, 2, 3, 5 y 5 años.

Lógicamente, sobrevivir a los primeros años tras el diagnóstico produce un beneficio en la supervivencia a largo plazo. Sin embargo, se observó una tendencia a la estabilización de la supervivencia condicional global a partir de los 3 años sobrevividos (tiempo de predicción 3 años). Estos hallazgos se produjeron para la supervivencia condicional a 5 y a 10 años. Para ilustrar esta estabilización se calculó y representó gráficamente la diferencia interanual absoluta en las cifras de supervivencia en función de los años sucesivos sobrevividos, que demostró una diferencia de tan sólo un 2% en la supervivencia condicional global entre el 2º y el 3º año sobrevivido, mientras que entre el primer y el segundo año sobrevivido esta diferencia fue del 6%. Como es de esperar, aunque la supervivencia condicional global a los 5 y 10 años siguieron comportamientos paralelos en función de los años sobrevividos, la supervivencia condicional global a los 5 años fue aproximadamente un 10% más elevada que la supervivencia condicional a los 10 años.

En el caso de la supervivencia condicional específica los hallazgos fueron superponibles a los de la supervivencia condicional específica, aunque en este caso las diferencias en la supervivencia a 5 y 10 años fueron mínimas, ya que la supervivencia específica ignora causas de muerte alternativas a las relacionadas con el tumor índice. La diferencia interanual en la supervivencia condicional específica en función de los años transcurridos también se minimizó entre el segundo y el tercer año sobrevivido.

Estos hallazgos ponen de manifiesto la mejoría dinámica de la supervivencia una vez se ha sobrevivido al período de máxima mortalidad incidente por el tumor índice. Además, la escasa diferencia en la supervivencia condicional específica a 5 y 10 años, en comparación con lo que sucede con la supervivencia global, permite deducir que la mortalidad relacionada con el tumor índice es la responsable del comportamiento asintótico en la supervivencia condicional.

Los resultados expuestos están en acorde con las publicaciones de Yang et al.¹²³, Van der Schroeff et al.¹²⁴ e Yang et al.¹²³, que demostraron que el beneficio en la supervivencia condicional se observa entre los 2 y 3 años sobrevividos, dado que transcurrido ese tiempo no observan diferencias relevantes en la supervivencia condicional de años sucesivos. Además, los hallazgos de el presente estudio son los típicos de tumores con pronóstico intermedio, y no se pueden extrapolar a tumores de muy mal pronóstico, que son los que mayor beneficio obtienen en el incremento de la supervivencia condicional, ni a los de buen pronóstico; en los que el beneficio observado en la supervivencia condicional es prácticamente nulo.

5.8 Limitaciones y puntos fuertes:

5.8.1 Limitaciones:

- No se contó con una categoría que contemplase la mortalidad derivada de las complicaciones atribuibles al tratamiento, de manera que los fallecimientos por esta causa quedaron incluidos dentro de la mortalidad no relacionada con el cáncer.
- Tampoco se registró la etiología exacta de la mortalidad no relacionada con el cáncer, por lo que no se pudo determinar qué tipo de morbilidades derivaron en el fallecimiento de los pacientes y, como en otros estudios, relacionar estas morbilidades con las derivadas de los estilos de vida.
- Además de la puntuación en la escala de Karnofsky, hubiera sido de interés disponer de otras escalas de estado general y/o morbilidad del paciente como el Charlson Comorbidity Index, el ECOG o el Performance Status. Disponer de estas medidas hubiera permitido establecer si alguna de ellas era más útil que el resto como predictora de causas no competitivas de muerte.
- A diferencia de otras publicaciones, aquí no se tuvieron en cuenta los eventos de salud no relacionados con el cáncer, entendiendo estos como ingresos hospitalarios por comorbilidad, que se ha demostrado que son un predictor de la ocurrencia de fallecimientos no relacionados con el cáncer.
- Esta serie analizó pacientes de un registro oncológico específico de cabeza y cuello de un centro terciario de referencia, por lo que los resultados no son directamente extrapolables a la población general. Por este motivo se desestimó elaborar un nomograma de predicción de los riesgos competitivos.
- La baja proporción de carcinomas de orofaringe VPH positivos y la alta prevalencia de hábitos tóxicos en nuestra población sigue un patrón típico de países del Sur de Europa, por lo que los resultados pueden no ser comparables con poblaciones de otros países occidentales, especialmente los del Norte de Europa, que siguen un patrón opuesto en estas variables.
- No se pudo calcular la supervivencia relativa, lo que habría proporcionado una medida del exceso de mortalidad de la población con CECC respecto a la población general.

