



**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**

**Tesis Doctoral**

**Programa De Doctorado En Medicina Clínica Y Salud Pública**

**Análisis De Calidad De Vida Y Métodos  
De Tratamiento Rehabilitador Actuales En  
Pacientes Supervivientes De Cáncer De  
Cabeza Y Cuello**

**Dña. Bárbara Lorena Burgos Mansilla**

**DIRECTORES:**

**Dra. Noelia Galiano Castillo**

**Dr. Mario Lozano Lozano**

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Bárbara Lorena Burgos Mansilla  
ISBN: 978-84-1117-661-3  
URI: <https://hdl.handle.net/10481/79663>

*Análisis De Calidad De Vida Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes  
Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello*



*A las luces de mi vida, y mi razón de existir mis hijas,  
Rafaela y Rosario.*

*A Alexis, mi compañero, que me brindó sostén, amor y  
apoyo en todo momento.*

*A mis padres Raúl y Angélica, que sin ellos nada de esto  
habría sido posible.*

*Análisis De Calidad De Vida Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes  
Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello*



## **ABREVIATURAS**

ACS: American Cancer Society.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

ALTENS: Acupuncture Like Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation.

ASCO: American Society of Clinical Oncology.

CCC: Cáncer de Cabeza y Cuello.

CdV: Calidad de Vida.

CG: Control Group.

CIF: Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud.

CINAHL: Cumulative Index for Nursing and Allied Health Literature.

CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.

DE: Desviación Estándar.

EAT-10: Eating Assessment Tool-10.

EBV: Epstein-Barr Virus.

ECCAs: Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados.

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor.

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire.

ERND: Extended Radical Neck Dissection.

ET: Ejercicio Terapéutico.

FACT G: Functional Assessment of Cancer Therapy General.

FACT H&N: Functional Assessment of Cancer Therapy - Head and Neck Module.

FBM: Fotobiomodulación.

Gy: Gray

H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire-Head and Neck Cancer Module (35 preguntas).

H&N43: European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire - Head and Neck Cancer Module (43 preguntas).

HNCI: Head and Neck Cancer Inventory.

IARC: International Agency for Research on Cancer.

IC: Intervalo de Confianza.

IG: Intervention Group.

IGRT: Image Guided Radiation Therapy.

IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy.

IOM: Institute Of Medicine.

MID: Maximum Interincisal Distance.

MMO: Maximum Mouth Opening.

MRND: Modified Radical Neck Dissection.

NCI: National Cancer Institute.

NMES: Neuromuscular Electrical Stimulation.



OE: Objetivos Específicos.

OHIP: Oral Health Impact Profile.

OHRQoL: Oral Health Related Quality of Life.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds Ratio.

PET: Positron Emission Tomography.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

PROMs: Patient Reported Outcome Measures.

PRT: Progressive Resistance Training.

QRT: Quimiorradioterapia.

QT: Quimioterapia.

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer.

RevMan: Review Manager.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

RND: Radical Neck Dissection.

RoB2: Risk of Bias Tool 2.

RR: Riesgo Relativo.

RT: Radioterapia.

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group.

SLT: Smokeless Tobacco.

SND: Selective Neck Dissection.

TAC: Tomografía Axial Computada.

TENS: Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation.

TFS: Tasa de Flujo Salival.

TIDieR: Template for Intervention Description and Replication.

TLM: Transoral Laser Microsurgery.

TORS: Transoral Robotic Surgery.

UW-QOL: The University of Washington Quality of Life Questionnaire.

VAS: Visual Analog Scale.

VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy.

VO<sub>2</sub>max: Consumo Máximo de Oxígeno.

VPH: Virus Papiloma Humano.

WALT: World Association Laser Therapy.

XI: Xerostomia Inventory.



## **CONTENIDO**

<b>CONTENIDO</b> .....	11
Índice de Tablas.....	15
Índice de Figuras.....	16
RESUMEN.....	17
ABSTRACT.....	19
CAPÍTULO 1 .....	22
INTRODUCCIÓN.....	23
Cáncer de Cabeza y Cuello.....	23
Definición.....	23
Epidemiología.....	23
Factores de Riesgo.....	24
Etiología.....	26
Presentación Clínica.....	27
Diagnóstico y Clasificación.....	27
Tratamientos Médico Quirúrgicos Oncológicos.....	28
La Supervivencia en Cáncer de Cabeza y Cuello.....	31
Definición.....	32
Epidemiología.....	33
Efectos secundarios de los tratamientos oncológicos.....	33
Calidad de Vida y su relación con la Supervivencia en Cáncer de Cabeza y Cuello.....	38
Fisioterapia y Calidad de Vida en Cáncer de Cabeza y Cuello.....	40

Rol de la Fisioterapia en los Supervivientes de Cáncer de Cabeza y Cuello.....	40
Modalidades de Fisioterapia. ....	40
Justificación.....	44
CAPÍTULO 2. ....	49
OBJETIVOS.....	50
Objetivos Específicos de la Primera parte: .....	50
De la Revisión Sistemática: .....	50
Del Metaanálisis:.....	50
Objetivos Específicos de la Segunda Parte: .....	51
CAPÍTULO 3. ....	52
METODOLOGÍA. ....	53
Metodología de la Primera Parte de esta Tesis.....	53
Pregunta de Investigación.....	53
Diseño Metodológico. ....	53
Estrategia de Búsqueda. ....	54
Manejo y Extracción de la Información.....	55
Evaluación del Riesgo de Sesgo.....	56
Descripción de los Efectos de los Tratamientos. ....	56
Síntesis de la Información (Metaanálisis). ....	56
Metodología de la Segunda Parte de esta Tesis. ....	58
Pregunta de Investigación.....	58
Hipótesis.....	58
Diseño Metodológico. ....	58



Consideraciones Éticas.....	58
Pacientes.....	59
Criterios de Elegibilidad.....	59
Aleatorización.....	60
Cegamiento.....	61
Procedimiento de Intervención.....	61
Variables.....	64
Análisis Estadístico.....	67
CAPÍTULO 4.....	69
RESULTADOS.....	70
Resultados Primera Parte.....	70
Síntesis Descriptiva de los Estudios Incluidos.....	70
Descripción de las Modalidades de Fisioterapia.....	74
Eventos Adversos.....	81
Adherencia a los Tratamientos.....	81
Análisis Cualitativo.....	82
Riesgo de Sesgo de los Estudios Incluidos.....	88
Análisis Cuantitativo: Metaanálisis.....	89
Resultados Segunda Parte.....	92
Características Sociodemográficas y Clínicas.....	94
Efectos sobre la Calidad de Vida.....	97
Efectos sobre la Salud Oral.....	105
Tasa de Adherencia y Satisfacción.....	109

Eventos Adversos.....	109
CAPÍTULO 5. ....	111
DISCUSIÓN. ....	112
De la Primera Parte de esta Tesis. ....	112
Revisión Sistemática y Metaanálisis. ....	112
De la Segunda Parte de esta Tesis.....	118
Estudio Piloto. ....	118
CAPÍTULO 6. ....	123
LIMITACIONES Y FORTALEZAS. ....	124
CAPÍTULO 7. ....	126
CONCLUSIONES.....	127
CAPÍTULO 8. ....	129
IMPLICACIONES CLÍNICAS.....	130
FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	130
REFERENCIAS.....	133
ANEXOS. ....	169
Anexo 1: Estrategias de Búsqueda en Medline.....	169
Anexo 2: Comité de Ética de Investigación.....	185
Anexo 3: Consentimiento Informado. ....	188
Anexo 4: Artículo Publicado .....	190
Anexo 5: Encuesta de Satisfacción. ....	209
Anexo 6: Curriculum Vitae Resumido. ....	211



## **Índice de Tablas.**

Tabla 1. Parámetros de terapia de fotobiomodulación utilizando el modelo IIIb BTL-458-10IC, BTL-4000 Smart. ....	61
Tabla 2. Características de los 10 estudios incluidos. ....	72
Tabla 3. Resumen de las Intervenciones basadas en ET de los Estudios Incluidos. ....	75
Tabla 4. Resumen de las Intervenciones basadas en Agentes Electrofísicos de los Estudios Incluidos. ....	78
Tabla 5. Resumen de los Efectos de las Intervenciones. ....	83
Tabla 6. Características Sociodemográficas. ....	94
Tabla 7. Características Clínicas. ....	95
Tabla 8. Efectos intergrupo para el cambio en las puntuaciones de la CdV evaluadas mediante el cuestionario QLQ C30 y QLQ H&N35 en el basal y post intervención. ....	97
Tabla 9. Efectos intergrupo para el cambio en el XI en el basal y post intervención de las 12 semanas de intervención. ....	105
Tabla 10. Efectos intergrupo para el cambio en el EAT-10 en el basal y post intervención. ....	106
Tabla 11. Efectos intergrupo para el cambio en el volumen y TFS en el basal y post intervención. ....	107
Tabla 12. Efectos intergrupo para el cambio en la MMO en el basal y post intervención. ....	109
Tabla 13. Efectos Adversos. ....	110

## **Índice de Figuras.**

Figura 1. Localización de los puntos de irradiación. Glándulas salivales parótidas y submandibulares. ....	63
Figura 2. Localización de los puntos de irradiación. Glándulas salivales sublinguales. ....	64
Figura 3. Flujograma PRISMA.....	71
Figura 4. Resumen de la Valoración del Riesgo de Sesgo de los Estudios Incluidos. ....	88
Figura 5. Resumen del Riesgo de Sesgo por cada Estudio.....	89
Figura 6. Forest Plot presentando los efectos del ET en la mejora de la CdV medido con diferentes instrumentos en supervivientes de CCC, comparado con un control, datos pre y post intervención.....	91
Figura 7. Flujograma CONSORT .....	93



## RESUMEN.

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) afecta al tracto aéreo digestivo superior y se subdivide en función de la región anatómica comprometida. De esta manera, se distinguen: cáncer de cavidad oral, faringe, laringe, glándulas salivales, fosas nasales y senos paranasales. Durante el año 2020 abarcó más del 4% de la incidencia a nivel mundial, encontrándose entre los diez más prevalentes.

Considerando los tratamientos oncológicos para este tipo de cáncer encontramos la cirugía, radioterapia y/o quimioterapia. La morbilidad asociada a los tratamientos es bastante limitante; como por ejemplo hiposalivación y/o xerostomía, mucositis oral, trismus y osteorradionecrosis asociados a radioterapia.

La fisioterapia en otros tipos de supervivientes de cáncer ha demostrado ya ser efectiva por ejemplo para abordar la fatiga, se hace imperativo focalizar la investigación científica en entender y conocer de manera más profunda el manejo de las secuelas que presentan los supervivientes de CCC, cuyas problemáticas impactan sobre todo en la capacidad de hablar, alimentarse, interactuar y reinsertarse socialmente. Dado lo anterior, se plantea este trabajo de Tesis Doctoral en 2 fases con los siguientes objetivos: (i) analizar de forma sistemática, tanto cualitativa como cuantitativamente, la evidencia actual en métodos de rehabilitación para mejorar la calidad de vida en supervivientes de CCC y, (ii) determinar si la terapia de fotobiomodulación es eficaz y segura para mejorar la calidad de vida y la salud oral en supervivientes de CCC que sufren xerostomía post RT en comparación a un grupo placebo de la misma terapia. Para este fin, primero se realizó una revisión sistemática con metaanálisis, donde se

presenta una síntesis de los tratamientos rehabilitadores más adecuados para la mejora de la calidad de vida de estos pacientes, y una segunda fase, en la cual se realiza un ensayo piloto de la terapia de fotobiomodulación sobre la calidad de vida y salud oral de estos pacientes versus un placebo.

Los resultados de esta Tesis Doctoral evidencian: (i) el metaanálisis descrito parece mostrar una tendencia a favor del ejercicio terapéutico con respecto a la calidad de vida de los supervivientes de CCC; (ii) el potencial del ejercicio y en parte de los agentes electrofísicos para mejorar la calidad de vida en estos pacientes parece estar claro, aunque falta un consenso confiable en términos de los parámetros analizados debido a la disparidad en los datos extraídos; (iii) se ha demostrado la eficacia a corto plazo de la aplicación de una terapia mediante fotobiomodulación en pacientes supervivientes de CCC que fueron tratados con RT para provocar un aumento en los valores de sialometría, ayudando así a atenuar parte de los efectos secundarios que dichos pacientes sufren.



## **ABSTRACT.**

Head and Neck Cancer (HNC) affects the upper digestive airway and is subdivided based on the anatomical region involved. In this way, they are distinguished: cancer of oral cavity, pharynx, larynx, salivary glands, nasal passages and sinuses. During the year 2020 it covered more than 4% of the incidence worldwide, being among the ten most prevalent.

Considering the oncological treatments for this type of cancer we find surgery, radiotherapy and / or chemotherapy. The morbidity associated with the treatments is quite limiting, such as hyposalivation and/or xerostomia, oral mucositis, trismus and osteoradionecrosis associated with radiotherapy.

Physiotherapy in other types of cancer survivors has already proven to be effective for example to address fatigue, it is imperative to focus scientific research on understanding and knowing more deeply the management of the sequelae presented by HNC survivors, whose problems impact especially on the ability to speak, feed, interact and reintegrate socially. Given the above, this work of Doctoral Thesis is proposed in 2 phases with the following objectives: (i) to systematically analyze, both qualitatively and quantitatively, the current evidence on rehabilitation methods to improve the quality of life in HNC survivors and, (ii) to determine if photobiomodulation therapy is effective and safe to improve quality of life and oral health in HNC survivors who suffer post-RT xerostomia in comparison to a placebo group of the same therapy. To this end, a systematic review with meta-analysis was first conducted, where a synthesis of the most appropriate rehabilitation treatments for improving the quality of life of these patients is presented, and a second phase, in which a pilot trial of photobiomodulation therapy is

carried out on the quality of life and oral health of these patients versus a placebo.

The results of this Doctoral Thesis show: (i) the meta-analysis described seems to show a trend in favor of therapeutic exercise with respect to the quality of life of HNC survivors; (ii) the potential of exercise and partly electrophysical agents to improve quality of life in these patients appears to be clear, although there is a lack of reliable consensus in terms of the parameters analyzed due to the disparity in the extracted data; (iii) the short-term efficacy of the application of a therapy by photobiomodulation in HNC survivors who were treated with RT has been demonstrated to cause an increase in sialometry values, thus helping to mitigate some of the side effects suffered by these patients.



*Análisis De Calidad De Vida Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes  
Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello*

# CAPÍTULO 1



## INTRODUCCIÓN.

### **Cáncer de Cabeza y Cuello.**

#### **Definición.**

El Cáncer de Cabeza y Cuello (CCC), se define específicamente como aquel cáncer que involucra el tracto aerodigestivo superior, incluyendo: (i) la cavidad oral que involucra a: los labios, dos tercios anteriores de la lengua, el paladar duro, la mucosa interna de las mejillas, las encías y el suelo de la boca; (ii) la faringe constituida por: la nasofaringe, la orofaringe (incluye el paladar blando, la úvula, la base de la lengua, las amígdalas, los pilares de las amígdalas y la pared de la orofaringe) y la hipofaringe; (iii) la laringe que incluye: el área supra e infraglóticas junto con las cuerdas vocales; (iv) la cavidad nasal y los senos paranasales; y (v) las glándulas salivales [1]. Generalmente, se produce en las células escamosas de las superficies epiteliales, por lo que es comúnmente conocido como carcinoma de células escamosas de la cabeza y del cuello [2].

#### **Epidemiología.**

Durante el año 2020 abarcó más del 4% de la incidencia a nivel mundial, encontrándose entre los diez más prevalentes [3]. Afecta preferentemente a mayores de 50 años. En cuanto a la distribución por sexo, la predominancia es masculina con una relación de 3:1 [4], esta diferencia se da principalmente por los diferentes patrones de consumo de tabaco y alcohol entre hombres y mujeres [1]. Actualmente se observa una transición epidemiológica debido a una mayor incidencia de CCC asociado a infección por Virus Papiloma Humano (VPH) en personas más jóvenes de

sexo masculino, que son diagnosticados en general en estadios más precoces y con mejor pronóstico [5]. En España es el sexto más común (quinto en hombres) con un 5% de incidencia dentro de todos los cánceres diagnosticados en adultos [6], considerándose alrededor de 11 mil casos nuevos para el 2021 [7]. Siguiendo con datos de España, en este país, los cánceres de orofaringe e hipofaringe se asocian a zonas rurales con un odds ratio (OR) de 1,81 y al consumo de alcohol (10–140g: OR=2,53, 141–280g: OR=2,47, >280g: OR=3,20) [8]. En cuanto a la incidencia en la ciudad de Granada, durante los años 2015 a 2017 el CCC se presentó en el 4,4% del total de cánceres de hombres y el 1,3% del total de cánceres de las mujeres [9].

### **Factores de Riesgo.**

Entre los factores de riesgo más comunes para este tipo de cáncer se encuentra el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, VPH y otros virus como el Epstein-Barr (EBV) [10].

- **Tabaco:** se entiende por hábito tabáquico el uso de productos que contienen nicotina. Por un lado, existe un grupo de productos que producen humo de tabaco, y por tanto combustionan, como sería el caso del cigarrillo, pipas y vapeadores; y por otro lado un grupo que contienen nicotina y/o tabaco pero que no combustionan ("Smokeless Tobacco" en inglés SLT) y que pueden ser masticados (por ejemplo: cigarrillos electrónicos, nuez de areca, mawa y rapé) [1,11]. De hecho, la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (International Agency for Research on Cancer, IARC) ha clasificado al humo de tabaco, a los fumadores pasivos y a los SLT en el grupo 1 de carcinógenos para el CCC [12], específicamente para aquellos tumores localizados en la cavidad oral, hipofaringe y laringe [1].



Asimismo, estos factores han demostrado tener una fuerte relación dosis/dependencia, estableciéndose que el consumo de 0 a 3 cigarrillos diarios tiene una OR de 1,52, mientras que el consumo de 5 a 10 cigarrillos diarios casi dobla ese riesgo (OR=2,6) [11]. Por ejemplo, el sudeste asiático es la región que destaca por el amplio consumo de tabaco en todas sus formas, mientras en Norteamérica y Europa se ha producido un incremento de uso de los cigarrillos electrónicos, pipas de agua y cigarros entre las personas más jóvenes [1].

- Alcohol: El alto consumo de alcohol se asocia también a un aumento del riesgo de CCC, específicamente con el de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe [11]. La evidencia sugiere que el consumo de alcohol es responsable del 26,4% de los cánceres de labio y cavidad oral, del 30,5% de los cánceres de faringe y del 21,6% de los cánceres de laringe [13]. En efecto, el consumo de 1 o 2 vasos al día aumenta en 1,66 el riesgo de cáncer de faringe, comparado con 5 a 6 vasos al día para el cáncer de laringe. El uso concomitante de alcohol y tabaco aumenta en 35 veces el riesgo de sufrir un CCC [11]. La asociación entre la cantidad de alcohol consumido y el riesgo de CCC es relevante, pues los grandes consumidores de alcohol tienen de 5,13 para cáncer de cavidad oral y faringe, comparado con un RR de 1,83 para los consumidores moderados y con un RR de 1,13 para los consumidores leves. Considerando ahora otra localización como es el cáncer de laringe, el RR es de 2,65 para los grandes consumidores, 1,44 para los moderados y 0,87 para los leves [14].

- Infecciones virales (VPH y EBV): el VPH es un virus de doble cadena de ADN, transmitido por contacto directo y tiene más de 200 serotipos conocidos, los cuáles, en su mayoría, causan lesiones epiteliales benignas [11,15]. El VPH se relaciona principalmente con cáncer de orofaringe, particularmente en las amígdalas (30,8% de los casos en el mundo) [1]. La carga de esta enfermedad ha ido en aumento en Norteamérica y el norte de Europa, explicado principalmente por cambios en los hábitos sexuales, existiendo una predominancia del subtipo HPV16/18 en los CCC (84,9%) [16]. Además, se ha establecido una interacción entre el hábito tabáquico y la presencia de VPH, por ejemplo, en Estados Unidos se observó que un 63,3% de los cánceres orofaríngeos VPH (+) se presentaron en personas fumadoras, versus un 36,7% de este mismo tipo de cáncer en personas no fumadoras (incidencia de 4,2 vs 2,3/100.000 personas al año) [17]. A pesar de estos datos alarmantes, los CCC VPH (+) tienen mejor supervivencia que aquellos que no lo son [1].

En cuanto al EBV, la evidencia sustenta su rol como agente etiológico primario en la patogénesis del cáncer de nasofaringe, detectándose ADN y genes de EBV en lesiones precursoras de tumor y células tumorales [18]. Se ha observado que se presenta con predominancia en descendientes afroamericanos, afectando a personas jóvenes con una media de edad de 55 años [19]. De la misma forma, el carcinoma de nasofaringe por EBV es considerado endémico en China [20].

### **Etiología.**

La carcinogénesis es el proceso donde se producen modificaciones genéticas y epigenéticas acumuladas durante el tiempo, resultando en células malignas caracterizadas por tener un potencial ilimitado de replicación, factores de crecimiento independientes, habilidad de



apoptosis suprimidas, capacidad de invasión y potencial metastásico y angiogénico [21]. En el caso concreto de los CCC VPH (+), la integración del ADN del virus al huésped interrumpe la expresión del factor E2, el cual es el represor de transcripción de las proteínas virales E6 y E7. Estas proteínas codifican oncoproteínas que se unen y degradan a los supresores de tumor p53 y retinoblastoma respectivamente [22]. La presencia de metástasis locoregional, invasión vascular o linfática, márgenes positivos y diseminación extracapsular de las células tumorales desde ganglios linfáticos a tejido blando del cuello, son los factores que se consideran para realizar el pronóstico de esta enfermedad [23].

#### **Presentación Clínica.**

La clínica varía dependiendo de la localización del tumor primario y la extensión de la enfermedad [8]. Se describen síntomas como ronquera, dolor de garganta, dolor de lengua, úlcera bucal, otalgia, disfagia, odinofagia, tos, sangrado bucal y estridor [24]. Esto es de especial importancia, ya que estos síntomas pueden malinterpretarse como producidos por cuadros inflamatorios crónicos "benignos", llevando a un retraso en el diagnóstico y tratamiento, comprometiendo de forma significativa el pronóstico del paciente [25].

#### **Diagnóstico y Clasificación.**

Es esencial en el proceso diagnóstico realizar una completa *historia clínica*, considerando sobre todo los hábitos del paciente. El *examen físico* debe incluir inspección y palpación del área de la cabeza y del cuello [6]. En cuanto al *diagnóstico por imágenes*, se sugiere el uso de Tomografía Axial Computada (TAC) o Resonancia Magnética Nuclear (RMN). En el caso de la Tomografía de Emisión de Positrones (PET), ésta es muy útil para el

diagnóstico de ganglios linfáticos y metástasis, especialmente en pacientes en etapas III-IV para un tratamiento definitivo o en aquellos donde el TAC o la RMN han tenido hallazgos poco concluyentes [26]. En lo que respecta al diagnóstico histológico, o bien a través de biopsia del tumor primario o bien por aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos, éste se considera esencial [10]. La función de las regiones anatómicas de la cabeza y del cuello también es una dimensión relevante en este sentido, pues a través de ellas se valora la capacidad de masticar, tragar, hablar, respirar, y el estado nutricional y odontológico del paciente [6]. La clasificación del tumor es crucial para coordinar y diseñar el tratamiento para cada paciente, y para este fin se aplica la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) utilizando el sistema TNM (tumor, nodo, metástasis), el cual clasifica la enfermedad en estadios que oscilan del I al IV [27].

#### **Tratamientos Médico Quirúrgicos Oncológicos.**

- Radioterapia (RT). La RT consiste en el uso de radiación ionizante de alta energía con el objetivo de provocar la muerte de las células tumorales en un blanco específico. Su unidad de medida es el Gray (Gy) que corresponde a la cantidad de energía depositada por unidad de masa [28]. Normalmente para el CCC se utilizan dosis fraccionadas de 50 a 70 Gy durante 5 a 7 semanas para el protocolo global de RT [29]. La cantidad de efectos secundarios que supone la aplicación de la RT convencional ha derivado en mejoras en términos de aplicación y precisión; en el primer caso con la RT de Intensidad Modulada (en inglés, IMRT) y la Terapia de Arco Volumétrico Modulada (en inglés, VMAT) [30]. Ésta última podría resolver algunos problemas de la IMRT, con tratamientos de menor duración, mejoras en la cobertura del objetivo, menor compromiso de órganos en riesgo



y economización en la dosimetría de tratamiento [31]. En el segundo caso, con la llamada Radioterapia Guiada con Imágenes (en inglés, IGRT), la cual contempla el tratamiento utilizando imágenes de precisión para eliminar los errores debido a la posición del paciente o también por los cambios en la posición o tamaño tumoral [30].

- Cirugía. La cirugía es el tratamiento estándar, pero se ve frecuentemente limitado por la extensión anatómica del tumor [24]. Se debe considerar que este tipo de tumores tiene gran potencial de generar metástasis hacia los ganglios linfáticos cervicales, por lo que el tratamiento de éstos debe ser contemplado; para este fin se consideran los límites anatómicos del drenaje linfático del cuello, el cual se divide en seis niveles [32]. Aproximadamente del 30 al 40% de los pacientes presentan la enfermedad en estadios tempranos (I y II), por lo que es tratable ya sea solo con cirugía o solo con RT [10]. Para esto existen diversos tipos de abordajes en función de la extensión de la enfermedad. En primer lugar, técnicas mínimamente invasivas como la cirugía láser transoral (en inglés, TLM), o la cirugía robótica transoral (en inglés, TORS) se han incorporado como alternativas a los abordajes tradicionales abiertos [32]. En el caso que el paciente requiera disección cervical, se describen distintos abordajes en función de reseca aquellos tejidos que pudiesen estar comprometidos, entre los que se describen:

- ✓ Disección Radical del Cuello (en inglés, RND): se refiere a la eliminación de todos los ganglios linfáticos cervicales ipsilaterales extendidos desde el borde inferior del maxilar inferior por arriba y el borde superior de la clavícula por debajo;

el límite medial está delimitado por el borde lateral del músculo esternohioideo, el hueso hioideo, y el vientre anterior del músculo digástrico contralateral, el límite lateral está delimitado por el borde anterior del músculo trapecio. En esta disección se incluyen los ganglios linfáticos del nivel I al V. Además, se retira el nervio espinal accesorio, la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo [33,34].

- ✓ Disección Radical Modificada del Cuello (en inglés, MRND): se refiere a la eliminación de todos los ganglios linfáticos considerados en la RND, con la preservación de una o más de las siguientes estructuras: nervio espinal accesorio, vena yugular interna o músculo esternocleidomastoideo [35].
  
- ✓ Disección Cervical Selectiva (en inglés, SND): se refiere a aquella linfadenectomía cervical que preserva uno o más grupos de ganglios linfáticos que son resecaados en la RND. Los grupos de ganglios linfáticos que se resecan se relacionan con la zona de drenaje, por ejemplo, para cáncer de cavidad oral los grupos de ganglios linfáticos en riesgo son los localizados en los niveles I, II y III; y en el caso de cáncer orofaríngeo e hipofaríngeo los localizados en los niveles II, III y IV [32]. Además, se distinguen SND con variaciones específicas, tales como la disección cervical anterior que incluye el nivel VI; la disección cervical supraomohioidea que incluye los niveles IA y IB, niveles IIA o IIA y IIB y nivel III; la disección cervical lateral que incluye el nivel IIA o niveles IIA y IIB, nivel III y nivel IV; y la disección cervical posterolateral que incluye los niveles II, III, IV y V [36].



- ✓ Dissección Cervical Radical Extendida (en inglés, ERND): se refiere a la eliminación de uno o más grupos de ganglios linfáticos adicionales o estructuras no linfáticas (o ambas) que no sean comprendidas en la RND. Por ejemplo, los ganglios linfáticos parafaríngeos (retrofaríngeos), mediastino superior, perifacial, y paratraqueales. En el caso de estructuras no linfáticas se considera la arteria carótida, el nervio hipogloso, el nervio vago, y la musculatura paraespinal [33].
  
- Quimioterapia (QT). Los casos en los que se utiliza en CCC son: (i) neoadyuvante o tratamiento de inducción: previo a la cirugía o radioterapia; (ii) adyuvante o después de tratamiento radical con cirugía; y (iii) concomitante o junto a la RT (QRT) [6,32]. El cisplatino y el carboplatino son los agentes quimioterapéuticos más comunes utilizados en CCC [37]. El inhibidor del factor de crecimiento epidérmico (en inglés, EGFR) o *cetuximab* también ha demostrado beneficios en CCC metastásico o recurrente. En cuanto a los agentes inmunoterapéuticos como el *pembrolizumab* y *nivolumab* han sido aprobados para el tratamiento de platino refractario en la enfermedad metastásica o recurrente [38,39]. Como cabría esperar, la QRT concomitante ha demostrado ser la opción más efectiva, con una mejora en la supervivencia de entre 4% a 9%, convirtiéndose así en el tratamiento estándar para el CCC [40].

### **La Supervivencia en Cáncer de Cabeza y Cuello.**

### **Definición.**

La definición de superviviente ha sido objeto de debate en función del momento en el cual el paciente comienza a serlo, si al diagnóstico, si al completar los tratamientos o si transcurridos 5 años libres de enfermedad (sin recurrencia) [41]. Por este motivo, en la actualidad aún no existe una definición única para este término [42]. La primera acepción de superviviente fue propuesta por el médico Fitzhugh Mullan (quién en un artículo donde relata su experiencia teniendo esta enfermedad) describe tres fases de supervivencia: aguda (tratamiento inicial), extendida (recuperación y adaptación a la nueva normalidad), y permanente (a largo plazo) [43,44]. Por una parte, el Instituto Nacional del Cáncer (en inglés, NCI) y la Sociedad Americana contra el Cáncer (en inglés, ACS) lo definen como "una persona es superviviente de cáncer desde el diagnóstico hasta la muerte", lo cual ha generado controversia existiendo actualmente nuevas concepciones de este término [44]. Por otra parte, en países europeos se prefiere utilizar el concepto de "pacientes que han vivido más de 3 a 5 años desde el diagnóstico, o desde el término de los tratamientos, con o sin evidencia de enfermedad" [45]. Asimismo, en el año 2005, el Instituto de Medicina (en inglés, IOM) y el Consejo de Investigación Nacional publican un informe donde presentan los componentes esenciales del cuidado en la supervivencia, incluyendo la prevención y vigilancia clínica del estado de salud de los pacientes, intervenciones para las complicaciones derivadas del cáncer y sus tratamientos, y la coordinación del cuidado entre los servicios de Atención Primaria y Especializada, con el fin de asegurar que cada paciente reciba lo que necesite [45,46]. La complejidad de esta enfermedad hace difícil contar con una definición única para todos los pacientes, sin embargo, surge como una posible solución, la aplicación del modelo de Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF), como una forma de comprender la



situación de estos pacientes, ya que ilustra la función y disfunción como una interacción dinámica entre variadas condiciones de salud y factores personales y ambientales [42,47]. Además, las características de los pacientes supervivientes de CCC se relacionan con la transición demográfica que ha experimentado esta enfermedad, como se explicó anteriormente con el incremento de los CCC VPH (+) que se asocia con pacientes más jóvenes y con menos comorbilidades [48].

### **Epidemiología.**

De acuerdo con datos publicados por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), en España entre los años 2008-2013 hubo una supervivencia neta de cáncer de cavidad oral y faringe en hombres a 1, 3 y 5 años desde el diagnóstico de 67,1, 46,2 y 38,2%, respectivamente. En mujeres con el mismo diagnóstico, la supervivencia neta a 1, 3 y 5 años fue, sin embargo, de 79,4, 64,7 y 57,2%, respectivamente [49]. Una particularidad es la de los cánceres de orofaringe VPH (+), porque por ejemplo en Estados Unidos se describen tasas de supervivencia general cercanas al 80% a los 5 años [50].

### **Efectos secundarios de los tratamientos oncológicos.**

- Asociados a la RT. La severidad de los efectos secundarios dependerá de las estructuras anatómicas irradiadas, de la dosis total de radiación, y del momento de aplicación [51]. Por tanto, se distinguen tempranos (agudos) o de largo plazo (crónicos) [52].

- ✓ Efectos agudos de la RT: estos ocurren dentro de los primeros noventa días de tratamiento [53]. Entre ellos se describe la inflamación de la mucosa orofaríngea (mucositis), el dolor al tragar (odinofagia), la dificultad para tragar (disfagia), la ronquera, el dolor orofacial, la dermatitis, las náuseas, los vómitos, la nutrición e hidratación inadecuada y la pérdida de peso [54]. La mucositis es uno de los primeros efectos agudos que se presentan (primeras 2 a 3 semanas de tratamiento) y se caracteriza por un eritema de la mucosa oral, que progresa a ulceración. El malestar que produce dificulta la alimentación e hidratación pudiendo causar problemas para alimentarse [55]. Sin embargo, aunque se considera una condición transitoria (el epitelio mejora entre los 20 a 40 días después de completar la RT), tiene una influencia significativa en la calidad de vida (CdV) del paciente [56].
- ✓ Efectos crónicos de la RT: son aquellos que se presentan después de los primeros noventa días de tratamiento, hasta incluso años después [53]. Entre éstos se incluye la xerostomía, la osteoradionecrosis, la estenosis faringoesofágica, las caries dentales, la necrosis de la cavidad oral, la fibrosis subcutánea, el trismus, la miositis, la plexopatía braquial, el linfedema, el hipotiroidismo, los mareos, las cefaleas, y el daño de las estructuras neurológicas del cuello, ojo y oído [53,57]. Se describe que niveles de radiación mayores a 52 Gy se asocian a disfunción del tejido glandular, produciendo daño de las células acinares, generando en consecuencia, cambios en la composición, producción y calidad del flujo salival [58]. La



hiposalivación se define como la disminución patológica de saliva que se objetiviza a través de la determinación de la tasa de flujo salival (TFS) no estimulada o estimulada (sialometría), siendo los valores para la no estimulada como siguen: muy baja (<0,1 mL/min), baja (0,1 a 0,25 mL/min) y normal (>0,25 mL/min) [59,60]. La hiposalivación se observa desde el comienzo de la RT hasta 3 meses después de haber terminado el tratamiento, alcanzando su pico de afectación en los primeros 10 días, donde se produce una reducción de la TFS de entre el 50 al 60% [58]. De la misma forma entre las secuelas crónicas más comunes se encuentra la xerostomía descrita anteriormente, con una prevalencia de 80 a 100%, independientemente del protocolo de RT recibido [61]. La xerostomía se define como la sensación subjetiva de boca seca [62], pudiendo o no estar asociada a hiposalivación [63]. Sin embargo, cuando la TFS no estimulada se reduce alrededor del 45 a 50%, el paciente presenta frecuentemente también xerostomía [60]. Para su valoración existen cuestionarios específicos validados tales como el Inventario de Xerostomía (XI)[64], Escala Visual Análoga (en inglés, VAS)[65], y el cuestionario general de xerostomía [66]. Por otra parte, la radiación también puede inducir cambios fibróticos en estructuras como el músculo masetero, pterigoideos y articulación temporomandibular [62,67]. En consecuencia, estos pacientes pueden sufrir trismus, que es la limitación de la movilidad de la mandíbula, considerándose una distancia interincisal máxima (en inglés, MID) menor a los 35 mm como punto de corte clínico[68]. La tasa de disminución de la MID es de 2 a 4% por mes, alcanzando su máximo alrededor del

noveno mes post RT [56]. Se observan en este sentido prevalencias de alrededor del 60% a los tres meses post RT [69]. Todos estos efectos secundarios descritos con mayor detalle (trismus, hiposalivación y xerostomía) se han asociado a disminución en la CdV de los pacientes que los sufren [62,63,68-70].

