



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Supervivencia del cáncer de nasofaringe en Cantabria.

Survival of nasopharyngeal cancer in Cantabria.

Autor: Manuel Blanco Pardo

Director/es:

**Carmelo Morales Angulo
Eugenia Carmela López Simón**

Santander, Junio 2019

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	5
2. INTRODUCCIÓN	7
3. OBJETIVOS	10
4. MATERIAL Y MÉTODOS	10
5. RESULTADOS	11
6. DISCUSIÓN	18
7. CONCLUSIONES	19
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	20
9. BIBLIOGRAFÍA	20
10. AGRADECIMIENTOS	24

1. RESUMEN

Introducción y objetivos: Con 375 casos nuevos en 2018 en España, el carcinoma de nasofaringe (CN) se considera una neoplasia infrecuente en nuestro entorno. Precisamente por este motivo se han realizado pocos estudios sobre esta patología en nuestro país. Nuestro objetivo fue conocer la incidencia y las tasas de supervivencia global y específica del cáncer de nasofaringe (CN) en Cantabria así como valorar la existencia de posibles factores pronósticos.

Material y métodos: Se incluyeron en nuestro estudio todos los pacientes diagnosticados de CN en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) entre 1972 y 2017. Se obtuvieron los siguientes parámetros de las historias clínicas de dichos pacientes: edad, género, fecha de diagnóstico, tipo histológico, clasificación TNM, estadio tumoral, tratamiento empleado y fecha de muerte. Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS y el estimador de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia. Se aplicó la prueba de logrank para evaluar la significación estadística.

Resultados: 151 pacientes de entre 17 y 91 años fueron diagnosticados de CN en nuestra región, siendo la incidencia de 0,74 casos por cada 100.000 habitantes. El 73,51% eran linfopiteliomas y el 23,18% carcinomas epidermoides. La proporción hombre-mujer era de 4:1

La supervivencia global es del 55,2% a los 5 años y del 36% a los 10 años. La específica es de 62,8% y 53,1 a los 5 y 10 años respectivamente. Los pacientes con linfopitelioma viven más que los pacientes con carcinoma epidermoide, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La supervivencia según estadio a los 5 y 10 años fue de 72,5% y 58,3% para estadios precoces (I y II) y de 62,1% y 52,8% para estadios avanzados (II y III), aunque estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas. La supervivencia no variaba significativamente teniendo en cuenta el género, la edad (mayores de 65 vs menores de 65) y el tipo de técnica radioterápica.

Conclusiones: El CN es un tumor infrecuente en Cantabria, siendo mucho más común en hombres que en mujeres. El tipo histológico más habitual es con diferencia el linfopitelioma. Se diagnostica en la mayoría de los casos en estadios avanzados. El tratamiento más empleado es la radioterapia asociada a quimioterapia concomitante. Las tasas de supervivencia global y específica son similares a las de otros países occidentales. El tipo histológico y el estadio al diagnóstico influyen en las tasas de supervivencia pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

Palabras clave: cáncer de nasofaringe, cáncer de cabeza y cuello, supervivencia.

ABSTRACT

Introduction and objectives: With 375 new cases in 2018 in Spain, nasopharyngeal carcinoma (NPC) is considered an infrequent cancer in our environment. This is the reason there have been few studies on this pathology in our country. Our objective was to know the incidence and the overall and specific survival rates of NPC in Cantabria, as well as to assess the existence of possible prognostic factors.

Material and methods: All patients diagnosed with NPC at the Marqués de Valdecilla University Hospital (HUMV) between 1972 and 2017 were included in our study. The following parameters were obtained from the clinical records of these patients: age, gender, date of diagnosis, histological type, TNM classification, tumor stage, treatment and date of death. SPSS program was used for the statistical analysis and the Kaplan-Meier estimator for the survival analysis. The log-rank test was applied to evaluate the statistical significance.

Results: 151 patients between 17 and 91 years old were diagnosed with NPC in our region, with an incidence of 0.74 cases per 100,000 inhabitants. 73.51% were lymphoepitheliomas and 23.18% squamous cell carcinomas. The male to female ratio was 4:1.

The overall survival (OS) was 55.2% at 5 years and 36% at 10 years. The disease specific survival (DSS) was 62.8% and 53.1% at 5 and 10 years respectively. Patients with lymphoepithelioma live longer than patients with squamous cell carcinoma, although the differences were not statistically significant. Survival by stage at 5 and 10 years was 72.5% and 58.3% for early stages (I and II) and 62.1% and 52.8% for advanced stages (II and III), although these differences were not statistically significant either. Survival did not change significantly when taking into account gender, age (over 65 vs under 65) and the type of radiotherapy.

Conclusions: NPC is a rare neoplasia in Cantabria, being much more frequent in men than in women. The most common histological type is by far the lymphoepithelioma. It is diagnosed in most cases in advanced stages. The most widely used treatment is radiotherapy associated with concomitant chemotherapy. The OS and DSS are similar to those of other Western countries. Histological type and stage at diagnosis influence survival rates but the differences are not statistically significant.

Key words: nasopharyngeal cancer, head and neck cancer, survival.

2. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de nasofaringe (CN) forma parte del grupo de tumores de cabeza y cuello, sin embargo, presenta características epidemiológicas, etiológicas, histológicas y terapéuticas específicas que lo diferencian del resto. Nace del epitelio de la nasofaringe y su epicentro se localiza frecuentemente en la fosa de Rossemüller, donde se abre la trompa de Eustaquio, lo cual justifica su tendencia a provocar sintomatología ótica. Desde aquí invade tejidos y órganos adyacentes, presentando una mayor tendencia a metástasis a distancia que otros tumores de cabeza y cuello.(1–3)

Se trata de un cáncer poco común con un total estimado de 129 079 nuevos casos en 2018 en todo el mundo, suponiendo el 0,71% de todos los cánceres. El 84,4% de los nuevos casos se concentran en Asia, principalmente en China e Indonesia. Las incidencias más altas se sitúan en el sudeste de China y en las poblaciones nativas de Alaska y Nunavut (Canadá). Algunos países del norte y este de África como Argelia o Kenia también presentan una alta incidencia.(4) Además, la tendencia se mantiene en poblaciones de migrantes de origen chino en otros lugares del mundo (San Francisco, Malasia...) que presentan también elevadas tasas de incidencia, lo que apunta a un posible componente genético en la etiología de la enfermedad. Su distribución geográfica es única y en ella juegan un importante papel factores etiológicos como su relación con la infección por el virus Epstein-Barr (VEB), el consumo de pescado salado y aspectos genéticos.(5)

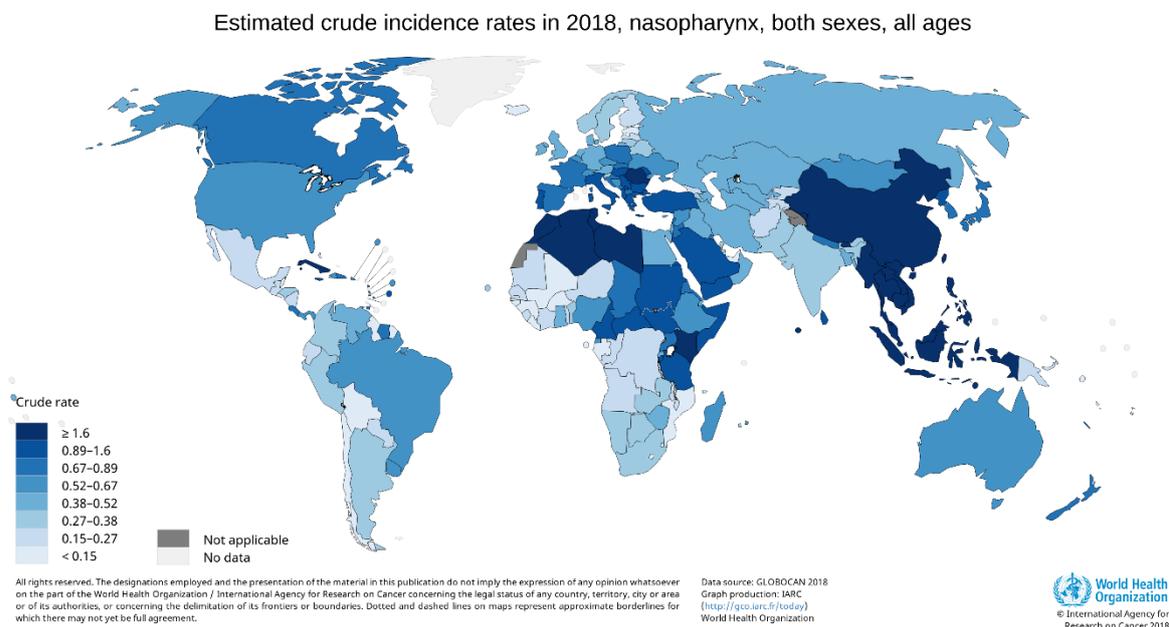


Figura 1 Incidencia de cáncer de nasofaringe en el mundo en 2018 para ambos sexos.