5.8.2 Puntos fuertes:

- La presente serie contó con un número muy grande de pacientes con CECC reclutados en un sólo centro terciario de referencia y tratados por un mismo equipo oncológico. Este mismo equipo fue el responsable de la elaboración de la base de datos y su mantenimiento, así como de la recogida e introducción de los datos. Por este motivo la uniformidad en la recogida de datos se presupone de buena calidad.
- El tiempo de seguimiento de más de 25 años fue el adecuado para poder observar la ocurrencia de fallecimientos por causas competitivas.
- La determinación de la causa de mortalidad se estableció por el criterio médico del equipo oncológico y por tanto por el equipo encargado al mismo tiempo de la recolección de los datos.
- A diferencia de otros estudios se establecieron dos categorías separadas para los segundos cánceres de cabeza y cuello y para cánceres de otras localizaciones.
- Otro punto fuerte fue que en pacientes con carcinoma de orofaringe el estatus VPH se determinó según estrictos criterios inmunohistológicos (p16) y genéticos (DNA-PCR).
- Se estudió ampliamente la importancia de las diferentes variables implicadas en la supervivencia competitiva, tanto de forma univariante como multivariante.
- El análisis de la supervivencia competitiva se realizó con la metodología estadística recomendada en la literatura, o sea con el modelo de decrementos múltiples de Aalen-Johansen y el modelo de regresión de Fine-Gray. A modo de comparación, se realizó un estudio complementario de la supervivencia con el modelo de Kaplan-Meier.
- Aprovechando el largo tiempo de seguimiento se pudo realizar, además del análisis de la supervivencia competitiva, un análisis de la supervivencia condicional, lo que provee un análisis dinámico de la supervivencia.

6 - CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

- En la presente serie de 4823 pacientes la supervivencia global a los 5 años fue del 56.3% y a los 10 años del 42.8%, mientras que la supervivencia específica de los pacientes con CECC a los 5 años fue del 68.1% y a los 10 años del 65.6%.
- El análisis multivariante de la supervivencia global mediante el modelo de Cox demostró que la edad, la puntuación Karnofsky, el estadio, la modalidad de tratamiento, la localización y la el consumo de tóxicos se relacionan significativamente con la supervivencia global.
- La función de incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el tumor siguió un patrón asintótico, concentrando la mayoría de sucesos en los primeros años de seguimiento, de manera que la incidencia acumulada a los 5 años fue del 30.6% y a los 25 años del 32.8%. En cambio, las funciones de incidencia acumulada mortalidad relacionada con segundos cánceres de cabeza y cuello, con segundas neoplasias no cabeza y cuello, y no relacionada con el cáncer siguieron un patrón lineal, incrementándose alrededor de un 0.5% anual.
- Los resultados del estudio multivariante de riesgos competitivos mediante el modelo de Fine-Gray mostraron que la la mortalidad por el tumor índice se relacionó significativamente con todas las variables incluidas excepto el sexo y el consumo de tóxicos. En cambio, la mortalidad por segundo cánceres primarios de cabeza y cuello se relacionó con el estadio, la localización, la edad avanzada y el consumo de tóxicos. Se relacionaron significativamente con el riesgo de mortalidad por segundos cánceres primarios no cabeza y cuello la localización, la edad, el sexo y el consumo de tóxicos. El riesgo de mortalidad no relacionada con el cáncer se relacionó con todas las variables incluidas en el análisis excepto con el estadio.
- Comparado con el modelo de decrementos múltiples de Aalen-Joahnsen, el método de Kaplan-Meier sobreestima los valores de incidencia acumulada de los eventos estudiados.
- El análisis de la serie de pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe reveló una fuerte influencia del estatus VPH sobre la mortalidad relacionada con el tumor índice y sobre la mortalidad por segundos cánceres primarios (*Hazard Ratio* 3.49 y 4.41 respectivamente). La

influencia del estatus VPH sobre la mortalidad no relacionada con el cáncer no fue significativa.