- Asociados a la cirugía. La cirugía presenta una diversidad de efectos relacionados, siendo el más común el daño al nervio espinal accesorio causando alteración motora a nivel de trapecio y esternocleidomastoideo [71]. Esta afectación causa diskinesia escapular, la cual se asocia a hombro doloroso secundario, disfunción y disminución de la percepción de la CdV [72]. Otra complicación neurológica común es el daño a la rama marginal mandibular del nervio facial (en las cirugías que involucran niveles I o II), causando debilidad del músculo depresor del ángulo de la boca con la consecuente disfunción de la movilidad del labio inferior [73]. En un estudio retrospectivo español, se observó que el 10% de los pacientes presentaron daño del nervio espinal accesorio y el 5,5% de la rama marginal mandibular [71].
- Asociados a la QT. La toxicidad provocada por la QT puede ser categorizada de diversas maneras, entre los más utilizados están las escalas del Grupo Oncológico en Radioterapia (en inglés, RTOG), la del NCI y la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [74,75]. La escala que es ampliamente utilizada actualmente es la de Criterios Comunes para Efectos Adversos (en inglés, CTCAE) de la NCI, la cual clasifica la severidad en grados del 1 al 5, correspondiendo a 1 leve, 2 moderada, 3 severa, 4 que amenaza a la vida y 5 equivalente a la



muerte tóxica [75,76]. Generalmente, la toxicidad por QT se presenta de manera inmediata o precoz, siendo los síntomas/signos más frecuentes la alopecia, las náuseas, la fatiga, la anemia, la anorexia y la pérdida de peso [77,78], lo cual puede llevar al paciente a un estado catabólico, donde la pérdida de masa muscular es inevitable[79]. Se describen también algunos efectos relacionados a los fármacos utilizados en el esquema de QT, por ejemplo, el 5-FU (5-fluorouracilo) puede causar diarrea y el *cisplatino*, *docetaxel* y *paclitaxel* pueden causar neuropatía [77]. Según el momento de administración de la QT, se observan diferencias, las cuales se presentan a continuación.

- ✓ QRT: la evidencia muestra mayor cantidad de efectos secundarios inmediatos (agudos) asociados a la QRT que la RT sola (78% vs 46%) [80], especialmente en la incidencia de secuelas agudas como la mucositis oral, la cual comúnmente induce a la necesidad de nutrición parenteral en estos pacientes. En este sentido, se ha descrito una tendencia a desarrollar efectos adversos grado 3 (en escala CTCAE) en los pacientes que reciben QRT (*cisplatino*) comparado con RT sola [37,81]. Sin embargo, en cuanto a toxicidad a largo plazo se observa que no hay diferencias significativas entre ambas (21% vs 17%) [82].
- ✓ De inducción: las secuelas hematológicas más comunes son la mielo supresión, la neutropenia, la trombocitopenia, y la anemia. La mucositis, la fatiga, la alopecia, las náuseas están entre las no hematológicas más habituales [37]. Como cabría

esperar, los pacientes que reciben QT de inducción seguido de QRT tienen mayor probabilidad de desarrollar efectos adversos que aquellos que no reciben QT de inducción (47% vs 28%) [80].

### **Calidad de Vida y su relación con la Supervivencia en Cáncer de Cabeza y Cuello.**

La CdV es un término multifactorial, que describe desde la perspectiva del individuo, la salud física, el estado psicológico, el nivel de independencia, las relaciones sociales y las características del entorno [83]. Es definida por la OMS como: "la percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura en que vive y la relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones" [84]. La relación entre la CdV y resultados comunicados por los pacientes (en inglés, PROMs) ha sido demostrada en diversos estudios, incluyendo el impacto negativo que tienen los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos previamente descritos en esta memoria de Tesis Doctoral [83]. Asimismo, la valoración de la CdV en estos pacientes es vital para la planificación, optimización y seguimiento de los tratamientos [85]. Tomando en cuenta lo anterior, la compleja anatomía del segmento cabeza y cuello, incluyendo la cavidad oral y sus múltiples funciones, el impacto de la enfermedad y sus tratamientos sobre la salud oral necesita ser valorado aparte [85]. De esta forma la CdV relacionada a la salud oral (en inglés, OHRQoL) se considera como muy relevante, ya que implica la habilidad del paciente para hablar, sonreír, oler, saborear, masticar, tragar y transmitir las emociones a través de expresiones faciales sin dolor o disconfort [86]. Por ejemplo, la xerostomía [86], la disminución en la apertura de la boca [87] y otros PROMs se han asociado a peor CdV en estos pacientes [88]. Es así como en un estudio reciente se demostró la asociación entre la CdV y la salud oral de supervivientes de CCC, destacando que la hiposalivación se relaciona con



mayor impacto en la dimensión limitación funcional de la CdV ( $p=0,001$ ). También se encontraron asociaciones significativas entre el trismus y mayor severidad de impacto en las dimensiones dolor físico ( $p=0,012$ ), disfunción física ( $p=0,006$ ) y disfunción psicológica ( $p=0,019$ ) de la CdV medida con el Oral Health Impact Profile (OHIP) [89,90]. Por otro lado, en un estudio que aglutinó un total de 175 pacientes, el 45,1% describió percibir dolor y para el 11,5% fue de tipo intenso; de éstos, el 46% describió además una menor CdV general, frente a solo el 12% de los que no presentaban dolor ( $p<0,001$ ) valorado con el The University of Washington Quality of Life Questionnaire (UW-QOL)[91,92].

Otros efectos secundarios como la disfagia, la fatiga, la disnea y las alteraciones de los sentidos del gusto y olfato también han demostrado tener un impacto sobre la CdV de los supervivientes de CCC [93]. Además, se ha descrito que la independencia funcional está en riesgo cuando el consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2max}$ ) disminuye por debajo de los 15 mL/kg/min, por consiguiente, la disminución en la capacidad aeróbica se corresponde directamente con la CdV en estos pacientes [94]. Por último, la disminución en la masa muscular, durante la QT (ya sea neo o adyuvante) se relaciona con un aumento de la toxicidad de los tratamientos y baja percepción de la CdV [94]. Dado lo anterior, Parke et al. en el año 2022 [48] organizaron estas comorbilidades bajo el modelo de la CIF, tal como lo habían propuesto Marzorati et al. en el año 2017 [42], dividiéndolas en las dimensiones de disfunción, limitación de la actividad y restricción de la participación. Es así, como la valoración de la CdV en estos pacientes se realiza a través de cuestionarios específicos y validados que engloban la infinidad de problemáticas que éstos presentan. Entre los cuestionarios más utilizados, además de los nombrados anteriormente, se encuentran: European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire

(EORTC QLQ-C30) [95] con sus módulos específicos H&N35 [95], recientemente reconvertido en H&N43 [96], Functional Assessment of Cancer Therapy General and Head and Neck Module (FACT G and FACT H&N) [97] o Head and Neck Cancer Inventory (HNCI) [98].

## **Fisioterapia y Calidad de Vida en Cáncer de Cabeza y Cuello.**

### **Rol de la Fisioterapia en los Supervivientes de Cáncer de Cabeza y Cuello.**

Examinar y manejar los efectos secundarios derivados del cáncer y sus tratamientos se ha convertido en una parte relevante del continuo cuidado de estos pacientes [99,100]. Dado el aumento de la supervivencia, el deseo de una mejor CdV es mayor, lo que hace que la fisioterapia sea indispensable dentro del manejo multidisciplinario [99]. Asimismo, las diferentes modalidades de fisioterapia existentes podrían reducir considerablemente el impacto económico de esta enfermedad, mejorando las probabilidades de reinserción laboral de estos pacientes [101]. Las intervenciones fisioterapéuticas se pueden clasificar según las categorías que se presentan a continuación [102]: (i) aquellas que buscan mejorar la deglución y la nutrición; (ii) aquellas que buscan mejorar la función física general; y (iii) aquellas que utilizan dispositivos de asistencia.

### **Modalidades de Fisioterapia.**

- Aquellas que buscan mejorar la deglución y nutrición:
  - ✓ Estimulación Eléctrica Neuromuscular (en inglés, NMES): se refiere a la aplicación de impulsos eléctricos para reclutar unidades



motoras durante la contracción activa [103]. Su uso en supervivientes de cáncer es relativamente nuevo, sin embargo, los estudios que existen al respecto sugieren que, en relación con la CdV, es una terapia segura y efectiva en comparación al tratamiento habitual [104]. En el caso de pacientes con CCC, existen pocos estudios destacando por ejemplo los orientados al tratamiento de la disfagia asociada a RT [105,106] cuyos resultados, aunque aún no logran respaldar de manera sólida su uso en la mejora de la función motora, destacan mejoras en CdV.

- ✓ Estimulación Eléctrica Nerviosa Transcutánea (en inglés, TENS): interviene en la percepción de dolor, estimulando las fibras aferentes de mayor diámetro e inhibiendo las de menor diámetro en la sustancia gelatinosa de la médula espinal (conocido como "Teoría de la compuerta de *Melzack y Wall*") [107,108]. Se han observado mejoras clínicas en la percepción de dolor asociado a mucositis [107], como también mejoras en la TFS [109] en pacientes de CCC que han recibido protocolos basados en TENS. Sin embargo, aún no está claro que parámetros serían los más óptimos para obtener resultados más robustos [110].
  
- ✓ Fotobiomodulación (FBM) o terapia láser. Actualmente la FBM se define como "el uso de radiación óptica no ionizante en el rango visible cercano al espectro del infrarrojo, el cual es absorbido por cromóforos endógenos para provocar eventos fotofísicos y fotoquímicos en varias escalas biológicas sin provocar daños térmicos, que conlleva cambios fisiológicos y beneficios terapéuticos" [111–113]. El mecanismo de acción de la FBM se

describe en tres niveles: primero, la absorción por cromóforos primarios como el citocromo c oxidasa en la mitocondria y en los canales iónicos de calcio; segundo, el incremento de ATP, óxido nítrico y modulación de los niveles de calcio; y tercero, la activación de factores de transcripción y síntesis de proteína [114,115]. Como parte de una actualización integral de las Guías de Práctica Clínica de la Asociación Multinacional de Cuidados Paliativos en Cáncer y la Sociedad Internacional de Oncología Oral para el manejo de la mucositis oral, en 2019, el panel recomendó la FBM intraoral para la prevención de la mucositis oral en los siguientes casos: (i) pacientes que reciben trasplante de células madre hematopoyéticas condicionada a QT de alta dosis (nivel de evidencia I), (ii) pacientes de CCC tratados con RT (sin QT) (nivel de evidencia II), y (iii) pacientes de CCC tratados con QRT (nivel de evidencia I) [111]. Por el contrario, en el caso de la hiposalivación y xerostomía asociada a RT o QRT en CCC, la evidencia para FBM como estrategia de prevención o tratamiento, es aún limitada [116], debido a la heterogeneidad de los parámetros de tratamiento descritos [60], existiendo algunos estudios que presentan resultados prometedores para esta terapia [117,118]. En el caso de otros efectos secundarios que influyen en la deglución como el trismus, linfedema y fibrosis inducida por RT, la evidencia es todavía escasa o nula [113].

- Aquellas que buscan mejorar la función física general:
  - ✓ Ejercicio Terapéutico (ET). El ejercicio es una forma planificada, estructurada y repetitiva de actividad física con el objetivo de



mejorar parámetros específicos [119]. La realización de ET en supervivientes de cáncer mejora la capacidad funcional y la CdV, mientras que disminuye la fatiga, la ansiedad y la depresión e incluso el riesgo de desarrollar cánceres secundarios [79,119–122]. Por una parte, el ET de tipo aeróbico tiene como beneficios el aumento en el VO<sub>2</sub>max, el volumen de eyección cardiaca, la vascularización, la liberación de citoquinas y el metabolismo de la glucosa [123,124]. Asimismo, la mejora en la vascularización de los tejidos a través del ejercicio promueve la efectividad de la QT en estos pacientes [123]. Por otra parte, el ET de resistencia aumenta la síntesis de proteínas musculares, mejora la respuesta de las citoquinas y disminuye la sarcopenia [120], lo cual se manifiesta en una mejora en la fuerza y la resistencia muscular [79,125]. Todos estos cambios generan un estado de homeostasis que finalmente se refleja en una sensación de bienestar para el individuo. Es así como el año 2018 se actualiza la Guía Clínica de Ejercicios para Supervivientes de Cáncer, a través de un consenso internacional, el cual, entre otras cosas, se enfocó en elaborar una lista de resultados en salud donde la prescripción de ejercicio fuera beneficiosa para diferentes esferas de la salud (fatiga, ansiedad, CdV, síntomas depresivos, linfedema, etc.). Así es como de esta guía clínica se desprende que, en el caso de la CdV, la prescripción de ejercicio ideal debería englobar ambos, ejercicio aeróbico y de resistencia combinados, en un ambiente supervisado [126].

- Aquellas que utilizan dispositivos de asistencia:

- ✓ Uso de dispositivos orales y ejercicios mandibulares. Los dispositivos utilizados para este fin son *TheraBite*, *Engstrom*, *Dynasplint* y los depresores linguales [127]. Su uso se complementa con la realización de ejercicios activos de mandíbula (apertura y cierre, lateralidad, mordida), y estiramientos [128]. Los ejercicios mandibulares y el uso de aparatos orales han demostrado ser útiles en la mejora del rango de apertura bucal por el trismus inducido a causa de los tratamientos oncológicos. [70,127,129].

### **Justificación.**

Las mejoras en el control locoregional del CCC han sido resultado de la detección temprana y del mejor acceso y calidad de los tratamientos médico-quirúrgicos [130], sumado también a la disminución del hábito tabáquico [1,10] y al cambio epidemiológico que está teniendo la enfermedad, debido a la mejor respuesta registrada para el CCC VPH (+) [131,132]. Sin embargo, estos pacientes están en muchas ocasiones olvidados en términos de estrategias de fisioterapia o rehabilitación [101,133]. Este hecho puede deberse al bajo seguimiento médico que presentan, motivado por las recidivas que ocurren durante los primeros años. En este sentido, los estudios más recientes han demostrado un exceso de riesgo de desarrollar recidivas en CCC, con una tasa de incidencia estandarizada de más de 160 casos por cada 10 mil, con un seguimiento mínimo de 31 meses [130]. El panel de expertos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (en inglés, ASCO), reconoce que muchas de las indicaciones entregadas en la Guía de Práctica Clínica para Supervivientes de CCC en relación con el manejo de los efectos secundarios en estos



pacientes, son limitadas en el nivel de evidencia [68]. También, se destaca la importancia de la detección temprana y seguimiento de las secuelas. Por tanto, esfuerzos específicos deben ser llevados a cabo para diseñar estrategias de apoyo y programas de rehabilitación adecuados para esta población [68,134].

En cuanto a las revisiones y metaanálisis publicados acerca de los diferentes métodos de rehabilitación en población oncológica, existe una tendencia a evaluar los efectos del ejercicio en supervivientes de cáncer [135–143]. Estas intervenciones han sido principalmente analizadas en cáncer de mama [140–143] y colorrectal [138,139], mientras que los estudios restantes han sido en linfoma [135] y supervivientes de cáncer en general (sin exclusión por tipo) [136,137]. Asimismo, en relación con los supervivientes de CCC, en su gran mayoría los tratamientos rehabilitadores más estudiados son el ET [48,129,144–148] y la FBM [48,116]. En este sentido, las revisiones sistemáticas sobre este tema se pueden categorizar como aquellas que se enfocan en los efectos secundarios y funcionalidad [48], en la toxicidad por RT [149], en la disfunción de hombro [144], en las alteraciones de la deglución [145,146,148], en la salud oral [116,129,147] y el linfedema [150]. Por lo tanto, al hándicap de evidencia limitada en programas de rehabilitación para supervivientes de CCC, habría que sumarle también que ninguna de las revisiones mencionadas considera la CdV como variable principal, enfocándose la mayoría de ellas en problemas relacionados con la boca y la deglución [116,129,145–148]. Según la literatura consultada, sólo la revisión sistemática con metaanálisis liderada por Almeida et al [144] presenta resultados de CdV, pero como variable secundaria. Sin embargo, aunque utiliza métodos válidos, -describiendo que su objetivo fue evaluar las intervenciones de rehabilitación globalmente-, no analiza todos los potenciales métodos que pueden ser efectivos para mejorar la CdV; de

hecho, solo se enfoca en la disfunción de hombro de pacientes de CCC sometidos a disección cervical [144]. Otro trabajo que habría que destacar en línea con la variable de estudio CdV es la revisión por Parke et al [48] quienes resumen el estado actual de las investigaciones en rehabilitación para CCC (incluyéndose dentro de los tratamientos revisados protocolos basados en ejercicio, FBM, y TENS) incorporando el enfoque CIF en el análisis de las dificultades presentadas por los pacientes, mostrando la relación existente entre las deficiencias, las actividades diarias y la participación de las personas. Además, propone una línea de tiempo evolutiva, donde se presentarían las distintas deficiencias, relacionándolas con los tratamientos e incorporando el periodo de vigilancia clínica y supervivencia. No obstante, la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión, se enfocan en la deficiencia que se produce por los tratamientos y no en la disfunción, limitaciones de la actividad o restricciones de la participación, que era finalmente lo que se pretendía realizar [48]. Por último, la revisión de Bonomo et al [149] resume la efectividad de la acupuntura en los efectos secundarios asociados a la RT en CCC. Como limitación destaca que carece de un registro previo del protocolo de la revisión, y tiene un sesgo importante debido a la restricción de idioma aplicada, dado que, por el origen del tratamiento estudiado, muchos de los estudios podían encontrarse en idioma chino. Como punto positivo, esta es la primera revisión sistemática publicada en este tema, y tiene un estudio incluido que valora la CdV como resultado primario en los supervivientes de CCC [149].

De la misma forma, en el caso de la hiposalivación y xerostomía asociada a RT o QRT en CCC, la evidencia para FBM como estrategia de prevención o tratamiento, es limitada [116], tanto en número como en heterogeneidad en los parámetros de tratamiento [60], existiendo ensayos clínicos que presentan resultados prometedores para esta terapia [117,151]. Por consiguiente, en 2022, la Asociación Mundial de Terapia en FBM (en



inglés, WALT), publica recomendaciones técnicas basadas en consensos de expertos, para el desarrollo de estudios clínicos e investigación. De este modo, WALT recomienda el uso de terapia de FBM utilizando tanto dispositivos de tipo LED o láser con una longitud de onda de entre 400 a 1100 nm, siendo la frecuencia de tratamiento recomendada de 2 a 3 veces por semana y con una duración mínima de 3 semanas. Para el mantenimiento de las mejoras, este protocolo podría realizarse nuevamente después de 3 a 6 meses. Estudios multicéntricos bien diseñados utilizando estas recomendaciones son un punto de inicio esencial para optimizar y validar la terapia de FBM en población oncológica. [113].

Todos los estudios mencionados anteriormente, a pesar de sus positivos hallazgos, presentan algunas limitaciones ya descritas. Dado lo anteriormente expuesto, en primer lugar, se pudo evidenciar que existía la necesidad de una revisión actualizada, tanto cualitativa como cuantitativa, que resumiera adecuadamente la efectividad de la fisioterapia sobre la CdV de estos pacientes. En segundo lugar y a partir de estos resultados, se propuso explorar los beneficios de la terapia de FBM sobre la CdV y la salud oral de los supervivientes de CCC. Por tanto, las hipótesis de trabajo de esta memoria de Tesis Doctoral se enfocaron en:

1. Los métodos de fisioterapia ("Electric Stimulation Therapy"[Mesh]), ("Exercise Movement Techniques"[Mesh]), ("Hydrotherapy"[Mesh]), ("Musculoskeletal Manipulations"[Mesh]), ("Myofunctional Therapy"[Mesh]), ("Exercise Therapy"[Mesh]), ("Low-Level Light Therapy"[Mesh]) podrían ser efectivos para mejorar la CdV de los supervivientes de CCC.

2. La aplicación de la terapia de FBM podría ser eficaz y segura para mejorar la CdV y la salud oral en supervivientes de CCC que sufren xerostomía post RT en comparación a un grupo placebo de la misma terapia.



## CAPÍTULO 2.

## OBJETIVOS.

Esta memoria de Tesis Doctoral presenta dos objetivos generales: en primer lugar, **analizar de forma sistemática, tanto cualitativa como cuantitativamente, la evidencia actual en métodos de rehabilitación para mejorar la CdV en supervivientes de CCC.** El segundo objetivo consiste en **determinar si la terapia de FBM es eficaz y segura para mejorar la CdV y la salud oral en supervivientes de CCC que sufren xerostomía post RT en comparación a un grupo placebo de la misma terapia.**

Considerando lo anterior se desglosan los siguientes Objetivos Específicos (OE) por fase:

### **Objetivos Específicos de la Primera parte:**

#### **De la Revisión Sistemática:**

- ✓ Describir los estudios incluidos en la revisión, según tipo de diseño, tamaño de muestra, sexo, localización de CCC, tratamientos oncológicos recibidos.
- ✓ Describir las modalidades de fisioterapia de los estudios incluidos en la revisión, para la mejora de la CdV en supervivientes de CCC.

#### **Del Metaanálisis:**



- ✓ Comparar los efectos de las modalidades de fisioterapia destinados a mejorar la CdV de supervivientes de CCC.

### **Objetivos Específicos de la Segunda Parte:**

- ✓ Evaluar la eficacia de un programa de 12 semanas basado en terapia de FBM sobre la CdV en supervivientes de CCC post RT.
- ✓ Evaluar la eficacia de un programa de 12 semanas basado en terapia de FBM sobre la salud oral en supervivientes de CCC post RT.

## **CAPÍTULO 3.**



## **METODOLOGÍA.**

### **Metodología de la Primera Parte de esta Tesis.**

#### **Pregunta de Investigación.**

La pregunta específica definida para la revisión fue: ¿Son las modalidades de fisioterapia efectivas en la mejora de la CdV de los supervivientes de CCC? ¿Cuáles de estas modalidades de fisioterapia es (son) la(s) más efectiva en mejorar la CdV de estos pacientes?

#### **Diseño Metodológico.**

Se desarrolló un protocolo de revisión sistemática de la literatura que definió la estrategia de búsqueda, los criterios de selección de los estudios y los resultados de interés. Este protocolo fue registrado en PROSPERO (CRD 42020151929, 12 mayo 2020). Además, esta revisión se ajustó al checklist específico de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [152].

- ✓ Tipos de Pacientes (**P**opulation). Adultos igual o mayor de 18 años supervivientes de CCC.
  
- ✓ Tipo de Intervención/Exposición (**I**ntervention). Todo aquel estudio que involucre las siguientes modalidades de fisioterapia fue incluido: terapia de electroestimulación (electroacupuntura, radiofrecuencia pulsada, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea), ejercicio terapéutico, hidroterapia, manipulaciones musculoesqueléticas (manipulación, movilizaciones, masoterapia), terapia miofuncional y laserterapia (laser de baja potencia,

fotobiomodulación). Estudios que incluyan otros tratamientos en el grupo experimental fueron excluidos.

- ✓ Tipo de Comparación (**C**omparator). El grupo de comparación fue: o no recibir ninguna intervención, o placebo o bien recibir el tratamiento habitual.
- ✓ Tipo de medida de Resultado (**O**utcome). Los estudios incluyeron como variable de resultados la CdV de los supervivientes de CCC. Sólo instrumentos validados y estandarizados fueron considerados, tales como EORTC QLQ-C30 [95], FACT G y FACT H&N [97] o HNCI [98], entre otros.
- ✓ Tipos de Diseño (**S**tudy). Se incluyeron solo ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCAs).

Con relación a los criterios de exclusión se definió que aquellos estudios que considerasen pacientes con metástasis o recurrencias, otros tratamientos en el grupo experimental (como fármacos), diseños como revisiones narrativas, monografías, guías de práctica clínica, encuestas, comentarios, editoriales, reportes de casos, presentaciones en congresos no publicadas, y estudios en animales o in vitro no fuesen considerados.

### **Estrategia de Búsqueda.**

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: Medline (vía PubMed), Scopus, Web of Science, Cumulative Index for Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) y la Biblioteca Cochrane, entre el 1 de marzo y el 30 de abril del año 2020. Para este fin se desarrolló una estrategia de



búsqueda detallada para cada base de datos utilizada en la revisión. Las palabras claves empleadas fueron: head and neck cancer, survivor, physical therapy modalities, quality of life, las cuales fueron combinadas utilizando los operadores booleanos "AND" y "OR". No se aplicaron restricciones respecto a año de publicación, y solo estudios publicados en idioma español en inglés fueron considerados. Además, se creó una notificación de alerta automática en todas las bases de datos, y se realizó una búsqueda manual de la bibliografía contenida en los estudios incluidos. El proceso de búsqueda fue realizado de manera independiente por dos investigadores (BBM and MLL). El grado de acuerdo entre los revisores fue medido a través del coeficiente de acuerdo de Kappa [153]. Un ejemplo de la estrategia de búsqueda aplicada en Medline, puede ser consultada en la sección Anexos de esta memoria de Tesis Doctoral (Anexo 1).

### **Manejo y Extracción de la Información.**

Este proceso fue realizado igualmente de manera independiente por dos investigadores (BBM and MLL) utilizando para ello una hoja de Excel diseñada *ad hoc*. Los datos recolectados fueron: (i) características de los estudios: autor, país de origen, diseño del estudio y tamaño muestral; (ii) características de los pacientes: sexo, media de edad, estadio de cáncer al diagnóstico (I-II, III-IV), localización del CCC (oral, nasal, faringe, etc.), tipo de tratamiento oncológico recibido (RT, QT y/o cirugía); (iii) características de las intervenciones: tipo, frecuencia, tiempo, y el comparador. Siempre que fuera posible, datos tales como las medias, los tamaños del efecto de las intervenciones, los intervalos de confianza (IC) al 95%, los valores de significación y/o las desviaciones estándar (DE) fueron descritos, según corresponda.

### **Evaluación del Riesgo de Sesgo.**

Dicha evaluación fue realizada también por dos revisores independientes (BBM y MLL), quienes analizaron la calidad metodológica de los estudios incluidos utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane Risk of Bias Tool 2 (RoB2), de acuerdo con los siguientes dominios: (i) sesgo que surge del proceso de aleatorización; (ii) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas; (iii) sesgo debido a la falta de datos de resultado; (iv) sesgo en la medición del resultado; (v) sesgo en la selección del resultado informado [154]. Los posibles desacuerdos entre ambos revisores fueron resueltos nuevamente por un tercer revisor (NGC). La valoración de cada ítem podía ser calificada como de bajo riesgo de sesgo, incierto o alto riesgo. Los resultados fueron presentados en un gráfico de riesgo de sesgo por estudio y en un resumen de éste utilizando el software Review Manager (RevMan) v. 5.3. (Copenhague: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

### **Descripción de los Efectos de los Tratamientos.**

Las características y hallazgos de las intervenciones fueron extraídos de los estudios incluidos y presentados de manera descriptiva a través de tablas, y complementados con una síntesis narrativa. Además, se incluyó una descripción de los efectos adversos descritos en los diferentes estudios analizados.

### **Síntesis de la Información (Metaanálisis).**

Después de la extracción de datos, los revisores determinaron si existía la posibilidad de realizar un metaanálisis considerando dos modelos: por un



lado, la heterogeneidad clínica, en base a la evidencia científica disponible y la experiencia clínica de los revisores; y, por otro, la heterogeneidad estadística, a través de  $I^2$  (menos de 25% no hay heterogeneidad, 25-49% heterogeneidad baja, 50-74% heterogeneidad moderada y 75% o más heterogeneidad alta) [155]. Para agrupar los resultados cuantitativos de los estudios, se consideraron aquellos que valoraron la CdV a través de medias de instrumentos validados y con la información necesaria. Con el objetivo de homogeneizar los resultados, se realizaron subgrupos de acuerdo con el cuestionario utilizado (EORTC QLQ-C30, FACT G, FACT H&N). Además, se utilizaron gráficos tipo forest plot para resumir los resultados. Los estudios fueron agrupados a través de modelos de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird, el cual considera las variaciones en y entre los estudios, utilizando el tamaño del efecto de Cohen (d de Cohen) como estimador. El modelo de efectos aleatorios fue utilizado para el análisis. Dado el número de artículos incluidos (menos de 10), no fue posible realizar el sesgo de publicación del estudio. Para todos los análisis se utilizó el software STATA (StataCorp. 2019; Stata Statistical Software: Release 16; StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

## **Metodología de la Segunda Parte de esta Tesis.**

### **Pregunta de Investigación.**

¿La aplicación de terapia de FBM en comparación a un placebo en supervivientes de CCC post RT es eficaz y segura para mejorar la CdV y salud oral de estos pacientes?

### **Hipótesis.**

La aplicación de terapia de FBM podría ser eficaz y segura para mejorar la CdV y la salud oral en supervivientes de CCC que sufren xerostomía post RT en comparación a un grupo placebo de la misma terapia.

### **Diseño Metodológico.**

Para estudiar la hipótesis descrita en esta segunda parte de la memoria de Tesis Doctoral se realizó un estudio piloto prospectivo experimental aleatorizado y controlado con placebo en supervivientes de CCC post RT. Tanto para el diseño como reporte de la intervención y resultados se siguieron los criterios de la extensión Consolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT) para estudio aleatorizado piloto y de factibilidad [156] y del Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) [157].

### **Consideraciones Éticas.**

El estudio cumplió con las directrices de la Declaración de Helsinki [158] y la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 [159]. Su realización fue aprobada por el Comité de ética PEIBA de la provincia de Granada (1552-N-18) (Anexo 2) y financiado por el Plan Propio 2020 de la Universidad de



Granada (ref: PPJIA2020.15). En el inicio del estudio, todos los pacientes fueron informados del mismo tanto de manera oral como escrita y firmaron el correspondiente consentimiento informado (Anexo 3).

### **Pacientes.**

Los pacientes fueron personas supervivientes de CCC que recibieron RT y sufrían xerostomía persistente (tener grado 3 para sequedad bucal en escala CTCAE versión 5.0). Todos ellos fueron reclutados desde el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y derivados a las instalaciones de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Granada, donde tuvieron lugar tanto las correspondientes evaluaciones como la fase experimental entre enero 2021 a julio 2021. Dichas evaluaciones fueron realizadas por personal cualificado con más de 5 años de experiencia y con colegiación vigente a nivel autonómico lo que garantizó la cobertura de seguros de accidente y responsabilidad civil.

### **Criterios de Elegibilidad.**

- Inclusión:
  - ✓ Edad mayor a 18 años.
  - ✓ Con xerostomía persistente.
  - ✓ Haber sido irradiado en: glándulas salivales parótidas, submandibulares y/o sublinguales, región cervicofacial y fosa supraclavicular.
  - ✓ Tener grado 3 para sequedad bucal en criterios comunes de terminología para eventos adversos (en inglés, CTCAE) versión 5.0.

- ✓ Tratamiento médico finalizado tras remisión completa y con autorización médica para participación.
- ✓ Periodo de finalización de RT mayor a un mes, para evitar la posibilidad de mucositis oral y/o radiodermatitis que pueda limitar la adherencia al tratamiento.
- ✓ Pacientes que no utilicen medicamentos/aparatos/productos (*pilocarpina, cevimelina, amifostina, aparatos orales, humidificadores o hierbas*) para prevenir o tratar la xerostomía antes de la inclusión al estudio, o estabilidad en su uso (sin cambios en el tipo y la dosis) durante dos meses antes de la inclusión al estudio.
  - Exclusión:
    - ✓ Pacientes que presenten un puntaje < 60 en la escala de actividad de Karnofsky.
    - ✓ Pacientes que presenten contraindicaciones para recibir FBM (ej: arritmias cardíacas, marcapasos, fotosensibilidad, medicamentos con acción fotosensible, embarazo).
    - ✓ Pacientes con otras comorbilidades como diabetes o polimedicación.

### **Aleatorización.**

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de estudio utilizando un programa de generación de números aleatorios (EPIDAT 4.2, Xunta de Galicia) [160] después de la evaluación basal.



### **Cegamiento.**

El estudio se realizó con un simple ciego, es decir, que los pacientes no fueron informados del grupo al que pertenecía, y doble ciego para la variable sialometría. Se utilizaron tubos codificados previamente para la recolección de las muestras y personal externo al estudio se encargó de contabilizarla a través de micropipetas.

### **Procedimiento de Intervención.**

Todos los parámetros de tratamiento descritos siguen una guía previamente publicada para asegurar su reproductibilidad en el futuro [111]. El grupo de tratamiento fue intervenido mediante terapia de FBM (modelo BTL-458-10IC, BTL-4000 Smart) a 830 nm de longitud de onda. Se programó dicha terapia a una densidad de energía de 7,5 J/cm<sup>2</sup> con una irradiancia de 2,52 W/cm<sup>2</sup> en modo de trabajo continuo (ver tabla 1) [116,117,161].

*Tabla 1. Parámetros de terapia de fotobiomodulación utilizando el modelo IIIb BTL-458-10IC, BTL-4000 Smart.*

<b>Configuración del dispositivo-determinado por la máquina</b>	
Longitud de Onda	830 nm
Tamaño del Spot	0,021 cm <sup>2</sup> Sheaumann multimodo (M9-808-0500-03P)
Tipo de haz	Convergente
<b>Configuración del dispositivo-determinado por el usuario</b>	
Potencia	53 mW
Irradiancia	2,52 W/cm <sup>2</sup>
Energía	0,16 J/punto 3,50 J/sesión
Tiempo por punto	3 s/punto

	66 s en total
Densidad de energía	7,5 J/cm <sup>2</sup>
Modo	Continuo
<b>Parámetros de tratamiento</b>	
Aplicación	Intra y extraoral
Enfoque curativo	Post-RT
Frecuencia	2 sesiones/semana Total de 24 sesiones 12 semanas
Punto anatómico, número de puntos irradiados por cada glándula	6 puntos extraorales / glándula parótida 3 puntos extraorales / glándula submandibular 2 puntos intraorales / glándula sublingual Total de 22 puntos/sesión La sonda se aplicó perpendicularmente y en contacto con la piel
RT: radioterapia.	

Cada paciente debía estar en posición decúbito supino sobre la camilla mientras que el fisioterapeuta encargado de la terapia colocaba la sonda de forma perpendicular, previa desinfección de la piel y siempre con contacto, en los diferentes puntos de tratamiento de manera bilateral: (i) glándulas parótidas (6 puntos); (ii) submandibulares (3 puntos); y (iii) glándulas sublinguales (2 puntos) (ver figura 1 y figura 2). Un total de 22 puntos fueron tratados por sesión. Este procedimiento se realizó tanto en el grupo experimental como en el grupo placebo, solo que en el placebo se realizó una aplicación simulada, el cual recibió el mismo protocolo utilizado en los pacientes irradiados (incluido el uso de las gafas protectoras) con tiempo de aplicación de 3 s por punto, usando el mismo dispositivo de FBM para imitar una irradiación real; sin embargo, el dispositivo se apagó y se usó una grabación de los sonidos de emisión para dar al paciente la sensación



auditiva de la terapia con FBM. El uso de este grupo control ya ha sido utilizado previamente [162]. En las aplicaciones intraorales, el fisioterapeuta utilizó también guantes y la sonda del dispositivo fue protegida con una funda de plástico transparente para garantizar una aplicación aséptica. Tras cada sesión, la pieza de mano y las gafas protectoras fueron limpiadas con alcohol 70% para su adecuada desinfección. En cuanto a la frecuencia de tratamiento, ésta fue de 2 veces por semana durante 12 semanas (24 sesiones en total). La potencia de salida suministrada por el dispositivo de FBM se comprobó antes y después de cada tratamiento mediante un medidor de potencia (LaserPoint Srl, Vimodrone, Milán, Italia).