Según un análisis realizado por Carioli et al, a nivel global, las tasas de mortalidad se están reduciendo en la gran mayoría de los países y regiones tanto endémicas como no endémicas. Se cree que esta tendencia descendente se debe principalmente al control de los factores de riesgo como el consumo de pescado en salazón, factor clave en áreas

endémicas; el tabaco, el alcohol y la exposición ocupacional a carcinógenos como polvo de madera, níquel, cuero o formaldehído.(6)

Con 375 nuevos casos en 2018, España es considerado un país de bajo riesgo con una incidencia de 0,81 nuevos casos al año por cada 100.000 habitantes.(4)⁴ En Cantabria, un estudio de 2015 describió una incidencia de 0,7 casos por cada 100.000 habitantes siendo mucho más frecuente entre los 50 y 70 años de edad y con una proporción hombre/mujer de 5:1.(7)

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud clasifica el carcinoma de nasofaringe en carcinoma queratinizante, no queratinizante y basaloide.(8) El primero presenta células bien diferenciadas y con queratinización extensa mientras que el no queratinizante incluye los subtipos diferenciado, que no presenta diferenciación escamosa clara pero sí el típico patrón en empedrado; y no diferenciado, también llamado en el pasado linfopitelioma por presentar infiltrado linfocitario. En realidad los subtipos del no queratinizante son una separación subjetiva sin ningún tipo de relevancia clínica.(9,10) Por último, el CN de tipo basaloide es un tumor raro y poco estudiado, análogo a otros tumores basaloideos de cabeza y cuello que tienen una incidencia mucho más importante, siendo especialmente frecuentes en orofaringe y laringe.(9,11)

Respecto a la etiología del CN, aún se desconoce el proceso concreto de transformación neoplásica del epitelio normal. Se cree que hay diferentes mecanismos patogénicos en juego con notables diferencias entre áreas endémicas y no endémicas.

En áreas endémicas (principalmente el sudeste de China) donde predomina el CN indiferenciado se observa una clara asociación con la infección por el VEB, estando presente virtualmente en el 100% de los tumores. Mediante técnicas de hibridación in-situ con ARNs de VEB se ha detectado su presencia en las células tumorales sin detectarse en el epitelio nasofaríngeo sano, lo que podría indicar la necesidad de activación del VEB para la patogénesis de la enfermedad.(1,12) También se ha demostrado la capacidad del VEB para inmortalizar y transformar linfocitos B en células linfoblásticas. No obstante, se especula que la infección por VEB es un suceso precoz en la patogénesis y que son necesarias alteraciones posteriores que lleven a una transformación maligna de las células epiteliales.(13,14) Además, se cree que en las áreas endémicas existe una mayor susceptibilidad genética a la enfermedad, habiéndose relacionado con diferentes haplotipos HLA(15,16) así como con mutaciones del citocromo P450(17), relacionado con el metabolismo de las nitrosaminas. Este descubrimiento podría justificar la asociación del CN con el consumo continuado de pescado en salazón y otras conservas, los cuales pueden contener altos niveles de nitrosaminas.(8,9,18)

La variante queratinizante del CN se da principalmente en áreas no endémicas por lo que no ha sido tan ampliamente estudiada como la no queratinizante. En este tipo histológico la relación entre el CN y el VEB es menos notoria(19) y se ha relacionado más con otros factores de riesgo como el tabaco, el alcohol y la infección por el VPH, asemejándose más a las características de otros tumores de cabeza y cuello.(8,20)

Respecto al Virus del Papiloma Humano (VPH), basándose en el reciente descubrimiento de que las infecciones por VEB y VPH son casi mutuamente excluyentes en el CN(21,22),

se ha especulado que su detección podría tener un valor pronóstico de manera similar a como sucede en otros tumores como el de orofaringe. Sin embargo, no se ha observado una asociación significativa entre la presencia del VPH y la supervivencia por lo que no se recomienda realizar test de VPH rutinarios en pacientes con CN.(23)

El papel del tabaco y el alcohol en el CN es controvertido pero se han realizado numerosos estudios en varios países con el intento de caracterizar la influencia de estos factores en el desarrollo de la enfermedad. De esta forma dependiendo de dónde se realice el estudio la influencia del tabaco varía, jugando un papel más importante en áreas no endémicas como EEUU(24) donde multiplica el riesgo por 3 mientras que en China el incremento es de tan solo el 15%.(25) Estos hallazgos cobran sentido al observar las diferencias en la etiopatogenia de la enfermedad entre ambos países. Respecto al alcohol la evidencia es más limitada pero un estudio realizado por Nam observó un aumento del 80% del riesgo asociado al consumo de alcohol.(24)

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad dependen de la afectación de las distintas estructuras críticas de su vecindad pudiendo encontrarse desde sintomatología ótica, epistaxis y obstrucción nasal unilateral hasta dolores de cabeza y afectación de pares craneales (principalmente III, V, VI y XII). También se puede manifestar como una masa cervical debido a la extensión locoregional a ganglios cervicales.(1)

Ante la aparición de esta sintomatología sin otra justificación aparente es importante llevar a cabo una exploración endoscópica precoz para no retrasar el inicio del tratamiento, ya que el estadio inicial al diagnóstico es el factor pronóstico más importante en el CN. Una vez confirmado el diagnóstico mediante toma de biopsias será necesario realizar pruebas de imagen (TC y/o RMN) para el estadiaje del tumor y la elección del tratamiento más adecuado. Según la American Cancer Society (ACS) la supervivencia a los 5 años en pacientes con estadio 0 es cercana al 100%, la cual se reduce a un 80% para el estadio I y un 60% para el II. Para pacientes con estadios III, IVa y IVb la supervivencia cae a un 30-40%. Finalmente, un estadio IVc, que implica metástasis a distancia conlleva una supervivencia a los 5 años menor del 10%.(9)

Se han propuesto otros factores pronósticos como la determinación de ADN de VEB en plasma, que se relaciona con la supervivencia y el riesgo de recurrencia; el tipo histológico, género, edad, filtrado glomerular estimado y otros marcadores moleculares. No obstante, el estudio de estos factores se ha realizado en áreas de alto riesgo, mientras en áreas no endémicas existen pocos datos sobre su impacto.(9,26–28)

El pilar principal de tratamiento en el CN es la radioterapia (RT), asociada a quimioterapia concomitante (QTRT) en estadios avanzados. La cirugía queda relegada al tratamiento de las recurrencias cervicales y locales (rT1 y rT2).(9) Dentro de las distintas técnicas de RT la que ofrece mejores resultados es la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), que ha demostrado en distintos estudios ser superior a la bidimensional (2DRT) y a la tridimensional (3DRT).(29,30) El principal motivo de fracaso terapéutico es la aparición de metástasis a distancia, cuya ocurrencia parece no haber disminuido a pesar de la mejora de las técnicas de RT.(3,31).

3. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es conocer la tasa de supervivencia global y específica de los pacientes con CN en Cantabria. Como objetivos secundarios buscamos averiguar la incidencia esta región, así como analizar la influencia de distintos factores en el pronóstico de la enfermedad y comparar nuestros resultados con los datos provenientes de otros lugares.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en nuestro estudio todos los pacientes diagnosticados de carcinoma nasofaríngeo entre 1972 y 2017 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (HUMV, área de cobertura: Comunidad de Cantabria con 580.300 habitantes en censo de 2017)(32). Se obtuvieron los siguientes parámetros de las historias clínicas de dichos pacientes: edad, género, fecha de diagnóstico, tipo histológico, clasificación TNM, estadio tumoral, tratamiento empleado y fecha de muerte especificando si ésta era consecuencia del proceso tumoral o por otra causa. Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS mediante el cual se realizaron curvas de Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia según factores pronósticos y pruebas Log-Rank para evaluar la significación estadística.

Respecto al tratamiento radioterápico, según el Servicio de Radioterapia del HUMV a partir de 2011 se comenzó a emplear la radioterapia de intensidad modulada (IMRT por sus siglas en inglés) por lo que consideramos que a partir de ese momento todos los pacientes fueron tratados con esta técnica. Desde junio de 2016, se empezaron a introducir técnicas de irradiación volumétrica (VMAT), un tipo de IMRT más avanzado que es el que más se emplea en la actualidad.

5. RESULTADOS

151 pacientes de entre 17 y 91 años fueron diagnosticados de CN en el citado periodo, con una incidencia de 0,74 casos por cada 100.000 habitantes al año en los últimos 10 años. De ellos, 120 (79,5%) eran hombres y 31 (20,5%) mujeres, en una proporción de 4:1.

La evolución del número de casos a lo largo del tiempo de estudio se muestra en la *figura 2*. La incidencia de cada periodo en número de casos por cada 100.000 habitantes y calculada en base a la población de Cantabria de la época según el ICANE era de: 0,53 en 1978-1987, 0,76 en 1988-1997, 0,47 en 1998-2007 y 0,74 en 2008-2017.

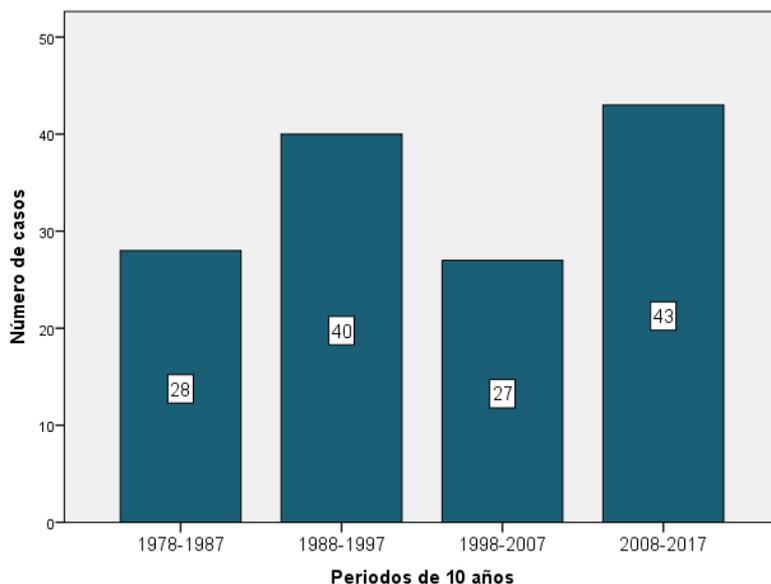


Figura 2 Evolución del número de casos por periodo estudiado.

La distribución por edades queda reflejada en la *figura 3*, siendo más frecuente entre los 50 y los 59 años de edad (27,3%), con la media situada en los 56 años.

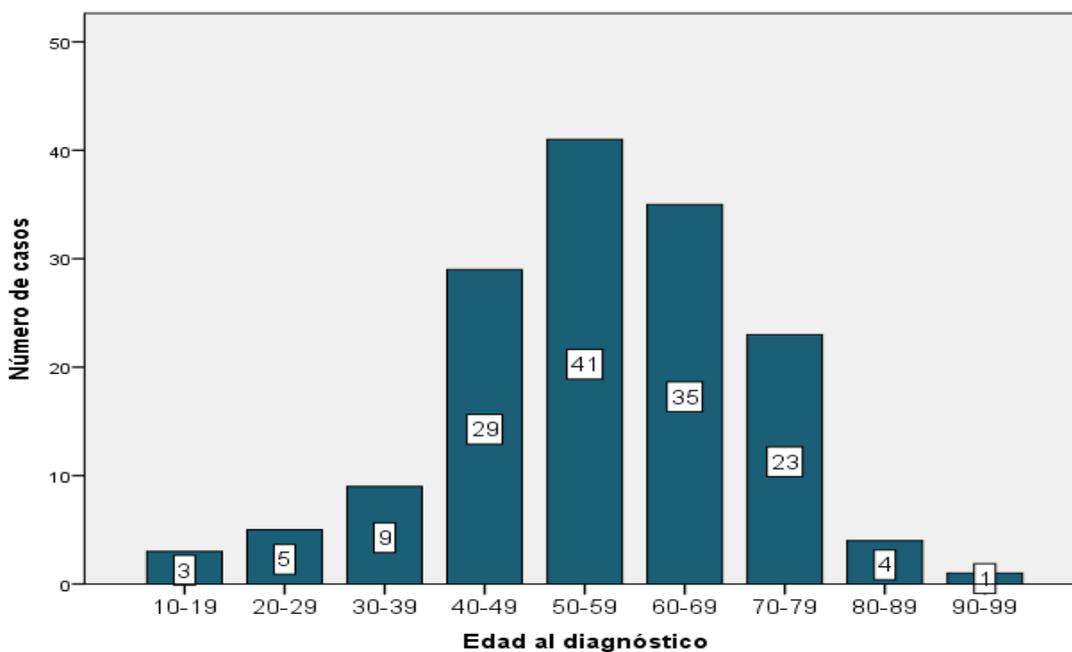


Figura 3 Distribución del CN por franjas de edad.

El tipo histológico dominante es el linfopitelioma representando un 73,51% de los diagnósticos frente a un 23,18% de CN queratinizante o epidermoide.

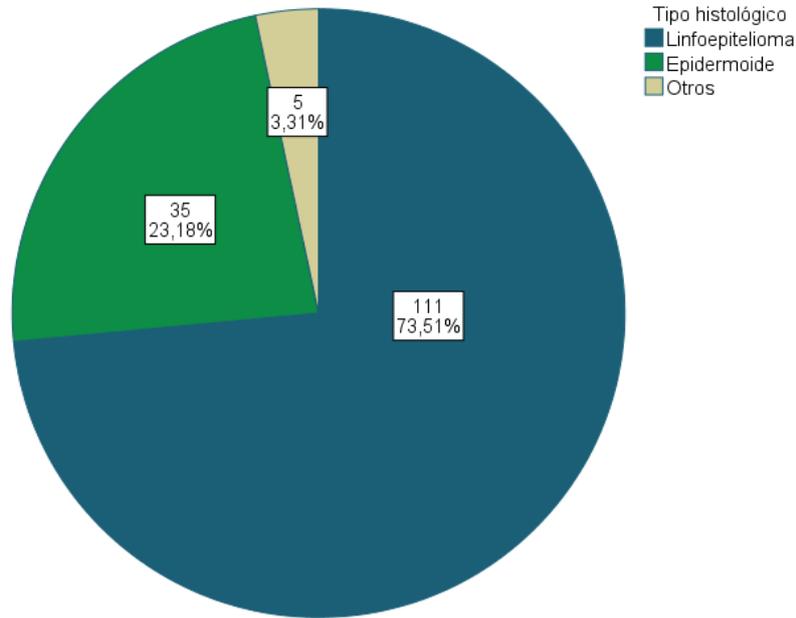


Figura 4 Proporción de tumores según el tipo histológico.