- El análisis de supervivencia condicional global mostró una tendencia asintótica estabilizándose a los 2-3 años sobrevividos (tiempo de predicción 3 años). Las cifras de supervivencia condicional en pacientes que sobrevivieron 3 años fueron del 71.8% a los 5 años y del 55.1% a los 10 años. En el caso de la supervivencia condicional específica los hallazgos fueron superponibles a los de la supervivencia condicional global.
- El cáncer escamoso de cabeza y cuello es un grupo de patología oncológica especialmente sensible al padecimiento de mortalidad por causas competitivas, contando la serie analizada en este trabajo con una proporción, al final del seguimiento, del 27.7% de fallecimientos por segundas neoplasias (incluyendo todas las localizaciones) y del 18% de muertes no relacionadas con el cáncer, de lo que se deduce que casi la mitad de los fallecimientos fueron por causas competitivas.

7- BIBLIOGRAFÍA

7 BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 update. *2004 Updat.* 146 (2008). doi:10.1038/npp.2011.85
2. Stewart, B. W. & Wild, C. P. World cancer report 2014. *World Heal. Organ.* 1–2 (2014). doi:9283204298
3. WHO. The world health report 2013: Research for universal health coverage. *World Heal. Organ. Press* 146 (2013). doi:10.1126/scitranslmed.3006971
4. WHO. *World health statistics 2014. World Health Statistics 2014* (2014). doi:10.2307/3348165
5. Affairs, U. N. D. of E. and S. A. World population 2017. *United Nations* 1 (2017). doi:ST/ESA/SER.A/398
6. Piédrola Gil, G., Sierra López, A. & Rodríguez Artalejo, F. *Medicina preventiva y salud pública.* **11**^a, (2008).
7. Gordis, L. *Epidemiología.* (Elsevier, 2015).
8. Koller, M. T., Raatz, H., Steyerberg, E. W. & Wolbers, M. Competing risks and the clinical community: Irrelevance or ignorance? *Stat. Med.* **31**, 1089–1097 (2012).
9. Wolbers, M., Koller, M. T., Witteman, J. C. M. & Steyerberg, E. W. Prognostic Models With Competing Risks. *Epidemiology* **20**, 555–561 (2009).
10. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. *J. Chem. Inf. Model.* **53**, 1689–1699 (2015).
11. Population Division, D. World Population Ageing 2017. *United Nations* 1–124 (2017).
12. Asia, S. & Lucia, S. World Mortality 2015. **2015**, 2015–2016 (2015).
13. UN DESA. World Population Prospects The 2017 Revision Key Findings and Advance Tables. *World Popul. Prospect. 2017* 1–46 (2017). doi:10.1017/CBO9781107415324.004
14. Ferlay, J. *et al.* GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. *International Agency for Research on Cancer* (2013).
15. Ferlay, J. *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* **127**, 2893–2917 (2010).
16. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* **49**, 1374–1403 (2013).