*Figura 1. Localización de los puntos de irradiación. Glándulas salivales parótidas y submandibulares.*



Figura 2. Localización de los puntos de irradiación. Glándulas salivales sublinguales.

Creación propia y consentimiento informado del paciente obtenido.

### Variables.

Las evaluaciones se realizaron a basal (T0) y post intervención (T1).

- Cuestionario de características sociodemográficas y clínicas mediante un cuestionario ad-hoc.
- Variable Principal CdV: Se utilizó el EORTC QLQ-C30, (solo ítem de salud global) versión 3.0 validado en España y ampliamente utilizado en población oncológica. Este instrumento está formado por 30 ítems puntuados de 0 a 100 y divididos en diferentes subescalas, considerándose a mayor puntaje, mejor calidad de vida global (y salud global) [163]. Este cuestionario cuenta con un alfa de Cronbach para salud global de 0,86 [164]. Además, se utilizó su módulo específico para CCC (EORTC QLQ-H&N35) en el que cada ítem está puntuado de 0 a 100, y que cuenta con 18 subescalas. De ellas, 7 son



referidas a los síntomas: dolor (4 ítems), deglución (4 ítems), problemas sensoriales (2 ítems), problemas de habla (3 ítems), problemas en las comidas sociales (4 ítems), problemas en el contacto social (5 ítems) y sexualidad (2 ítems); y otras 11 se refieren a problemas individuales: problemas dentales, apertura bucal, boca seca, saliva pegajosa, tos, sensación de estar enfermo, necesidad de analgésicos, uso de suplementos nutricionales, necesidad de sondas de alimentación y pérdida o aumento de peso [165]. En todas las subescalas una mayor puntuación se corresponde con peores síntomas. La fiabilidad del cuestionario en población con CCC oscila entre 0,75 y 0,93 para alfa de Cronbach [166].

- Secundarias:

- ✓ Salud oral.

- El Inventario de Xerostomía (en inglés, XI): consta de 11 ítems con respuestas graduadas desde el 1 al 5, la puntuación total oscila entre 11 y 55 puntos, siendo los valores altos indicadores de mayor severidad de síntomas. Este cuestionario cuenta con una alta fiabilidad en pacientes con xerostomía, ya que posee un alfa de Cronbach de 0,87-0,89 [64].

- Eating Assessment Tool-10 (EAT-10): consta de 10 ítems con puntuación de 0 (ausencia de problema) a 4 (problema grave), por lo que una mayor puntuación total es indicativa de mayor dificultad para tragar. La fiabilidad de este cuestionario es bastante alta, ya que cuenta con un alfa de Cronbach de 0,88 [167].

Sialometría (Volumen y TFS): Para la valoración de la sialometría se obtuvo el volumen de saliva (microlitros) y la TFS (ml/min). Para ello, el paciente en una habitación sin compañía, desde sedestación, con la cabeza ligeramente inclinada hacia delante, se le solicitó que, en un tubo estéril de plástico, graduado (ml) y previamente codificado expulsara toda la cantidad de saliva segregada (no estimulada) durante 3 minutos. Tras este tiempo, el tubo fue cerrado y se envió a un profesional externo al estudio para que lo contabilizara mediante micropipetas [168]. Esta prueba se realizó a primera hora de la mañana, sin que el paciente hubiera ingerido ni comidas ni bebidas, ni fumado. Dadas las características intrínsecas de estos pacientes, el volumen se calculó previo a la centrifugación de las muestras. A continuación, se determinó la TFS (ml/min), dado por la cantidad de saliva (ml) en un tiempo determinado (min) (TFS no estimulada) [168], siendo los puntos de corte como siguen: muy baja (<0,1 ml/min), baja (0,1 a 0,25 ml/min) y normal (>0,25 ml/min) [59,60].

Máxima Apertura de la Boca (en inglés, MMO): la apertura máxima de la boca se midió con el paciente en sedestación, con los pies apoyados en el suelo, solicitándole que abriera la boca lo máximo posible. Se registró la distancia en centímetros entre incisivos con un pie de rey [169]. El punto de corte considerado para esta prueba fue de mayor a 3,5 centímetros [68].

Cuestionario de Satisfacción: se determinó a través de un cuestionario prediseñado que constaba de 6 ítems, 1 de satisfacción global con puntajes de 0 a 10, y 5 ítems de respuesta dicotómica (sí/no) donde el paciente podía dar razones para su respuesta. Este instrumento ha sido utilizado previamente para este fin [170].



Efectos Adversos: La seguridad fue registrada en términos de eventos adversos, que se definen como cualquier cambio desfavorable en la salud que ocurre durante la intervención. Cada evento adverso se caracterizó en función de la gravedad (grado 1 [leve] a 5 [muerte]), expectativa (esperada o inesperada) y relación potencial con la participación en el estudio (no relacionada, posiblemente relacionada o relacionada con el estudio) utilizando los CTCAE (versión 5.0) [76].

#### **Análisis Estadístico.**

Un análisis descriptivo fue realizado utilizando medias  $\pm$  DE (IC al 95%) y frecuencias (porcentajes) según la naturaleza de cada variable. La prueba de Shapiro Wilks se utilizó para testar la distribución normal de los datos ( $p > 0,05$ ). Para evaluar las diferencias entre los grupos a basal (T0) y el cambio pre-post intervención (T1-T0) se utilizaron las pruebas T-Student/U Mann-Whitney o pruebas chi-cuadrado/Fisher, según corresponda. El análisis fue un análisis por intención de tratar (intend-to-treat). Se consideró un valor  $p < 0,05$  estadísticamente significativo para la variable principal y las variables secundarias. El estudio piloto propuesto no requiere cálculo del tamaño muestral por su propia naturaleza de datos preliminares en términos de eficacia y factibilidad [161,171]. La eficacia de la intervención fue determinada además con el cálculo de tamaños de efecto expresados en  $d$  de Cohen como insignificante (0; 0,19), pequeño (0,2; 0,49), moderado (0,5; 0,79) y grande ( $\geq 0,8$ ) [172] con sus respectivos IC al 95%. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico y desde la RT se utilizaron como covariables para ajustar el análisis debido a su interés clínico. Todos los

*Análisis De Calidad De Vida Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes  
Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello*

análisis se realizaron con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versión 20, IBM Co., Armonk, NY, USA).



## CAPÍTULO 4.

## RESULTADOS.

La presentación de los resultados de esta Memoria de Tesis Doctoral se realizará en función de los objetivos propuestos para cada parte que la conforman.

### **Resultados Primera Parte.**

En el Anexo 4 se puede revisar el artículo “**Effect of Physical Therapy Modalities on Quality of Life of Head and Neck Cancer Survivors: A Systematic Review with Meta-Analysis**”, publicado en la revista *Journal of Clinical Medicine*, en el año 2021, del cual se desprenden los resultados de la primera parte de esta Memoria de Tesis Doctoral.

OE1: “Describir los estudios incluidos en la revisión, según tipo de diseño, tamaño de muestra, sexo, localización de CCC, tratamientos oncológicos recibidos”.

### **Síntesis Descriptiva de los Estudios Incluidos.**

La búsqueda en la literatura identificó 251 artículos, con 77 duplicados, agregándose 1 artículo a través de la alerta de notificación automática. Además, un total de 148 artículos fueron excluidos en la etapa de selección por título y resumen quedando por tanto 27 estudios que fueron revisados a texto completo, de los que 17 fueron excluidos por los siguientes motivos: 3 por población incorrecta, 9 no eran ECCAs, 2 tenían pacientes bajo tratamiento activo, 1 incluyó paciente con metástasis, 1 incluyó otros tratamientos (Antiinflamatorios No Esteroideales, AINEs) y 1 no incluyó la CdV



como un resultado relevante. Finalmente 10 artículos fueron incluidos en la revisión. El coeficiente de acuerdo de Kappa entre los revisores para la selección de los estudios fue de 51.4% [153]. Después de realizar un consenso, los revisores alcanzaron un 100% de acuerdo.

A continuación, en la figura 3, se puede encontrar el flujograma PRISMA, donde se observan las etapas del proceso de la revisión.

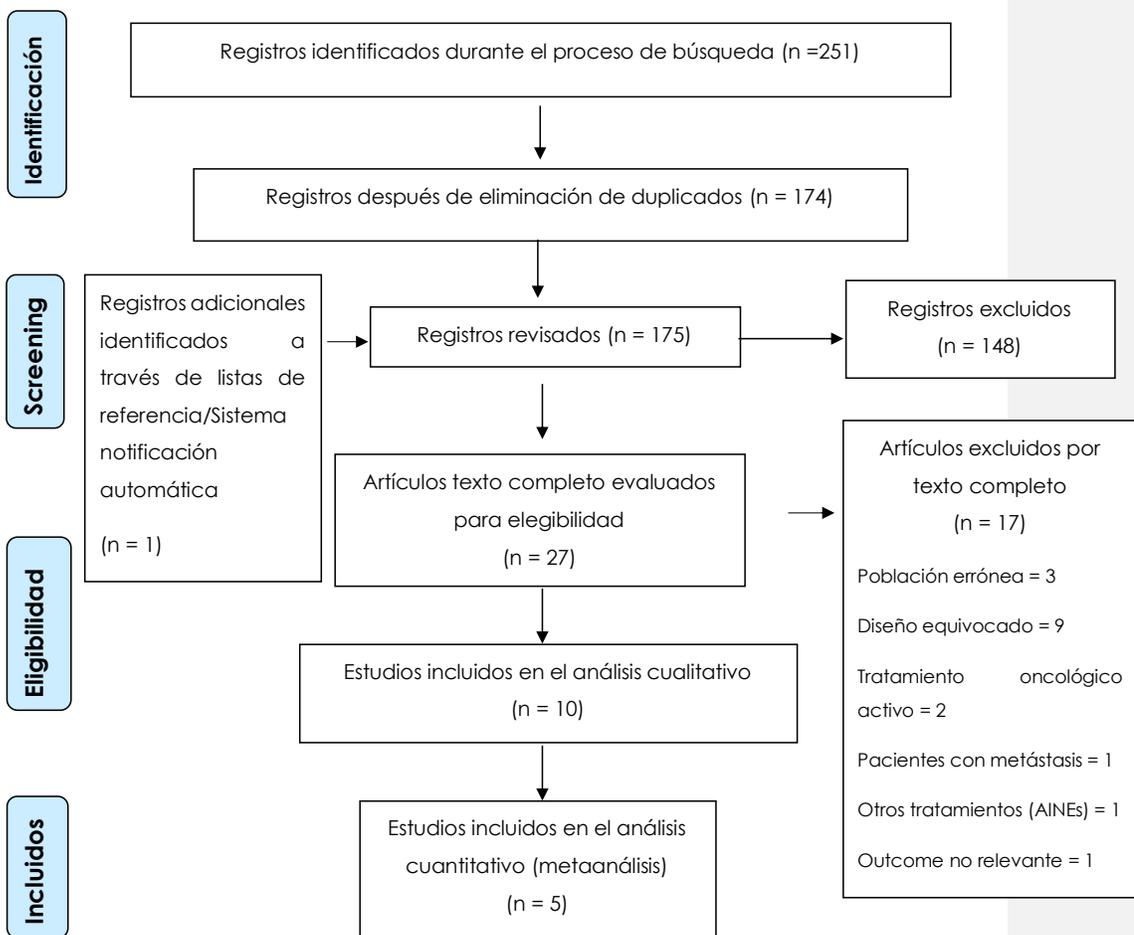


Figura 3. Flujograma PRISMA

Los 10 estudios incluidos en la revisión fueron realizados en 6 países, la mayoría de ellos en Canadá (n = 4) [103,173–175], y en segundo lugar China (n = 2) [176,177]. Un total de 533 pacientes participaron en los estudios incluidos, 292 en Grupo Intervención (en inglés, IG) y 241 en el Grupo Control (en inglés, CG), siendo la mayoría de ellos de sexo masculino (77%). El tamaño de muestra de los estudios osciló entre los 20 a 170 pacientes por estudio. La media de edad de todos los pacientes (IG and CG) fue 56,4 años, con un rango de 48 a 66 años. Analizando todos los pacientes de los estudios incluidos, el 26,5% se encontraban en etapa I y II al diagnóstico, y el 73,5% en etapa III-IV. La localización de CCC más frecuente fue faringe (41%), seguido de cavidad oral. En relación con los tratamientos recibidos, el más habitual fue la cirugía y la CRT (28%), seguido de la RT (20%) (ver tabla 2).

Tabla 2. Características de los 10 estudios incluidos.

Autores	País	Diseño	Tamaño muestral	Genero (masculino)	Edad	Estadio de Cáncer	
						I-II	III-IV
<b>Chang et al. 2020</b>	China	ECCA	88	91 (80)	56 ± 9,44	*	*
<b>Langmore et al. 2016</b>	USA	ECCA	170	86 (145)	61,9 ± 9,6	15 (26)	85 (144)
<b>Lavigne et al. 2020</b>	Canadá	ECCA	22	64 (14)	52 ± 9	45 (10)	55 (12)
<b>Lønbro et al. 2013</b>	Dinamarca	ECCA	41	66 (27)	57 ± 7	20 (8)	80 (33)
<b>McNeely et al. 2004</b>	Canadá	ECCA	20	82 (16)	61 ± 7,7	18 (4)	82 (16)
<b>McNeely et al. 2008</b>	Canadá	ECCA	52	71 (36)	52 ± *	18 (9)	82 (43)
<b>O'Neill et al. 2018</b>	Irlanda	ECCA	43	81 (34)	66 ± 8,9	49 (21)	51 (22)
<b>Saleh et al. 2014</b>	Brasil	ECCA	23	65 (15)	57 ± 8,8	17 (4)	83 (19)
<b>Su et al. 2017</b>	China	ECCA	37	92 (34)	48 ± 10,15	30 (11)	70 (26)
<b>Wong et al. 2003</b>	Canadá	ECCA	37	75 (28)	59 ± *	*	*



<b>Total</b>	533	80 (429)	17 (93)	60 (315)
--------------	-----	----------	---------	----------

ECCA: Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado, \*: no informado.

Los datos se presentan en medias  $\pm$  DE (IC95%) o porcentajes (frecuencia) según corresponda.

Continuación Tabla 2.

Autores	Localización de CCC					Tratamiento Oncológico						
	Farin ge	Lari nge	Cavi dad Oral	La bio	Otros	RT	QT	C	QRT	C+R T	C+Q T	RT+C +QT
<b>Chang et al. 2020</b>	20 (17)	0	0	0	80 (71)	0	0	100 (88)	0	0	0	0
<b>Langmore et al. 2016</b>	70 (119)	12 (20)	8 (14)	0	10 (17)	29 (49)	0	0	71 (121)	0	0	0
<b>Lavigne et al. 2020</b>	59 (13)	5 (1)	18 (4)	0	18 (4)	0	82 (18)	18 (4)	0	0	0	0
<b>Lønbro et al. 2013</b>	73 (30)	2 (1)	7 (3)	0	17 (7)	49 (20)	51 (21)	0	0	0	0	0
<b>McNeely et al. 2004</b>	47 (8)	29 (5)	12 (2)	0	12 (2)	0	0	6 (1)	0	94 (16)	0	0
<b>McNeely et al. 2008</b>	62 (32)	23 (12)	0	0	15 (8)	0	0	0	0	75 (39)	25 (13)	0
<b>O'Neill et al. 2018</b>	0	0	0	0	100 (43)	0	0	100 (43)	0	0	0	0
<b>Saleh et al. 2014</b>	*	*	*	*	*	0	0	0	26 (6)	43 (10)	0	30 (7)
<b>Su et al. 2017</b>	0	0	81 (30)	0	19 (7)	0	0	27 (10)	0	30 (11)	43 (16)	0
<b>Wong et al. 2003</b>	*	*	*	*	*	100 (37)	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	41 (219)	7 (39)	10 (53)	0 (0)	30 (59)	20 (106)	3 (18)	28 (146)	28 (148)	14 (76)	5 (29)	1 (7)

CCC: Cáncer de Cabeza y Cuello; F: Faringe; L: Laringe; CO: Cavidad Oral; Lb: Labio; RT: Radioterapia; QT: Quimioterapia; C: Cirugía; QRT: Quimioradioterapia. n: frecuencia. \*: no informado.  
Los datos se presentan en medias  $\pm$  DE (IC95%) o porcentajes (frecuencia) según corresponda.

OE2: "Describir las modalidades de fisioterapia de los estudios incluidos en la revisión, para la mejora de la CdV en supervivientes de CCC".

### Descripción de las Modalidades de Fisioterapia.

En cuanto a las modalidades de fisioterapia, el 60% de los estudios se enfocaron en programas de ET [173,174,176–179], y el 40% de los estudios abordaron agentes electrofísicos [103,106,161,175]. En relación con los parámetros de aplicación (tipo, frecuencia, tiempo por sesión), estos fueron heterogéneos para ambas modalidades.

- Modalidad ET. Dentro de los estudios que consideraron ET, se distinguieron tres tipos: primero, programas basados en ejercicio aeróbico [176]; segundo, programas basados en ejercicios de resistencia progresiva (en inglés, PRT) [173,174,178]; y tercero, programas que combinan ejercicio aeróbico con PRT [177,179]. En relación con los parámetros del ejercicio aeróbico, un estudio aplicó un programa de ejercicios en casa basado en caminata, a una intensidad moderada, 3 a 5 días por semana, por 12 semanas, cada sesión tenía una duración de 30 minutos o se debía cumplir con un total de 150 minutos por semana [176]. Los otros dos estudios [177,179], aplicaron ejercicio aeróbico en un programa multimodal a través de caminata con parámetros similares. En los estudios donde se realizó PRT, lo más comúnmente utilizado fueron 2 sets de 8 a 10 repeticiones de cada ejercicio por 12 semanas [173,174,177–179]. En relación con los grupos musculares involucrados, tres estudios se enfocaron en ejercicios para la extremidad superior y la musculatura escapular



[173,174,177], mientras los otros realizaron ejercicios para el cuerpo en su totalidad [178,179] (ver tabla 3).

Tabla 3. Resumen de las Intervenciones basadas en ET de los Estudios Incluidos.

<b>Autores</b>	<b>Tamaño muestral</b>	<b>Intervención</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Dura ción</b>	<b>Comparación</b>	<b>Instrumento de Medición</b>	<b>Evento Adverso</b>
<b>Chang et al. 2020</b>	44 IG 44 CG	Caminata y educación a través de programa informático	3-5 días/W, 30 min cada vez, o 150 min/W (55% a 65% FCR)	12 S	Tratamiento habitual	EORTC QLQ-C30	*
<b>Lønbro et al. 2013</b>	20 IG 21 CG	PRT: press piernas, extensión rodilla, curls pantorrillas, press pecho, sentadillas, dorsales, inclinaciones laterales	2-3 sets de 8-15 RM de 7 ejercicios 2 a 3 v/s; 30 sesiones totales	12 S	Tratamiento habitual	EORTC QLQ-C30	No
<b>McNeely et al. 2004</b>	10 IG 10 CG	PRT eess y músculos escapulares	1-2 sets de 15-25 RM de 6 ejercicios; 3 v/s	12 S	Tratamiento habitual	FACT H&N	No
<b>McNeely et al. 2008</b>	27 IG 25 CG	PRT eess y músculos escapulares	2 sets de 10-15 repeticiones	12 S	Tratamiento habitual	FACT G	Dolor

			de 5 a 8 ejercicios Entre 25% (inicio) a 70% (final programa) de 1RM; 3 v/s				
<b>O'Neill et al. 2018</b>	21 IG 22 CG	Aeróbico: caminata, cicloergómetro  PRT: eess y eeii	Aeróbico: 3-5 v/s (del 30% FCR al inicio al 60% FCR final programa)  PRT: 2 v/s (de 2 sets/grupo muscular al inicio a 6 sets/grupo muscular final programa)	12 S	Tratamiento habitual	EORTC QLQ- C30	No
<b>Su et al. 2017</b>	18 IG 19 CG	Programa en casa Aeróbico: caminata PRT: eess	1 v/d; 5 v/s Aeróbico: 50 min PRT: 2sets/10 repeticiones/ grupo muscular	12 S	Programa al alta Aeróbico: caminata en treadmill Sin PRT	FACT H&N	*
<p>IG: Grupo Intervención; CG: Grupo Control; S: Semana; min: Minutos; FCR: Frecuencia Cardíaca de Reserva; PRT: Programa de Resistencia Progresiva; RM: Repetición Máxima; v/s: Veces por semana; eess: Extremidades Superiores; eeii: Extremidades Inferiores; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire; FACT H&amp;N: Functional assessment of cancer therapy—head and neck module; v/d: Vez al día; *: no informado.</p>							



- Modalidad Agentes Electrofísicos. Dentro de los agentes electrofísicos, la electroestimulación fue la más utilizada [103,106,175]. Es importante recalcar que el objetivo de la electroestimulación entre estos estudios difiere sustancialmente. Un estudio aplicó acupuntura como TENS (en inglés, ALTENS), para la mejora de la TFS [175]. Los otros dos estudios utilizaron la aplicación neuromuscular, uno en el músculo cuádriceps [103] y el otro en la musculatura suprahiodea [106]. En cuanto a los parámetros de electroestimulación, se pueden observar algunas similitudes, tales como el uso de modalidad burst en un rango de frecuencia de 40-70 Hz y un ancho de pulso entre 80-300  $\mu$ s. El tiempo de contracción varió de 4 a 5 s, con un tiempo de relajación de 10 a 12 s, un incremento de 1,5-2 s y un descenso de 0-0,75 s y una duración total de tratamiento de 20 minutos. Dos de los tres estudios eligieron realizar las intervenciones por 12 semanas [103,106], mientras el otro estudio utilizó un tiempo total de intervención de 6 semanas [175]. Solo uno de los cuatro estudios aplicó FBM con los siguientes parámetros [161]: modo continuo, con un dispositivo de FBM trabajando a 830 nm de longitud de onda aplicando un beam laser de 0,028 cm<sup>2</sup> a 100 mW de potencia de salida (por tanto 3,57 W/cm<sup>2</sup> densidad de potencia) con 71 J/cm<sup>2</sup> de dosis por punto de aplicación (20 s) sobre las glándulas salivales mayores (parótidas, submandibulares y sublinguales). Los pacientes asistieron a 2 sesiones por semanas por un total de 6 semanas (ver tabla 4).

Tabla 4. Resumen de las Intervenciones basadas en Agentes Electrofísicos de los Estudios Incluidos.

Autores	Tamaño muestral	Intervención	Parámetros	Frecuencia	Duración	Comparación	Instrumento de Medición	Evento Adverso
Langmore et al. 2016	116 IG 54 CG	Estimulador eléctrico, músculos suprahioides + ejercicios de deglución  5 min calentamiento con elongaciones +deglución (60 veces en sincronía con la estimulación)	Frecuencia: 70 Hz Ancho pulso: 300 microseg (entre 130-300) Contracción: n: 4s (entre 4-8) Relajación: 12s (entre 12-16) Incremento: 2s (entre 2-4) Disminución: 0s	2 v/d, 6 v/s	12S	Estimulador simulado + ejercicios de deglución  5 min calentamiento con elongaciones +deglución (60 veces en sincronía con la estimulación)	HNCI	*



			Límite de amplitud: 0-99					
			Tiempo de tratamiento: 20 min o más si era necesario					
<b>Lavigne et al. 2020</b>	11 IG 11 CG	NMES+contracción eccéntrica de cuádriceps unilateral	2 sets de 8 repeticiones	3 v/s	12S	Entrenamiento convencional	FACT H&N	No
<b>Saleh et al. 2014</b>	12 IG 11 CG	Laser aplicación en glándulas salivales mayores, parótida, submandibular y sublinguales	Modo continuo  Longitud de onda 830 nm  100 mW potencia salida  3.57 W/cm <sup>2</sup> densidad de potencia	2 v/s	6S	Laser simulado	OHIP-14	*

71 J/cm<sup>2</sup>  
 densidad  
 de energía

2J  
 energía/pun  
 to  
 20s  
 tiempo/pun  
 to

28J  
 dosis/sesión

Área del  
 spot: 0,028  
 cm<sup>2</sup>

<b>Wong et al. 2003</b>	Grupo A: 13 Grupo B: 10 Grupo C: 14	ALTENS Grupo A: Sp6, St36, LI4 (electrodos activos) y CV24 (electrodo indiferente)	Pulsos eléctricos cuadrados, bifásicos, balancead a, no polarizados de 250 ms. Trenes con tasa de repetición de 4 Hz. Cada punto de	2 v/s	6S	ALTENS Grupo B: Sp6, St36, P6 (electrodo s activos) y CV24 (electrodo indiferente ) Grupo C: Sp6, St5 y 6, P6	HNRQ	No
-------------------------	---	---	--	----------	----	---	------	----



acupuntura	(electrodo
estimulado	s activos) y
al azar por	CV24
10 s cada	(electrodo
vez	indiferente
	)

IG: Grupo Intervención; CG: Grupo Control; S: Semana; min: Minutos; HNRQ: Head and Neck Radiotherapy Questionnaire; HNCI: Head and Neck Cancer Inventory; FACT H&N: Functional assessment of cancer therapy—head and neck module; ALTENS: Estimulación eléctrica transcutánea tipo acupuntura; OHIP-14: Oral Health Impact Profile; NMES: estimulación eléctrica neuromuscular; ms: milisegundos; Hz: Hertz; J: Joule; nm: nanómetro; mW: microwatt; W: Watt; v/s: Veces por semana; v/d: Vez al día; \*: no informado.

De los estudios incluidos, solo tres consideraron periodos de seguimiento [175,176,179], con tiempos desde las 12 semanas hasta 1 año. En cuanto a los CG, un estudio considero grupo control con tratamiento placebo [161], otro estudio aplico placebo más ejercicios [106], siete estudios aplicaron programas de educación o cuidados habituales [103,173,174,176–179], y un estudio comprendió tres grupos de intervención [175]. Finalmente, la CdV fue valorada con diferentes instrumentos FACT G/FACT H&N [103,173,174,177], EORTC QLQ-C30 [176,178,179] y otros, como el OHIP-14 [161], HNCI [106] y el Head and Neck Radiotherapy Questionnaire [175].

#### **Eventos Adversos.**

Solo un estudio [173] informó eventos adversos en un sujeto del IG, el cual experimentó dolor relacionado al tejido blando de la región escapular. El 50% de los estudios no los informó [103,174,175,178,179], y el 40% ni siquiera mencionó la presencia de ellos [106,161,176,177].

#### **Adherencia a los Tratamientos.**

El 80% de los estudios [103,106,173,174,176–179] informó el porcentaje de adherencia o cumplimiento en los tratamientos, ya fuera de manera

global [173,174,176–179] , o por separado el IG del CG [103,106]. Se alcanzó aproximadamente un 93% de cumplimiento en los programas de ejercicio [173,174,176–179] de esta revisión.

### **Análisis Cualitativo.**

El análisis fue realizado por subgrupos considerando cada modalidad de fisioterapia. Chang et al. [176] y Lønbro et al. [178] demostraron una diferencia significativa intergrupo en favor del IG para la CdV ( $p < 0,05$ ), desde el basal hasta la semana 12. Ambos estudios utilizaron el mismo instrumento para medir la CdV (EORTC QLQ-C30). Sin embargo, O'Neill et al. [179] no mostraron diferencias significativas intergrupo utilizando el mismo instrumento ( $p = 0,433$ ). McNeely et al. [174] y Su et al. [177] valoraron la CdV con FACT H&N, y sus resultados no mostraron ninguna diferencia significativa intergrupo en ningún momento del tratamiento ( $p > 0,05$ ). Además, McNeely et al. [173], no mostraron ninguna diferencia significativa utilizando el FACT G. En cuanto a los resultados intragrupo, solo Chang et al. [176] y Lønbro et al. [178], tuvieron resultados positivos, tanto para el IG ( $p < 0,001$ ) como para el CG ( $p < 0,05$ ), después de la intervención. Considerando los estudios que utilizaron agentes electrofísicos, no hubo diferencias significativas intergrupo en ninguno de ellos ( $p > 0,05$ ) [103,106,161,175]; sin embargo, la mayoría de los estudios [103,106,161] mostraron resultados intragrupo favorables tanto para el IG como para el CG en diferentes momentos ( $p < 0,05$ ), a pesar de que los instrumentos de valoración utilizados para la CdV fueron todos diferentes. Además, solo tres estudios valoraron los efectos acumulativos [175,176,179] en un seguimiento, como fue descrito previamente, pero ninguno de ellos pudo encontrar efectos del tratamiento aplicado mantenidos en el tiempo (ver tabla 5).



Tabla 5. Resumen de los Efectos de las Intervenciones.

<b>Autores</b>	<b>Tiempo de Medición</b>	<b>CdV IG</b>	<b>CdV CG</b>	<b>Diferencia de Medias</b>	<b>Diferencia de Grupos (IC95%)</b>	<b>valor p</b>
<b>Intervenciones basadas en ET</b>						
<b>Chang et al. 2020</b>	Basal, S4, S12, FU 3 meses	Basal: 47,5 (5,64)	Basal: 44,5 (8,50)	*	*	<b>Intragrupo</b> Basal-S4: IG y CG p<0,001  Basal-S12: IG y CG p<0,001  Basal-FU3 meses: IG y CG p<0,001  <b>Interggrupo (IG vs CG)</b> S4: IG>CG p<0,05
<b>Lønbro et al. 2013</b>	Basal y S12	Basal: 53±19  S12: 74±20	Basal: 70±15  S12: 78±18	Basal – S12: 19±14//C  G: 6±12	*	<b>Intragrupo</b> Basal – S12: IG p<0,001 / CG p<0,05

						<b>Intergrupo (IG vs CG)</b> Basal-S12: IG >CG p<0,05
<b>McNeel y et al. 2004</b>	Basal y S12	Basal: 109,5 (12,2)  S12: 104,8 (18,5)	Basal: 103,1 (22,4)  S12: 100,9 (23,9)	CG: -2,2 (11,4)  IG: -4,6 (9,0)	-2,4 (-13,2 a 8,3)	<b>Intragrupo</b> Basal – S12: IG y CG p>0,05  <b>Intergrupo (IG vs CG)</b> Basal-S12: p=0,639
<b>McNeel y et al. 2008</b>	Basal y S12	Basal: 79,4 (13,7)  S12: 83,9 (15,6)	Basal: 76,4 (18,4)  S12: 78,1 (19,3)	CG: +1,7 (6,9)  IG: +4,4 (10,6)	+4,5 (-0,7 a 9,7)	<b>Intragrupo</b> *  <b>Intergrupo (IG vs CG)</b> Basal-S12: p=0,091
<b>O'Neill et al. 2018</b>	Basal, post intervención, y FU3 meses	Basal: 75,00 (20,83)  S12: 83,33 (20,83)  FU3 meses: FU3 75,00 (16,6) meses:	Basal: 66,67 (33,33)  S12: 66,67 (25,00)  FU3 meses: 75,00 (16,6)	*  *	*  *	<b>Intragrupo</b> *  <b>Intergrupo (IG vs CG)</b> Basal-S12: p=0,433  Basal-FU3 meses:



		79,17 (29,16)				p=0,887
<b>Su et al. 2017</b>	Basal, S6, S12	Basal: 93,83 (19,73)	Basal: 91,63 (23,59)	*	*	<b>Intragrupo</b> Basal-S12: IG and CG p>0,05
		W6: 94,89 (22,44)	W6: 95,21 (22,27)			<b>Intergupo (IG vs CG)</b>
		W12: 93,61 (21,487 )	W12: 103,42(20,0 2)			Basal-S12: p=0,074
<b>Intervenciones basadas en agentes electrofísicos</b>						
<b>Langmor e et al. 2016</b>	S7 y S12	Basal: 32,54 (21,04)	Basal: 24,18 (18,58)	IG: 6,31 (17,92)	HNCI Lenguaje: -3,37 (29,81 a 3,06)	<b>Intragrupo</b> Basal-S12: IG: HNCI lenguaje: p= 0,016
		W12: 38,85 (23,97)	W12: 30,93 (20,46)	CG: 6,74 (15,59)	HNCI alimentaci ón 1,41 (25,28 a 8,10)	HNCI alimentació n: p< 0,001
					HNCI estética 0,49 (27,98 a 8,95)	CG: HNCI lenguaje: p= 0,001

						HNCI HNCI social alimentació -3.11 n: p= 0,003 (210.28 a 4.05)
						<b>Intergupo (IG vs CG)</b> Basal-S12: HNCI lenguaje: p=0,304 HNCI alimentació n: p=0,679 HNCI estética: p=0,910 HNCI social: p= 0,395
<b>Lavigne et al. 2020</b>	Basal y S12	Basal: 116 (18)  W12: 126 (14)	Basal: 103 (17)  W12: 122 (13)	IG: 10 (9)  CG: 18 (9)	*	<b>Intragupo</b> Basal-S12: IG y CG p= 0,001  <b>Intergupo (IG vs CG)</b> Basal-S12: p>0,05



<b>Saleh et al. 2014</b>	Basal, sesión 6, sesión 12	Basal: 10,48 (6,82–14,00)	Basal:10,23 (6,39–12,82)	*	*	<b>Intragrupo</b> Basal-sesión12: IG and CG p<0,05
		Sesión 6: 7,55 (5,65–11,19)	Sesión 6: 5,17 (2,28–10,69)			<b>Interggrupo (IG vs CG)</b> Basal: p=0,786
		Sesión 12: 2,5(1,69–9,84)	Sesión 12: 3,53 (0,66–10,44)			Sesión 6: p=0,413
						Sesión 12: p=0,976
<b>Wong et al. 2003</b>	Basal, S6, S8, S12. FU 3, 6 y 12 meses	*	*	*	*	<b>Intragrupo</b> *
						<b>Interggrupo (IG vs CG)</b> Basal-FU 6 meses: p>0,05
<p>CdV: Calidad de Vida; IG: Grupo Intervención; SD: Desviación estándar; CG: Grupo Control; IC95%: Intervalo de confianza 95%; p: valor p; S: semana; FU: Seguimiento; HNCl: Head and Neck Cancer Inventory; *: no informado. Los datos se presentan en medias ± DE (IC95%) o porcentajes (frecuencia) según corresponda.</p>						

### Riesgo de Sesgo de los Estudios Incluidos.

Los resultados de la evaluación de la calidad metodológica de los diez estudios incluidos se muestran en la figura 4. El principal sesgo metodológico de los ECCAs incluidos fue la desviación de las intervenciones previstas (30%), y los datos de resultados incompletos (30%) ambos calificados con un “alto riesgo de sesgo”. En cambio, hubo un “bajo riesgo de sesgo” en el proceso de aleatorización (70%) y la medición del resultado (70%).

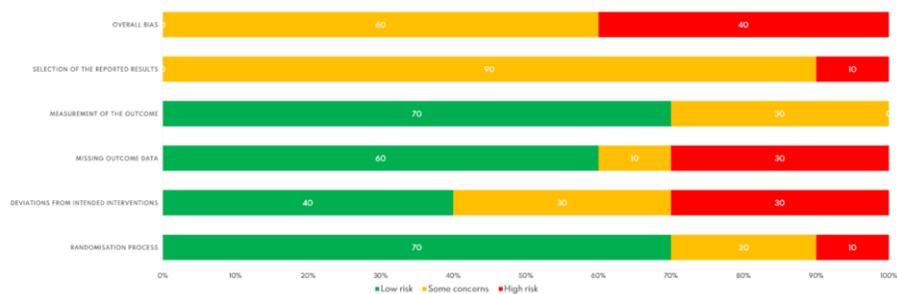


Figura 4. Resumen de la Valoración del Riesgo de Sesgo de los Estudios Incluidos.