La clasificación T y N se resume en los siguientes gráficos. Respecto a la M, solo el 4,6% de los pacientes presentaba una M1 al diagnóstico.

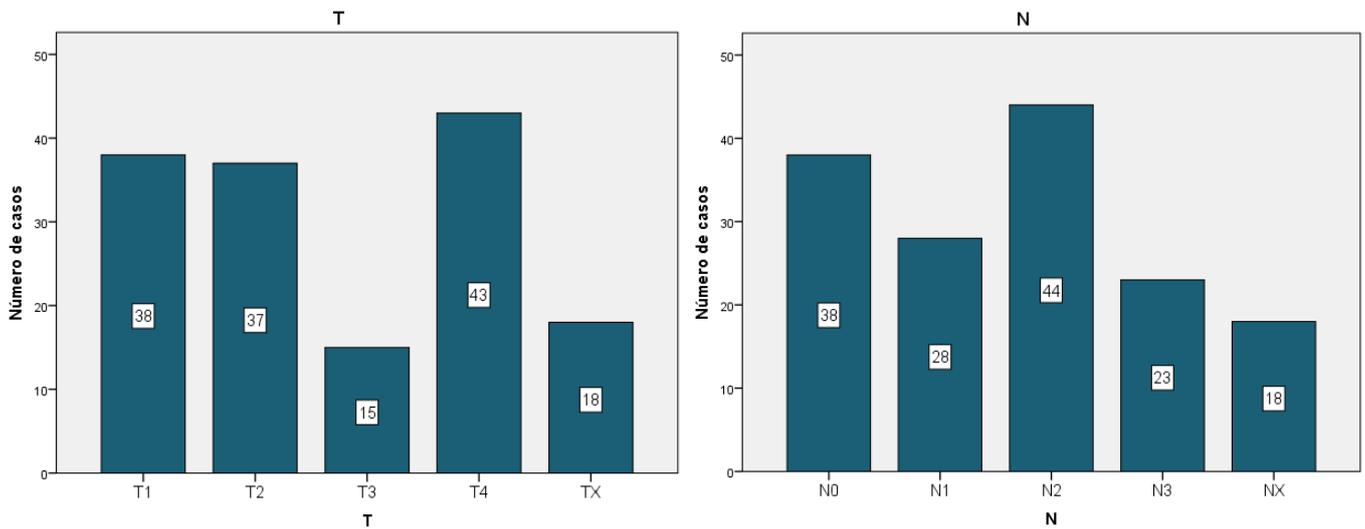


Figura 5 Número de casos según clasificación T y N

Debido a las múltiples clasificaciones que se han utilizado para el estadiaje del CN durante los 45 años de seguimiento, se han reestadiado todos los pacientes según la última versión de los criterios de la UICC. El estadio tumoral al diagnóstico más común es el III (27,2%) seguido del IVa (21,2%). Los podemos dividir en estadios precoces (I y II) y avanzados (III y IV) con lo que apreciamos que la mayoría de estos cánceres se diagnostican en su fase avanzada (66,2%).

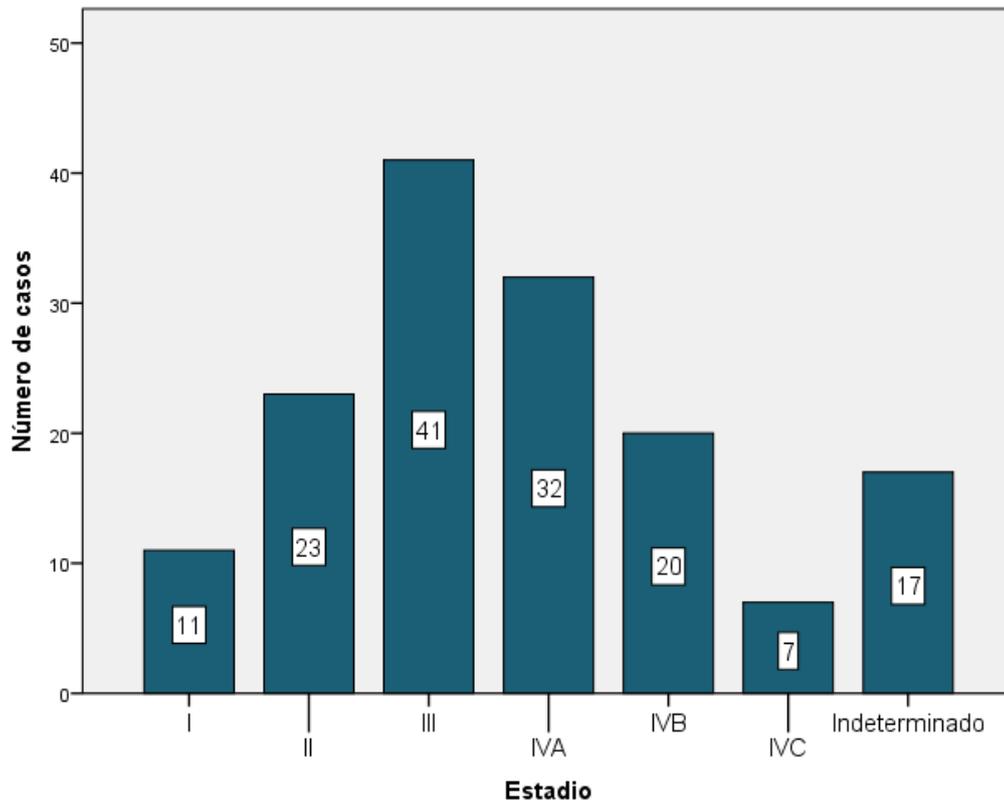


Figura 6 Número de casos según estadios de la UICC.

Respecto al tratamiento: el 25,2% de los pacientes recibió únicamente RT, el 46,9% QTRT, el 14% QT de inducción con posterior QTRT, el 7,7% tratamiento paliativo, el 2,8% solo QT y por último un 3,5% no recibió tratamiento alguno. En el 23,58% de los 123 pacientes tratados con RT se empleó algún tipo de técnica de IMRT. La cirugía de vaciamiento cervical fue empleada en un 10,6% de los casos. La tasa de recidiva fue del 30%.

En nuestra serie, la supervivencia global fue de 55,2% a los 5 años y de 36% a los 10, mientras que la específica del CN fue del 62,8% y 53,1% a los 5 y 10 años respectivamente.

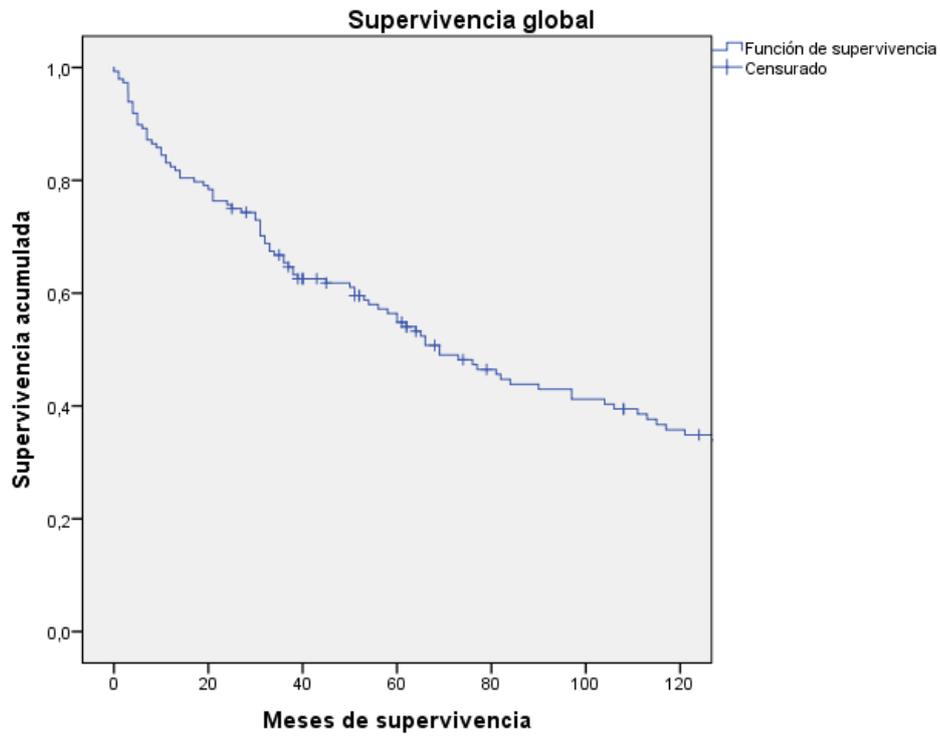


Figura 7 Curva de supervivencia global.