17. Galceran, J. *et al.* Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin. Transl. Oncol.* **19**, 799–825 (2017).
18. Lubin, J. H. *et al.* Total Exposure and Exposure Rate Effects for Alcohol and Smoking and Risk of Head and Neck Cancer: A Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Am J Epidemiol* **170**, 937–947 (2009).
19. Pednekar, M. S., Gupta, P. C., Yeole, B. B. & Hébert, J. R. Association of tobacco habits, including bidi smoking, with overall and site-specific cancer incidence: Results from the Mumbai cohort study. *Cancer Causes Control* **22**, 859–868 (2011).
20. Goldenberg, D. *et al.* Habitual risk factors for head and neck cancer. *Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **131**, 986–993 (2004).
21. Giraldo, P. *et al.* Human papillomavirus in the oral mucosa of women with genital human papillomavirus lesions. *Eur J Obs. Gynecol Reprod Biol.* **126**, 104–6 (2006).
22. Herrero, R. *et al.* Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* **95**, 1772–83 (2003).
23. Hemminki, K. & Dong, C. Cancer in husbands of cervical cancer patients. *Epidemiology* **11**, 347–9 (2000).
24. Hemminki, K., Dong, C. & Frisch, M. Tonsillar and other upper aerodigestive tract cancers among cervical cancer patients and their husbands. *Eur J Cancer Prev.* **9**, 433–7 (2000).
25. Rintala, M., Grénman, S., Puranen, M. & Syrjänen, S. Natural history of oral papillomavirus infections in spouses: a prospective Finnish HPV Family Study. *J Clin Virol.* **35**, 89–94 (2006).
26. Mehanna, H. *et al.* Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer - systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* (2012). doi:10.1002/hed
27. Sturgis, E. M., Wei, Q. & Spitz, M. R. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin. Oncol.* **31**, 726–733 (2004).
28. Percy, C., Stanek, E. & Gloeckler, L. Accuracy of cancer death certificates and its effect on cancer mortality statistics. *Am. J. Public Health* **71**, 242–250 (1981).
29. Lund, J. L., Harlan, L. C., Yabroff, K. R. & Warren, J. L. Should cause of death from the death certificate be used to examine cancer-specific survival a study of patients with distant stage disease. *Cancer Invest.* **28**, 758–764 (2010).
30. Pérez-gómez, B., Aragonés, N., Suárez, B. & Llácer, A. Accuracy of cancer death certificates in Spain : **20**, 42–51 (2007).

31. Lloyd-Jones, D. M., Martin, D. O., Larson, M. G. & Levy, D. Accuracy of death certificates for coding coronary heart disease as the cause of death. *Ann. Intern. Med.* **129**, 1020–1026 (1998).
32. Pulte, D. & Brenner, H. Changes in Survival in Head and Neck Cancers in the Late 20th and Early 21st Century: A Period Analysis. *Oncologist* **15**, 994–1001 (2010).
33. Davies, L. & Welch, H. G. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. *Otolaryngol. Head. Neck Surg.* **135**, 451–457 (2006).
34. Gatta, G. *et al.* Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCARE-5 population-based study. *Eur. J. Cancer* **51**, 2130–2143 (2015).
35. Gross, A. J., V. A. Clark: Survival Distributions, Reliability Applications in the Biomedical Sciences. J. Wiley & Sons, New York-London-Sydney-Toronto 1976. XV, 331 S., £ 11.50; \$23.00. *Biom. Z.* **18**, 671–671 (1976).
36. Prentice, R. L. & Kalbflesich, J. D. *The Statistical Analysis of Failure Time Data.* (Wiley-Interscience, 2002).
37. E.L. Kaplan, P. M. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations Author (s): E . L . Kaplan and Paul Meier Source : Journal of the American Statistical Association , Vol . 53 , No . 282 (Jun . , 1958) , pp . 457- Published by : American Statistical Association Sta. Am. Stat. Assoc. **53**, 457–481 (1958).
38. Doménech Massons, J. M. & Navarro Pastor, J. B. *Análisis de la supervivencia y modelo de riesgos proporcionales de Cox.* (Signo Impresió Gráfica, S.A, 2015).
39. Hess, K. R. & Levin, V. A. Getting more out of survival data by using the hazard function. *Clin. Cancer Res.* **20**, 1404–1409 (2014).
40. Mantel, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother. reports* **50**, 163–170 (1966).
41. Cox, D. R. Regression Models and Life-Tables. **34**, 527–541 (1992).
42. Breslow, N. E. The Analysis of Failure Times in the Risks Presence of Competing. **34**, 541–554 (2009).
43. Dignam, J. J., Zhang, Q. & Kocherginsky, M. The use and interpretation of competing risks regression models. *Clin. Cancer Res.* **18**, 2301–2308 (2012).
44. Dignam, J. J. & Kocherginsky, M. N. Choice and interpretation of statistical tests used when competing risks are present. *J. Clin. Oncol.* **26**, 4027–4034 (2008).
45. Coviello, V. & Boggess, M. Cumulative Incidence Estimation in the Presence of Competing Risks. *Stata J* **4**, 103–112 (2004).