La figura 5 muestra un resumen de la evaluación de cada estudio. Todos los estudios incluidos en esta revisión sistemática fallaron (de manera parcial o total) en la notificación selectiva de los resultados. Por lo cual, ninguno de los estudios logra un “bajo riesgo de sesgo” general.



Figura 5. Resumen del Riesgo de Sesgo por cada Estudio.

OE 3: "Comparar los efectos de los tratamientos de fisioterapia destinados a mejorar la CdV de supervivientes de CCC."

### Análisis Cuantitativo: Metaanálisis.

De los diez estudios incluidos que valoraron la CdV en esta revisión sistemática, solo fue posible incluir cinco en el metaanálisis [173,174,177-179], todos enfocados en modalidad ET, ya que presentaban resultados significativos intergrupo. Debido a que el estudio de Chang et al. [176] no presentaba toda la información necesaria que se requiere para realizar el metaanálisis, fue excluido de éste. El metaanálisis incluyó un total de 182 pacientes, 93 del IG y 89 del CG. En relación con los instrumentos de valoración de CdV, dos estudios utilizaron el EORTC QLQC30 [178,179], otros dos el FACT H&N [174,177], McNeely et al. en el 2004 [174] y McNeely et al. en su estudio del 2008 [173] utilizaron el FACT G para la valoración de la CdV,

por lo que esta información también fue utilizada para el análisis. En el caso del EORTC QLQ-C30, las dimensiones se puntúan en una escala Likert de cuatro puntos, y además tiene subescalas (funcionalidad, síntomas, y salud global). Las puntuaciones más altas en las subescalas de funcionamiento y salud global reflejan mejores condiciones de salud; en contraste a las subescalas de síntomas, cuyos puntajes más altos revelan síntomas críticos. Finalmente, los puntajes de todas estas subescalas se transforman en una escala de 0 a 100 [95]. El FACT G tiene 27 ítems y también utiliza una escala Likert, pero de cinco puntos; los subítems de este cuestionario son bienestar físico, social/familiar, emocional y funcional. Los puntajes más altos significan mejores condiciones; y añadiendo los subítems, el puntaje del FACT G tiene un rango de 0 a 108 puntos. El FACT H&N tiene 39 ítems (27 del FACT G y 12 más de síntomas específicos); en todos estos instrumentos puntajes más altos se relacionan con mejor percepción de CdV [97].

Finalmente, el análisis cuantitativo de los estudios parece mostrar una tendencia a favor del IG en términos de mejora de la CdV después de un programa de ejercicios (d de Cohen 0,11; 95% CI: -0,27 a 0,50; I<sup>2</sup> 42,68%; p heterogeneidad = 0,12). Los resultados globales se presentan en la figura 6.

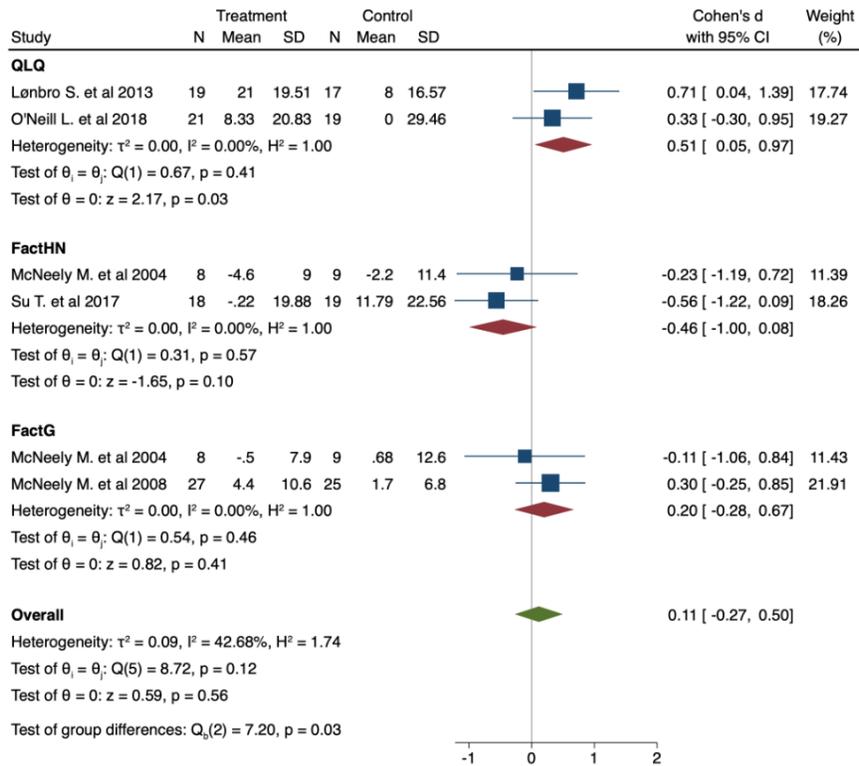


Figura 6. Forest Plot presentando los efectos del ET en la mejora de la CdV medido con diferentes instrumentos en supervivientes de CCC, comparado con un control, datos pre y post intervención.

Los valores del eje X corresponden a la d de Cohen. El diamante ilustra el intervalo de confianza del 95% de los efectos agrupados.

## **Resultados Segunda Parte.**

OE 1: "Evaluar la eficacia de un programa de 12 semanas basado en terapia de FBM sobre la CdV en supervivientes de CCC post RT".

En la segunda parte de esta Tesis Doctoral, un total de 23 supervivientes de CCC fueron asignados aleatoriamente al grupo FBM (n = 12) o al grupo placebo (n = 11). Las características sociodemográficas y clínicas fueron comparables entre los dos grupos ( $p > 0,05$ ) (ver tabla 6). Al comienzo de la fase experimental, tampoco hubo diferencias entre los grupos en las variables de estudio ( $p > 0,05$ ). El detalle del proceso se observa en el Flujograma CONSORT [180] (ver figura 7).

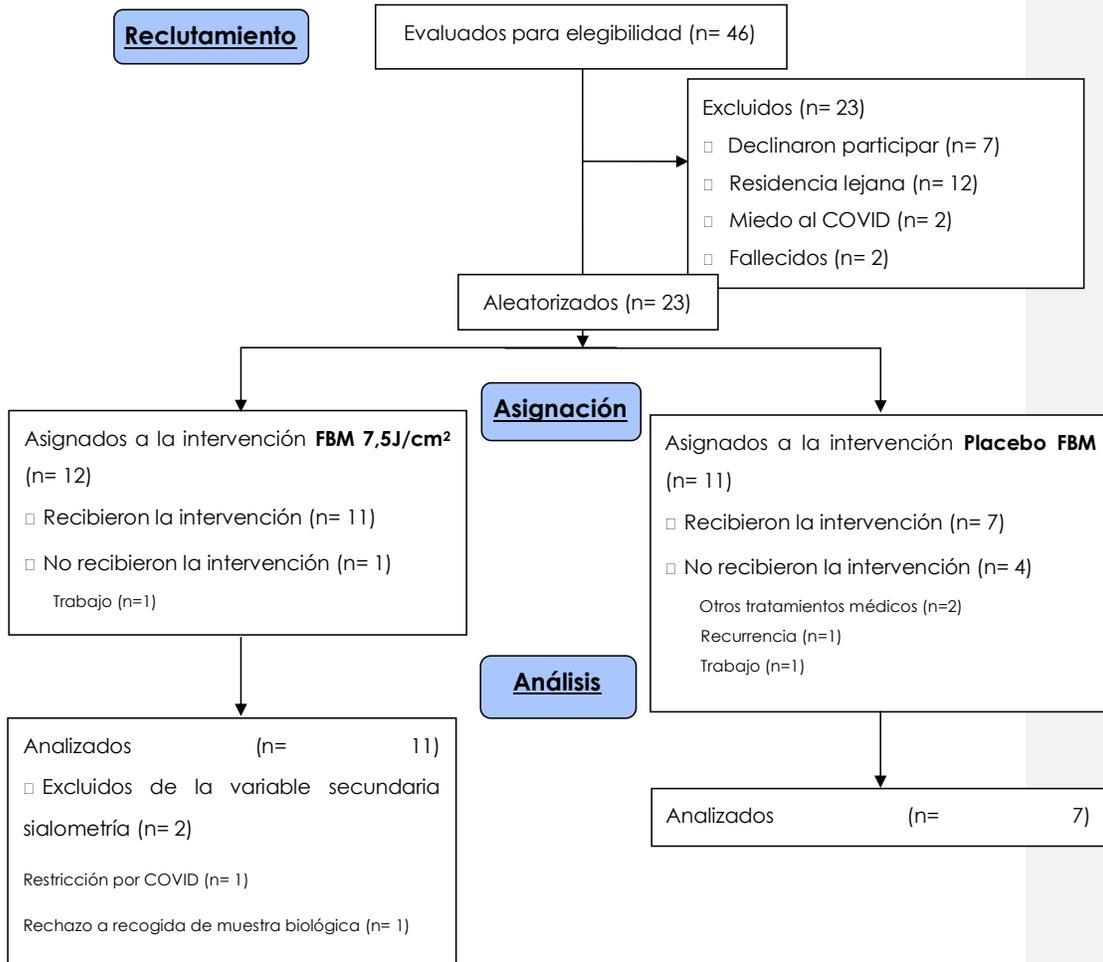


Figura 7. Flujograma CONSORT

### Características Sociodemográficas y Clínicas.

Las características sociodemográficas de los grupos se describen en detalle en la tabla 6. La mayoría de los pacientes eran de género masculino (75% en el grupo FBM y 72,73% en el grupo placebo), y casados (91,67% en el grupo FBM y 81,82% en el grupo placebo), jubilados (41,67% en el grupo FBM, 72,73% en el grupo placebo) y exfumadores (66,67% en el grupo FBM, y 54,55% en el grupo placebo) siendo la media de edad del grupo FBM de  $57,75 \pm 6,91$  años y del grupo placebo de  $63,90 \pm 10,30$  años.

Tabla 6. Características Sociodemográficas.

	FBM (n=12)	Placebo (n=11)	valor p
<b>Edad (años)</b>	57,75 ± 6,91 (IC95%: 53,35; 62,14)	63,90 ± 10,30 (IC95%: 56,98; 70,82)	0,104
<b>Género</b>	M: 75,00 (9) F: 25,00 (3)	M: 72,73 (8) F: 27,27 (3)	1,000
<b>Estado Civil</b>	S/D: 8,33 (1) C: 91,67 (11)	S/D: 18,18 (2) C: 81,82 (9)	0,590
<b>Nivel de Estudios</b>	Bas: 50,00 (6) Med: 41,67 (5) Sup: 8,33 (1)	Bas: 36,36 (4) Med: 36,36 (4) Sup: 27,27 (3)	0,479
<b>Ocupación</b>	Act: 25,00 (3) EP: 8,33 (1) Jub: 41,67 (5) ADC: 0,00 (0) Pens: 25,00 (3)	Act: 9,09 (1) EP: 0,00 (0) Jub: 72,73 (8) ADC: 18,18(2) Pens: 0,00 (0)	0,105
<b>Consumo de tabaco</b>	Si: 8,33 (1) No: 25,00 (3) Exfum: 66,67 (8)	Si: 18,18 (2) No: 27,27 (3) Exfum: 54,55 (6)	0,750



<b>Consumo de alcohol</b>	Si: 41,67 (5)	Si: 45,45 (5)	0,323
	No: 25,00 (3)	No: 45,45 (5)	
	C. previo: 33,33 (4)	C. previo: 9,09 (1)	
<b>Antecedentes familiares</b>	Si: 66,67 (8)	Si: 72,73 (8)	1,000
	No: 33,33 (4)	No: 27,27 (3)	
<b>FBM: Fotobiomodulación, M: Masculino, F: Femenino, S/D: Soltero/Divorciado, C: Casado, Bas: básicos, Med: Medios, Sup: Superiores, Act: Activo, EP: En paro, Jub: Jubilación, ADC: Ama de casa, Pens: Pensionista, Exfum: Ex fumador, C.previo: Consumo previo.</b> <b>Los datos se presentan en medias <math>\pm</math> DE (IC95%) o porcentajes (frecuencia) según corresponda.</b>			

El detalle de las características clínicas se observa en la tabla 7. El tiempo desde el diagnóstico fue de  $35,66 \pm 21,69$  meses en el grupo FBM y de  $53,45 \pm 26,47$  meses en el grupo placebo mientras que el tiempo desde la RT para el grupo FBM fue de  $31,66 \pm 21,31$  meses y en el grupo placebo de  $47,90 \pm 25,48$  meses.

Tabla 7. Características Clínicas.

	<b>FBM (n=12)</b>	<b>Placebo (n=11)</b>	<b>valor p</b>
<b>Tiempo desde diagnóstico (meses)</b>	$35,66 \pm 21,69$ (IC95%: 21,88; 49,45)	$53,45 \pm 26,47$ (IC95%: 35,66; 71,24)	0,091
<b>Tiempo desde RT (meses)</b>	$31,66 \pm 21,31$ (IC95%: 18,12; 45,20)	$47,90 \pm 25,48$ (IC95%: 30,78; 65,03)	0,111
<b>Dosis total (Gy)</b>	$67,24 \pm 3,78$ (IC95%: 64,83; 69,94)	$67,63 \pm 3,20$ (IC95%: 65,48; 69,78)	0,487
<b>Tratamiento médico recibido</b>	Qt, Rt y C: 16,67 (2)	Qt, Rt y C: 45,45 (5)	0,321
	C y Rt: 16,67 (2)	C y Rt: 9,09 (1)	
	Rt y Qt: 66,67 (8)	Rt y Qt: 45,45 (5)	

Análisis De Calidad De Vida Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello

<b>Irradiación glándulas salivales</b>	Unilat: 16,67 (2) Bilat: 83,33 (10)	Unilat: 9,09 (1) Bilat: 90,91 (10)	1,000
<b>Localización tumor primario</b>	Cavidad Oral: 16,67 (2) Laringe: 16,67 (2) Cavum: 16,67 (2) Orofaringe: 8,33 (1) Gland. Salival: 0,00 (0) Paladar Duro: 0,00 (0) Orofaringe (amígdala): 0,00 (0) Laringe (supraglótico): 8,33 (1) Orofaringe (base de lengua): 8,33 (1) Faringe (Nasofaringe y Cavum): 16,67 (2) Seno Maxilar: 8,33 (1)	Cavidad Oral: 0,00 (0) Laringe: 27,27 (3) Cavum: 9,09 (1) Orofaringe: 0,00 (0) Gland. Salival: 9,09 (1) Paladar Duro: 9,09 (1) Orofaringe (amígdala): 18,18 (2) Laringe (supraglótico): 9,09 (1) Orofaringe (base de lengua): 9,09 (1) Faringe (Nasofaringe y Cavum): 9,09 (1) Seno Maxilar: 0,00 (0)	0,547
<b>Estadio enfermedad</b>	I: 8,33 (1) II: 8,33 (1) III: 25,00 (3) IVA: 25,00 (3) IVB: 25,00 (3) IVC: 8,33 (1)	I: 0,00 (0) II: 18,18 (2) III: 9,09 (1) IVA: 54,55 (6) IVB: 18,18 (2) IVC: 0,00 (0)	0,480
<b>Medicación xerostomía</b>	Si: 16,67 (2) No: 83,33 (10)	Si: 36,36 (4) No: 63,64 (7)	0,371
<b>FBM: Fotobiomodulación, RT: Radioterapia, Gy: Gray, Qt: Quimioterapia, C: Cirugía, Unilat: Unilateral, Bilat: Bilateral, GS: Glándulas Salivales (parótida).</b> <b>Los datos se presentan en medias ± DE (IC95%) o porcentajes (frecuencia) según corresponda.</b>			



### Efectos sobre la Calidad de Vida.

En la tabla 8 se observa el análisis realizado sobre la variable principal CdV, en el que se obtuvieron resultados estadísticamente significativos intergrupo a favor del grupo placebo para las dimensiones de boca seca ( $p = 0,044$ ,  $\Delta\text{FBM}: -3,03 \pm 17,98$  [IC95%: -15,10; 9,04] vs  $\Delta\text{Placebo}: -33,33 \pm 27,21$  [IC95%: -58,50; -8,16]) y toser ( $p = 0,002$ ,  $\Delta\text{FBM}: 6,06 \pm 20,09$  [IC95%: -7,44; 19,56] vs  $\Delta\text{Placebo}: -38,09 \pm 29,99$  [IC95%: -65,83; -10,35]). Estos resultados fueron ajustados además por el tiempo transcurrido desde el diagnóstico ( $p = 0,042$  y  $p = 0,009$ , respectivamente) y la RT ( $p = 0,040$  y  $p = 0,009$ ), ambas como covariables, no encontrándose influencia en los resultados ni en la boca seca ni toser. Los valores de tamaño del efecto para las diferencias significativas intergrupo después de la intervención también fueron registrados para la boca seca ( $d = 1,46, -8,07; 11,00$ ) y toser ( $d = 1,92, -8,64; 12,50$ ). El resto de las dimensiones de los cuestionarios aplicados no tuvieron diferencias significativas intergrupo.

Tabla 8. Efectos intergrupo para el cambio en las puntuaciones de la CdV evaluadas mediante el cuestionario QLQ C30 y QLQ H&N35 en el basal y post intervención.

	FBM	Placebo	valor p
<b>Salud Global</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	61,11 $\pm$ 26,90 (IC95%: 44,01; 78,20)	58,33 $\pm$ 16,24 (IC95%: 47,41; 69,24)	0,770†
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	70,45 $\pm$ 26,96 (IC95%: 52,33; 88,57)	64,28 $\pm$ 20,24 (IC95%: 45,55; 83,01)	

Análisis De Calidad De Vida Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello

<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	8,33 ± 25,00 (IC95%: -8,46; 25,12)	7,14 ± 19,49 (IC95%: -10,89; 25,17)	0,916‡
<b>Dolor</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	30,55 ± 20,51 (IC95%: 17,51; 43,58)	36,36 ± 18,73 (IC95%: 23,77; 48,95)	0,487‡
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	20,45 ± 16,81 (IC95%: 9,15; 31,75)	10,71 ± 9,27 (IC95%: 2,13; 19,29)	
<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	-12,12 ± 12,56 (IC95%: -20,56; -3,67)	-25,00 ± 15,95 (IC95%: -39,75; -10,24)	0,074‡
<b>Deglución</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	27,08 ± 19,50 (IC95%: 14,68; 39,47)	36,36 ± 20,16 (IC95%: 22,81; 49,90)	0,275‡
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	16,66 ± 16,66 (IC95%: 5,46; 27,86)	32,14 ± 14,77 (IC95%: 18,47; 45,80)	
<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	-9,09 ± 16,01 (IC95%: -19,84; 1,66)	-7,14 ± 11,20 (IC95%: -17,50; 3,22)	0,783‡
<b>Problemas sensoriales</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	



<b>Basal</b>	31,94 ± 25,08 (IC95%: 16,00; 47,88)	37,87 ± 36,58 (IC95%: 13,29; 62,45)	0,652†
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	34,84 ± 27,34 (IC95%: 16,47; 53,21)	38,09 ± 34,30 (IC95%: 6,36; 69,82)	
<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	0,00 ± 29,81 (IC95%: -20,03; 20,03)	-9,52 ± 13,11 (IC95%: -21,65; 2,60)	0,440†
<b>Problemas para hablar</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	26,85 ± 30,13 (IC95%: 7,70; 45,99)	35,35 ± 20,97 (IC95%: 21,26; 49,44)	0,445†
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	14,14 ± 17,97 (IC95%: 2,06; 26,21)	28,57 ± 31,98 (IC95%: -1,00; 58,15)	
<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	-10,10 ± 14,45 (IC95%: -19,80; -0,39)	-9,52 ± 25,99 (IC95%: -33,56; 14,52)	0,952†
<b>Comida social</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	24,99 ± 22,75 (IC95%: 10,54; 39,45)	41,66 ± 29,81 (IC95%: 21,63; 61,69)	0,145†
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	17,42 ± 27,05 (IC95%: -1,05; 35,89)	41,66 ± 28,05 (IC95%: 15,72; 67,61)	

Análisis De Calidad De Vida Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello

<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	-9,09 ± 22,80 (IC95%: -24,41; 6,23)	-5,95 ± 26,22 (IC95%: -30,21; 18,30)	0,792‡
<b>Problema contacto social</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	13,88 ± 23,51 (IC95%: -1,05; 28,83)	24,24 ± 28,01 (IC95%: 5,42; 43,05)	0,151‡
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	15,75 ± 26,03 (IC95%: -1,73; 33,24)	17,14 ± 22,06 (IC95%: -3,26; 37,54)	
<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	2,42 ± 6,16 (IC95%: -1,71; 6,56)	-7,62 ± 38,38 (IC95%: -43,11; 27,87)	0,425‡
<b>Problema sexualidad</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	37,49 ± 37,01 (IC95%: 13,98; 61,01)	50,00 ± 33,33 (IC95%: 27,60; 72,39)	0,406‡
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	27,27 ± 29,12 (IC95%: 7,70; 46,84)	42,85 ± 35,82 (IC95%: 9,72; 75,98)	
<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	-13,63 ± 17,97 (IC95%: -25,71; -1,55)	-9,52 ± 26,97 (IC95%: -34,46; 15,42)	0,701‡
<b>Problemas dentales</b>			



<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	36,11 ± 38,81 (IC95%: 11,44; 60,77)	51,51 ± 43,11 (IC95%: 22,55; 80,47)	0,377†
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	9,09 ± 15,56 (IC95%: -1,36; 19,54)	9,52 ± 16,26 (IC95%: -5,51; 24,56)	
<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	-30,30 ± 37,87 (IC95%: -55,74; -4,86)	-42,86 ± 37,09 (IC95%: -77,16; -8,55)	0,499‡
<b>Apertura de boca</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	38,88 ± 37,15 (IC95%: 15,28; 62,49)	42,42 ± 36,79 (IC95%: 17,70; 67,14)	0,821†
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	21,21 ± 26,96 (IC95%: 3,09; 39,32)	33,33 ± 0,00 (IC95%: 33,33; 33,33)	
<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	-15,15 ± 27,33 (IC95%: -33,51; 3,21)	-14,28 ± 42,41 (IC95%: -53,51; 24,93)	0,959‡
<b>Boca seca</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	66,66 ± 31,78 (IC95%: 46,47; 86,86)	90,90 ± 15,56 (IC95%: 80,44; 101,36)	0,104†
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	63,63 ± 31,46 (IC95%: 42,49; 84,77)	57,14 ± 16,26 (IC95%: 42,09; 72,18)	

Análisis De Calidad De Vida Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello

<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	-3,03 ± 17,98 (IC95%: -15,10; 9,04)	-33,33 ± 27,21 (IC95%: -58,50; -8,16)	<b>0,044*‡</b>
<b>Saliva pegajosa</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	49,99 ± 36,23 (IC95%: 26,97; 73,02)	75,75 ± 21,55 (IC95%: 61,27; 90,23)	0,051†
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	33,33 ± 29,81 (IC95%: 13,30; 53,36)	52,38 ± 26,22 (IC95%: 28,12; 76,63)	
<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	-15,15 ± 45,61 (IC95%: -45,79; 15,49)	-19,05 ± 32,53 (IC95%: -49,13; 11,03)	0,847‡
<b>Toser</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	16,66 ± 26,59 (IC95%: -0,22; 33,56)	39,39 ± 32,72 (IC95%: 17,41; 61,37)	0,081†
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	18,18 ± 22,91 (IC95%: 2,78; 33,57)	9,52 ± 25,19 (IC95%: -13,78; 32,82)	
<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	6,06 ± 20,09 (IC95%: -7,44; 19,56)	-38,09 ± 29,99 (IC95%: -65,83; -10,35)	<b>0,002*‡</b>
<b>Sentirse enfermo</b>			



<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	19,44 ± 30,01 (IC95%: 0,37; 38,51)	24,24 ± 30,15 (IC95%: 3,98; 44,49)	0,651†
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	9,09 ± 21,55 (IC95%: -5,39; 23,57)	4,76 ± 12,59 (IC95%: -6,88; 16,41)	
<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	-9,09 ± 15,56 (IC95%: -19,54; 1,36)	-14,28 ± 26,22 (IC95%: -38,53; 9,96)	0,536‡
<b>Necesidad de analgésicos</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	41,66 ± 51,49 (IC95%: 8,94; 74,38)	54,54 ± 52,22 (IC95%: 19,46; 89,62)	0,608†
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	45,45 ± 52,22 (IC95%: 10,37; 80,53)	14,28 ± 37,79 (IC95%: -20,67; 49,24)	
<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	0,00 ± 44,72 (IC95%: -30,04; 30,04)	-28,57 ± 48,79 (IC95%: -73,69; 16,55)	0,375‡
<b>Uso de suplementos nutricionales</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	8,33 ± 28,86 (IC95%: -10,00; 26,67)	27,27 ± 46,70 (IC95%: -4,10; 58,65)	0,449†
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	0,00 ± 0,00 (IC95%: 0,00; 0,00)	14,28 ± 37,79 (IC95%: -20,67; 49,24)	

Análisis De Calidad De Vida Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello

<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	-9,09 ± 30,15 (IC95%: -29,34; 11,16)	0,00 ± 57,73 (IC95%: -53,39; 53,39)	0,791‡
<b>Pérdida de peso</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	16,66 ± 38,92 (IC95%: -8,06; 41,39)	27,27 ± 46,70 (IC95%: -4,10; 58,65)	0,695†
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	36,36 ± 50,45 (IC95%: 2,46; 70,25)	0,00 ± 0,00 (IC95%: 0,00; 0,00)	
<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	27,27 ± 46,70 (IC95%: -4,10; 58,65)	-28,57 ± 48,79 (IC95%: -73,69; 16,55)	0,104‡
<b>Ganancia de peso</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	33,33 ± 49,23 (IC95%: 2,04; 64,61)	18,18 ± 40,45 (IC95%: -8,99; 45,35)	0,566†
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	27,27 ± 46,70 (IC95%: -4,10; 58,65)	42,85 ± 53,45 (IC95%: -6,57; 92,29)	
<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	-9,09 ± 53,93 (IC95%: -45,32; 27,14)	28,57 ± 48,79 (IC95%: -16,55; 73,69)	0,285‡
FBM: Fotobiomodulación. Los datos se presentan en medias ± DE (IC95%). *Cambio (T1-T0) significativo intergrupo (p < 0,05). † p basal intergrupo. ‡ p del cambio intergrupo.			



OE 2: "Evaluar la eficacia de un programa de 12 semanas basado en terapia de FBM sobre la salud oral en supervivientes de CCC post RT".

### Efectos sobre la Salud Oral.

En la tabla 9 se observa el análisis realizado sobre la variable XI, en el que no se encontraron resultados estadísticamente significativos intergrupo ( $p > 0,05$ ).

Tabla 9. Efectos intergrupo para el cambio en el XI en el basal y post intervención de las 12 semanas de intervención.

	FBM	Placebo	valor p
<b>XI</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	36,16 ± 9,16 (IC95%: 30,3; 41,9)	39,9 ± 7,31 (IC95%: 34,9; 44,8)	0,294†
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	33,00 ± 8,67 (IC95%: 27,1; 38,82)	39,57 ± 4,57 (IC95%: 35,3; 43,8)	
<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	-3,45 ± 6,15 (IC95%: -7,58; 0,67)	-1,57 ± 6,45 (IC95%: -7,53; 4,39)	0,543‡

FBM: Fotobiomodulación, XI: Inventario de Xerostomía.  
 Los datos se presentan en medias ± DE (IC95%).  
 † p basal intergrupo.  
 ‡ p cambio intergrupo.

En la tabla 10 se observa el análisis realizado sobre la variable EAT-10, en el que no se encontraron resultados estadísticamente significativos intergrupo ( $p > 0,05$ ).

Tabla 10. Efectos intergrupo para el cambio en el EAT-10 en el basal y post intervención.

	FBM	Placebo	valor p
<b>EAT-10</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	14,4 ± 12,9 (IC95%: 6,18; 22,6)	17,6 ± 8,78 (IC95%: 11,7; 23,5)	0,497†
<b>Pacientes post</b>	11	7	
<b>Post</b>	10,72 ± 10,77 (IC95%: 3,49; 17,96)	16,0 ± 4,16 (IC95%: 12,1; 19,85)	
<b>Pacientes prepost</b>	11	7	
<b>Cambio</b>	-3,90 ± 6,07 (IC95%: -7,98; 0,17)	-3,0 ± 8,4 (IC95%: -10,7; 4,77)	0,793‡
<b>FBM: Fotobiomodulación, EAT-10: Eating Assesment Tool 10.</b> Los datos se presentan en medias ± DE (IC95%). † p basal intergrupo. ‡ p cambio intergrupo.			

En la tabla 11 se muestra el análisis realizado sobre la sialometría (volumen y TFS), en el que se obtuvieron resultados estadísticamente significativos intergrupo a favor del grupo FBM para el volumen ( $p = 0,017$ ,  $\Delta$ FBM: 353,33 ± 338,30 [IC95%: 93,28; 613,37] vs  $\Delta$ Placebo: -2,85 ± 160,41 [IC95%: -151,21; 145,49]) y para la TFS ( $p = 0,017$ ,  $\Delta$ FBM: 0,11 ± 0,11 [IC95%: 0,03; 0,20] vs  $\Delta$ Placebo: -0,01 ± 0,05 [IC95%: -0,04; 0,04]). Estos resultados fueron ajustados además por el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y



la RT encontrándose sólo influencia en los resultados del tiempo transcurrido desde la RT ( $p = 0,061$ ) para ambas variables (volumen y TFS). Los valores de tamaño del efecto para las diferencias significativas entre grupos después de la intervención también fueron registrados para el volumen ( $d = 1,37, -125,33; 128,08$ ) y la TFS ( $d = 1,31, 1,27; 1,35$ ).

Tabla 11. Efectos intergrupo para el cambio en el volumen y TFS en el basal y post intervención.

	FBM	Placebo	valor p
<b>Volumen (microlitros)</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	776,66 ± 741,56 (IC95%: 305,50; 1247,83)	541,81 ± 860,77 (IC95%: -36,45; 1120,09)	0,490†
<b>Pacientes post</b>	9	7	
<b>Post</b>	1187,77 ± 949,16 (IC95%: 458,18; 1917,37)	500,00 ± 566,06 (IC95%: -23,52; 1023,52)	
<b>Pacientes prepost</b>	9	7	
<b>Cambio</b>	353,33 ± 338,30 (IC95%: 93,28; 613,37)	-2,85 ± 160,41 (IC95%: -151,21; 145,49)	<b>0,017*‡</b>
<b>TFS (ml/min)</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	0,25 ± 0,24 (IC95%: 0,10; 0,41)	0,18 ± 0,28 (IC95%: -0,12; 0,37)	0,489†
<b>Pacientes post</b>	9	7	
<b>Post</b>	0,39 ± 0,31 (IC95%: 0,15; 0,63)	0,16 ± 0,18 (IC95%: -0,00; 0,34)	
<b>Pacientes prepost</b>	9	7	

<b>Cambio</b>	0,11 ± 0,11 (IC95%: 0,03; 0,20)	-0,01 ± 0,05 (IC95%: -0,04; 0,04)	<b>0,017*‡</b>
<b>FBM: Fotobiomodulación, TFS: Tasa de flujo salival.</b> <b>Los datos se presentan en medias ± DE (IC95%). *Cambio (T1-T0) significativo intergrupo (p &lt; 0,05).</b> <b>† p basal intergrupo.</b> <b>‡ p cambio intergrupo.</b>			

En la tabla 12 se observa el análisis realizado sobre la variable MMO, en el que se obtuvieron resultados estadísticamente significativos intergrupo a favor del grupo placebo ( $p = 0,005$ ,  $\Delta\text{FBM}: 0,09 \pm 0,23$  [IC95%: 0,10; 0,41] vs  $\Delta\text{Placebo}: 0,54 \pm 0,34$  [IC95%: 0,10; 0,41]). Este resultado además fue ajustado por el tiempo transcurrido desde el diagnóstico ( $p = 0,024$ ) y la RT ( $p = 0,024$ ) no encontrándose influencia en los resultados. El valor del tamaño del efecto para la diferencia significativa intergrupo después de la intervención también fue registrada ( $d = -1,71, -1,84; -1,59$ ).



Tabla 12. Efectos intergrupo para el cambio en la MMO en el basal y post intervención.

	FBM	Placebo	valor p
<b>MMO (cm)</b>			
<b>Pacientes a basal</b>	12	11	
<b>Basal</b>	3,45 ± 1,04 (IC95%: 2,79; 4,12)	3,03 ± 1,29 (IC95%: 2,16; 3,90)	0,398†
<b>Pacientes post</b>	10	7	
<b>Post</b>	3,46 ± 1,05 (IC95%: 2,70; 4,21)	3,41 ± 0,81 (IC95%: 2,65; 4,17)	
<b>Pacientes prepost</b>	10	7	
<b>Cambio</b>	0,09 ± 0,23 (IC95%: 0,10; 0,41)	0,54 ± 0,34 (IC95%: 0,10; 0,41)	<b>0,005*‡</b>
FBM: Fotobiomodulación, MMO: <u>Máxima Apertura de la Boca</u> Los datos se presentan en medias ± DE (IC95%). *Cambio (T1-T0) significativo intergrupo (p < 0,05). † p basal intergrupo. ‡ p cambio intergrupo.			

### Tasa de Adherencia y Satisfacción.

La tasa de adherencia fue alta en ambos grupos con 20,72 ± 2,83 de 24 sesiones programadas para el grupo FBM y con 21,57 ± 1,71 de 24 sesiones programadas para el grupo placebo. Además, todos los pacientes completaron una encuesta de satisfacción (Anexo 5) al finalizar las 12 semanas de intervención siendo la puntuación media de 8,81 ± 1,16 y 7,71 ± 2,05 para la satisfacción global del grupo FBM y placebo, respectivamente.

### Eventos Adversos.

Los eventos adversos registrados fueron de grado 1 a 2 en ambos grupos de intervención. Entre los pacientes que recibieron la terapia activa

de FBM los eventos registrados están descritos en la tabla 13, siendo dolor oral el más común, informándolo 2 de 11 pacientes (18,18%). Por otro lado, entre los pacientes que recibieron la terapia simulada de FBM (placebo), erupción piel, dolor facial, calambres musculares y dolor de espalda fueron los eventos informados por 2 de los 7 pacientes (28,57%). A pesar de todo ello, ninguno de estos pacientes interrumpió su tratamiento debido a un evento adverso.

Tabla 13. Efectos Adversos.

Terapia de FBM	n	Gravedad*	Expectativa	Relación potencial con participación
<b>Ansiedad</b>	1	Grado 1	Inesperada	Posible
<b>Dolor facial</b>	1	Grado 1	Inesperada	No relacionada
<b>Dolor cuello</b>	1	Grado 1	Inesperada	No relacionada
<b>Conjuntivitis</b>	1	Grado 1	Inesperada	No relacionada
<b>Dolor en extremidad</b>	1	Grado 1	Inesperada	No relacionada
<b>Dolor oral</b>	2	Grado 1	Inesperada	Posible
<b>Disartria</b>	1	Grado 1	Esperada	Posible
Placebo	n	Gravedad*	Expectativa	Relación potencial con participación
<b>Erupción piel</b>	1	Grado 1	Inesperada	No relacionada
<b>Dolor facial</b>	1	Grado 1	Inesperada	No relacionada
<b>Calambres musculares</b>	1	Grado 2	Inesperada	No relacionada
<b>Dolor de espalda</b>	1	Grado 1	Inesperada	No relacionada

\*según CTCAE versión 5.0, n = número de eventos adversos registrados.