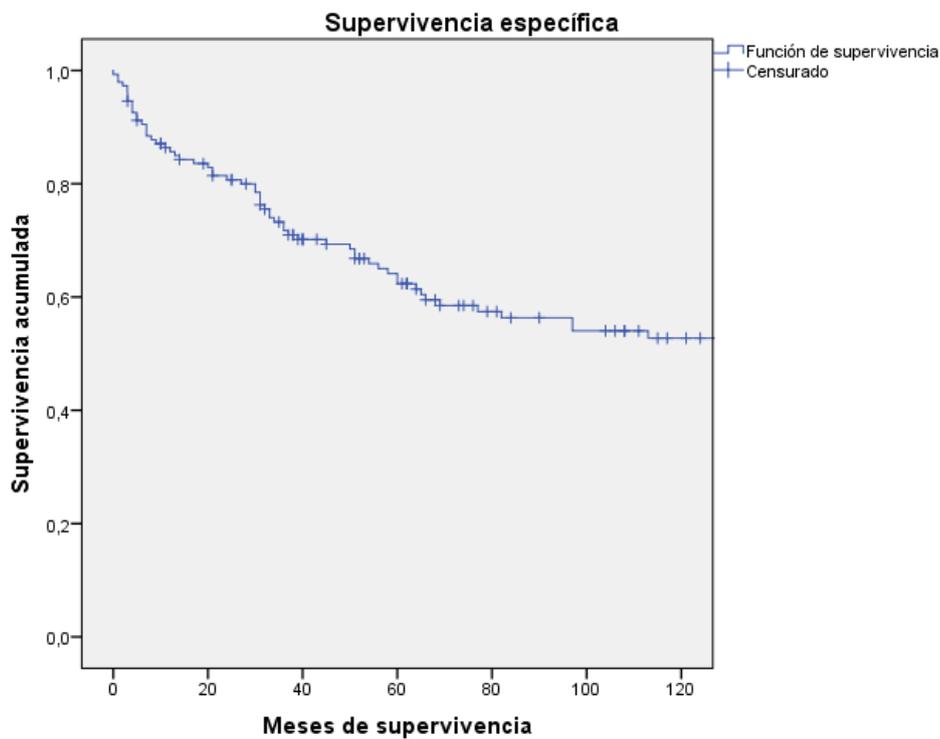


Figura 8 Curva de supervivencia específica.

También comparamos la tasa de supervivencia específica con distintas variables recogidas en nuestro estudio para valorar si las diferencias son estadísticamente significativas y por tanto pueden ofrecer información respecto al pronóstico de nuestros pacientes.

Para evaluar la edad diferenciamos dos estratos, mayores y menores de 65 años, obteniendo unos datos de supervivencia a 5 y 10 años de 64% y 54,4% para los menores de 65 y de 61,9% y 51,7% para los mayores de 65.

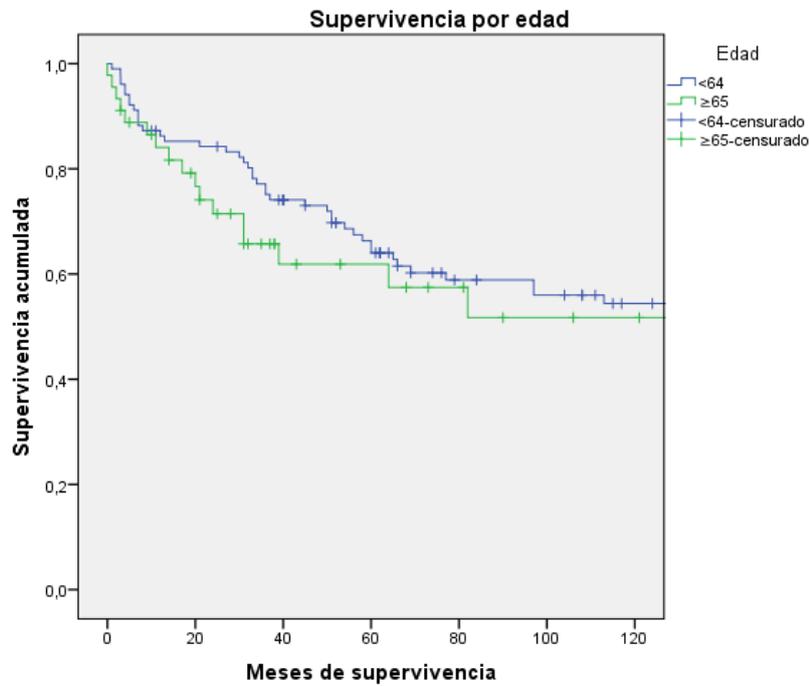


Figura 9 Comparativa de supervivencia por edad. **Log-rank $p=0,426$.**

La supervivencia específica por el género es del 63,5% y 60,4% a los 5 años para varones y mujeres respectivamente y de 50,7% y 60,4% a los 10.

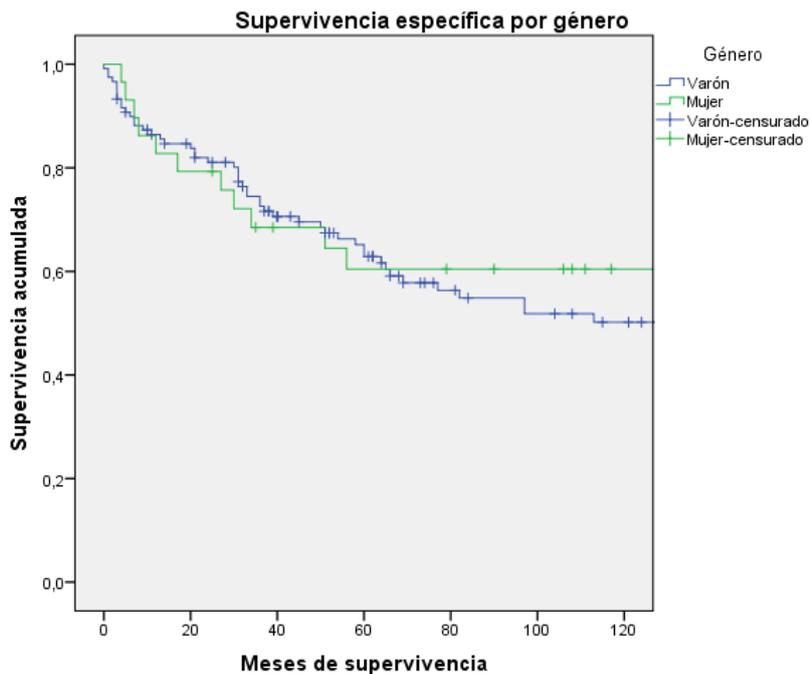


Figura 10 Comparativa de supervivencia por género. **Log-rank $p=0,539$**

La supervivencia según el tipo histológico a los 5 y a los 10 años fue de 65,3% y 55,3% para el linfoepitelioma y 54,5% y 45% para el epidermoide.