46. Gaynor, J. J. *et al.* On the Use of Cause-Specific Failure and Conditional Failure Probabilities : Examples From Clinical Oncology Data Published by : Taylor & Francis , Ltd . on behalf of the American Statistical Association Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/2290318> Ac. **88**, (2016).
47. Kim, H. T. Cumulative incidence in competing risks data and competing risks regression analysis. *Clin. Cancer Res.* **13**, 559–565 (2007).
48. De Glas, N. A. *et al.* Performing Survival Analyses in the Presence of Competing Risks: A Clinical Example in Older Breast Cancer Patients. *J. Natl. Cancer Inst.* **108**, 1–6 (2016).
49. Aalen, O. Nonparametric estimation of partial transition probabilities in multiple decrement models. *Ann. Stat.* **6**, 534–545 (1978).
50. Gooley, T. A., Leisenring, W., Crowley, J. & Storer, B. E. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: New representations of old estimators. *Stat. Med.* **18**, 695–706 (1999).
51. Gooley, T. A., Leisenring, W., Crowley, J. & Storer, B. E. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat. Med.* **18**, 695–706 (1999).
52. Gray, R. J. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *Ann. Stat.* **16**, 1141–1154 (1988).
53. Fine, J. P., Gray, R. J., Fine, J. P. & Gray, R. J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk Stable. **94**, 496–509 (1999).
54. Latouche, A., Allignol, A., Beyersmann, J., Labopin, M. & Fine, J. P. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J. Clin. Epidemiol.* **66**, 648–653 (2013).
55. Mell, L. K. & Jeong, J. H. Pitfalls of using composite primary end points in the presence of competing risks. *J. Clin. Oncol.* **28**, 4297–4299 (2010).
56. Rose, B. S., Jeong, J. H., Nath, S. K., Lu, S. M. & Mell, L. K. Population-based study of competing mortality in head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* **29**, 3503–3509 (2011).
57. Howlader, N. *et al.* Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data. *J. Natl. Cancer Inst.* **102**, 1584–1598 (2010).
58. Lambert, P. C., Dickman, P. W., Nelson, C. P. & Royston, P. Estimating the crude probability of death due to cancer and other causes using relative survival models. *Stat. Med.* **29**, 885–895 (2010).
59. Perme, M. P., Stare, J. & Estève, J. On Estimation in Relative Survival. *Biometrics* **68**, 113–120 (2012).