## CAPÍTULO 5.

## **DISCUSIÓN.**

### **De la Primera Parte de esta Tesis.**

#### **Revisión Sistemática y Metaanálisis.**

Los principales hallazgos de la revisión sistemática fueron que un programa de 12 semanas de ejercicio enfocado en actividad aeróbica (como caminata) o PRT para el cuerpo en su totalidad, parecen ser las modalidades con mayores beneficios para la mejora de la percepción de CdV en supervivientes de CCC. Ninguno de los agentes electrofísicos (estimulación eléctrica o terapia con láser) mostraron resultados significativos entre los grupos, aunque casi todos los grupos mejoraron sus resultados intragrupo. El metaanálisis apoya los resultados a favor de los programas de ejercicio. Los supervivientes de CCC son reconocidos como una población heterogénea con respecto a la ubicación del tumor [181], y como un área problemática del cuerpo, sería interesante describir qué programas que involucren ejercicios aeróbicos y/o de resistencia podrían recomendarse [176,178].

El resto de los enfoques no detectaron diferencias en la CdV, lo cual podría estar relacionado con el instrumento utilizado para medirla [173,174,177,179]; se sabe que el EORTC QLQ-C30 es la evaluación multidimensional más utilizada de la CdV relacionada con la salud en oncología [95]. O'Neill et al. [179] declararon que, aunque el EORTC QLQ-C30 se utilizó en su evaluación, sorprendentemente, no se encontraron mejoras después de la intervención, por lo que este instrumento podría no ser el más adecuado para detectar los beneficios subjetivos descritos por los pacientes de este estudio (por ejemplo, confianza, funcionamiento social).



Mientras que, la evidencia defiende al EORTC QLQ-C30 como un instrumento global, capaz de demostrar el efecto de diferentes modalidades de ejercicio, particularmente en una población que enfrenta numerosas morbilidades relacionadas con el tratamiento [56,181–186]. El resto de los instrumentos, que son presumiblemente más específicos (por ejemplo, FACT H&N) [97], podrían haber sido menos sensibles al efecto de los enfoques mencionados [173,174,177]. Los ejercicios que involucran de manera global al cuerpo debieran por lógica producir cambios generales en la CdV; por lo tanto, un instrumento global como el EORTC QLQ-C30 debería ser utilizado para estudios futuros.

Además, hubo diferencias entre los estudios de esta revisión sobre la frecuencia e intensidad del PRT [173,174,177–179]. Aunque existen directrices generales en cuanto a este tema para los supervivientes de cáncer [187,188], los parámetros de dosis/respuesta podrían ser una línea de investigación futura. Por un lado, hay estudios que involucran solo los músculos de las extremidades superiores y escapulares [173,174,177], y el hecho de que en el estudio de Lønbro et al. [178] también se involucraron los músculos de la columna vertebral, podría haber sido un factor decisivo. Todos los programas de ejercicios descritos en esta revisión sistemática se centraron en el fortalecimiento de todo el cuerpo (miembros superiores e inferiores e incluso músculos de la columna vertebral), aunque, las localizaciones del CCC más populares fueron la faringe y la cavidad oral [173,174,177,178]. Una posible explicación podría ser que los trastornos sensitivos causados por el cáncer como por los tratamientos, pueden influir sobre la decisión de seleccionar intervenciones globales en lugar de otras más específicas [185,189,190]. Otro tipo de ejercicios, por ejemplo, de baja intensidad, cuyo objetivo son las regiones oral y cervical, podrían haber reportado mejores resultados en términos de dolor, lo cual podría traducirse

en una mejora de la CdV [185]. El mecanismo responsable de estos cambios podría ser el aumento de la masa muscular, fuerza y rendimiento funcional [187].

Aunque la estrategia de búsqueda aplicada en esta revisión fue compleja, otras modalidades de fisioterapia oro-cervicales, como la masoterapia, no fueron incluidas, aun cuando la mayoría de estos pacientes -que se recuperan por ejemplo de un proceso quirúrgico de este tipo-, experimentan una consecuencia física importante [72,191,192].

Otro detalle que podría haber sido crucial sería el uso de un componente informático [176]. El seguimiento del cumplimiento, más las directrices para la dieta y los cambios en el estilo de vida son un desafío clave, particularmente en supervivientes de cáncer donde la participación habitual en el ejercicio es limitada [193,194]. En contraste, una excelente tasa de adherencia (aproximadamente el 93%) se registró en todos los programas de ejercicio [173,174,176–179] de esta revisión. Una propuesta para telerehabilitación activa, basada en tecnología de retroalimentación y contacto cara a cara, diseñada con las perspectivas de los pacientes en mente, sería muy apropiado para involucrarlos en el tratamiento [195,196] y así posiblemente alcanzar un mayor nivel de significancia.

Finalmente, todos los estudios se realizaron durante 12 semanas (con o sin significación), lo que parece ser un tiempo adecuado para observar beneficios en términos de CdV. Ambas modalidades (aeróbica y/o ejercicios de resistencia) deben considerarse en la rehabilitación de los supervivientes de CCC.

La investigación en pacientes con cáncer de mama y colon ya ha demostrado, a través de ensayos clínicos, efectos relevantes de diferentes intervenciones basadas en ejercicio sobre el estado de salud global, el dolor,



la CdV y la fatiga [197–202]. Además, los resultados son coincidentes con otras revisiones en pacientes con cáncer de mama y colon [138–143], considerando que esta intervención debe ser iniciada tan pronto como sea posible en el período de post tratamiento temprano, incluso desde el diagnóstico, tal como la evidencia lo apoya cada vez más [100,203].

Con respecto a los estudios con agentes electrofísicos, no hubo beneficio intergrupo, incluso cuando los grupos de intervención y comparación tuvieron beneficios por separado [103,106,161]. Podrían mencionarse varias explicaciones, por ejemplo, la higiene bucal básica dada a todos los pacientes [161] podría ser responsable de las mejoras debido a que, aunque su evidencia es limitada, se sabe que un protocolo básico de autocuidado podría lograr cierto alivio sintomático [204]. Una justificación similar podría estar detrás de la mejora descrita por Lavigne et al. [103], ya que el uso de un CG de ejercicio dentro del ensayo justificaría los beneficios en ambos grupos. El estudio dirigido por Langmore et al. [106] mostraron resultados decepcionantes en su resultado principal (función de deglución); sin embargo, todos sus pacientes informaron una mejor CdV, lo que podría deberse a un simple efecto placebo de participación en ensayos clínicos [205]. Wong et al. [175] informaron beneficios en los síntomas de xerostomía a través de diferentes protocolos de ALTENS, pero éstos no resultaron en una mejora de la CdV. Los autores sugieren que un ensayo bien diseñado, controlado con placebo debe realizarse para evaluar más a fondo su hipótesis. Sin embargo, años más tarde, algunos de estos autores, explicaron que una simulación apropiada para el CG sigue siendo un desafío metodológico para esta modalidad de intervención [206]. Aunque tres de cada cuatro estudios informaron el uso de electroestimulación (aplicación en puntos neuromusculares y en puntos basados en meridianos),

la heterogeneidad de los parámetros fue decisiva para complicar un consenso.

Una revisión reciente con metaanálisis sugiere que la terapia con láser es un enfoque eficaz, no invasivo y seguro en pacientes con xerostomía (con y sin cáncer) [115]. Sin embargo, la falta de resultados significativos descritos por Saleh et al. [161] podrían haberse relacionado con los efectos tardíos de la RT sobre la estructura glandular y su daño permanente a lo largo del tiempo [207], debido a que los pacientes fueron tratados al menos 6 meses después de la RT, donde los beneficios potenciales del láser podrían ser menores.

Aunque hubiera sido interesante conocer un estimador global de la eficacia de todas las intervenciones analizadas para mejorar la CdV en los supervivientes de CCC, la heterogeneidad de éstas, sumado al escaso número de estudios recopilados, hizo imposible combinarlos cuantitativamente. Sin embargo, este mismo razonamiento apoya los resultados del metaanálisis, que sugiere que los pacientes en el grupo de ejercicio mejoraron su CdV en comparación con el CG: los resultados no concluyentes de las otras técnicas y el bajo número de estudios, junto con la tendencia significativa mostrada por el metaanálisis, parece postular al ejercicio como el gold estándar para la mejora de la CdV de estos pacientes.

Los resultados están en consonancia con varios metaanálisis [121,196,208,209] que estudian el efecto de ejercicio en diferentes poblaciones de cáncer, principalmente cáncer de mama, todos los cuales mostraron resultados a favor del grupo de intervención. Finalmente, la heterogeneidad estadística baja o nula observada en el análisis por subgrupo es destacable, lo cual refuerza los resultados del metaanálisis, a pesar del escaso número de estudios incluidos. Aunque es cierto que la



heterogeneidad es moderada en el análisis global, esto se explica por la variabilidad de los instrumentos de evaluación utilizados para medir la CdV, lo cual intentó ser contrarrestado con el método estadístico elegido.

Hasta donde sabemos, esta es la primera revisión que evalúa el efecto de diferentes modalidades de fisioterapia para mejorar la CdV en supervivientes de CCC.

## **De la Segunda Parte de esta Tesis.**

### **Estudio Piloto.**

Los resultados obtenidos en este estudio piloto experimental aleatorizado y controlado confirman en parte la hipótesis inicialmente planteada, debido a que, aunque la terapia de FBM propuesta no logró mejorar la percepción global de CdV, si ha mejorado de manera significativa variables objetivas como el volumen de saliva y la TFS en el grupo FBM en comparación con el grupo placebo. Igualmente, aunque de manera inesperada, también se encontraron diferencias significativas para otras variables a favor del grupo placebo. La intervención propuesta también ha resultado ser segura y ha registrado tasas de adherencia y satisfacción positivas.

Analizando la variable principal de CdV, no se encontró diferencia intergrupo significativa tras la intervención para la salud global (EORTC QLQ C30); sin embargo, si a favor del grupo placebo para boca seca y tos (EORTC QLQ H&N35). En el caso del ítem individual boca seca (xerostomía), aunque los grupos fueron comparables a basal, los puntajes fueron más altos en el grupo placebo ( $90,90 \pm 15,56$ ) frente al grupo FBM ( $66,66 \pm 31,78$ ); el pequeño tamaño muestral de este estudio piloto ( $N = 23$ ) puede estar influyendo en este sentido. Por otro lado, este hallazgo contrasta directamente con los resultados de sialometría (hiposalivación) que muestran una diferencia intergrupo significativa tras la intervención a favor del grupo FBM ( $p = 0,017$ ) y que son discutidos más adelante. Golež et al. [210] analizan en su metaanálisis la discrepancia que puede producirse entre la esfera fisiológica (sialometría) y la psicológica (percepción de CdV)



en pacientes que sufren de hiposalivación tras RT, QT, síndrome Sjögren, diabetes, entre otros. Además, ya se sabe que la xerostomía e hiposalivación no siempre correlacionan, por lo que no es extraño que, aunque la hiposalivación haya mejorado de manera significativa para el grupo FBM no lo haya hecho también la sensación percibida [211,212]. A la luz de estos hallazgos es probable que las mejoras del grupo placebo medidas con los ítems individuales del EORTC QLQ H&N35 se deban en parte al efecto conocido con el mismo nombre [205] o a la propia expectativa de recibir un tratamiento, aunque éste sea simulado [213,214]. En este sentido, las recomendaciones sobre higiene oral que recibieron ambos grupos también podrían haber influido, tal y como apunta Saleh et al [161]. A diferencia de la xerostomía, para el ítem toser los valores basales fueron bajos no suponiendo ningún problema clínico, a pesar del cambio significativo encontrado. Comparando ahora con otros estudios que comparten nuestra hipótesis, Palma et al. [117] si encontraron eficacia de la terapia de FBM con 808 nm (30 mW) sobre la CdV evaluada con UW-QOL en supervivientes de CCC; al igual que Galiano-Castillo et. al [115] que describieron en su metaanálisis mejora de la CdV evaluada con OHIP en población no oncológica. Otra característica del estudio de Palma et al. [117] que podría haber influido en sus positivos resultados sobre CdV fue el tiempo transcurrido desde el fin de la RT (36 meses), factor que, aunque fue controlado en nuestro análisis, debió también ser definido como criterio de exclusión (>36 meses) [161,215] debido a su posible influencia sobre la capacidad residual de las glándulas [161,210,216] a la terapia de FBM tras la RT. A la vista de todo lo anteriormente expuesto, futuros estudios deberían utilizar otros cuestionarios de CdV o incluso una versión más actualizada del bloque EORTC QLQ (H&N43), donde el componente de xerostomía se evalúa de

manera más integral con un mayor número de ítems (dolor en la boca, boca seca y saliva pegajosa, etc.) [217].

Con relación a la xerostomía medida con XI, un cuestionario más específico, no se observó diferencia intergrupo significativa; sin embargo, es interesante observar que, siendo los grupos comparables a basal, los puntajes del grupo placebo no bajan del punto de corte clínico de 39 puntos [218], mientras el grupo FBM parece experimentar cierta mejora (grupo FBM:  $-3,45 \pm 6,15$  v/s grupo placebo:  $-1,57 \pm 6,45$ ). Dado esto, es posible que un aumento del tamaño muestral pudiera convertir este resultado en una significancia estadística y clínica a favor del grupo intervenido con terapia activa.

Si nos centramos en el cuestionario EAT-10 que mide síntomas específicos de disfagia, tampoco se encontró diferencia intergrupo significativa, quedando ambos grupos por encima del punto de corte clínico (3 puntos) [219,220] (grupo FBM:  $10,72 \pm 10,77$  v/s grupo placebo:  $16,0 \pm 4,16$ ).

Con respecto a la sialometría, como ya ha sido mencionado previamente, se encontraron diferencias intergrupo significativas a favor del grupo FBM tanto para el volumen como para la TFS ( $p = 0,017$ ). Los dos grupos presentaron una TFS baja ( $0,1-0,25$  ml/min) [59] a basal, pero a la finalización del tratamiento el grupo FBM mostró una TFS normal ( $>0,25$  ml/min) [59] mientras que el grupo placebo presentó valores similares (grupo FBM:  $0,39 \pm 0,31$  v/s grupo placebo:  $0,16 \pm 0,18$ ). Estos resultados son coherentes con lo expuesto por los estudios de Gonnelli et al.[117], Golež et al. [210] y Palma et al. [117]. En el metaanálisis [210] ya mencionado anteriormente se describe un aumento de la TFS no estimulada tanto intergrupo a favor de la terapia de FBM ( $0,51$  ml/min) en pacientes de múltiples etiologías, como intragrupo ( $0,09$  ml/min) para supervivientes de



CCC, lo que está en línea con nuestro cambio significativo (0,11 ml/min). Lo mismo ocurre en el estudio de un solo brazo [117] con un cambio significativo de 0,08 ml/min. Estos resultados revelan un efecto beneficioso a corto plazo de la terapia de FBM sobre la función de las glándulas salivales. Además, Golež et al. [210] también recomiendan que para ganar en efectividad con la terapia de FBM se debería considerar lo siguiente: (i) tratar siempre las glándulas mayores como parótidas, submandibulares y sublinguales, (ii) tener capacidad residual de función glandular, sobre todo por la toxicidad relacionada con la RT, y (iii) utilizar longitudes de onda del espectro de 600 a 1000 nm.

Con respecto a la variable MMO, los resultados favorecieron de manera estadísticamente significativa al grupo placebo. Este resultado podría deberse a que este grupo presentara mayor capacidad de mejora desde basal, si consideramos solo los datos descriptivos (grupo FBM:  $3,45 \pm 1,04$  v/s grupo placebo:  $3,03 \pm 1,29$ ;  $p = 0,398$ ), no alcanzándose en ningún caso el punto de corte clínico tras la intervención (3,5 cm) [68]. Aunque esta fue una variable secundaria para evaluar la eficacia de la terapia de FBM, el cambio ocurrido, podría darse por la posición de apertura bucal sostenida para la aplicación intraoral de la FBM, que pudiese haber realizado un efecto mecánico de stretching del músculo masetero, y un aumento de la flexibilidad y elasticidad de la articulación temporomandibular [221,222].

En términos de seguridad, ninguno de los pacientes interrumpió su tratamiento debido a un evento adverso. El uso de la terapia de FBM para prevenir o tratar algunas de las complicaciones asociadas con los tratamientos contra cáncer es seguro. Eso no quiere decir que no se necesiten más estudios que utilicen protocolos con parámetros similares y con un seguimiento a más largo plazo para seguir confirmando la seguridad de uso en pacientes con cáncer [223,224]. Por tanto, basándose en toda la

evidencia disponible ya mencionada no hay que tener miedo en utilizar esta terapia en pacientes oncológicos, eso sí hay que ser prudentes y evitar siempre la exposición del tumor primario al haz de luz de esta terapia [112].

Existen varias razones que podrían explicar por qué la terapia de FBM no se ha convertido en una técnica más popular todavía, a pesar de sus más de 50 años de investigación [225,226], multitud de resultados en ensayos y su uso generalizado en clínica: (i) heterogeneidad de parámetros, (ii) Uso de protocolos, muchas veces, sin fundamento, y (iii) Falta de entendimiento entre los profesionales de la Fisioterapia sobre cómo funciona esta terapia de verdad.

Considerando todo lo anteriormente expuesto está claro que se necesita más evidencia para ratificar los efectos beneficiosos que la terapia de FBM parece aportar sobre la CdV y la salud oral [116] y esto se podría conseguir con ECCAS de mayor tamaño muestral, protocolos de tratamiento bien definidos y periodos de seguimiento a medio y largo plazo.



## CAPÍTULO 6.

## **LIMITACIONES Y FORTALEZAS.**

Las principales limitaciones que presenta esta Tesis Doctoral se enumeran a continuación:

1. En la primera parte se observan limitaciones en el reporte de resultados, lo que restringe la capacidad de determinar aquellos parámetros de las intervenciones que fueron efectivas.
2. El metaanálisis solo incluyó a 5 estudios y ninguno de ellos alcanzó un riesgo de sesgo general bajo.
3. No fue posible combinar estadísticamente la información de los estudios incluidos en modalidad de agentes electrofísicos, debido a la falta de similitudes metodológicas que hubo entre ellos.
4. En la segunda parte, la gran variedad de regiones que engloba el CCC, hace que se requieran tamaños de muestra amplios para facilitar la comparación entre los mismos.
5. La no información sobre el tipo de RT que recibieron los pacientes en ambos grupos, pues la RT convencional se considera más agresiva, en términos de fibrosis y adherencias en el parénquima glandular, que las nuevas modalidades moduladas (IMRT, VMAT).
6. La falta de seguimiento de los efectos de la terapia de FBM para observar el mantenimiento o no de los resultados encontrados.
7. La falta de evaluación de variables relacionadas con la calidad de la saliva (sialoquímica).

En cuanto a las fortalezas que presenta esta Tesis Doctoral son las siguientes:



1. En la primera parte, el registro del protocolo en PROSPERO y la información de acuerdo con las directrices PRISMA para la revisión sistemática y metaanálisis.
2. La inclusión de la evaluación del riesgo de sesgo y la baja heterogeneidad estadística obtenida con el metaanálisis.
3. En la segunda parte, primer ECA utilizando las guías internacionales de reproducción de parámetros de FBM en supervivientes de CCC.
4. Uso de cegamiento para la evaluación de variable de sialometría.
5. Según la literatura científica consultada, nuestros resultados son los primeros en evidenciar beneficios de la terapia de FBM sobre sialometría al comparar con un grupo placebo en supervivientes de CCC, siendo un punto de partida para futuros estudios con mayores tamaños de muestra.

*Análisis De Calidad De Vida Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes  
Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello*

## **CAPÍTULO 7.**



## CONCLUSIONES.

En esta Tesis Doctoral el metaanálisis descrito parece mostrar una tendencia a favor del ET con respecto a la CdV de los supervivientes de CCC. Sin embargo, los informes basados en agentes electrofísicos como la electroestimulación y la terapia con láser no pudieron ser analizados cuantitativamente por la falta de resultados relevantes. El mantenimiento de los efectos en el tiempo de ambas modalidades tampoco fue concluyente en aquellos estudios que lo realizaron.

El potencial del ejercicio y en parte de los agentes electrofísicos para mejorar la CdV en los supervivientes de CCC parece estar claro, aunque no ha sido posible llegar a un consenso confiable en términos de los parámetros analizados debido a la disparidad en los datos extraídos. Por tanto, se ha sacado a la luz la necesidad de estrategias de fisioterapia para tratar los efectos secundarios que afectan a los supervivientes de CCC, cuyas oportunidades para una recuperación exitosa después los tratamientos médicos oncológicos son más limitadas.

Además, se ha logrado, a través de un estudio piloto experimental, aleatorizado y controlado, demostrar la eficacia a corto plazo de la aplicación de una terapia mediante FBM en pacientes supervivientes de CCC que fueron tratados con RT para provocar un aumento en los valores de sialometría, ayudando así a atenuar parte de los efectos secundarios que dichos pacientes sufren. Por tanto, si se continúa la investigación para consensuar un protocolo de actuación estandarizado basado en la evidencia, puede ser un paso importante para la introducción de la fisioterapia en el abordaje de los efectos adversos que soporta este sector de la población.

*Análisis De Calidad De Vida Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes  
Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello*



## CAPÍTULO 8.

## **IMPLICACIONES CLÍNICAS.**

La realización de la revisión sistemática con metaanálisis en la primera parte de esta Tesis Doctoral demostró que el ET es la herramienta más estudiada y respaldada científicamente para la mejora de la CdV en los supervivientes de CCC. Esta herramienta terapéutica ha demostrado ser segura, con una alta adherencia por parte del paciente y no se asocia a un coste elevado en su implementación, lo que la hace altamente aplicable en cualquier medio laboral. Además, se demostró que existe una deficiencia importante en el estudio de programas basados en agentes electrofísicos que cumplan con estándares de calidad metodológica lo suficientemente altos, para respaldar sus resultados.

Los resultados preliminares obtenidos de la segunda parte de esta Tesis Doctoral podrían ser aplicables e incorporar mejoras en el Sistema Sanitario respecto a la atención que reciben los pacientes oncológicos. La población de supervivientes de CCC con problemas de xerostomía e hiposalivación podría verse beneficiada al respecto en la mejora de su salud oral empoderando al personal sanitario, y en concreto, a los fisioterapeutas para poder aumentar su capacidad de tratamiento a esta población concreta [100].

## **FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.**

La investigación en esta área debería tender a unificar las formas de evaluar la CdV de estos pacientes, pudiendo de esta forma generar



evidencia que pueda ser resumida. La incorporación de tiempos de seguimiento a mediano y largo plazo también es esencial en los nuevos estudios que se realicen a fin de poder establecer los tiempos de duración de los efectos de los tratamientos. Además, el comprender los efectos que tiene la fisioterapia sobre los efectos secundarios de estos pacientes según el paradigma de la CIF, sería un aporte para así evidenciar el real impacto que tiene la rehabilitación en la vida diaria y en la incorporación de estos pacientes a la sociedad.

Y de manera más específica, la comunidad científica exige más ECCAs a gran escala para confirmar el potencial clínico de la terapia de FBM para el tratamiento de la xerostomía y para identificar los parámetros de la terapia más efectivos. Además, estos estudios deben considerar periodos de seguimiento para determinar cuánto tiempo después los efectos de estas intervenciones se mantienen.

*Análisis De Calidad De Vida Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes  
Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello*



## REFERENCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION: REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. WORLD CANCER REPORT : cancer research for cancer development. IARC; 2020.
2. Wissinger E, Griebisch I, Lungershausen J, Foster T, Pashos CL. The Economic Burden of Head and Neck Cancer: A Systematic Literature Review. Vol. 32, Pharmacoeconomics. Springer International Publishing; 2014. p. 865–82.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
4. Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela M, Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Aug;23(8):633–41.
5. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol*. 2010 Dec 29;2(1):15.
6. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology*. 2021 May 1;23(5):913–21.
7. SEOM SE de OM. Las Cifras del Cáncer en España. 2021. 2021.
8. Seijas-Tamayo R, Fernández-Mateos J, Adansa Klain JC, Mesía R, Pastor Borgoñón M, Pérez-Ruiz E, et al. Epidemiological characteristics of a

Spanish cohort of patients diagnosed with squamous cell carcinoma of head and neck: distribution of risk factors by tumor location. *Clinical and Translational Oncology*. 2016;18(11):1114–22.

9. Mendoza-García OJ, Redondo-Sánchez D, Rodríguez-Barranco M SMJ. Incidencia de cáncer en la provincia de Granada, 2015-2017. 2021;
10. Chow LQM. Head and Neck Cancer. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Jan 2;382(1):60–72. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1715715>
11. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2018;30(4):381–95.
12. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YCA, Zhang ZF, Yu GP, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: Pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Am J Epidemiol*. 2013;178(5):679–90.
13. Marziliano A, Teckie S, Diefenbach MA. Alcohol-related head and neck cancer: Summary of the literature. *Head Neck*. 2020;42(4):732–8.
14. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580–93.
15. Khariwala SS, Moore MG, Malloy KM, Gosselin B, Smith R V. The “HPV Discussion.” *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2015 Oct 28;153(4):518–25.
16. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017 Aug 15;141(4):664–70.



17. Chaturvedi AK, D'Souza G, Gillison ML, Katki HA. Burden of HPV-positive oropharynx cancers among ever and never smokers in the U.S. population. *Oral Oncol.* 2016 Sep;60:61–7.
18. Raghupathy R, Hui EP, Chan ATC. Epstein-Barr Virus as a Paradigm in Nasopharyngeal Cancer: From Lab to Clinic. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2014 May;(34):149–53.
19. Rahman QB, Iocca O, Kuffa K, Shanti RM. Global Burden of Head and Neck Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2020 Aug;32(3):367–75.
20. Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2017 Oct 19;372(1732):20160270.
21. Wittekindt C, Wagner S, Sharma SJ, Würdemann N, Knuth J, Reder H, et al. HPV - A different view on Head and Neck Cancer. *Laryngo-Rhinotologie.* 2018;97(S 01):S48–113.
22. Jou A, Hess J. Epidemiology and Molecular Biology of Head and Neck Cancer. *Oncol Res Treat.* 2017;40(6):328–32.
23. Haddad RI, Shin DM. Recent Advances in Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2008 Sep 11;359(11):1143–54.
24. Argiris A, Karamouzis M V, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *The Lancet.* 2008 May;371(9625):1695–709.
25. Nazar, Gonzalo; Vial, Gustavo; Ibarra, Alvaro; Cabezas L. Tumores de Cabeza y Cuello. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2007;18(4):408–18.

26. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, Rahman JK, Robinson M, Hartley AGJ, et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Apr 14;374(15):1444–54.
27. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93–9.
28. Thariat J, Hannoun-Levi JM, Sun Myint A, Vuong T, Gérard JP. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Jan 27;10(1):52–60.
29. Cheng SCH, Wu VWC, Kwong DLW, Ying MTC. Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *Br J Radiol*. 2011 May;84(1001):393–402.
30. Fernández-rodríguez LJ, Arens-benites MA, Maldonado-pijoan X. Image-Guided Radiation Therapy for Squamous Cell Cancer of the Head and Neck in a Specialized Peruvian Public Hospital. 2022;14(2):1–6.
31. Vallard A, Guy J baptiste, Ndong SM, Vial N, Rivoirard R, Auberdiaac P. Intensity-modulated radiotherapy or volumetric-modulated arc therapy in patients with head and neck cancer: Focus on salivary glands dosimetry. 2016;(July).
32. Sahovaler A, Yeh DH, Fung K. General Principles of Head and Neck Cancer Treatment. In: *Clinical Care and Rehabilitation in Head and Neck Cancer*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 3–14.



33. Deschler DG, Moore MG, Smith R V. TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification. Vol. Fourth edi, American Academy O Otolaryngology - Head and neck surgery. 2014. 11–18 p.
34. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2008;134(5):536–8.
35. Wistermayer P AKG. Radical Neck Dissection. [Internet]. StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563186/>
36. Pagedar NA, Gilbert RW. Selective neck dissection: A review of the evidence. *Oral Oncol*. 2009;45(4–5):416–20.
37. Winqvist E, Agbassi C, Meyers BM, Yoo J, Chan KKW. Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review. Vol. 46, *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. BioMed Central Ltd.; 2017.
38. Shetty A V., Wong DJ. Systemic Treatment for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Otolaryngol Clin North Am*. 2017;50(4):775–82.
39. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1856–67.
40. Schüttrumpf L, Marschner S, Scheu K, Hess J, Rietzler S, Walch A, et al. Definitive chemoradiotherapy in patients with squamous cell cancers of the head and neck - Results from an unselected cohort of the clinical

- cooperation group "personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer." *Radiation Oncology*. 2020;15(1):1–12.
41. Bell K, Ristovski-Slijepcevic S. Cancer Survivorship: Why Labels Matter. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Feb 1;31(4):409–11.
  42. Marzorati C, Riva S, Pravettoni G. Who Is a Cancer Survivor? A Systematic Review of Published Definitions. Vol. 32, *Journal of Cancer Education*. Springer New York LLC; 2017. p. 228–37.
  43. Ringash J. Survivorship and quality of life in head and neck cancer. Vol. 33, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2015. p. 3322–7.
  44. Berry LL, Davis SW, Godfrey Flynn A, Landercasper J, Deming KA. Is it time to reconsider the term "cancer survivor"? *J Psychosoc Oncol*. 2019 Jul 4;37(4):413–26.
  45. Surbone A, Annunziata MA, Santoro A, Tirelli U, Tralongo P. Cancer patients and survivors: Changing words or changing culture? Vol. 24, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2013. p. 2468–71.
  46. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From Cancer Patient to Cancer Survivor. *From Cancer Patient to Cancer Survivor*. National Academies Press; 2005. 1–506 p.
  47. How to use the ICF A Practical Manual for using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) How to use the ICF A Practical Manual for using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Exposure draft for comment. 2013.
  48. Parke SC, Langelier DM, Cheng JT, Kline-Quiroz C, Stubblefield MD. State of Rehabilitation Research in the Head and Neck Cancer



- Population: Functional Impact vs. Impairment-Focused Outcomes. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2022 Apr 19;24(4):517–32. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11912-022-01227-x>
49. Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Chirlaque MD, Quirós JR, et al. Supervivencia de cáncer en España, 2002-2013. *Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)*. 2019;1–84.
  50. Du E, Mazul AL, Farquhar D, Brennan P, Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, et al. Long-term Survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status. *Laryngoscope* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Oct 7];129(11):2506. Available from: </pmc/articles/PMC6907689/>
  51. Stubblefield MD. Clinical Evaluation and Management of Radiation Fibrosis Syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017 Feb 1;28(1):89–100.
  52. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla R v., Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Sep 18];6(12):2918–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.1221>
  53. Alfouzan AF. Radiation therapy in head and neck cancer. *Saudi Med J* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Sep 18];42(3):247. Available from: </pmc/articles/PMC7989258/>
  54. Brook I. Early side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Cancer Radiother* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Sep

- 18];25(5):507–13. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685809/>
55. Jeldres M, Amarillo D, Lorenzo F, Garcia F, Cuello M, Jeldres M, et al. Patogenia y tratamiento de la mucositis asociada al tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Revista Uruguaya de Medicina Interna* [Internet]. 2021 Mar 17 [cited 2022 Sep 23];6(1):4–13. Available from: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2393-67972021000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972021000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
56. Bhandari S, Soni BW, Bahl A, Ghoshal S. Radiotherapy-induced oral morbidities in head and neck cancer patients. Vol. 40, *Special Care in Dentistry*. Blackwell Publishing Inc.; 2020. p. 238–50.
57. Brook I. Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Radiat Oncol J* [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 18];38(2):84–92. Available from: <http://www.e-roj.org/journal/view.php?number=1453>
58. Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Therapeutics and Clinical Risk Management Dovepress Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2015;11–171. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S70652>
59. Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, Giordani AJ, Dias RS, Segreto RA, et al. A novel method to evaluate salivary flow rates of head and neck cancer patients after radiotherapy: a pilot study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018 Mar 1;84(2):227–31.
60. Mercadante V, Jensen SB, Smith DK, Bohlke K, Bauman J, Brennan MT, et al. Salivary Gland Hypofunction and/or Xerostomia Induced by



- Nonsurgical Cancer Therapies: ISOO/MASCC/ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 Sep 1;39(25):2825–43.
61. Snider JW, Paine CC. Sticky stuff: xerostomia in patients undergoing head and neck radiotherapy—prevalence, prevention, and palliative care. *Ann Palliat Med* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Sep 18];9(3):1340350–1350. Available from: <https://apm.amegroups.com/article/view/38896/html>
  62. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Sep 18];59:79. Available from: [/pmc/articles/PMC5902026/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402266/)
  63. Hu J, Andablo-Reyes E, Mighell A, Pavitt S, Sarkar A. Dry mouth diagnosis and saliva substitutes—A review from a textural perspective. Vol. 52, *Journal of Texture Studies*. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 141–56.
  64. Serrano C, Fariña MP, Pérez C, Fernández M, Forman K, Carrasco M. Translation and validation of a Spanish version of the xerostomia inventory. *Gerodontology* [Internet]. 2016 Dec;33(4):506–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ger.12196>
  65. Pai S, Ghezzi EM, Ship JA. Development of a Visual Analogue Scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2001 [cited 2022 Oct 30];91(3):311–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11250628/>
  66. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-

- neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2001 Jul 1;50(3):695–704.
67. Rapidis AD, Dijkstra PU, Roodenburg JLN, Rodrigo JP, Rinaldo A, Strojan P, et al. Trismus in patients with head and neck cancer: etiopathogenesis, diagnosis and management. *Clinical Otolaryngology* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Sep 18];40(6):516–26. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/coa.12488>
68. Nekhlyudov L, Lacchetti C, Davis NB, Garvey TQ, Goldstein DP, Nunnink JC, et al. Head and neck cancer survivorship care guideline: American society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement of the American cancer society guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 May 10;35(14):1606–21.
69. Gondivkar SM, Gadbail AR, Sarode SC, Dasgupta S, Sharma B, Hedao A, et al. Prevalence of Trismus and Its Impact on Oral Health-Related Quality of Life in Patients Treated for Oral Squamous Cell Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Sep 18];22(8):2437. Available from: </pmc/articles/PMC8629467/>
70. Karlsson O, Karlsson T, Pauli N, Andréll P, Finizia C. Jaw exercise therapy for the treatment of trismus in head and neck Cancer: a prospective three-year follow-up study. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Sep 24];29(7):3793. Available from: </pmc/articles/PMC8163667/>
71. Chiesa-Estomba CM, Soriano-Reixach M, Thomas-Arrizabalaga I, Sistiaga-Suarez JA, González-García JA, Larruscain E, et al. Complications after Functional Neck Dissection in Head and Neck Cancer Patients: An Observational, Retrospective, Single-Centre Study.



- ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Sep 18];83(5):372–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34010845/>
72. Gane EM, Michaleff ZA, Cottrell MA, McPhail SM, Hatton AL, Panizza BJ, et al. Prevalence, incidence, and risk factors for shoulder and neck dysfunction after neck dissection: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Sep 18];43(7):1199–218. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27956321/>
73. Batstone MD, Scott B, Lowe D, Rogers SN. Marginal mandibular nerve injury during neck dissection and its impact on patient perception of appearance. *Head Neck* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2022 Sep 18];31(5):673–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hed.21013>
74. Efectos secundarios de la quimioterapia - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2022 Sep 23]. Available from: <https://seom.org/115.informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/efectos-secundarios-d-la-quimioterapia>
75. Peña Sanchez C. Tipos de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología*. 2005;28(2):60–5.
76. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017 [cited 2022 Nov 7]; Available from: <https://www.meddra.org/>
77. Quimioterapia para el cáncer de orofaringe y de cavidad oral [Internet]. [cited 2022 Sep 23]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/tratamiento/quimioterapia.html>

78. Efectos secundarios del tratamiento del cáncer - NCI [Internet]. [cited 2022 Sep 23]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios>
79. Lonkvist CK, Lønbro S, Vinther A, Zerahn B, Rosenbom E, Primdahl H, et al. Progressive resistance training in head and neck cancer patients during concomitant chemoradiotherapy -- design of the DAHANCA 31 randomized trial. *BMC Cancer* [Internet]. 2017 Dec 3;17(1):400. Available from: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3388-0>
80. Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, et al. Phase III Randomized Trial of Induction Chemotherapy in Patients With N2 or N3 Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2014 Sep 9 [cited 2022 Sep 19];32(25):2735. Available from: </pmc/articles/PMC4876357/>
81. Kian Ang K, Zhang Q, Rosenthal DI, Felix Nguyen-Tan P, Sherman EJ, Weber RS, et al. Randomized Phase III Trial of Concurrent Accelerated Radiation Plus Cisplatin With or Without Cetuximab for Stage III to IV Head and Neck Carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 23];32:2940–50. Available from: [www.jco.org](http://www.jco.org)
82. Kiyota N, Tahara M, Fujii M. Adjuvant treatment for post-operative head and neck squamous cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Sep 23];45(1):2–6. Available from: <https://academic.oup.com/jjco/article/45/1/2/889538>
83. Dunne S, Mooney O, Coffey L, Sharp L, Desmond D, Timon C, et al. Psychological variables associated with quality of life following primary



- treatment for head and neck cancer: a systematic review of the literature from 2004 to 2015. Vol. 26, *Psycho-Oncology*. John Wiley and Sons Ltd; 2017. p. 149–60.
84. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995 Nov 1;41(10):1403–9.
  85. Binnal A, Rajesh G, Prakash Saxena PU, Banerjee S, Denny C, Tadakamadla SK. Health-related quality of life among oral and oropharyngeal cancer patients: An exploratory study. *Oral Dis*. 2022 Apr 1;28(3):585–99.
  86. Winter A, Rasche E, Hartmann S, Schmitter M, Kübler A, Manuel K, et al. Validation of the German-language version of the Liverpool Oral Rehabilitation Questionnaire version 3 and evaluation of oral-health-related quality of life among patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2021 Nov 1;49(11):1081–7.
  87. Gondivkar SM, Gadbail AR, Sarode SC, Dasgupta S, Sharma B, Hedao A, et al. Prevalence of Trismus and Its Impact on Oral Health-Related Quality of Life in Patients Treated for Oral Squamous Cell Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev [Internet]*. 2021 Aug 1 [cited 2022 Nov 26];22(8):2437. Available from: [/pmc/articles/PMC8629467/](#)
  88. Tesic M, Cankovic M, Jevtic M, Stevanovic D. Validation of the oral health impact profile - 14 in patients with head and neck cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal [Internet]*. 2020 [cited 2022 Nov 26];25(6):e739. Available from: [/pmc/articles/PMC7648921/](#)

89. Soldera EB, Ortigara GB, Bonzanini LIL, Schulz RE, Danesi CC, Antoniazzi RP, et al. Clinical and sociodemographic factors associated with oral health-related quality of life in survivors of head and neck cancer. *Head Neck*. 2020 May 1;42(5):886–97.
90. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol* [Internet]. 1997 Aug 1 [cited 2022 Nov 7];25(4):284–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0528.1997.tb00941.x>
91. Cramer JD, Johnson JT, Nilsen ML. Pain in Head and Neck Cancer Survivors: Prevalence, Predictors, and Quality-of-Life Impact. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. 2018 Nov 1;159(5):853–8.
92. Nazar G, Garmendía ML, Royer M, McDowell JA, Weymuller EA, Yueh B. Spanish validation of the University of Washington Quality of Life questionnaire for head and neck cancer patients. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.201008008> [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2022 Nov 7];143(6). Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1016/j.otohns.2010.08.008>
93. Verdonck-de Leeuw I, Dawson C, Licitra L, Eriksen JG, Hosal S, Singer S, et al. European Head and Neck Society recommendations for head and neck cancer survivorship care. *Oral Oncol*. 2022 Oct 1;133.
94. Sweegers MG, Altenburg TM, Brug J, May AM, van Vulpen JK, Aaronson NK, et al. Effects and moderators of exercise on muscle strength, muscle function and aerobic fitness in patients with cancer: a meta-analysis of individual patient data Systematic review. *Br J Sports Med* [Internet].



- 2019;53:812. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2018-099191>
95. Bjordal K, de Grae A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country @eld study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer speci@c module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients [Internet]. Available from: [www.ejconline.com](http://www.ejconline.com)
  96. Singer S, Amdal CD, Hammerlid E, Tomaszewska IM, Castro Silva J, Mehanna H, et al. International validation of the revised European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Module, the EORTC QLQ-HN43: Phase IV. *Head Neck*. 2019 Jun 1;41(6):1725–37.
  97. Yount S, List M, Du H, Yost K, Bode R, Brockstein B, et al. A Randomized Validation Study Comparing Embedded versus Extracted FACT Head and Neck Symptom Index Scores. Vol. 16, *Research*. 2007.
  98. Funk GF, Karnell LH, Christensen AJ, Moran PJ, Ricks J. Comprehensive head and neck oncology health status assessment. *Head Neck* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2022 Sep 23];25(7):561–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hed.10245>
  99. Baldoman D, Vandenbrink R. Physical Therapy Challenges in Head and Neck Cancer. In: *Cancer Treatment and Research*. Springer International Publishing; 2018. p. 209–23.
  100. Galiano-Castillo N, Postigo-Martin P, Cantarero-Villanueva I. The role of physical therapists in oncology: the great unknown. *Physical Therapy Reviews*. 2020;25(4):235–7.

101. Giuliani M, McQuestion M, Jones J, Papadakos J, Le LW, Alkazaz N, et al. Prevalence and nature of survivorship needs in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2016 Jul 1;38(7):1097–103.
102. Rodriguez AM, Komar A, Ringash J, Chan C, Davis AM, Jones J, et al. A scoping review of rehabilitation interventions for survivors of head and neck cancer. *Disabil Rehabil*. 2019 Aug 14;41(17):2093–107.
103. Lavigne C, Twomey R, Lau H, Francis G, Culos-Reed SN, Millet GY. Feasibility of eccentric overloading and neuromuscular electrical stimulation to improve muscle strength and muscle mass after treatment for head and neck cancer. *Journal of Cancer Survivorship*. 2020 Dec 1;14(6):790–805.
104. O'Connor D, Caulfield B, Lennon O. The efficacy and prescription of neuromuscular electrical stimulation (NMES) in adult cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Vol. 26, *Supportive Care in Cancer*. Springer Verlag; 2018. p. 3985–4000.
105. Costa DR, da Silva-Arone MMA, Rubira CMF, da Silva Santos PS, Berretin-Felix G. Immediate effect of neuromuscular electrical stimulation on deglutition after treatment of laryngeal cancer: a case report. *Codas* [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 24];31(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31271578/>
106. Langmore SE, McCulloch TM, Krisciunas GP, Lazarus CL, van Daele DJ, Pauloski BR, et al. Efficacy of electrical stimulation and exercise for dysphagia in patients with head and neck cancer: A randomized clinical trial. In: *Head and Neck*. John Wiley and Sons Inc.; 2016. p. E1221–31.



107. Lee JE, Anderson CM, Perkhounkova Y, Sleuwenhoek BM, Louison RR. Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces resting pain in head and neck cancer patients: A randomized and placebo-controlled double-blind pilot study. *Cancer Nurs*. 2019 May 1;42(3):218–28.
108. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science* (1979) [Internet]. 1965 Nov 19 [cited 2022 Sep 24];150(3699):971–9. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.150.3699.971>
109. Paim ÉD, Berbert MCB, Zanella VG, Macagnan FE. Electrical stimulation in the treatment of radiotherapy-induced hyposalivation. *Codas* [Internet]. 2019 Sep 2 [cited 2022 Sep 24];31(4). Available from: <http://www.scielo.br/j/codas/a/zdCrrZvxvkkfXnpTLbqgPsz/?lang=en>
110. Salimi F, Saavedra F, Andrews B, FitzGerald J, Winter SC. Transcutaneous electrical nerve stimulation to treat dry mouth (xerostomia) following radiotherapy for head and neck cancer. A systematic review. *Annals of Medicine and Surgery* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Sep 24];63:102146. Available from: [/pmc/articles/PMC7903056/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34812346/)
111. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*. 2019 Oct 1;27(10):3969–83.
112. Bensadoun RJ. Photobiomodulation or low-level laser therapy in the management of cancer therapy-induced mucositis, dermatitis and lymphedema. Vol. 30, *Current Opinion in Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 226–32.

113. Robijns J, Nair RG, Lodewijckx J, Arany P, Barasch A, Bjordal JM, et al. Photobiomodulation therapy in management of cancer therapy-induced side effects: WALT position paper 2022. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Aug 30;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.927685/full>
114. Bensadoun RJ, Nair RG, Robijns J. Photobiomodulation for Side Effects of Cancer Therapy. Vol. 38, *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*. Mary Ann Liebert Inc.; 2020. p. 323–5.
115. Galiano-Castillo N, Liu L, Lozano-Lozano M, Tumilty S, Cantarero-Villanueva I, Baxter GD. Acute and cumulative benefits of Photobiomodulation for xerostomia: A systematic review and meta-analysis. Vol. 27, *Oral Diseases*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 1115–26.
116. Heiskanen V, Zadik Y, Elad S. Photobiomodulation Therapy for Cancer Treatment-Related Salivary Gland Dysfunction: A Systematic Review. Vol. 38, *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*. Mary Ann Liebert Inc.; 2020. p. 340–7.
117. Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, et al. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers Med Sci*. 2017 May 1;32(4):827–32.
118. Gonnelli FAS, Palma LF, Giordani AJ, Deboni ALS, Dias RS, Segreto RA, et al. Low-Level Laser for Mitigation of Low Salivary Flow Rate in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiochemotherapy: A Prospective Longitudinal Study. *Photomed Laser Surg*. 2016 Aug 1;34(8):326–30.



119. Pajares B, Roldán-Jiménez C, Alba E, Cuesta-Vargas AI. Implementation of a Standard Care Program of Therapeutic Exercise in Metastatic Breast Cancer Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 1;19(18).
120. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of Exercise Interventions in Modulating Cancer-Related Fatigue among Adult Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* [Internet]. 2011 Jan 1;20(1):123–33. Available from: <https://aacrjournals.org/cebpa/article/20/1/123/68514/Efficacy-of-Exercise-Interventions-in-Modulating>
121. Mcneely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2006;175(1):34.
122. Buffart LM, Kalter J, Sweegers MG, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK, et al. Systematic or Meta-analysis Studies Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: An individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2017 [cited 2022 Oct 8];52:91–104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.11.0100305-7372/Ó>
123. Ashcraft KA, Warner AB, Jones LW, Dewhirst MW. Exercise as adjunct therapy in cancer. *Semin Radiat Oncol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Sep 23];29(1):16. Available from: </pmc/articles/PMC6656408/>
124. Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SSK, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 2012 Jan 30;344(jan30 5):e70–e70. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.e70>

125. Capozzi LC, Nishimura KC, McNeely ML, Lau H, Nicole Culos-Reed S. The impact of physical activity on health-related fitness and quality of life for patients with head and neck cancer: A systematic review. Vol. 50, *British Journal of Sports Medicine*. BMJ Publishing Group; 2016. p. 325–38.
126. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Sep 23];51(11):2375. Available from: /pmc/articles/PMC8576825/
127. Shao CH, Chiang CC, Huang TW. Exercise therapy for cancer treatment-induced trismus in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 151, *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 249–55.
128. Pauli N, Andréll P, Johansson M, Fagerberg-Mohlin B, Finizia C. Treating trismus: A prospective study on effect and compliance to jaw exercise therapy in head and neck cancer. *Head Neck*. 2015 Dec 1;37(12):1738–44.
129. Kamstra JI, van Leeuwen M, Roodenburg JLN, Dijkstra PU. Exercise therapy for trismus secondary to head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Sep 24];39(11):2352–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hed.24859>
130. Salcedo-Bellido I, Requena P, Mateos R, Ortega-Rico C, Olmedo-Requena R, Lozano-Lorca M, et al. Factors associated with the



development of second primary tumours in head and neck cancer patients. 2016; Available from: <https://doi.org/10.1111/ecc.13699>

131. Mahal BA, Catalano PJ, Haddad RI, Hanna GJ, Kass JI, Schoenfeld JD, et al. Incidence and Demographic Burden of HPV-Associated Oropharyngeal Head and Neck Cancers in the United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* [Internet]. 2019 Oct 1;28(10):1660–7. Available from: <https://aacrjournals.org/cebp/article/28/10/1660/71648/Incidence-and-Demographic-Burden-of-HPV-Associated>
132. Margalit DN, Salz T, Venchiarutti R, Milley K, Mcnamara M, Mdietsprach B, et al. Interventions for head and neck cancer survivors: Systematic review cancer treatment effects, head and neck cancer, oropharynx cancer, radiation therapy, survivorship. 2022;
133. Giuliani M, Papadakos J, Broadhurst M, Jones J, McQuestion M, Le LW, et al. The prevalence and determinants of return to work in head and neck cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*. 2019 Feb 1;27(2):539–46.
134. Forsythe LP, Alfano CM, Leach CR, Ganz PA, Stefanek ME, Rowland JH. Who Provides Psychosocial Follow-Up Care for Post-Treatment Cancer Survivors? A Survey of Medical Oncologists and Primary Care Physicians. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2012 Aug 8 [cited 2022 Sep 24];30(23):2897. Available from: </pmc/articles/PMC3410404/>
135. Liu L, He X, Feng L. Exercise on quality of life and cancer-related fatigue for lymphoma survivors: a systematic review and meta-analysis. Vol. 27, *Supportive Care in Cancer*. Springer Verlag; 2019. p. 4069–82.

136. Toohey K, Pumpa K, McKune A, Cooke J, Semple S. High-intensity exercise interventions in cancer survivors: a systematic review exploring the impact on health outcomes. Vol. 144, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. Springer Verlag; 2018.
137. Fuller JT, Hartland MC, Maloney LT, Davison K. Therapeutic effects of aerobic and resistance exercises for cancer survivors: A systematic review of meta-analyses of clinical trials. Vol. 52, *British Journal of Sports Medicine*. BMJ Publishing Group; 2018. p. 1311.
138. Balhareth A, Aldossary MY, McNamara D. Impact of physical activity and diet on colorectal cancer survivors' quality of life: A systematic review. Vol. 17, *World Journal of Surgical Oncology*. BioMed Central Ltd.; 2019.
139. Brandenbarg D, Korsten JHWM, Berger MY, Berendsen AJ. The effect of physical activity on fatigue among survivors of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Vol. 26, *Supportive Care in Cancer*. Springer Verlag; 2018. p. 393–403.
140. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2015 Dec 12;15(1).
141. Soares Falcetta F, de Araújo Vianna Träsel H, de Almeida FK, Rangel Ribeiro Falcetta M, Falavigna M, Dornelles Rosa D. Effects of physical exercise after treatment of early breast cancer: systematic review and meta-analysis. Vol. 170, *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer New York LLC; 2018. p. 455–76.



142. Bekhet AH, Abdalla AR, Ismail HM, Genena DM, Osman NA, el Khatib A, et al. Benefits of aerobic exercise for breast cancer survivors: A systematic review of randomized controlled trials. Vol. 20, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention; 2019. p. 3197–209.
143. Del-Rosal-Jurado A, Romero-Galisteo R, Trinidad-Fernández M, González-Sánchez M, Cuesta-Vargas AI, Ruiz-Muñoz M. Therapeutic physical exercise post-treatment in breast cancer: A systematic review of clinical practice guidelines. Vol. 9, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2020.
144. Almeida K, Rocha A, Carvas Jr N, Pinto A, Kam A, Jr CN, et al. Rehabilitation Interventions for Shoulder Dysfunction in Patients With Head and Neck Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Vol. 100, Physical Therapy. 2020. Available from: <https://academic.oup.com/ptj/article/100/11/1997/5880487>
145. Kraaijenga SAC, van der Molen L, van den Brekel MWM, Hilgers FJM. Current assessment and treatment strategies of dysphagia in head and neck cancer patients: A systematic review of the 2012/13 literature. Vol. 8, Current Opinion in Supportive and Palliative Care. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 152–63.
146. Perry A, Lee SH, Cotton S, Kennedy C. Therapeutic exercises for affecting post-treatment swallowing in people treated for advanced-stage head and neck cancers. Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
147. Scherpenhuizen A, van Waes AMA, Janssen LM, van Cann EM, Stegeman I. The effect of exercise therapy in head and neck cancer

- patients in the treatment of radiotherapy-induced trismus: A systematic review. Vol. 51, *Oral Oncology*. Elsevier Ltd; 2015. p. 745–50.
148. Cousins N, MacAulay F, Lang H, MacGillivray S, Wells M. A systematic review of interventions for eating and drinking problems following treatment for head and neck cancer suggests a need to look beyond swallowing and trismus. Vol. 49, *Oral Oncology*. 2013. p. 387–400.
149. Bonomo P, Stocchi G, Caini S, Desideri I, Santarlaschi V, Becherini C, et al. Acupuncture for radiation-induced toxicity in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review based on PICO criteria. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2022;279(3):2083–97. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07002-1>
150. Tyker A, Franco J, Massa ST, Desai SC, Walen SG. Treatment for lymphedema following head and neck cancer therapy: A systematic review. Vol. 40, *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. W.B. Saunders; 2019. p. 761–9.
151. Martins AFL, Morais MO, de Sousa-Neto SS, de Jesus APG, Nogueira TE, Valadares MC, et al. Photobiomodulation reduces the impact of radiotherapy on oral health-related quality of life due to mucositis-related symptoms in head and neck cancer patients. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2021 Jun 28 [cited 2022 Nov 12];36(4):903–12. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10103-020-03167-z>
152. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7).



153. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–74.
154. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). 2019.
155. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses Testing for heterogeneity.
156. Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, Bond CM, Hopewell S, Thabane L, et al. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *BMJ*. 2016 Oct 24;i5239.
157. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014 Mar 7;348(mar07 3):g1687–g1687.
158. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191.
159. Carlos J, de España R. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. *Boletín Oficial del Estado (BOE)* [Internet]. 2007 Jul 4 [cited 2022 Oct 31];159. Available from: <https://www.boe.es/eli/es/l/2007/07/03/14/con>
160. Consellería de Sanidade X de GEspaña, Organización Panamericana de la salud (OPS-OMS), Universidad CES Colombia. *Epidat: programa para análisis epidemiológico de datos*. 2016.
161. Saleh J, Figueiredo MAZ, Cherubini K, Braga-Filho A, Salum FG. Effect of low-level laser therapy on radiotherapy-induced hyposalivation and xerostomia: A pilot study. *Photomed Laser Surg*. 2014 Oct 1;32(10):546–52.

162. Fidelix T, Czapkowski A, Azjen S, Andriolo A, Neto PH, Trevisani V. Low-level laser therapy for xerostomia in primary Sjögren's syndrome: a randomized trial. *Clin Rheumatol*. 2018 Mar 9;37(3):729–36.
163. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Quality of Life Research*. 1996 Dec;5(6):555–67.
164. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1993 Mar 3;85(5):365–76.
165. Jansen F, Snyder CF, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM. Identifying cutoff scores for the EORTC QLQ-C30 and the head and neck cancer-specific module EORTC QLQ-H&N35 representing unmet supportive care needs in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2016 Apr;38(S1):E1493–500.
166. Sherman AC, Simonton S, Adams DC, Vural E, Owens B, Hanna E. Assessing Quality of Life in Patients With Head and Neck Cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Apr 1;126(4):459.
167. Peláez RB, Sarto B, Segurolo H, Romagosa A, Puiggrós C, Vázquez C, et al. Traducción y validación de la versión en español de la escala EAT-10 (Eating Assessment Tool-10) para el despistaje de la disfagia. *Nutr Hosp*. 2012;27(6):2048–54.
168. Navazesh M, Kumar SKS. Measuring salivary flow. *The Journal of the American Dental Association* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2022 Nov 12];139:35S–40S. Available from: <http://jada.ada.org/article/S0002817714638800/fulltext>



169. Ghiam MK, Mannion K, Dietrich MS, Stevens KL, Gilbert J, Murphy BA. Assessment of musculoskeletal impairment in head and neck cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2017 Jul 13;25(7):2085–92.
170. Baxter GD, Liu L, Tumilty S, Petrich S, Chapple C, Anders JJ. Low level laser therapy for the management of breast cancer-related lymphedema: A randomized controlled feasibility study. *Lasers Surg Med*. 2018 Nov;50(9):924–32.
171. Thabane L, Ma J, Chu R, Cheng J, Ismaila A, Rios LP, et al. A tutorial on pilot studies: The what, why and how. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2010 Jan 6 [cited 2022 Nov 12];10(1):1–10. Available from: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-10-1>
172. Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. [cited 2022 Nov 18]; Available from: <http://dx.doi.org/10.4300/JGME-D-12-00156.1>
173. McNeely ML, Parliament MB, Seikaly H, Jha N, Magee DJ, Haykowsky MJ, et al. Effect of exercise on upper extremity pain and dysfunction in head and neck cancer survivors: A randomized controlled trial. *Cancer*. 2008 Jul 1;113(1):214–22.
174. McNeely ML, Parliament M, Courneya KS, Seikaly H, Jha N, Scrimger R, et al. A pilot study of a randomized controlled trial to evaluate the effects of progressive resistance exercise training on shoulder dysfunction caused by spinal accessory neurapraxia/neurectomy in head and neck cancer survivors. *Head Neck*. 2004 Jun;26(6):518–30.
175. Wong RKW, Jones GW, Sagar SM, Babjak AF, Whelan T. A phase I-II study in the use of acupuncture-like transcutaneous nerve stimulation in the

- treatment of radiation-induced xerostomia in head-and-neck cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Oct 1;57(2):472–80.
176. Chang YL, Tsai YF, Hsu CL, Chao YK, Hsu CC, Lin KC. The effectiveness of a nurse-led exercise and health education informatics program on exercise capacity and quality of life among cancer survivors after esophagectomy: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2020 Jan 1;101.
177. Su TL, Chen AN, Leong CP, Huang YC, Chiang CW, Chen IH, et al. The effect of home-based program and outpatient physical therapy in patients with head and neck cancer: A randomized, controlled trial. *Oral Oncol.* 2017 Nov 1;74:130–4.
178. Lønbro S, Dalgas U, Primdahl H, Johansen J, Nielsen JL, Aagaard P, et al. Progressive resistance training rebuilds lean body mass in head and neck cancer patients after radiotherapy - Results from the randomized DAHANCA 25B trial. *Radiotherapy and Oncology.* 2013 Aug;108(2):314–9.
179. O'Neill LM, Guinan E, Doyle SL, Bennett AE, Murphy C, Elliott JA, et al. The RESTORE randomized controlled trial: Impact of a multidisciplinary rehabilitative program on cardiorespiratory fitness in esophagogastric cancer survivorship. *Ann Surg.* 2018;268(5):747–55.
180. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clin (Barc).* 2011 Jul;137(5):213–5.



181. Nayak S, Pai M, George L. Quality of life of patients with head and neck cancer: A mixed method study. *J Cancer Res Ther.* 2019 Apr 1;15(3):638–44.
182. Bozec A, Schultz P, Gal J, Chamorey E, Chateau Y, Dassonville O, et al. Evolution and predictive factors of quality of life in patients undergoing oncologic surgery for head and neck cancer: A prospective multicentric study. *Surg Oncol.* 2019 Mar 1;28:236–42.
183. McDowell LJ, Rock K, Xu W, Chan B, Waldron J, Lu L, et al. Long-Term Late Toxicity, Quality of Life, and Emotional Distress in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Oct 1;102(2):340–52.
184. Crowder SL, Douglas KG, Yanina Pepino M, Sarma KP, Arthur AE. Nutrition impact symptoms and associated outcomes in post-chemoradiotherapy head and neck cancer survivors: a systematic review. Vol. 12, *Journal of Cancer Survivorship.* Springer New York LLC; 2018. p. 479–94.
185. Ortiz-Comino L, Fernández-Lao C, Castro-Martín E, Lozano-Lozano M, Cantarero-Villanueva I, Arroyo-Morales M, et al. Myofascial pain, widespread pressure hypersensitivity, and hyperalgesia in the face, neck, and shoulder regions, in survivors of head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer [Internet].* 2020 Jun 21 [cited 2022 Nov 14];28(6):2891–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-019-05173-6>
186. Huang J, Zhang J, Shi C, Liu L, Wei Y. Survival, recurrence and toxicity of HNSCC in comparison of a radiotherapy combination with cisplatin versus cetuximab: a meta-analysis. 2016;

187. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American college of sports medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. Vol. 42, *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2010. p. 1409–26.
188. *Physical Activity Guidelines Advisory*.
189. van Wilgen CP, Dijkstra PU, van der Laan BFAM, Plukker JT, Roodenburg JLN. Morbidity of the neck after head and neck cancer therapy. *Head Neck*. 2004 Sep;26(9):785–91.
190. Stubblefield MD. Radiation Fibrosis Syndrome: Neuromuscular and Musculoskeletal Complications in Cancer Survivors. *PM&R*. 2011 Nov;3(11):1041–54.
191. Gane EM, O'Leary SP, Hatton AL, Panizza BJ, McPhail SM. Neck and Upper Limb Dysfunction in Patients following Neck Dissection: Looking beyond the Shoulder. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2017 Oct 25;157(4):631–40.
192. Carr SD, Bowyer D, Cox G. Upper limb dysfunction following selective neck dissection: A retrospective questionnaire study. *Head Neck*. 2009 Jun;31(6):789–92.
193. Wu YP, Yi J, McClellan J, Kim J, Tian T, Grahmann B, et al. Barriers and Facilitators of Healthy Diet and Exercise Among Adolescent and Young Adult Cancer Survivors: Implications for Behavioral Interventions. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2015 Dec;4(4):184–91.
194. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin*. 2012 Jul;62(4):242–74.



195. Batalik L, Winnige P, Dosbaba F, Vlazna D, Janikova A. Home-based aerobic and resistance exercise interventions in cancer patients and survivors: A systematic review. Vol. 13, *Cancers*. MDPI AG; 2021.
196. Cranen K, Groothuis-Oudshoorn CG, Vollenbroek-Hutten MM, IJzerman MJ. Toward Patient-Centered Telerehabilitation Design: Understanding Chronic Pain Patients' Preferences for Web-Based Exercise Telerehabilitation Using a Discrete Choice Experiment. *J Med Internet Res*. 2017 Jan 20;19(1):e26.
197. Cantarero-Villanueva I, Cuesta-Vargas AI, Lozano-Lozano M, Fernández-Lao C, Fernández-Pérez A, Galiano-Castillo N. Changes in pain and muscle architecture in colon cancer survivors after a lumbopelvic exercise program: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *Pain Medicine (United States)*. 2020;18(7):1366–76.
198. Brown JC, Damjanov N, Courneya KS, Troxel AB, Zemel BS, Rickels MR, et al. A randomized dose-response trial of aerobic exercise and health-related quality of life in colon cancer survivors. *Psychooncology*. 2018 Apr;27(4):1221–8.
199. Kim JY, Lee MK, Lee DH, Kang DW, Min JH, Lee JW, et al. Effects of a 12-week home-based exercise program on quality of life, psychological health, and the level of physical activity in colorectal cancer survivors: a randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*. 2019 Aug 18;27(8):2933–40.
200. PENTTINEN H, UTRIAINEN M, KELLOKUMPU-LEHTINEN PL, RAITANEN J, SIEVÄNEN H, NIKANDER R, et al. Effectiveness of a 12-month Exercise Intervention on Physical Activity and Quality of Life of Breast Cancer Survivors; Five-year Results of the BREX-study. *In Vivo (Brooklyn)*. 2019 Apr 26;33(3):881–8.

201. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Sweeney FC, et al. Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health, and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Research*. 2018 Dec 19;20(1):124.
202. Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Ariza-García A, Díaz-Rodríguez L, Del-Moral-Ávila R, et al. Telehealth system: A randomized controlled trial evaluating the impact of an internet-based exercise intervention on quality of life, pain, muscle strength, and fatigue in breast cancer survivors. *Cancer*. 2016 Oct 15;122(20):3166–74.
203. Postigo-Martin P, Peñafiel-Burkhardt R, Gallart-Aragón T, Alcaide-Lucena M, Artacho-Cordón F, Galiano-Castillo N, et al. Attenuating Treatment-Related Cardiotoxicity in Women Recently Diagnosed With Breast Cancer via a Tailored Therapeutic Exercise Program: Protocol of the ATOPE Trial. *Phys Ther*. 2021 Mar 3;101(3).
204. Furness S, Worthington H v, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 Dec 7;
205. Doering BK, Rief W, Petrie KJ. Lessons to be Learned from Placebo Arms in Psychopharmacology Trials. In 2014. p. 273–90.
206. Wong RKW, James JL, Sagar S, Wyatt G, Nguyen-Tân PF, Singh AK, et al. Phase 2 results from Radiation Therapy Oncology Group Study 0537. *Cancer*. 2012 Sep 1;118(17):4244–52.
207. Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiødt M. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surgery, Oral*



- Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2007 Mar;103:S66.e1-S66.e19.
208. Cramp F, James A, Lambert J. The effects of resistance training on quality of life in cancer: A systematic literature review and meta-analysis. Vol. 18, Supportive Care in Cancer. 2010. p. 1367–76.
209. Nadler MB, Desnoyers A, Langelier DM, Amir E. The Effect of Exercise on Quality of Life, Fatigue, Physical Function, and Safety in Advanced Solid Tumor Cancers: A Meta-analysis of Randomized Control Trials. *J Pain Symptom Manage*. 2019 Nov 1;58(5):899-908.e7.
210. Golež A, Frangež I, Cankar K, Frangež HB, Ovsenik M, Nemeth L. Effects of low-level light therapy on xerostomia related to hyposalivation: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Vol. 37, *Lasers in Medical Science*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 745–58.
211. Gómez-Moreno G, Guardia J, Aguilar-Salvatierra A, Cabrera-Ayala M, de-Val JEMS, Calvo-Guirado JL. Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by antihypertensive drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 Jan;18(1).
212. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. Vol. 11, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. Dove Medical Press Ltd.; 2014. p. 45–51.
213. Peerdeman KJ, van Laarhoven AIM, Keij SM, Vase L, Rovers MM, Peters ML, et al. Relieving patients' pain with expectation interventions: a meta-analysis. *Pain* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Nov 27];157(6):1179–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26945235/>

214. Mistiaen P, van Osch M, van Vliet L, Howick J, Bishop FL, di Blasi Z, et al. The effect of patient-practitioner communication on pain: a systematic review. *Eur J Pain* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Nov 27];20(5):675–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492629/>
215. Wu VWC, Leung KY. A review on the assessment of radiation induced salivary gland damage after radiotherapy. *Front Oncol*. 2019;9(OCT).
216. Nemeth L, Groselj M, Golez A, Arhar A, Frangez I, Cankar K. The impact of photobiomodulation of major salivary glands on caries risk. *Lasers Med Sci*. 2020 Feb 19;35(1):193–203.
217. Singer S, Amdal CD, Hammerlid E, Tomaszewska IM, Castro Silva J, Mehanna H, et al. International validation of the revised European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Module, the EORTC QLQ-HN43: Phase IV. *Head Neck*. 2019 Jun 1;41(6):1725–37.
218. Jager DHJ, Bots CP, Forouzanfar T, Henk ;, Brand S. Clinical oral dryness score: evaluation of a new screening method for oral dryness. *Odontology* [Internet]. 123AD [cited 2022 Nov 21];1:439–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10266-018-0339-4>
219. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, et al. Validity and Reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2008 Dec 1;117(12):919–24.
220. Igarashi K, Kikutani Id T, Tamura F. Survey of suspected dysphagia prevalence in home-dwelling older people using the 10-Item Eating Assessment Tool (EAT-10). 2019;



221. Dunn MB, Cheng, Jr D, Jr C. Trismus therapy devices: A systematic review. *Oral Oncol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 27];126:105728. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105728>
222. McMillan H, Barbon CEA, Cardoso R, Sedory A, Buoy S, Porsche C, et al. Manual Therapy for Patients with Radiation-Associated Trismus after Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 May 1;148(5):418–25.
223. Hamblin MR, Nelson ST, Strahan JR. Photobiomodulation and Cancer: What Is the Truth? *Photomed Laser Surg*. 2018 May;36(5):241–5.
224. de Pauli Paglioni M, Araújo ALD, Arboleda LPA, Palmier NR, Fonsêca JM, Gomes-Silva W, et al. Tumor safety and side effects of photobiomodulation therapy used for prevention and management of cancer treatment toxicities. A systematic review. *Oral Oncol*. 2019 Jun;93:21–8.
225. Anders JJ, Arany PR, Baxter GD, Lanzafame RJ. Light-Emitting Diode Therapy and Low-Level Light Therapy Are Photobiomodulation Therapy. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019 Feb;37(2):63–5.
226. Baxter David G., Nussbaum Ethne. Láser/fotobiomodulación. In: Watson Tim, Nussbaum Ethne, editors. *Modalidades en electroterapia*. Elsevier. Barcelona; 2021. p. 189–207.