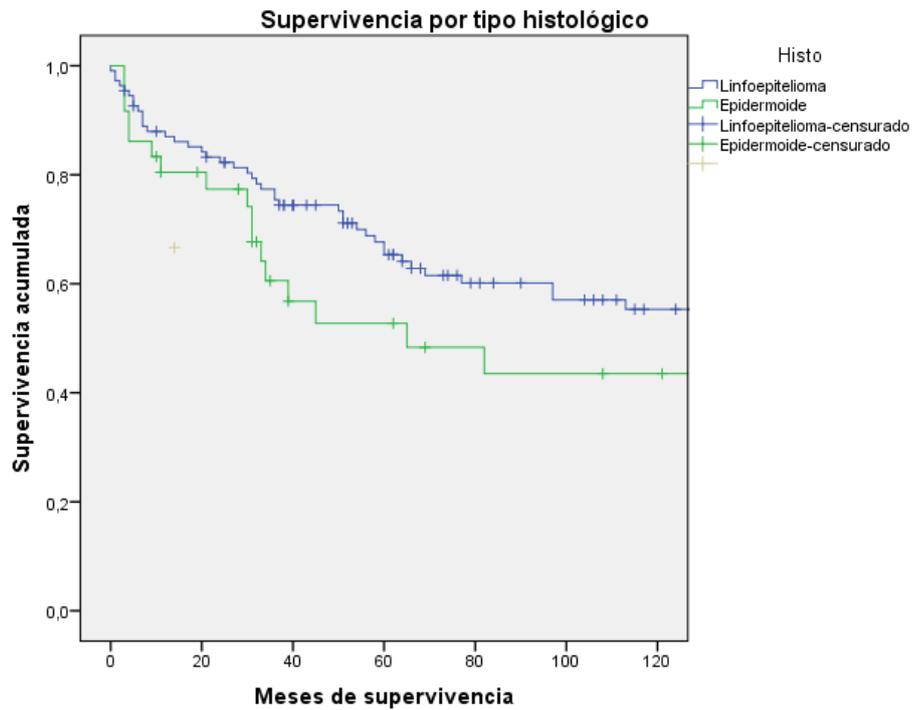


Figura 11 Comparativa de supervivencia por tipo histológico. Log-rank $p=0,388$

Respecto al estadio observamos unas tasas de supervivencia del 72,5% y 62,1% a los cinco años para estadios precoces (I y II) y avanzados (III y IV) respectivamente y de 58,3% y 52,8% a los 10.

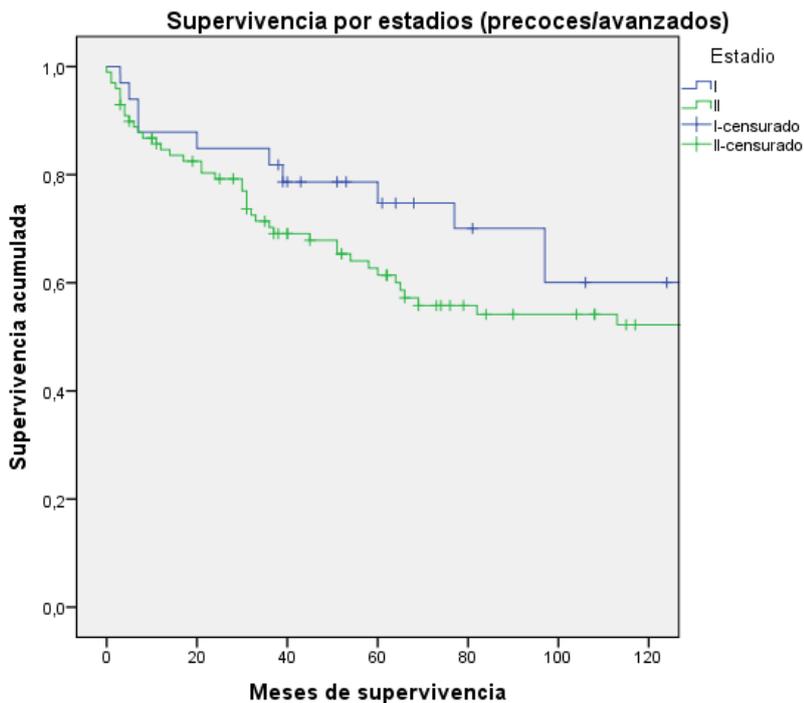


Figura 12 Comparativa de supervivencia por estadios precoces vs avanzados. Log-rank $p=0,269$.

Para evaluar la evolución de la supervivencia a lo largo del tiempo dividimos el estudio en 4 periodos de 10 años y comparamos la supervivencia específica en cada uno de ellos obteniendo los siguientes resultados a 5 y 10 años: 1978-1987 66,3% y 49,3%, 1988-97 59,1% y 55,2%, 1998-2007 71,8% y 62,1% y 2008-2017 59,6% y 59,6%.

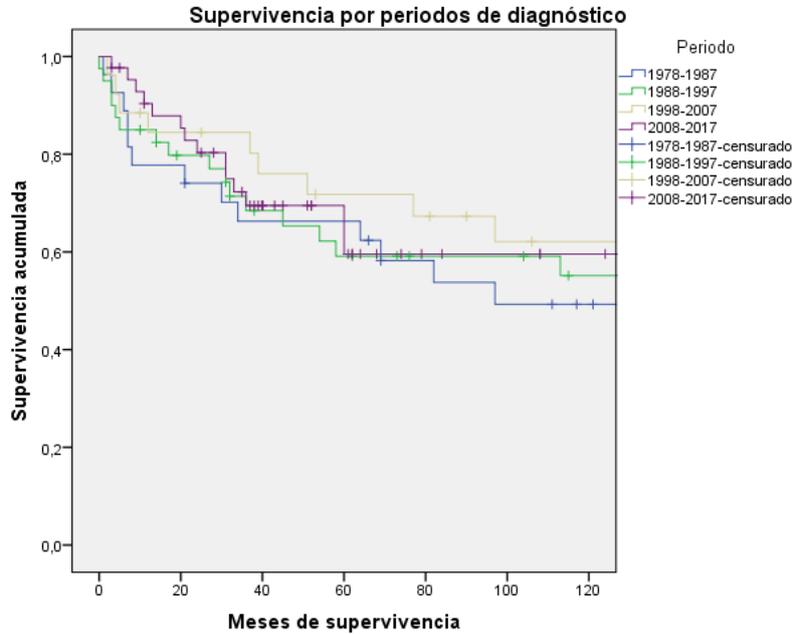


Figura 13 Comparativa de supervivencia por fecha de diagnóstico. **Log-rank $p=0,822$.**

El análisis según tipo de RT mostró una supervivencia del grupo tratado con IMRT del 63,8% tanto a los 5 como a los 10 años y de 72% y 61,8% para otros tipos de RT. La supervivencia de aquellos que no fueron tratados con RT no es valorable ya que la mayoría no la recibieron por sufrir una enfermedad terminal en tratamiento paliativo.