60. Ederer, F., Axtell, L. M. & Cutler, S. J. The relative survival rate: a statistical methodology. *National Cancer Institute monograph* **6**, 101–21 (1961).
61. He, V. Y. F., Condon, J. R., Baade, P. D., Zhang, X. & Zhao, Y. Different survival analysis methods for measuring long-term outcomes of Indigenous and non-Indigenous Australian cancer patients in the presence and absence of competing risks. *Popul. Health Metr.* **15**, 1–8 (2017).
62. Hieke, S., Kleber, M., König, C., Engelhardt, M. & Schumacher, M. Conditional survival: A useful concept to provide information on how prognosis evolves over time. *Clin. Cancer Res.* **21**, 1530–1536 (2015).
63. Zabor, E. C., Gonen, M., Chapman, P. B. & Panageas, K. S. Dynamic prognostication using conditional survival estimates. *Cancer* **119**, 3589–3592 (2013).
64. Du, X. L., Fox, E. E. & Lai, D. Competing causes of death for women with breast cancer and change over time from 1975 to 2003. *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials* **31**, 105–116 (2008).
65. Ferraz, R. de O. & Moreira-Filho, D. de C. Análise de sobrevivência de mulheres com câncer de mama: modelos de riscos competitivos. *Cien. Saude Colet.* **22**, 3743–3754 (2017).
66. Mell, L. K. *et al.* Predictors of competing mortality in early breast cancer. *Cancer* **116**, 5365–5373 (2010).
67. VilaprinYO, E. *et al.* Competing risks to breast cancer mortality in Catalonia. *BMC Cancer* **8**, 331 (2008).
68. Fu, J. *et al.* Real-world impact of non-breast cancer-specific death on overall survival in resectable breast cancer. *Cancer* **123**, 2432–2443 (2017).
69. Taghipour, S. *et al.* Incidence of invasive breast cancer in the presence of competing mortality: the Canadian National Breast Screening Study. *Breast Cancer Res. Treat.* **134**, 839–851 (2012).
70. Zhang, S., Ivy, J. S., Wilson, J. R., Diehl, K. M. & Yankaskas, B. C. Competing risks analysis in mortality estimation for breast cancer patients from independent risk groups. *Health Care Manag. Sci.* **17**, 259–269 (2014).
71. Briganti, A. *et al.* Impact of age and comorbidities on long-term survival of patients with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: A multi-institutional competing-risks analysis. *Eur. Urol.* **63**, 693–701 (2013).
72. Häggström, C. *et al.* Prostate cancer, prostate cancer death, and death from other causes, among men with metabolic aberrations. *Epidemiology* **25**, 823–828 (2014).

73. Abdollah, F. *et al.* A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer patients: 1988-2006. *Eur. Urol.* **59**, 88–95 (2011).
74. Dasgupta, P., Youlden, D. R. & Baade, P. D. An analysis of competing mortality risks among colorectal cancer survivors in Queensland, 1996-2009. *Cancer Causes Control* **24**, 897–909 (2013).
75. Jordá Aragón, C. *et al.* Mortalidad en carcinoma pulmonar no microcítico resecaado, con tamaño máximo de 3 cm y sin afectación ganglionar: análisis de riesgos competitivos. *Med. Clin. (Barc)*. **145**, 185–191 (2015).
76. Sun, M. *et al.* Management of localized kidney cancer: Calculating cancer-specific mortality and competing risks of death for surgery and nonsurgical management. *Eur. Urol.* **65**, 235–241 (2014).
77. Lughezzani, G. *et al.* A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* **117**, 103–109 (2011).
78. Yang, L., Shen, W. & Sakamoto, N. Population-based study evaluating and predicting the probability of death resulting from thyroid cancer and other causes among patients with thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* **31**, 468–474 (2013).
79. Carmona, R. *et al.* Validated competing event model for the stage I-II endometrial cancer population. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **89**, 888–898 (2014).
80. Tai, B. C., Machin, D., White, I. & Gebski, V. Competing risks analysis of patients with osteosarcoma: a comparison of four different approaches. *Stat. Med.* **20**, 661–684 (2001).
81. Castillo, J. J. *et al.* Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br. J. Haematol.* **169**, 81–89 (2015).
82. Eloranta, S. *et al.* Temporal trends in mortality from diseases of the circulatory system after treatment for Hodgkin lymphoma: A population-based cohort study in Sweden (1973 to 2006). *J. Clin. Oncol.* **31**, 1435–1441 (2013).
83. Howlader, N., Mariotto, A. B., Woloshin, S. & Schwartz, L. M. Providing clinicians and patients with actual prognosis: Cancer in the context of competing causes of death. *J. Natl. Cancer Inst. - Monogr.* **2014**, 255–264 (2014).
84. Hanrahan, E. O. *et al.* Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **25**, 4952–4960 (2007).
85. Ng, A. K. *et al.* Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J. Clin. Oncol.* **20**, 2101–2108 (2002).
86. Iasonos, A., Schrag, D., Raj, G. V. & Panageas, K. S. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J. Clin. Oncol.* **26**, 1346–1354 (2008).