*Análisis De Calidad De Vida Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes  
Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello*



## ANEXOS.

### **Anexo 1: Estrategias de Búsqueda en Medline.**

(("head and neck neoplasm\*"[All Fields] OR "Cancer of Head and Neck"[All Fields] OR "upper aerodigestive tract neoplasm\*"[All Fields] OR "UADT Neoplasms"[All Fields] OR "head neoplasm\*"[All Fields] OR "neck neoplasm\*"[All Fields] OR "Cancer of head"[All Fields] OR "Cancer of neck"[All Fields] OR "Head Cancer"[All Fields] OR "Neck Cancer"[All Fields]) AND ("cancer survivor\*"[All Fields] OR "long term cancer survivor\*"[All Fields] OR ("survivor\*"[All Fields] AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields])) OR (("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]) AND "survivor\*"[All Fields] AND "long term"[All Fields]) OR ("survivor\*"[All Fields] AND "long term"[All Fields] AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]))) AND ("Quality of Life"[All Fields] OR "Life Style"[All Fields] OR "Sickness Impact Profile"[All Fields] OR "Life Quality"[All Fields] OR "health related quality of life"[All Fields] OR "HRQOL"[All Fields] OR "health related quality of life"[All Fields]) AND ("phototherapy"[MeSH Terms] OR "phototherapy"[All Fields] OR ("light"[All Fields] AND "therapy"[All Fields])

OR "light therapy"[All Fields] OR (("light"[MeSH Terms] OR "light"[All Fields]  
OR "lighted"[All Fields] OR "lights"[All Fields] OR "lighting"[MeSH Terms] OR  
"lighting"[All Fields] OR "lightings"[All Fields] OR "lightness"[All Fields] OR  
"lightnesses"[All Fields]) AND "therap\*"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND  
("level"[All Fields] OR "levels"[All Fields])) OR "low level light therap\*"[All  
Fields] OR ("therap\*"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND ("level"[All Fields]  
OR "levels"[All Fields]) AND ("light"[MeSH Terms] OR "light"[All Fields] OR  
"lighted"[All Fields] OR "lights"[All Fields] OR "lighting"[MeSH Terms] OR  
"lighting"[All Fields] OR "lightings"[All Fields] OR "lightness"[All Fields] OR  
"lightnesses"[All Fields])) OR "photobiomodulation therap\*"[All Fields] OR  
("therap\*"[All Fields] AND "photobiomodulation"[All Fields]) OR "LLLT"[All  
Fields] OR (("laser s"[All Fields] OR "lasers"[MeSH Terms] OR "lasers"[All  
Fields] OR "laser"[All Fields] OR "lasered"[All Fields] OR "lasering"[All Fields])  
AND "therap\*"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND ("level"[All Fields] OR  
"levels"[All Fields])) OR "low level laser therap\*"[All Fields] OR (("laser s"[All  
Fields] OR "lasers"[MeSH Terms] OR "lasers"[All Fields] OR "laser"[All Fields]  
OR "lasered"[All Fields] OR "lasering"[All Fields]) AND ("irradiance"[All  
Fields] OR "irradiances"[All Fields] OR "irradiant"[All Fields] OR  
"irradiates"[All Fields] OR "irradiating"[All Fields] OR "irradiations"[All Fields]  
OR "irradiative"[All Fields] OR "irradiator"[All Fields] OR "irradiators"[All  
Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] OR  
"irradiate"[All Fields] OR "irradiated"[All Fields] OR "irradiation"[All Fields])  
AND "low"[All Fields] AND ("power, psychological"[MeSH Terms] OR  
("power"[All Fields] AND "psychological"[All Fields]) OR "psychological  
power"[All Fields] OR "power"[All Fields] OR "powered"[All Fields] OR  
"powers"[All Fields] OR "powering"[All Fields])) OR ("low level light  
therapy"[MeSH Terms] OR ("low level"[All Fields] AND "light"[All Fields]  
AND "therapy"[All Fields]) OR "low level light therapy"[All Fields] OR



("irradiation"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND "power"[All Fields] AND "laser"[All Fields])) OR "low power laser therap\*"[All Fields] OR (("laser s"[All Fields] OR "lasers"[MeSH Terms] OR "lasers"[All Fields] OR "laser"[All Fields] OR "lasered"[All Fields] OR "lasering"[All Fields]) AND "therap\*"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND ("power, psychological"[MeSH Terms] OR ("power"[All Fields] AND "psychological"[All Fields]) OR "psychological power"[All Fields] OR "power"[All Fields] OR "powered"[All Fields] OR "powers"[All Fields] OR "powering"[All Fields])) OR ("low"[All Fields] AND ("power, psychological"[MeSH Terms] OR ("power"[All Fields] AND "psychological"[All Fields]) OR "psychological power"[All Fields] OR "power"[All Fields] OR "powered"[All Fields] OR "powers"[All Fields] OR "powering"[All Fields]) AND ("laser s"[All Fields] OR "lasers"[MeSH Terms] OR "lasers"[All Fields] OR "laser"[All Fields] OR "lasered"[All Fields] OR "lasering"[All Fields]) AND ("irradiance"[All Fields] OR "irradiances"[All Fields] OR "irradiant"[All Fields] OR "irradiates"[All Fields] OR "irradiating"[All Fields] OR "irradiations"[All Fields] OR "irradiative"[All Fields] OR "irradiator"[All Fields] OR "irradiators"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "irradiate"[All Fields] OR "irradiated"[All Fields] OR "irradiation"[All Fields])) OR "Laser Biostimulation"[All Fields] OR "Biostimulation Laser"[All Fields] OR "Laser Phototherapy"[All Fields] OR "phototherapy laser"[All Fields]))

***Estrategia de Búsqueda en Medline para Láser de Baja Potencia.***

("head and neck neoplasm\*"[All Fields] OR "Cancer of Head and Neck"[All Fields] OR "upper aerodigestive tract neoplasm\*"[All Fields] OR "UADT Neoplasms"[All Fields] OR "head neoplasm\*"[All Fields] OR "neck neoplasm\*"[All Fields] OR "Cancer of head"[All Fields] OR "Cancer of

neck"[All Fields] OR "Head Cancer"[All Fields] OR "Neck Cancer"[All Fields]) AND ("cancer survivor\*"[All Fields] OR "long term cancer survivor\*"[All Fields] OR ("survivor\*"[All Fields] AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields])) OR (("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]) AND "survivor\*"[All Fields] AND "long term"[All Fields]) OR ("survivor\*"[All Fields] AND "long term"[All Fields] AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields])) AND ("Quality of Life"[All Fields] OR "Life Style"[All Fields] OR "Sickness Impact Profile"[All Fields] OR "Life Quality"[All Fields] OR "health related quality of life"[All Fields] OR "HRQOL"[All Fields] OR "health related quality of life"[All Fields]) AND (("Myofunctional Therapy"[All Fields] OR "myofunctional therap\*"[All Fields] OR ("therap\*"[All Fields] AND ("myofunction"[All Fields] OR "myofunctional"[All Fields])) OR "orofacial myotherap\*"[All Fields] OR ("myotherap\*"[All Fields] AND "orofacial"[All Fields]) OR "oral myotherap\*"[All Fields] OR ("myotherap\*"[All Fields] AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields])) OR "orofacial myolog\*"[All Fields] OR ("myolog\*"[All Fields] AND "orofacial"[All Fields]))

**Estrategia de Búsqueda en Medline para Terapia Miofuncional.**



("head and neck neoplasm\*" [All Fields] OR "Cancer of Head and Neck" [All Fields] OR "upper aerodigestive tract neoplasm\*" [All Fields] OR "UADT Neoplasms" [All Fields] OR "head neoplasm\*" [All Fields] OR "neck neoplasm\*" [All Fields] OR "Cancer of head" [All Fields] OR "Cancer of neck" [All Fields] OR "Head Cancer" [All Fields] OR "Neck Cancer" [All Fields]) AND ("cancer survivor\*" [All Fields] OR "long term cancer survivor\*" [All Fields] OR ("survivor\*" [All Fields] AND ("cancer s" [All Fields] OR "cancerated" [All Fields] OR "canceration" [All Fields] OR "cancerization" [All Fields] OR "cancerized" [All Fields] OR "cancerous" [All Fields] OR "neoplasms" [MeSH Terms] OR "neoplasms" [All Fields] OR "cancer" [All Fields] OR "cancers" [All Fields])) OR ("cancer s" [All Fields] OR "cancerated" [All Fields] OR "canceration" [All Fields] OR "cancerization" [All Fields] OR "cancerized" [All Fields] OR "cancerous" [All Fields] OR "neoplasms" [MeSH Terms] OR "neoplasms" [All Fields] OR "cancer" [All Fields] OR "cancers" [All Fields]) AND "survivor\*" [All Fields] AND "long term" [All Fields]) OR ("survivor\*" [All Fields] AND "long term" [All Fields] AND ("cancer s" [All Fields] OR "cancerated" [All Fields] OR "canceration" [All Fields] OR "cancerization" [All Fields] OR "cancerized" [All Fields] OR "cancerous" [All Fields] OR "neoplasms" [MeSH Terms] OR "neoplasms" [All Fields] OR "cancer" [All Fields] OR "cancers" [All Fields])) AND ("Quality of Life" [All Fields] OR "Life Style" [All Fields] OR "Sickness Impact Profile" [All Fields] OR "Life Quality" [All Fields] OR "health related quality of life" [All Fields] OR "HRQOL" [All Fields] OR "health related quality of life" [All Fields]) AND ("Musculoskeletal manipulations" [All Fields] OR "manipulations musculoskeletal" [All Fields] OR "manual therap\*" [All Fields] OR ("therap\*" [All Fields] AND ("manual s" [All Fields] OR "manualization" [All Fields] OR "manualized" [All Fields] OR "manually" [All Fields] OR "manuals as topic" [MeSH Terms] OR ("manuals" [All Fields] AND

"topic"[All Fields] OR "manuals as topic"[All Fields] OR "manual"[All Fields] OR "manuals"[All Fields]) OR ("manipulati\*"[All Fields] AND "therap\*"[All Fields]) OR ("therap\*"[All Fields] AND "manipulati\*"[All Fields]) OR "therapy soft tissue"[All Fields] OR "Soft Tissue Therapy"[All Fields] OR "Acupressure"[All Fields] OR "Massage"[All Fields] OR ("Musculoskeletal manipulations"[MeSH Terms] OR ("musculoskeletal"[All Fields] AND "manipulations"[All Fields]) OR "Musculoskeletal manipulations"[All Fields] OR ("craniosacral"[All Fields] AND "Massage"[All Fields])) OR ("Musculoskeletal manipulations"[MeSH Terms] OR ("musculoskeletal"[All Fields] AND "manipulations"[All Fields]) OR "Musculoskeletal manipulations"[All Fields] OR ("Massage"[All Fields] AND "craniosacral"[All Fields])) OR "zone therap\*"[All Fields] OR ("therap\*"[All Fields] AND "zone"[All Fields]) OR "massage therap\*"[All Fields] OR ("therap\*"[All Fields] AND ("Massage"[MeSH Terms] OR "Massage"[All Fields] OR "massages"[All Fields] OR "massaged"[All Fields] OR "massager"[All Fields] OR "massagers"[All Fields] OR "massaging"[All Fields])) OR "Manual Lymphatic Drainage"[All Fields] OR (("drainage"[MeSH Terms] OR "drainage"[All Fields] OR "drainaged"[All Fields] OR "drainages"[All Fields]) AND ("manual s"[All Fields] OR "manualization"[All Fields] OR "manualized"[All Fields] OR "manually"[All Fields] OR "manuals as topic"[MeSH Terms] OR ("manuals"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "manuals as topic"[All Fields] OR "manual"[All Fields] OR "manuals"[All Fields]) AND "lymph\*"[All Fields]) OR ("lymph\*"[All Fields] AND ("drainage"[MeSH Terms] OR "drainage"[All Fields] OR "drainaged"[All Fields] OR "drainages"[All Fields]) AND ("manual s"[All Fields] OR "manualization"[All Fields] OR "manualized"[All Fields] OR "manually"[All Fields] OR "manuals as topic"[MeSH Terms] OR ("manuals"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "manuals as topic"[All Fields] OR "manual"[All Fields]



OR "manuals"[All Fields]) OR (("manual s"[All Fields] OR "manualization"[All Fields] OR "manualized"[All Fields] OR "manually"[All Fields] OR "manuals as topic"[MeSH Terms] OR ("manuals"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "manuals as topic"[All Fields] OR "manual"[All Fields] OR "manuals"[All Fields]) AND "lymph\*"[All Fields] AND ("drainage"[MeSH Terms] OR "drainage"[All Fields] OR "drainaged"[All Fields] OR "drainages"[All Fields])) OR ("lymph\*"[All Fields] AND ("drainage"[MeSH Terms] OR "drainage"[All Fields] OR "drainaged"[All Fields] OR "drainages"[All Fields]) AND ("Massage"[MeSH Terms] OR "Massage"[All Fields] OR "massages"[All Fields] OR "massaged"[All Fields] OR "massager"[All Fields] OR "massagers"[All Fields] OR "massaging"[All Fields])) OR (("drainage"[MeSH Terms] OR "drainage"[All Fields] OR "drainaged"[All Fields] OR "drainages"[All Fields]) AND ("Massage"[MeSH Terms] OR "Massage"[All Fields] OR "massages"[All Fields] OR "massaged"[All Fields] OR "massager"[All Fields] OR "massagers"[All Fields] OR "massaging"[All Fields]) AND "lymph\*"[All Fields]) OR (("Massage"[MeSH Terms] OR "Massage"[All Fields] OR "massages"[All Fields] OR "massaged"[All Fields] OR "massager"[All Fields] OR "massagers"[All Fields] OR "massaging"[All Fields]) AND "lymph\*"[All Fields] AND ("drainage"[MeSH Terms] OR "drainage"[All Fields] OR "drainaged"[All Fields] OR "drainages"[All Fields])))

***Estrategia de Búsqueda en Medline para Manipulaciones Musculoesqueléticas.***

("head and neck neoplasm\*"[All Fields] OR "Cancer of Head and Neck"[All Fields] OR "upper aerodigestive tract neoplasm\*"[All Fields] OR "UADT Neoplasms"[All Fields] OR "head neoplasm\*"[All Fields] OR "neck

neoplasm\*[All Fields] OR "Cancer of head"[All Fields] OR "Cancer of neck"[All Fields] OR "Head Cancer"[All Fields] OR "Neck Cancer"[All Fields]) AND ("cancer survivor\*[All Fields] OR "long term cancer survivor\*[All Fields] OR ("survivor\*[All Fields] AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields])) OR ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]) AND "survivor\*[All Fields] AND "long term"[All Fields]) OR ("survivor\*[All Fields] AND "long term"[All Fields] AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields])) AND ("Quality of Life"[All Fields] OR "Life Style"[All Fields] OR "Sickness Impact Profile"[All Fields] OR "Life Quality"[All Fields] OR "health related quality of life"[All Fields] OR "HRQOL"[All Fields] OR "health related quality of life"[All Fields]) AND ("Hydrotherapy"[All Fields] OR "hydrotherap\*[All Fields] OR "whirlpool bath\*[All Fields] OR ("bath\*[All Fields] AND ("whirlpool"[All Fields] OR "whirlpools"[All Fields]))))

**Estrategia de Búsqueda en Medline para Hidroterapia.**

("head and neck neoplasm\*[All Fields] OR "Cancer of Head and Neck"[All Fields] OR "upper aerodigestive tract neoplasm\*[All Fields] OR



"UADT Neoplasms"[All Fields] OR "head neoplasm\*"[All Fields] OR "neck neoplasm\*"[All Fields] OR "Cancer of head"[All Fields] OR "Cancer of neck"[All Fields] OR "Head Cancer"[All Fields] OR "Neck Cancer"[All Fields]) AND ("cancer survivor\*"[All Fields] OR "long term cancer survivor\*"[All Fields] OR ("survivor\*"[All Fields] AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields])) OR ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]) AND "survivor\*"[All Fields] AND "long term"[All Fields]) OR ("survivor\*"[All Fields] AND "long term"[All Fields] AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields])) AND ("Quality of Life"[All Fields] OR "Life Style"[All Fields] OR "Sickness Impact Profile"[All Fields] OR "Life Quality"[All Fields] OR "health related quality of life"[All Fields] OR "HRQOL"[All Fields] OR "health related quality of life"[All Fields]) AND ("remedial exercise\*"[All Fields] OR ("exercise\*"[All Fields] AND ("remediable"[All Fields] OR "remedial"[All Fields] OR "remediate"[All Fields] OR "remediated"[All Fields] OR "remediates"[All Fields] OR "remediating"[All Fields] OR "remediation"[All Fields] OR "remediations"[All Fields] OR "remediative"[All Fields] OR "remediator"[All Fields] OR "remediators"[All Fields] OR "remedied"[All Fields] OR "remedies"[All Fields] OR "remedy"[All Fields] OR

"remedying"[All Fields]) OR ("therap\*" [All Fields] AND "exercise\*" [All Fields]) OR "exercise therap\*" [All Fields] OR "rehabilitation exercise\*" [All Fields] OR ("exercise\*" [All Fields] AND ("rehabilitant" [All Fields] OR "rehabilitants" [All Fields] OR "rehabilitate" [All Fields] OR "rehabilitated" [All Fields] OR "rehabilitates" [All Fields] OR "rehabilitating" [All Fields] OR "rehabilitation" [MeSH Terms] OR "rehabilitation" [All Fields] OR "rehabilitations" [All Fields] OR "rehabilitative" [All Fields] OR "rehabilitation" [MeSH Subheading] OR "rehabilitation s" [All Fields] OR "rehabilitational" [All Fields] OR "rehabilitator" [All Fields] OR "rehabilitators" [All Fields])) OR "Endurance training" [All Fields] OR "training endurance" [All Fields] OR "motion therapy continuous passive" [All Fields] OR ("motion therapy, continuous passive" [MeSH Terms] OR ("motion" [All Fields] AND "therapy" [All Fields] AND "continuous" [All Fields] AND "passive" [All Fields]) OR "Continuous Passive Motion Therapy" [All Fields] OR ("movement" [All Fields] AND "therapy" [All Fields] AND "continuous" [All Fields] AND "passive" [All Fields])) OR ("motion therapy, continuous passive" [MeSH Terms] OR ("motion" [All Fields] AND "therapy" [All Fields] AND "continuous" [All Fields] AND "passive" [All Fields]) OR "Continuous Passive Motion Therapy" [All Fields] OR ("passive" [All Fields] AND "movement" [All Fields] AND "therapy" [All Fields] AND "continuous" [All Fields])) OR "Continuous Passive Motion Therapy" [All Fields] OR ("motion therapy, continuous passive" [MeSH Terms] OR ("motion" [All Fields] AND "therapy" [All Fields] AND "continuous" [All Fields] AND "passive" [All Fields]) OR "Continuous Passive Motion Therapy" [All Fields] OR ("passive" [All Fields] AND "motion" [All Fields] AND "therapy" [All Fields] AND "continuous" [All Fields])) OR ("motion therapy, continuous passive" [MeSH Terms] OR ("motion" [All Fields] AND "therapy" [All Fields] AND "continuous" [All Fields] AND "passive" [All Fields]) OR "Continuous Passive



Motion Therapy"[All Fields] OR ("continuous"[All Fields] AND "passive"[All Fields] AND "movement"[All Fields] AND "therapy"[All Fields])) OR "cpm therap\*" [All Fields] OR ("therap\*" [All Fields] AND "cpm" [All Fields]) OR ("exercise\*" [All Fields] AND ("muscle s" [All Fields] OR "muscles" [MeSH Terms] OR "muscles" [All Fields] OR "muscle" [All Fields]) AND ("stretch" [All Fields] OR "stretched" [All Fields] OR "stretches" [All Fields] OR "stretching" [All Fields] OR "stretchings" [All Fields])) OR "Muscle Stretching Exercise" [All Fields] OR "Static Stretching" [All Fields] OR "stretching static" [All Fields] OR "Passive Stretching" [All Fields] OR "stretching passive" [All Fields] OR "Relaxed Stretching" [All Fields] OR "stretching relaxed" [All Fields] OR "static passive stretching" [All Fields] OR "static passive stretching" [All Fields] OR "stretching static passive" [All Fields] OR "Isometric Stretching" [All Fields] OR "stretching isometric" [All Fields] OR "Active Stretching" [All Fields] OR "stretching active" [All Fields] OR "static active stretching" [All Fields] OR "static active stretching" [All Fields] OR ("muscle stretching exercises" [MeSH Terms] OR ("muscle" [All Fields] AND "stretching" [All Fields] AND "exercises" [All Fields]) OR "muscle stretching exercises" [All Fields] OR ("stretching" [All Fields] AND "static" [All Fields] AND "active" [All Fields])) OR "Ballistic Stretching" [All Fields] OR "stretching ballistic" [All Fields] OR "Dynamic Stretching" [All Fields] OR "stretching dynamic" [All Fields] OR "proprioceptive neuromuscular facilitation pnf stretching" [All Fields] OR "training resistance" [All Fields] OR "Resistance Training" [All Fields] OR "Strength Training" [All Fields] OR "training strength" [All Fields] OR ("weight lifting" [MeSH Terms] OR ("weight" [All Fields] AND "lifting" [All Fields]) OR "weight lifting" [All Fields]) AND ("strengthen" [All Fields] OR "strengthened" [All Fields] OR "strengthening" [All Fields] OR "strengthens" [All Fields]) AND "program\*" [All Fields]) OR ("strengthen" [All Fields] OR "strengthened" [All Fields] OR

"strengthening"[All Fields] OR "strengthens"[All Fields]) AND "program\*"[All Fields] AND ("weight lifting"[MeSH Terms] OR ("weight"[All Fields] AND "lifting"[All Fields]) OR "weight lifting"[All Fields])) OR "weight lifting exercise program\*"[All Fields] OR (("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "exercises"[All Fields] OR "exercise therapy"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields] OR "exercise s"[All Fields] OR "exercised"[All Fields] OR "exerciser"[All Fields] OR "exercisers"[All Fields] OR "exercising"[All Fields]) AND "program\*"[All Fields] AND ("weight lifting"[MeSH Terms] OR ("weight"[All Fields] AND "lifting"[All Fields]) OR "weight lifting"[All Fields])) OR "weight bearing strengthening program\*"[All Fields] OR (("strengthen"[All Fields] OR "strengthened"[All Fields] OR "strengthening"[All Fields] OR "strengthens"[All Fields]) AND "program\*"[All Fields] AND ("weight bearing"[MeSH Terms] OR "weight bearing"[All Fields] OR ("weight"[All Fields] AND "bearing"[All Fields]) OR "weight bearing"[All Fields])) OR "weight bearing exercise program\*"[All Fields] OR (("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "exercises"[All Fields] OR "exercise therapy"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields] OR "exercise s"[All Fields] OR "exercised"[All Fields] OR "exerciser"[All Fields] OR "exercisers"[All Fields] OR "exercising"[All Fields]) AND "program\*"[All Fields] AND ("weight bearing"[MeSH Terms] OR "weight bearing"[All Fields] OR ("weight"[All Fields] AND "bearing"[All Fields]) OR "weight bearing"[All Fields]))))

**Estrategia de Búsqueda en Medline para ET.**



("head and neck neoplasm\*" [All Fields] OR "Cancer of Head and Neck" [All Fields] OR "upper aerodigestive tract neoplasm\*" [All Fields] OR "UADT Neoplasms" [All Fields] OR "head neoplasm\*" [All Fields] OR "neck neoplasm\*" [All Fields] OR "Cancer of head" [All Fields] OR "Cancer of neck" [All Fields] OR "Head Cancer" [All Fields] OR "Neck Cancer" [All Fields]) AND ("cancer survivor\*" [All Fields] OR "long term cancer survivor\*" [All Fields] OR ("survivor\*" [All Fields] AND ("cancer s" [All Fields] OR "cancerated" [All Fields] OR "canceration" [All Fields] OR "cancerization" [All Fields] OR "cancerized" [All Fields] OR "cancerous" [All Fields] OR "neoplasms" [MeSH Terms] OR "neoplasms" [All Fields] OR "cancer" [All Fields] OR "cancers" [All Fields])) OR ("cancer s" [All Fields] OR "cancerated" [All Fields] OR "canceration" [All Fields] OR "cancerization" [All Fields] OR "cancerized" [All Fields] OR "cancerous" [All Fields] OR "neoplasms" [MeSH Terms] OR "neoplasms" [All Fields] OR "cancer" [All Fields] OR "cancers" [All Fields]) AND "survivor\*" [All Fields] AND "long term" [All Fields]) OR ("survivor\*" [All Fields] AND "long term" [All Fields] AND ("cancer s" [All Fields] OR "cancerated" [All Fields] OR "canceration" [All Fields] OR "cancerization" [All Fields] OR "cancerized" [All Fields] OR "cancerous" [All Fields] OR "neoplasms" [MeSH Terms] OR "neoplasms" [All Fields] OR "cancer" [All Fields] OR "cancers" [All Fields])) AND ("Quality of Life" [All Fields] OR "Life Style" [All Fields] OR "Sickness Impact Profile" [All Fields] OR "Life Quality" [All Fields] OR "health related quality of life" [All Fields] OR "HRQOL" [All Fields] OR "health related quality of life" [All Fields]) AND (("therap\*" [All Fields] AND "electric\*" [All Fields] AND ("stimulate" [All Fields] OR "stimulated" [All Fields] OR "stimulates" [All Fields] OR "stimulating" [All Fields] OR "stimulation" [All Fields] OR "stimulations" [All Fields] OR "stimulative" [All Fields] OR "stimulator" [All Fields] OR "stimulator s" [All Fields] OR "stimulators" [All

Fields])) OR "electric stimulation therap\*" [All Fields] OR (("stimulate" [All Fields] OR "stimulated" [All Fields] OR "stimulates" [All Fields] OR "stimulating" [All Fields] OR "stimulation" [All Fields] OR "stimulations" [All Fields] OR "stimulative" [All Fields] OR "stimulator" [All Fields] OR "stimulators" [All Fields] OR "stimulators" [All Fields]) AND "therap\*" [All Fields] AND "electric\*" [All Fields]) OR "electrotherap\*" [All Fields] OR "interferential current electrotherap\*" [All Fields] OR ("electrotherap\*" [All Fields] AND "interferential" [All Fields] AND ("current" [All Fields] OR "current s" [All Fields] OR "currently" [All Fields] OR "currents" [All Fields])) OR "Electroacupuncture" [All Fields] OR "pulsed radiofrequency treatment\*" [All Fields] OR (("radiofrequencies" [All Fields] OR "radiofrequency" [All Fields] OR "radiofrequent" [All Fields]) AND "treatment\*" [All Fields] AND ("pulse" [MeSH Terms] OR "pulse" [All Fields] OR "heart rate" [MeSH Terms] OR ("heart" [All Fields] AND "rate" [All Fields]) OR "heart rate" [All Fields] OR "pulses" [All Fields] OR "pulse s" [All Fields] OR "pulsed" [All Fields] OR "pulsing" [All Fields])) OR ("treatment\*" [All Fields] AND ("pulse" [MeSH Terms] OR "pulse" [All Fields] OR "heart rate" [MeSH Terms] OR ("heart" [All Fields] AND "rate" [All Fields]) OR "heart rate" [All Fields] OR "pulses" [All Fields] OR "pulse s" [All Fields] OR "pulsed" [All Fields] OR "pulsing" [All Fields]) AND ("radiofrequencies" [All Fields] OR "radiofrequency" [All Fields] OR "radiofrequent" [All Fields])) OR "pulsed radio frequency treatment\*" [All Fields] OR ("electric\*" [All Fields] AND "stimulat\*" [All Fields] AND "transcutaneou\*" [All Fields]) OR ("stimulat\*" [All Fields] AND "transcutaneou\*" [All Fields] AND "electric\*" [All Fields]) OR ("transcutaneou\*" [All Fields] AND "electric\*" [All Fields] AND "stimulat\*" [All Fields]) OR ("percutaneou\*" [All Fields] AND "electric\*" [All Fields] AND ("nerve" [All Fields] OR "nerve s" [All Fields] OR "nerved" [All Fields] OR "nerves" [All Fields]) AND "stimulat\*" [All Fields]) OR "TENS" [All Fields] OR



"transdermal electrostimulat\*"[All Fields] OR ("electrostimulat\*"[All Fields] AND ("administration, cutaneous"[MeSH Terms] OR ("administration"[All Fields] AND "cutaneous"[All Fields]) OR "cutaneous administration"[All Fields] OR "transdermal"[All Fields] OR "transdermally"[All Fields] OR "transdermals"[All Fields] OR "transdermic"[All Fields] OR "transdermically"[All Fields])) OR ("transcutaneou\*"[All Fields] AND "electric\*"[All Fields] AND ("nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND "stimulat\*"[All Fields]) OR ("transcutaneou\*"[All Fields] AND ("nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND "stimulat\*"[All Fields]) OR ("nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND "stimulat\*"[All Fields] AND "transcutaneou\*"[All Fields]) OR ("stimulat\*"[All Fields] AND "transcutaneou\*"[All Fields] AND ("nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields])) OR ("percutaneou\*"[All Fields] AND "neuromodulation\*"[All Fields] AND "therap\*"[All Fields]) OR ("neuromodulation\*"[All Fields] AND "therap\*"[All Fields] AND "percutaneou\*"[All Fields]) OR ("therap\*"[All Fields] AND "percutaneou\*"[All Fields] AND "neuromodulation\*"[All Fields]) OR ("percutaneou\*"[All Fields] AND "electric\*"[All Fields] AND "neuromodulation\*"[All Fields]) OR ("electric\*"[All Fields] AND "neuromodulation\*"[All Fields] AND "percutaneou\*"[All Fields]) OR ("neuromodulation\*"[All Fields] AND "percutaneou\*"[All Fields] AND "electric\*"[All Fields]) OR ("analges\*"[All Fields] AND "cutaneou\*"[All Fields] AND "electrostimulat\*"[All Fields]) OR ("cutaneou\*"[All Fields] AND "electrostimulat\*"[All Fields] AND "analges\*"[All Fields]) OR ("electrostimulat\*"[All Fields] AND "analges\*"[All Fields] AND "cutaneou\*"[All Fields]) OR "electroanalgesia\*"[All Fields])

*Análisis De Calidad De Vida Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes  
Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello*

**Estrategia de Búsqueda en Medline para Terapia de Electroestimulación.**



## Anexo 2: Comité de Ética de Investigación.

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD  
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación

### DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D.Dª. CRISTINA LUCIA DAVILA FAJARDO como secretaria/o/a del CEIM/CEI Provincial de Granada

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador (No hay promotora asociada) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: ESTUDIO DE SUPERIORIDAD CONTROLADO ALEATORIZADO QUE INVESTIGA LOS EFECTOS DE LA FOTOBIMODULACIÓN SOBRE LA CALIDAD DE VIDA Y SALUD ORAL DE PACIENTES DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO, ( FOTOBIMODULACION EN PACIENTES ONCOLÓGICOS)

Protocolo, Versión: Proyecto  
HIP, Versión: HI  
CI, Versión: CI

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la Investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Granada a 12/03/2019

D.Dª. CRISTINA LUCIA DAVILA FAJARDO, como Secretaria/o/a del CEIM/CEI Provincial de Granada



Código Seguro De Verificación:	77691fdefce6684cf95213e12bcd7813910e7492	Fecha	12/03/2019
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Cristina Lucia Davila Fajardo		
Uri De Verificación	<a href="https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldetia/xhtml/ayuda/verificaFF1realdocumento.1?ace/codes/77691fdefce6684cf95213e12bcd7813910e7492">https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldetia/xhtml/ayuda/verificaFF1realdocumento.1?ace/codes/77691fdefce6684cf95213e12bcd7813910e7492</a>	Página	1/3



### CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 26/01/2019 y recogida en acta 1/19 la propuesta del/de la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TITULO DEL ESTUDIO: ESTUDIO DE SUPERIORIDAD CONTROLADO ALEATORIZADO QUE INVESTIGA LOS EFECTOS DE LA FOTOBIMODULACIÓN SOBRE LA CALIDAD DE VIDA Y SALUD ORAL DE PACIENTES DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO ( FOTOBIMODULACION EN PACIENTES ONCOLÓGICOS)

Protocolo, Versión: Proyecto  
HIP, Versión: HI  
CI, Versión: CI

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

**Presidencia**

D/Dª.

**Vicepresidencia**

D/Dª. Francisco Manuel Luque Martínez

**Secretaría**

D/Dª. CRISTINA LUCIA DAVILA FAJARDO

**Vocales**

- D/Dª. Jesús Martínez Tapias
- D/Dª. Juan Ramón Delgado Pérez
- D/Dª. Berta Gortat Sánchez
- D/Dª. José Darío Sánchez López
- D/Dª. Juana María de Haro Castellano
- D/Dª. José Cabeza Barrera
- D/Dª. Juan Mozas Moreno
- D/Dª. José Uberos Fernández
- D/Dª. MARIA ESPERANZA DEL POZO GAVILAN
- D/Dª. José Antonio López Escámez
- D/Dª. MAXIMILIANO OCETE ESPINOLA
- D/Dª. Joaquina Martínez Galán
- D/Dª. AURORA BUENO CAVANILLAS
- D/Dª. Paloma Muñoz de Rueda
- D/Dª. Esther Espinola García
- D/Dª. ANTONIO MORALES ROMERO
- D/Dª. FRANCISCO LUIS MANZANO MANZANO
- D/Dª. MIGUEL LÓPEZ GUADALUPE
- D/Dª. MARÍA DEL PILAR GONZÁLEZ CARRION
- D/Dª. JUAN ROMERO COTELO
- D/Dª. JUAN DIAZ GARCIA
- D/Dª. LUIS MIGUEL DOMENECH GIL
- D/Dª. Luis Javier Martínez González
- D/Dª. JESUS CARDONA CONTRERAS
- D/Dª. Pilar Gujosa Campos

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.



Código Seguro De Verificación:	77691fdefca6684cf95213e12bcd7813910e7492	Fecha	12/03/2019
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Cristina Lucia Davila Fajardo		
Url De Verificación	<a href="https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldedeitico/xhtml/ayuda/verifica?Firmadocumento.1face/code/77691fdefca6684cf95213e12bcd7813910e7492">https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldedeitico/xhtml/ayuda/verifica?Firmadocumento.1face/code/77691fdefca6684cf95213e12bcd7813910e7492</a>	Página	2/3





Lo que firmo en Granada a 12/03/2019



<b>Código Seguro De Verificación:</b>	77691fdcfca6684cf95213e12bcd7813910e7492	<b>Fecha:</b>	12/03/2019
<b>Normativa:</b>	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
<b>Firmado Por:</b>	Cristina Lucía Davila Fajardo		
<b>Uri De Verificación:</b>	<a href="https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldootica/xhtml/ayuda/verificaFFirmaDocumento.1?ace/coda/77691fdcfca6684cf95213e12bcd7813910e7492">https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldootica/xhtml/ayuda/verificaFFirmaDocumento.1?ace/coda/77691fdcfca6684cf95213e12bcd7813910e7492</a>	<b>Página:</b>	3/3



### **Anexo 3: Consentimiento Informado.**

#### **CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE**

Este documento tiene como finalidad dejar constancia de que usted ha otorgado su consentimiento para su inclusión en el “**ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO QUE INVESTIGA LOS EFECTOS DE LA FOTOBIMODULACIÓN SOBRE LA CALIDAD DE VIDA Y SALUD ORAL DE PACIENTES DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO**” y por tanto nos autoriza a intervenir en los términos acordados. Antes de firmar este documento, usted debe haber sido informado de forma verbal y por escrito sobre dicho estudio.

#### **CONSENTIMIENTO**

Manifiesto que estoy conforme con mi inclusión en el estudio propuesto, y que he recibido y comprendido satisfactoriamente toda la información, tanto de la hoja informativa, como de las preguntas que he creído convenientes realizar por mi parte, y que mi participación es totalmente voluntaria. Autorizo además el uso de mis datos para futuros estudios, siendo de obligado cumplimiento para ello que éstos se traten de manera totalmente anónima.

Así mismo, se me ha informado sobre mi derecho a solicitar más información complementaria, a la confidencialidad de los datos obtenidos, y a retirar mi consentimiento en el momento en que lo considere oportuno, sin obligación de justificar mi voluntad y sin que de ello se derive ninguna consecuencia adversa para mi persona. También manifiesto que he leído y comprendido toda la información sobre el estudio propuesto y dejado constancia de haber recibido la suficiente información sobre el estudio, y por tanto acepto mi inclusión.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal en el teléfono: 958 24 87 69 o a través de los siguientes correos electrónicos:  
[noeliagaliano@ugr.es](mailto:noeliagaliano@ugr.es), [unidadcuidate@ugr.es](mailto:unidadcuidate@ugr.es)

Datos del paciente:

D.....

Firma.....

He sido informado por:



D.....  
Fecha.....

Yo, el abajo firmante, he explicado todos los detalles importantes de este estudio.

Firma del investigador..... Fecha: .....