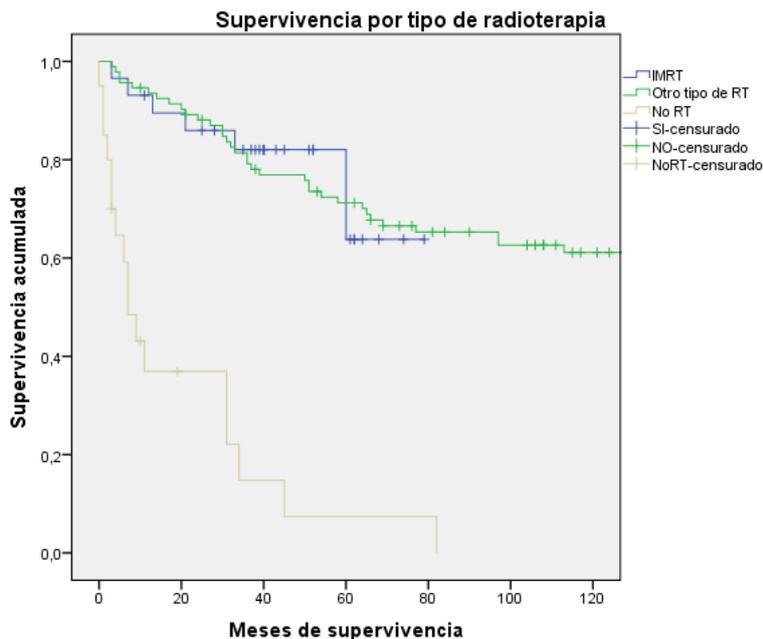


Figura 14 Comparativa de supervivencia por técnica radioterápica. **Log-rank $p<0,01$**

6. DISCUSIÓN

Es la primera vez que se lleva un análisis de la supervivencia del CN en Cantabria. En otras regiones de España existen estudios similares, pero ninguno tiene una muestra tan amplia como la nuestra, con 151 pacientes en una serie de 45 años de seguimiento. Además contamos con la ventaja de que el HUMV es el único hospital de referencia para este tipo de tumores en nuestra comunidad autónoma, lo que significa que no se pierden casos ya que todos los pacientes han sido tratados y seguidos en este centro.

El CN es un tumor infrecuente en Cantabria, con una incidencia de 0,74 por cada 100.000 habitantes entre 2008 y 2017, similar a la nacional (0,81/100.000 hab.) y a la de Estados Unidos (0,65/100.000 hab.). En el contexto de Europa, la incidencia de Cantabria es similar a la de otras regiones meridionales, ya que existe un gradiente norte-sur, con las incidencias más altas en la cuenca mediterránea y sobre todo en los Balcanes. Sin embargo, las tasas europeas y estadounidenses no tienen punto de comparación con la incidencia en áreas endémicas como el sudeste de China o el Ártico que alcanzan tasas de hasta 15 o 20 casos por cada 100.000 habitantes. (4)

Aunque el CN puede presentarse a cualquier edad, en Cantabria el diagnóstico es más frecuente entre los 50 y los 59 años, siendo raro en menores de 40 años y mayores de 79, lo cual coincide con estudios realizados en otras partes de España (33,34). No obstante, en áreas endémicas suele aparecer en personas más mayores (35). Se trata de una enfermedad mucho más frecuente en el género masculino, con una relación hombre-mujer de 4:1 en Cantabria.

La literatura describe que en áreas no endémicas suele predominar la variedad queratinizante (8), sin embargo esto no sucede en Cantabria donde el linfopitelioma supone el 73,03% de los CN. En otros estudios españoles se encuentra esta misma proporción (33,34).

La enfermedad tiene un curso insidioso y la mayoría de los tumores se diagnostican en estadios avanzados (66,4%), lo cual supone un perjuicio para el pronóstico de los pacientes. La dificultad para llegar al diagnóstico reside en la sintomatología tardía e inespecífica que presenta, por ello cobra una gran relevancia la sospecha clínica de los profesionales de Atención Primaria y Otorrinolaringología. Deben tener en cuenta este diagnóstico, ya que, aunque raro, presenta una buena respuesta al tratamiento en estadios precoces.

Se trata de un tumor radiosensible por lo que la base del tratamiento es la RT (9), siendo la QTRT el tratamiento más empleado en nuestra serie (47,8%) dada la alta proporción de tumores diagnosticados en fase avanzada. Desde el año 2011 la IMRT sustituyó a la 3DRT como terapia para todos los tumores de cabeza y cuello, aunque su uso no ha aportado un aumento significativo de la supervivencia en pacientes con CN. No obstante, es probable que su implantación sí que haya redundado en una disminución de los efectos secundarios de la radioterapia. De más reciente implantación es la VMAT, una forma

avanzada de IMRT que permite reducir la duración de cada sesión y la irradiación de tejido sano.

Las tasas de supervivencia en nuestra comunidad autónoma son similares a las de otros países desarrollados (9,36) y no han mejorado desde el inicio de nuestro estudio.

Respecto a los posibles factores pronósticos que hemos estudiado, las diferencias más notorias las encontramos al comparar estadios precoces con avanzados, lo cual vuelve a resaltar la importancia de adelantar el diagnóstico y el tratamiento para obtener mejores resultados terapéuticos. Asimismo, observamos que la supervivencia de los pacientes con linfopitelioma es mayor que la de aquellos con CN de tipo epidermoide y que también la edad influye, aunque en menor medida, siendo las tasas de supervivencia más altas en menores de 65 años. Estos tres factores pronósticos son los más respaldados por la evidencia de la literatura(9,37–39). Tras aplicar el test de log-rank, ninguno de estos tres factores supera el umbral de la significación estadística por lo que no podemos afirmar que las variables estudiadas indiquen de algún modo el pronóstico de los pacientes diagnosticados de CN en Cantabria.

7. CONCLUSIONES

- El CN tiene una baja incidencia en nuestra comunidad (0,74 casos/100.000 habitantes), similar a otros países occidentales.
- Es cuatro veces más frecuente en varones que en mujeres y se diagnostica principalmente en la quinta década de la vida, siendo la edad media de aparición los 56 años.
- El tipo histológico más frecuente es el linfopitelioma, siendo 3 veces más frecuente que el carcinoma queratinizante.
- La mayoría de estos tumores se diagnostican en estadios avanzados, lo cual pone de relieve la relevancia de la sospecha clínica en las consultas de Atención Primaria y Otorrinolaringología para favorecer un diagnóstico precoz.
- La radioterapia asociada a quimioterapia concomitante es el tratamiento más empleado en el CN. En nuestro centro las técnicas han ido optimizándose y actualmente la VMAT, una forma avanzada de IMRT, ha desplazado a otros tipos de radioterapia en el tratamiento de tumores de cabeza y cuello.
- Los datos de supervivencia global y específica son similares a otros países occidentales.
- En nuestra serie observamos como factores de buen pronóstico una edad menor de 65 años, tipo histológico indiferenciado y estadio precoz al diagnóstico, coincidiendo estos resultados con los encontrados en la literatura. Sin embargo, el análisis de significación estadística no mostró que estas diferencias de supervivencia fueran significativas.

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio retrospectivo se sustenta en información obtenida de historias clínicas, algunas informatizadas pero la mayoría tomadas a mano y digitalizadas a posteriori. Por tanto, algunos datos de los pacientes más antiguos se han perdido o no eran legibles.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet [Internet]. 2016;387(10022):1012-24. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00055-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00055-0)
2. Gooi Z, Richmon J, Agrawal N, Blair E, Portugal L, Vokes E, et al. AHNS Series – Do you know your guidelines? Principles of treatment for nasopharyngeal cancer: A review of the National Comprehensive Cancer Network guidelines Zhen. Trends Issues Crime Crim Justice. 2017;39(9):1729-32.
3. Li A-C, Xiao W-W, Shen G-Z, Wang L, Xu A-A, Cao Y-Q, et al. Distant metastasis risk and patterns of nasopharyngeal carcinoma in the era of IMRT: long-term results and benefits of chemotherapy. Oncotarget. 2015;6(27).
4. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, et al. Cancer Incidence in Five Continents, vol XI [Internet]. Lyon; 2018. Disponible en: <http://ci5.iarc.fr>
5. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(10):1765-77.
6. Carioli G, Negri E, Kawakita D, Garavello W, La Vecchia C, Malvezzi M. Global trends in nasopharyngeal cancer mortality since 1970 and predictions for 2020: Focus on low-risk areas. Int J Cancer. 2017;140(10):2256-64.
7. del Río González G, Morales Angulo C. Revisión clínico-epidemiológica del cáncer de nasofaringe en Cantabria. 2015;1-40.
8. Stelow EB, Wenig BM. Update From The 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Nasopharynx. Head Neck Pathol. 2017;11(1):16-22.
9. Petersson F. Nasopharyngeal carcinoma: A review. Semin Diagn Pathol. 2015;32(1):54-73.
10. Lee N, Laufer M, Ove R, Foote RL, Bonner JA. Nasopharyngeal Carcinoma. 2019;1-