87. Cooper, J. S. *et al.* National cancer database report on cancer of the head and neck: 10-Year update. *Head Neck* **31**, 748–758 (2009).
88. León, X. *et al.* Second, third, and fourth head and neck tumors. A progressive decrease in survival. *Head Neck* **0**, 000–000 (2012).
89. Haughey, B. H., Arfken, C. L., Louis, S., Gates, G. A. & Harvey, J. Meta-Analysis of Second Malignant Tumors in Head and Neck Cancer: the Case for an Endoscopic Screening Protocol. (1992).
90. Jones, A. S. *et al.* Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* **75**, 1343–1353 (1995).
91. León, X. *et al.* Second Primary Tumors in Head and Neck Cancer Patients. *Acta Otolaryngol* **122**, 765–778 (2002).
92. Khuri, F. R. *et al.* The Impact of Smoking Status , Disease Stage , and Index Tumor Site on Second Primary Tumor Incidence and Tumor Recurrence in the Head and Neck Retinoid Chemoprevention Trial The Impact of Smoking Status , Disease Stage , and Index Tumor Site on Second Pr. **10**, 823–829 (2001).
93. Morris, L. G. T., Sikora, A. G., Patel, S. G., Hayes, R. B. & Ganly, I. Second primary cancers after an index head and neck cancer: Subsite-specific trends in the era of human papillomavirus - Associated oropharyngeal cancer. *J. Clin. Oncol.* **29**, 739–746 (2011).
94. Rennemo, E., Zätterström, U. & Boysen, M. Impact of second primary tumors on survival in head and neck cancer: An analysis of 2,063 cases. *Laryngoscope* **118**, 1350–1356 (2008).
95. Vaamonde, P., Martín, C., Del Río, M. & Labella, T. Second primary malignancies in patients with cancer of the head and neck. *Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **129**, 65–70 (2003).
96. Slaughter, D. P., Southwick, H. W. & Smejkal, W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer* **6**, 963–968 (1953).
97. Argiris, A. *et al.* Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin. Cancer Res.* **10**, 1956–1962 (2004).
98. Mell, L. K. *et al.* Predictors of competing mortality in advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* **28**, 15–20 (2010).
99. Ryu, C. H. *et al.* Risk factors for non-cancer health events in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann. Oncol.* **24**, 1049–54 (2012).

100. Gómez-Millán, J. *et al.* Competing causes of death in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant boost radiation plus concurrent weekly cisplatin. *Clin. Transl. Oncol.* **15**, 321–326 (2013).
101. Zakeri, K. *et al.* Race and competing mortality in advanced head and neck cancer. *Oral Oncol.* **50**, 40–44 (2014).
102. Tiwana, M. S. *et al.* 25 Year survival outcomes for squamous cell carcinomas of the head and neck: Population-based outcomes from a Canadian province. *Oral Oncol.* **50**, 651–656 (2014).
103. Shen, W., Sakamoto, N. & Yang, L. Cancer-Specific Mortality and Competing Mortality in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Competing Risk Analysis. *Ann. Surg. Oncol.* **22**, 264–271 (2015).
104. Takenaka, Y. *et al.* Risk factors associated with competing mortality among patients with head and neck cancer in Japan. *Acta Otolaryngol.* **136**, 325–329 (2016).
105. Läärä, E., Korpi, J. T., Pitkänen, H., Alho, O.-P. & Kantola, S. Competing risks analysis of cause-specific mortality in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head&Neck* (2016). doi:10.1002/HED
106. Kang, H.-S. *et al.* Noncancer-Related Health Events and Mortality in Head and Neck Cancer Patients After Definitive Radiotherapy. *Medicine (Baltimore)*. **95**, e3403 (2016).
107. Massa, S. T. *et al.* Decreased cancer-independent life expectancy in the head and neck cancer population. *Head Neck* **39**, (2017).
108. Massa, S. T. *et al.* Competing causes of death in the head and neck cancer population. *Oral Oncol.* **65**, 8–15 (2017).
109. Hess, C. B. *et al.* Competing causes of death and medical comorbidities among patients with human papillomavirus-positive vs human papillomavirus-negative oropharyngeal carcinoma and impact on adherence to radiotherapy. *JAMA Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **140**, 312–316 (2014).
110. Kwon, M. *et al.* Noncancer health events as a leading cause of competing mortality in advanced head and neck cancer. *Ann. Oncol.* **25**, 1208–1214 (2014).
111. Väisänen, J. A., Alho, O. P., Koivunen, P. T. & Läärä, E. Cause-specific mortality in patients with head and neck cancer: Long-term follow-up of a population-based cohort from 1986 to 2012 accounting for competing risks. *Oral Oncol.* **79**, 20–26 (2018).
112. Nørregaard, C. *et al.* Cause-specific mortality in HPV+ and HPV- oropharyngeal cancer patients: insights from a population-based cohort. *Cancer Med.* **7**, 87–94 (2018).
113. Montero-Miranda, P. H. & Ganly, I. Survivorship-competing mortalities, morbidities, and second malignancies. *Otolaryngol. Clin. North Am.* **46**, 681–710 (2013).

114. Skuladottir, H. & Olsen, J. H. Conditional survival of patients with the four major histologic subgroups of lung cancer in Denmark. *J. Clin. Oncol.* **21**, 3035–3040 (2003).
115. Banerjee, M., Muenz, D. G., Worden, F. P., Wong, S. L. & Haymart, M. R. Conditional Survival in Patients with Thyroid Cancer. *Thyroid* **24**, 1784–1789 (2014).
116. Kim, E., Koroukian, S. & Thomas, C. R. Conditional survival of esophageal cancer: An analysis from the SEER registry (1988-2011). *J. Thorac. Oncol.* **10**, 1490–1497 (2015).
117. Drouillard, A. *et al.* Conditional net survival: Relevant prognostic information for colorectal cancer survivors. A French population-based study. *Dig. Liver Dis.* **47**, 597–601 (2015).
118. Henson, D. E., Ries, L. A. & Carriaga, M. T. Conditional survival of 56,268 patients with breast cancer. *Cancer* **76**, 237–242 (1995).
119. Janssen-Heijnen, M. L. G. *et al.* Prognosis for long-term survivors of cancer. *Ann. Oncol.* **18**, 1408–1413 (2007).
120. Ito, Y. *et al.* Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Sci.* **105**, 1480–1486 (2014).
121. Gloeckler Ries, L. A., Reichman, M. E., Lewis, D. R., Hankey, B. F. & Edwards, B. K. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist* **8**, 541–552 (2003).
122. Fuller, C. D. *et al.* Conditional survival in head and neck squamous cell carcinoma: Results from the SEER dataset 1973-1998. *Cancer* **109**, 1331–1343 (2007).
123. Yang, Y. H. *et al.* Conditional survival rates of buccal and tongue cancer patients: How far does the benefit go? *Oral Oncol.* **45**, 177–183 (2009).
124. van der Schroeff, M. P. *et al.* Conditional relative survival in head and neck squamous cell carcinoma: Permanent excess mortality risk for long-term survivors. *Head Neck* **32**, 1613–1618 (2010).
125. Thompson, T. L. Factors Associated With Mortality in 2-Year Survivors of Head and Neck Cancer. *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.* **137**, 1100 (2011).
126. Min, S. K. *et al.* Conditional relative survival of oral cavity cancer: Based on Korean Central Cancer Registry. *Oral Oncol.* **72**, 73–79 (2017).
127. Leon, X., Orus, C. & Quer, M. Design, maintenance, and exploitation of an oncologic database for patients with malignant tumors of the head and neck. *Acta Otorrinolaringol Esp* **53**, 185–190 (2002).
128. Warren, S. & Gates, O. Multiple malignant tumors: a survey of the literature and statistical study. *Am J Cancer* **51**, 1358–1414 (1932).

129. Sobin, L. & Wittekind, C. *UICC International Union Against Cancer. TNM Clasification of malignant tumors. 7th edition.* (Blackwell Publishing Ltd., 2009).
130. Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K. & Wittekind, C. *UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th Edition.* (Wiley-Blackwell, 2016).
131. Patel, S. G. & Lydiatt, W. M. Staging of head and neck cancers: Is it time to change the balance between the ideal and the practical? *J. Surg. Oncol.* **97**, 653–657 (2008).