- 13.
11. Fritsch VA, Lentsch EJ. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: Location means everything. *J Surg Oncol*. 2014;109(6):616-22.
 12. Pathmanatan R, Umapati P, Sadler R, Flynn K, Raab-Traub N. Preinvasive Lesions Related To Nasopharyngeal Carcinoma. 2012;333(11):693-8.
 13. Kamran SC, Lee N. Nasopharyngeal Carcinoma. *Surg Oncol Clin NA* [Internet]. 2015;24(3):547-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.008>
 14. Kwok Fung Lo A, Wai Lo K, Tsao SW, Wong HL, Ying Hui JW, To KF, et al. Epstein-Barr Virus Infection Alters Cellular Signal Cascades in Human Nasopharyngeal Epithelial Cells. *Neoplasia* [Internet]. 2006;8(3):173-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1593/neo.05625>
 15. Chan SH, Chew CT, Prasad U, Wee GB, Srinivasan N, Kunaratnam N. HLA and nasopharyngeal carcinoma in Malays. *Br J Cancer*. 1985;51(3):389-92.
 16. Goldsmith DB, West TM, Morton R. HLA associations with nasopharyngeal carcinoma in Southern Chinese: A meta-analysis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2002;27(1):61-7.
 17. Hildesheim A, Chen CJ, Caporaso NE, Cheng YJ, Hoover RN, Hsu MM, et al. Cytochrome P450E1 genetic polymorphisms and risk of nasopharyngeal carcinoma: results from a case-control study conducted in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 1995;4(6):607-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8547826>
 18. Zou XN, Lu SH, Liu B. Volatile N-nitrosamines and their precursors in chinese salted fish—a possible etiological factor for NPC in China. *Int J Cancer*. 1994;59(2):155-8.
 19. Niedobitek G, Hansmann ML, Herbst H, Young LS, Dienemann D, Hartmann CA, et al. Epstein-Barr virus and carcinomas: Undifferentiated carcinomas but not squamous cell carcinomas of the nasopharynx are regularly associated with the virus. *J Pathol*. 1991;165(1):17-24.
 20. Ji X, Zhang W, Xie C, Wang B, Zhang G, Zhou F. Nasopharyngeal carcinoma risk by histologic type in central China: Impact of smoking, alcohol and family history. *Int J Cancer*. 2011;129(3):724-32.
 21. Huang WB, Chan JYW, Liu DL. Human papillomavirus and World Health Organization type III nasopharyngeal carcinoma: Multicenter study from an endemic area in Southern China. *Cancer*. 2018;124(3):530-6.
 22. Jiang W, Chamberlain PD, Garden AS, Kim BYS, Ma D, Lo EJ, et al. Prognostic value of p16 expression in Epstein-Barr virus-positive nasopharyngeal carcinomas. *Head Neck* [Internet]. 1 de abril de 2016 [citado 1 de mayo de 2019];38(S1):E1459-66.

Disponibile en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hed.24258>

23. Tham T, Teegala S, Bardash Y, Herman SW, Costantino P. Is human papillomavirus and p16 expression associated with survival outcomes in nasopharyngeal cancer?: A systematic review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg* [Internet]. 2018;39(6):764-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.07.005>
24. Nam J -m., McLaughlin JK, Blot WJ. Cigarette Smoking, Alcohol, and Nasopharyngeal Carcinoma: A Case-Control Study Among U.S. Whites. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 15 de abril de 1992 [citado 1 de mayo de 2019];84(8):619-22. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/84.8.619>
25. Long M, Fu Z, Li P, Nie Z. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of epidemiological studies. *BMJ Open*. 2017;7(10):14-7.
26. Lin J-C, Wang W-Y, Chen KY, Wei Y-H, Liang W-M, Jan J-S, et al. Quantification of Plasma Epstein–Barr Virus DNA in Patients with Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350(24):2461-70. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa032260>
27. Lo YMD, Chan ATC, Chan LYS, Leung SF, Lam CW, Huang DP, et al. Molecular prognostication of nasopharyngeal carcinoma by quantitative analysis of circulating epstein-barr virus DNA. *Cancer Res*. 2000;60(24):6878-81.
28. Kim KY, Le QT, Yom SS, Ng RHW, Chan KCA, Bratman S V., et al. Clinical Utility of Epstein-Barr Virus DNA Testing in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2017;98(5):996-1001. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.03.018>
29. Kunheri B, Agarwal G, Sunil PS, Nair AR, Pushpaja KU. Nasopharyngeal carcinoma : Experience and treatment outcome with radical conformal radiotherapy from a tertiary care center in India. *Indian J Cancer*. 2017;54:502-7.
30. Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, Chui C-S, LoSasso T, Rosenzweig K, et al. Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 1 de marzo de 2001 [citado 2 de mayo de 2019];49(3):623-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301600013894>
31. Cheng SH, Jian JJ-M, Tsai SYC, Chan K-Y, Yen LK, Chu N-M, et al. Prognostic features and treatment outcome in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma following concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 1 de julio de 1998 [citado 2 de mayo de 2019];41(4):755-62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301698000923>

32. Instituto Cántabro de Estadística - ICANE [Internet]. Santander; Disponible en: <https://www.icane.es/>
33. Escamilla Carpintero Y, Aguilà Artal A, Bonfill Abella T, Mur Restoy E, Díaz Argüello J. Carcinoma nasofaríngeo. Revisión retrospectiva de 23 años en nuestro centro. *ORL Aragon*. 2015;18(1):15-20.
34. Pérez Plasencia D, Gómez González JL, Santa Cruz Ruiz S, Mateos Pérez MM, Pardal JL, Muñoz herrera A, et al. Estudio clínico descriptivo de 40 pacientes con carcinoma de nasofarínge en estadio avanzado en un área de bajo riesgo epidemiológico. *Acta Otorrinolaringológica Española* [Internet]. 1 de enero de 2002 [citado 14 de mayo de 2019];53(7):473-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001651902783398>
35. Wei K-R, Zheng R-S, Zhang S-W, Liang Z-H, Li Z-M, Chen W-Q. Nasopharyngeal carcinoma incidence and mortality in China, 2013. *Chin J Cancer* [Internet]. 9 de noviembre de 2017 [citado 26 de mayo de 2019];36(1):90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29122009>
36. Patel VJ, Chen N-W, Resto VA. Racial and Ethnic Disparities in Nasopharyngeal Cancer Survival in the United States: A SEER Study. *Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 5 de enero de 2017 [citado 27 de mayo de 2019];156(1):122-31. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0194599816672625>
37. Burt RD, Vaughan TL, McKnight B. Descriptive epidemiology and survival analysis of nasopharyngeal carcinoma in the united states. *Int J Cancer* [Internet]. 21 de octubre de 1992 [citado 27 de mayo de 2019];52(4):549-56. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.2910520409>
38. Sham JST, Choy D. Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: a review of 759 patients. *Br J Radiol* [Internet]. 29 de enero de 1990 [citado 27 de mayo de 2019];63(745):51-8. Disponible en: <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/0007-1285-63-745-51>
39. Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, Marks JE, Simpson JR, Kucik N. Carcinoma of the nasopharynx: factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 1 de enero de 1992 [citado 27 de mayo de 2019];23(2):271-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/036030169290741Y>

10. AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a mi tutor Carmelo Morales por sus consejos y aportaciones tras la lectura crítica de cada borrador y a mi tutora Eugenia López Simón por su trabajo con la base de datos. Este trabajo habría sido imposible sin su inestimable ayuda.

Por último, quiero reconocer el gran apoyo que tanto mi familia como mis amigos me han brindado a lo largo de toda la carrera. Su empuje me ha ayudado a llegar hasta donde estoy ahora y además han conseguido que estos años hayan sido los mejores de mi vida.