**DERECHO DE RETIRADA**

Como participante en el estudio podré retirar mi consentimiento en el momento en el que lo considere oportuno, sin obligación de justificar mi voluntad y sin que de ello se derive ninguna consecuencia adversa para mi persona.

Confirmando que he sido informado/a sobre las características del estudio de manera adecuada:

SI NO

Entiendo que soy libre y puedo abandonar el estudio en cualquier momento sin perjuicio de que mis derechos se vean dañados:

SI NO

Datos del paciente:

D.....  
Firma.....

He sido informado por:

D.....Fecha  
.....

**Anexo 4: Artículo Publicado.**

Comentado [NGC1]: PONER EL NUEVO???



Review

## Effect of Physical Therapy Modalities on Quality of Life of Head and Neck Cancer Survivors: A Systematic Review with Meta-Analysis

Barbara Burgos-Mansilla <sup>1</sup>, Noelia Galiano-Castillo <sup>2,3,4,5</sup>, Mario Lozano-Lozano <sup>2,3,4,5,\*</sup>,  
Carolina Fernández-Lao <sup>2,3,4,5</sup>, María López-Garzon <sup>2,3,4,5</sup> and Manuel Arroyo-Morales <sup>2,3,4,5</sup>

- <sup>1</sup> Kinesiology Program, Faculty of Health Sciences, Universidad Autónoma de Chile, Avenida Alemania, Temuco 4810101, Chile; barbara.burgos@uaautonoma.cl
  - <sup>2</sup> Department of Physical Therapy, Faculty of Health Sciences, University of Granada, 18016 Granada, Spain; noeliagaliano@ugres (N.G.-C.); carolinafl@ugres (C.F.-L.); maloga@ugres (M.L.-G.); marroyo@ugres (M.A.-M.)
  - <sup>3</sup> Sport and Health University Research Institute (iMUDS), 18016 Granada, Spain
  - <sup>4</sup> Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, 18016 Granada, Spain
  - <sup>5</sup> 'Cuidate' Support Unit for Oncology Patients (Bio277 Group), 18016 Granada, Spain
- \* Correspondence: mlozano@ugres

**Abstract:** The objective was to describe the effectiveness of different physical therapy modalities to improve Quality of Life (QoL) in Head and Neck Cancer (HNC) survivors. PubMed, Scopus, Web of Science, CINAHL and Cochrane Library were searched for randomized clinical controlled trials published until 30 April 2020. Risk of bias assessment and meta-analysis were conducted using the Cochrane tools. A total of 251 records were retrieved, and 10 met the inclusion criteria. Interventions whose parameters focus on a 12-week exercise programs of aerobic activity (walking) or Progressive Resistance Training (PRT) for the whole body are effective and safe modalities improving QoL in HNC survivors. Electrophysical agents did not show significant results between groups. As for the assessment of methodological quality, 4 of the 10 articles included had a high risk of overall bias. Only five articles provided sufficient information to conduct a meta-analysis for exercise program intervention on QoL, showing a tendency in favor of intervention group, even when the global results did not show statistically significant improvements (pooled Cohen's d 0.15; 95% CI: -0.25 to 0.54; I<sup>2</sup> 45.87%; p heterogeneity = 0.10). The present review and meta-analysis identified meaningful benefits of exercise on QoL of HNC survivors; this has been confirmed in a meta-analysis. This review adds evidence supporting exercise interventions on Head and Neck Cancer population whose opportunities for successful recovery after medical treatment are more limited.

**Keywords:** systematic review; meta-analysis; head and neck neoplasms; cancer survivors; physical therapy modalities; quality of life



**Citation:** Burgos-Mansilla, B.; Galiano-Castillo, N.; Lozano-Lozano, M.; Fernández-Lao, C.; López-Garzon, M.; Arroyo-Morales, M. Effect of Physical Therapy Modalities on Quality of Life of Head and Neck Cancer Survivors: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4696. <https://doi.org/10.3390/jcm10204696>

Academic Editor: Alexandre Bozoc

Received: 15 September 2021

Accepted: 11 October 2021

Published: 13 October 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### 1. Introduction

Head and Neck Cancer (HNC) covers sites located on the lips (mucosa surface), oral cavity, pharynx, larynx, cervical esophagus, nose, paranasal sinuses, salivary glands, thyroid gland and parathyroid glands [1]. Both early detection programs and better treatments have been responsible for the steady increase in the survival rate of these patients, in addition to a decrease in smoking habits and better prognosis with human papillomavirus (HPV)-derived cancer [2,3]. For instance, 65.3% of patients diagnosed with HNC in the United States survive 5 years or more [4], and half of people diagnosed with HNC in England survive 10 years or more [5]. HNC mainly affects people of working age, and thus, the economic costs are very high (a 5-year mean cost of USD 79,165 per patient) [6].

A large proportion of these patients receive surgery (32–75%) [5], radiotherapy (RT; 43–85%) [5] and/or chemoradiotherapy (CRT; 8–61%) [5] as part of their primary cancer



treatment. Surgery, which is determined by the stage and location of the tumor, presents a diversity of effects according to the timeframe performed, that is, before or after other oncology treatments. Unfortunately, there are adverse effects that remain even 10 years after surgery, such as pain and active trigger points on the head, neck and shoulder muscles, general hypersensitivity and hyperalgesia [7], insomnia and eating problems [8]. In addition, the emotional component of body image is a troublesome factor, considering that the location of these tumors makes them more visible [9]. Conventional 3D RT is related to many delayed impairments, such as trismus, dentition breakdown (radiation caries), loss of salivary gland functions and osteoradionecrosis [10]. Fatigue, emotional distress and low quality of life (QoL) have been described as consequences of intensity-modulated RT [11]. Finally, many HNC patients are treated with CRT (e.g., cetuximab since 2006 in combination with RT). Currently, cisplatin is the most frequently used treatment [12]. CRT implies the greatest disability compared to surgery or RT alone. For example, nutrition impact symptoms such as xerostomia, dysphagia, trismus and oral pain have been described [13,14]. Consequently, all of these biopsychofunctional impairments, due not only to the illness but also to the treatments, have a significant impact on the general QoL of these patients.

“Cancer survivor” has been defined in different ways; one of them is as follows: patients living beyond the end of treatment or 3–5 years from diagnosis in complete remission [15,16].

The survival rate in HNC is one of the most complex owing to the anatomical difficulty of this region [17] and the consequences of medical treatment [18]. Moreover, it is a completely neglected population in terms of rehabilitation strategies [19,20] (if compared to other cancer survivors, such as breast or colorectal cancer). This fact could be due to the short follow-up motivated by nearly 80–90% of all recurrences occurring within the first years. According to Haddad and Limaye [21], there are no data to guide the follow-up of long-term HNC patients, especially head and neck squamous cell carcinoma survivors. The understanding of complications suffered by these patients is based on assessments developed during the first years after treatment completion. That is why there are few and poor studies reporting long-term side effects, which could explain the lack of data on rehabilitation strategies. Specific efforts should be made to design adequate support strategies and rehabilitation programs in this population [22,23].

Physical therapists, who are responsible for examining and managing the side effects derived from cancer and its treatment, have become an indispensable part of the continuum of cancer care [24–26]. Different approaches to physical therapy (rehabilitation) might considerably reduce the economic impact of this disease, improving the chances of returning to work [19]. One of the main, widely recognized indicators would be their decrease in terms of QoL perception relating to unemployment or reduced work hours [27]. According to this, QoL could be the outcome that reflects the barriers and interference with daily life experienced by HNC survivors [20].

Between both published reviews and meta-analyses, there is a tendency to evaluate the effects of exercise [28–36] in cancer survivors. These interventions have mainly been proven in breast [28–31] and colorectal cancer [32,33]. With regard to HNC survivors, electrotherapy such as transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) [37,38] and laser therapy [39] have reported promising results on salivary flow rate and QoL. Even acupuncture has shown only a discrete effect, increasing salivary function in patients after RT [40]. Jaw exercises and the use of oral devices have been shown to be useful for mouth interincisal opening in cancer treatment-induced trismus [41]. There are previous systematic reviews that have assessed different interventions in HNC survivors [42–49]; however, some include HNC patients undergoing active treatment as a target population [44,47,48]. None of the mentioned reviews consider QoL as a primary outcome, and most focus on oral and swallowing impairments [43–48]. Only the systematic review led by Almeida et al. [42] presents results from studies that measure QoL, but as a secondary outcome. However, [42] uses a valid method and describes that its aim was to assess rehabilitation

interventions as a whole and does not compile all potential methods that could be effective in improving QoL. In fact, it was only focused on the assessment of shoulder function. All reports mentioned above, despite the promising findings, present some limitations already described. This highlights the need for an updated review that comprises all these criteria. Therefore, this systematic review aimed to describe the effectiveness of different physical therapy modalities to improve QoL in HNC survivors and to discover which of these modalities would be most effective.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Focused Question

A systematic review protocol that defined inclusion criteria, search strategy and outcomes of interest was developed and registered with PROSPERO (CRD 42020151929, 12 May 2020). Reporting of this systematic review adheres to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement [50]. According to PRISMA guidelines, the specific question posed for the review was, “Are physical therapy modalities effective in improving QoL in HNC survivors? Which physical therapy modalities are most effective in improving the QoL of these patients?”

### 2.2. Search Strategy and Eligibility Criteria

Detailed search strategies were developed for each database used in the review: Medline (via PubMed searcher), Scopus, Web of Science, Cumulative Index for Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) and Cochrane Library. The literature search was conducted between 1 March and 30 April 2020. The following keywords were used for the search: “head and neck cancer”, “survivor”, “physical therapy modalities”, “quality of life” (see supplementary material: search strategy). Keywords were combined using the Boolean operators “AND” and “OR”. No restrictions were placed on the year of publication, but only published studies in Spanish and English from inception to 30 April 2020 were considered. Studies were included if they met the following criteria: (1) design: randomized controlled trials (RCTs); (2) population: adults (over 18 years old) considered to be HNC survivors; (3) intervention: physical therapy modalities such as electric stimulation therapy (electroacupuncture, pulsed radiofrequency treatment, transcutaneous electric nerve stimulation), exercise therapy, hydrotherapy, musculoskeletal manipulations (manipulation, motion therapy, massage), myofunctional therapy and laser therapy (low-level light therapy); (4) control group: placebo, usual care or no intervention; and (5) outcome: QoL. Furthermore, an automatic alert notification for new publications relevant to search term combination was created in all databases from the initial search date. Two independent researchers (B.B.M. and M.L.L.) performed the selection of the studies through Covidence systematic review software (Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia) [51]; then, the same two reviewers made the final selection of the studies and appraisal of methodological quality. Disagreements were resolved by the judgment of a third author (N.G.C.).

### 2.3. Data Extraction and Quality Assessments

This process was performed independently by two review authors (B.B.M. and M.L.L.) using an Excel spreadsheet applying a predesigned criterion data collection form. The data collected were study characteristics such as authors, country of origin, study design and sample size and participant characteristics such as sex, mean age, stage of cancer (I, II, III or IV), location of HNC (throat, oral, nose, etc.) and type of oncological treatment (radio, chemo, surgery) were included in the data. Additionally, data on the characteristics of the interventions included frequency, duration, comparison, outcome measures, adverse events, measured time points, intervention group (IG), control group (CG), mean change, group differences in mean change and *p*-values. The outcome measures, such as the European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire (EORTC QLQ-C30) [52], Functional Assessment of Cancer Therapy General and Head and Neck



Module (FACT G and FACT H&N) [53] and Head and Neck Cancer Inventory (HNCI) [54] were recorded. The risk of bias assessment was performed according to the Cochrane Risk of Bias tool: RoB 2 [55].

After the data extraction, the reviewers determined the possibility of performing a meta-analysis by considering if the heterogeneity was moderate or strong as assessed by  $I^2$  (less than 25%, no heterogeneity; 25–49%, low heterogeneity; 50–74%, moderate heterogeneity; and 75% or greater, high heterogeneity) [56]. For the quantitative combination of the studies, only those that measured QoL by means of a validated instrument presented all of the data necessary to perform it and whose intervention was exercise. With the aim of homogenizing the results, a quantitative combination by subgroups was performed according to the questionnaire used to measure QoL (EORTC QLQ-C30, FACT H&N, FACT G), and forest plots were used to summarize the results. The studies were combined using the random-effects model of the DerSimonian and Laird method, which considers the variations within and between studies, using Cohen's  $d$  effect size as an estimator. The random effects model was used for the analysis. Given the number of included articles (less than 10), it was not possible to perform the publication bias study. For all of the analyses, Stata Statistical Software was used (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

### 3. Results

The literature search identified 251 articles, with 77 duplicates, and automatic alert notification provided information on approximately 1 new article, which was also included. A total of 148 articles were excluded after screening the titles and abstracts. After that, 27 studies were then retrieved for full-text review, and 17 records were excluded for the following reasons: 3 had incorrect patient populations, 9 were not RCTs, 2 had people undergoing active treatment, 1 included patients with metastasis, 1 included other treatments (nonsteroid anti-inflammatory drugs—NSAIDs) and 1 did not include QoL as a relevant outcome measure. Finally, 10 records were included in this systematic review. Interrater agreement in the selection of studies was 51.4% [57]. After discussion, the reviewers reached consensus (100%). In the PRISMA flowchart, the stages of the review process, including study identification, inclusion and exclusion, are shown (Figure 1).

#### 3.1. Descriptive Synthesis

The 10 studies included in this review were conducted across six countries, most commonly in Canada ( $n = 4$ ) [58–61] and in second place China ( $n = 2$ ) [62,63]. A total of 533 subjects participated in the studies included in this review (292 IG and 241 CG), and most were males (77%). The sample size of the studies ranged between 20 and 170 subjects. The global mean age of all subjects (IG and CG) was 56.4 years, with a range between 48 and 66 years. Analyzing all participants of the included studies, 26.5% were in stage I–II at diagnosis, and 73.5% were in stage III–IV. The most common location of HNC was the pharynx (41%), followed by other sites and the oral cavity. Of the oncological treatments, the most common was surgery and CRT (28%), followed by RT (20%); surgery plus RT was the least common (14%) (Table 1).

*Análisis De Calidad De Vida Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes  
Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello*



Table 1. Descriptive Synthesis of the included studies.

Authors	Country	Study Design	Sample Size	Gender (% Male)	Mean Age (Years)	Stage of Cancer at Diagnosis (%)						Location of HNC (%)						Oncological Treatment (%)									
						I-II	III-IV	Pharynx	Larynx	Oral Cavity	Lip	Others	RT	CT	S	CRT	S + RT	S + CT	RT + S + CT								
Cheng et al., 2020	China	RCT	88	93%	56	*	*	20	0	0	0	80	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Largenato et al., 2016	United States	RCT	170	86%	61.9	15	85	70	12	6	0	10	29	0	0	0	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lariviere et al., 2020	Canada	RCT	32	66%	52	45	55	50	5	18	0	18	0	82	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lambert et al., 2013	Denmark	RCT	41	66%	57	20	80	75	2	7	0	17	49	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
McNeely et al., 2004	Canada	RCT	20	82%	61	18	82	47	29	12	0	12	0	6	0	94	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
McNeely et al., 2008	Canada	RCT	52	73%	52	18	82	62	23	0	0	15	0	0	0	75	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
O’Neill et al., 2018	Ireland	RCT	43	87%	66	49	51	0	0	0	0	100	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Saiki et al., 2014	Brazil	RCT	23	68%	57	17	83	*	*	*	*	0	0	0	26	43	0	26	43	0	30	0	30	0	30	0	30
Su et al., 2017	China	RCT	37	92%	48	30	70	0	0	81	0	19	30	43	27	0	30	43	0	30	43	0	30	43	0	30	43
Wang et al., 2003	Canada	RCT	37	79%	59	*	*	*	*	*	*	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

HNC: Head and Neck Cancer, RT: radiotherapy, CT: chemotherapy, S: surgery, CRT: chemoradiotherapy, RCT: randomized controlled trial, \*: not reported.

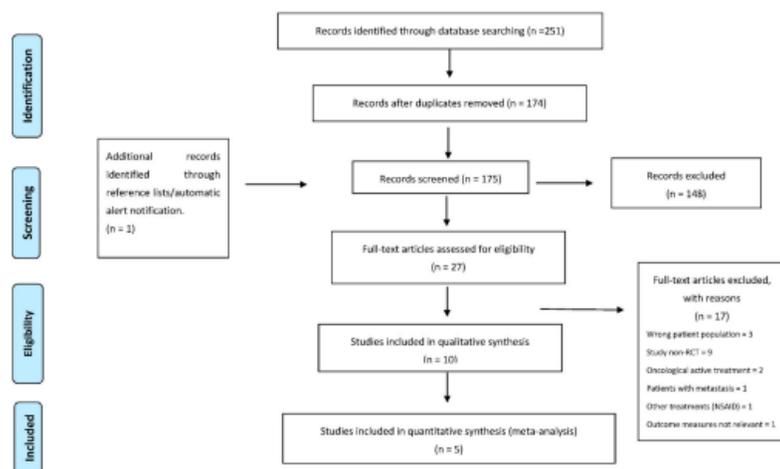


Figure 1. Flowchart of search results and filtering of the documents selected in this study.

Regarding physical therapy modalities, 60% of the studies focused on exercise programs [58,59,62–65], and 40% of the studies were based on electrophysical agents [60,61,66,67]. Regarding parameters, there was heterogeneity in terms of type of therapy, frequency and global duration (time per session) for both modalities. Considering exercise, three approaches can be distinguished: first, programs based on aerobic exercise [62]; second, programs based on Progressive Resistance Training (PRT) [58,59,64]; and third, a combination of both [63,65]. Regarding parameters for aerobic exercise, one study applied a home-based walking exercise program at a moderate intensity level, 3–5 days per week for 12 weeks for 30 min each session, or a total of 150 min per week [62]. The other two studies [63,65] applied aerobic exercise on a multimodal program through walking with similar parameters. In PRT programs, 2 sets of 8 to 10 repetitions of each exercise [58,64] for 12 weeks were the most commonly used [58,59,63–65]. For the muscle groups involved, three studies focused on upper limb and scapular muscle exercises [58,59,63], and the rest focused on the whole body [64,65].

Considering the electrophysical agents, electrostimulation was the main agent performed [60,61,67]. It is important to consider that the aim of electrostimulation differs substantially between studies. One study applied acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation (ALTENS) to acupuncture points to improve the salivary flow rate [61]. Two studies used neuromuscular application, one on quadriceps group muscles [60] and the other on suprahyoid muscles [67]. Regarding the parameters of electrostimulation, some similarities were found, with burst modality ranging from 40–70 Hz as the frequency and a width pulse between 80–300  $\mu$ s. The contraction time varied from 4 to 5 s, a relaxation time of 10–12 s, ramp up 1.5–2 s, ramp down 0–0.75 s and a duration of 20 min. Two out of three studies chose a duration of 12 weeks of intervention [60,67], while the other study used a 6-week intervention time [61]. Only one of four studies applied photobiomodulation therapy (laser therapy) with the following parameters [66]: continuous wave mode, with 830 nm (infrared) wavelength, 100 mW output power, 3.57 W/cm<sup>2</sup> power density, 71 J/cm<sup>2</sup> dose per point and application time 20 s on major salivary glands, parotid glands, submandibular glands and sublingual glands (0.028 cm<sup>2</sup>). Patients underwent two weekly sessions for 6 weeks. Of the included studies, only three considered follow-up periods [61,62,65], including 12 weeks to 1 year of follow-up. Regarding CG, one study considered placebo treatment [66], another study used placebo and exercises [67], seven studies applied either usual care or education programs [58–60,62–65], and one study contained three groups of interventions [61]. Finally, QoL was measured with different instruments: FACT G/FACT H&N [58–60,63], EORTC QLQ-C30 [62,64,65] and others, such as the Oral Health Impact Profile (OHIP-14) [66], H&N Cancer Inventory [67] and Head and Neck Radiotherapy Questionnaire [61] (Table 2).



**Table 2.** Summary of the interventions on the included studies.

Author	Sample Size	Intervention	Frequency	Duration	Comparison	Exercise						p-Value	
						Outcome Measures	Adverse Events	Measured Time Point	IG (Mean, SD)	CG (Mean, SD)	Mean Change (Mean, SD)		Group Difference in Mean Change (Mean 95% CI)
Chang et al., 2020	44 IG 44 CG	Walking exercise and nursing education health informatics program	3–5 days per week for 30 min each time, or a total of 150 min per week (from 50% to 60% of HR <sub>max</sub> )	12 weeks	Usual Care	ROBIC QLQ-C30	Not reported	Baseline, week 4, week 12, 3-month follow-up	Baseline: 47.5 (5.64)	Baseline: 44.5 (8.50)	Not reported	Not reported	<b>Within groups</b> Baseline–week 4: IG and CG $p < 0.001$ Baseline–week 12: IG and CG $p < 0.008$ Baseline–3-month follow-up: IG and CG $p < 0.001$ <b>Between groups (IG vs. CG)</b> Week 4: IG > CG $p < 0.05$ Baseline groups: IG $p < 0.001$ /CG $p < 0.05$
Lehto et al., 2013	20 IG 21 CG	FRT: leg press, knee extension, hamstring curls, chest press, sit ups, back extensions and lateral pull-downs.	2–3 sets of 8–15 RM of 7 exercises, 2 to 3 sessions per week, 30 sessions total	12 weeks	Usual Care	ROBIC QLQ-C30	No	Baseline and week 12	Baseline: 53 ± 19 Week 12: 74 ± 20	Baseline: 70 ± 15 Week 12: 78 ± 18	Baseline–week 12: IG: 19 ± 14 / / CG: 8 ± 12	Not reported	<b>Within groups</b> Baseline–week 12: IG $p < 0.001$ /CG $p < 0.05$ <b>Between groups (IG vs. CG)</b> Baseline–week 12: IG < CG $p < 0.05$
McNewly et al., 2004	18 IG 10 CG	FRT on upper limbs and scapular muscles	1–2 sets of 15 to 25 RM of 6 exercises, 3 times per week	12 weeks	Usual Care	FACT HAN	No	Baseline and week 12	Baseline: 108.5 (12.2) Week 12: 104.8 (18.5)	Baseline: 105.1 (22.4) Week 12: 100.9 (23.8)	CG: -2.2 (11.4) IG: -4.6 (9.8)	-2.4 (-13.2 to 8.3)	<b>Within groups</b> Baseline–week 12: IG and CG $p > 0.05$ <b>Between groups (IG vs. CG)</b> Baseline–week 12: $p = 0.639$
McNewly et al., 2008	27 IG 25 CG	FRT on upper limbs and scapular muscles	2 sets of 10 to 15 repetitions of 5 to 6 exercises. Between 25% at initial and 70% at the end of the program of the 1-RM, 3 times per week Aerobic: 3 to 5 days per week (from 20% of HR <sub>max</sub> at initial weeks to 40% of HR <sub>max</sub> at the end of the program)PRT: twice a week (from 2 sets/muscle groups at initial weeks to 6 sets/muscle groups at the end of the program)	12 weeks	Usual Care	FACT G	Pain	Baseline and week 12	Baseline: 79.4 (13.7) Week 12: 83.9 (15.4)	Baseline: 76.4 (18.4) Week 12: 78.1 (19.3)	CG: -1.7 (8.9) IG: +4.4 (10.6)	+4.5 (-0.7 to 9.7)	<b>Within groups</b> Not reported <b>Between groups (IG vs. CG)</b> Baseline–week 12: $p = 0.091$
O’Neill et al., 2018	21 IG 22 CG	Aerobic: walking, stationary cycling and case training, FRT: upper and lower limb muscles	Aerobic: 3 to 5 days per week (from 20% of HR <sub>max</sub> at initial weeks to 40% of HR <sub>max</sub> at the end of the program)PRT: twice a week (from 2 sets/muscle groups at initial weeks to 6 sets/muscle groups at the end of the program)	12 weeks	Usual Care	ROBIC QLQ-C30	No	Baseline, immediately postintervention and at 3-month follow-up	Baseline: 75.80 (20.03) Week 12: 83.33 (20.83) 3-month follow-up: 79.17 (26.16)	Baseline: 66.67 (33.33) Week 12: 66.67 (25.00) 3-month follow-up: 75.00 (34.4)	Not reported	Not reported	<b>Within groups</b> Not reported <b>Between groups (IG vs. CG)</b> Baseline–week 12: $p = 0.410$ Baseline–3-month follow-up: $p = 0.887$
Su et al., 2017	18 IG/19 CG	HIP Aerobic: walking FRT: upper limb muscles	Once a day/3 days per week Aerobic: 30 min PRT: 2 sets/10 repetitions/muscle group	12 consecutive weeks	OPT: Aerobic: Walking was performed on treadmill. No FRT	FACT HAN	Not reported	Baseline, week 6, week 12	Baseline: 93.83 (19.77) Week 6: 94.89 (22.44) Week 12: 93.61 (21.487)	Baseline: 91.63 (23.59) Week 6: 95.21 (22.27) Week 12: 103.42 (20.05)	Not reported	Not reported	<b>Within groups</b> Baseline–week 12: IG and CG $p > 0.05$ <b>Between groups (IG vs. CG)</b> Baseline–week 12: $p = 0.074$

Table 2. Cont.

Electrophysical Agent														
Author	Sample Size	Intervention	Parameters	Frequency	Time	Comparison	Outcome Measures	Adverse Events	Measured Time Points	QoL IG (Mean, SD)	QoL CG (Mean, SD)	Mean Change (Mean, SD)	Group Differences in Mean Change (Mean (95% CI))	p-Values
Wang et al., 2003	Group A: 13 Group B: 10 Group C: 14	ALTEENS Group A: Sp6, S06, L14 (active electrodes) and CV24 (indifferent electrode)	Nonpolarizing, balanced, biphasic, square electrical pulses of 250 µs. Trains with a repetition rate of 4 Hz. Each acupuncture point was randomly stimulated for 30 s each time	Twice weekly	6 weeks	ALTEENS Group B: Sp6, S06, P6 (active electrodes) and CV24 (indifferent electrode) Group C: Sp6, S06 and 6, P6 (active electrodes) and CV24 (indifferent electrode)	Head and Neck Radiotherapy Questionnaire	No	Baseline and 6, 8 and 12 weeks after treatment began and at 3, 6 and 12 months after treatment completion.	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Within groups Not reported Between groups (IG vs. CG) Baseline-6 month follow-up: $p > 0.05$
Salih et al., 2014	12 IG/11 CG	Laser therapy: Application on major salivary glands, parotid, submandibular and sublingual glands	Continuous wave mode, 830 nm (red/near) wavelength, 100 mW output power, 1.37 W/cm <sup>2</sup> power density, 71 J/cm <sup>2</sup> dose per point, 2 J energy per point, application time 20 ms per point and 28 J dose per session. The area of the spot was 0.028 cm <sup>2</sup>	Twice a week	6 weeks	Sham laser therapy	CRHP-14	Not reported	Baseline, 6th session, 12th session	Baseline: 10.48 (6.82–14.00) 6th session: 7.55 (5.65–11.39) 12th session: 2.93 (0.9–9.84)	Baseline: 10.23 (6.38–12.82) 6th session: 5.17 (2.28–10.69) 12th session: 3.53 (0.66–10.44)	Not reported	Not reported	Within groups Baseline–12th session IG and CG: $p < 0.05$ Between groups (IG vs. CG) Baseline, $p = 0.706$ 6th session, $p = 0.423$ 12th session, $p = 0.078$
Langmore et al., 2016	116 IG/54 CG	E-stim device: Electrical Stimulation to stimulate the supahyoid muscles + swallow exercises. 5-minute warm-up stretching protocol followed by swallowing 60 times in synchrony with the stimulation	Frequency: 70 Hz Pulse width: 500 microseconds (range, 130–300) Contraction 4 s (range, 4–6) Relaxation 12 s (range, 12–36) Ramp up 2 s (range, 2–4) Ramp down 0 s Amplitude limit 0–99 Treatment time 20 min or longer if needed	Twice per day, 6 days per week	12 weeks	Sham device + swallow exercises. 5-minute warm-up stretching protocol followed by swallowing 60 times in synchrony with the stimulation	HNCI	Not reported	Week 7 and week 12	Baseline: 32.54 (21.04) (23.87) Week 12: 38.85 (28.46)	Baseline: 24.38 (18.58) Week 12: 30.93 (28.46)	IG: 6.31 (17.92) CG: 6.74 (15.59)	HNCI Baseline–week 12 IG: $p = 0.016$ Speech–3.37 (28.81 to 3.06) HNCI eating: 1.48 (25.28 to 8.13) HNCI aesthetics: 0.49 (27.98 to 8.00) HNCI social disruption: –3.11 (20.28 to 4.05)	Between groups (IG vs. CG) Baseline–week 12 HNCI Speech: $p = 0.304$ HNCI Eating: $p = 0.879$ HNCI aesthetics: $p = 0.910$ HNCI social disruption: $p = 0.365$
Lu-Ying et al., 2020	11 IG/11 CG	NMES and eccentrically overloaded	2 sets × 8 repetitions of unilateral squats. Negative electrode over the femoral triangle of each leg, 1–3 cm below the inguinal ligament. The positive electrodes over the vastus lateralis and distally over the vastus medialis of each leg Frequency: 40 Hz Pulse duration: 180 µs. Contraction-relaxation period: 5 s/75 s (ramp-up time: 1.5 s Ramp-down time: 0–75 s	Three times per week	12 weeks	Conventional strength training	FACT H&N	No	Baseline and week 12	Baseline: 116 (14) Week 12: 126 (14)	Baseline: 103 (17) Week 12: 132 (13)	IG: 10 (9) CG: 10 (9)	Not reported	Within groups Baseline–week 12 IG and CG: $p = 0.001$ Between groups (IG vs. CG) Baseline–week 12 $p > 0.05$

QoL: Quality of Life, IG: Intervention Group, SD: standard deviation, CG: control group, CI: confidence interval, HRR: Heart Rate Reserve, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire, PRT: Progressive Resistance Training, RM: Repetition Maximum, FACT G: Functional assessment of cancer therapy—general, HBP: Home Based Program, OPT: Outpatient Physical Therapy, FACT H&N: Functional assessment of cancer therapy—head and neck module. ALTEENS: Acupuncture-Like Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, OHIP-14: Oral Health Impact Profile, HNCI: Head and Neck Cancer Inventory, NMES: neuromuscular electrical stimulation.



### 3.2. Adverse Events

Only one study [58] (10%) reported adverse events in one subject of the IG who experienced pain related to a soft tissue injury on the scapular region. Fifty percent reported no adverse events [59–61,64,65], and forty percent [62,63,66,67] did not mention adverse events.

### 3.3. Qualitative Analysis

The analysis was performed by subgroups considering each physical therapy modality. Chang et al. [62] and Lønbro et al. [64] demonstrated an intergroup significant difference in favor of IG on QoL ( $p < 0.05$ ) from baseline to week 12. Both studies used the same instrument (EORTC QLQ-C30). However, O’Neill et al. [65] did not show intergroup significant differences using the same instrument ( $p = 0.433$ ). McNeely et al. [59] and Su et al. [63] measured QoL with FACT H&N, and their results did not show any intergroup significant differences at any time point ( $p > 0.05$ ). Additionally, McNeely et al. [58] did not show intergroup significant differences using FACT G. Concerning intragroup results, only Chang et al. [62] and Lønbro et al. [64] had favorable results for both the IG ( $p < 0.001$ ) and CG ( $p < 0.05$ ) postintervention. Considering studies that tested electrophysical agents, no intergroup differences were found ( $p > 0.05$ ) [60,61,66,67]; however, the majority of the studies [60,66,67] showed favorable intragroup results for both IG and CG at different time points ( $p < 0.05$ ), although different instruments were used as outcomes (H&N Cancer Inventory, OHIP-14, FACT H&N). Regarding follow up, only three studies assessed cumulative effects [61,62,65] as it was described previously, but none of the studies found effects maintained over time (Table 2).

### 3.4. Risk of Bias in the Included RCTs

The results of the methodological quality assessment of the 10 included RCTs are shown in Figure 2.

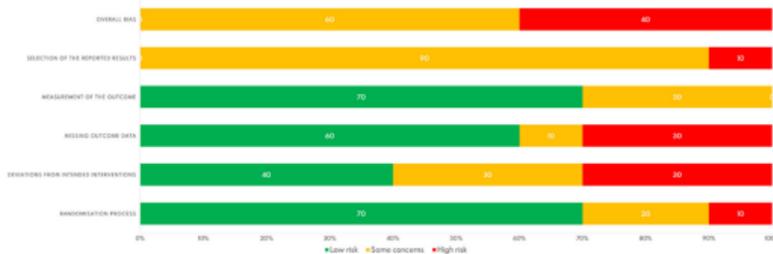


Figure 2. Risk of bias graph.

The major methodological quality issues were deviations from intended interventions (30%) and missing outcome data (30%) with “high risk”. In contrast, “low risk” percentages were reported for the randomization process (70%) and measurement of the outcome (70%). Figure 3 shows an assessment summary for each study. All the studies included in this systematic review failed (partial or totally) in the selection of the reported result. Therefore, none of the studies achieved a “low” overall risk of bias.

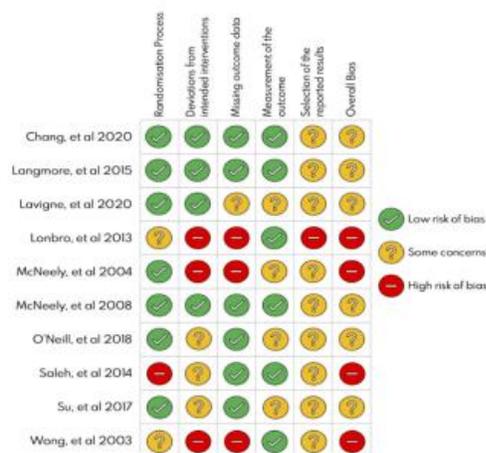


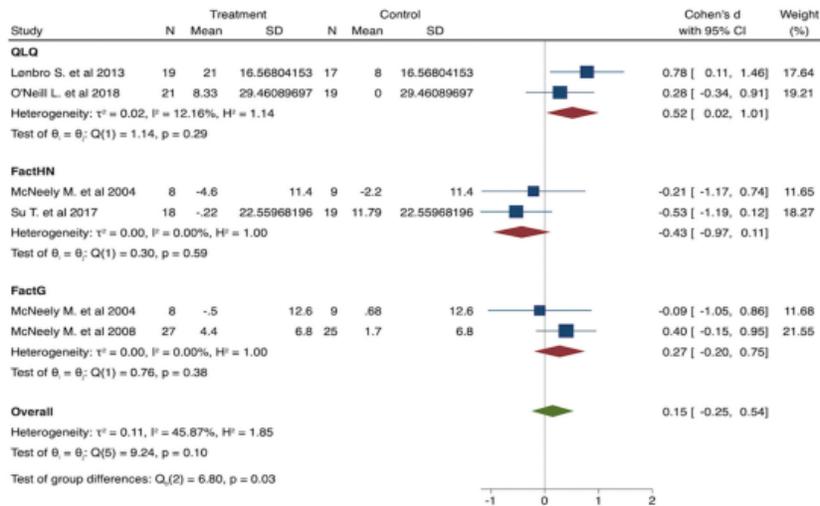
Figure 3. Risk of bias summary of the included studies.

### 3.5. Meta-Analysis

Of the ten studies included in the systematic review that measured QoL, it was only possible to include five in the meta-analysis [58,59,63–65]; the study by Chang et al. [62] was excluded, as it did not present the necessary data for extraction in the meta-analysis.

The meta-analysis included a total of 182 participants, 93 (IG) and 89 (CG). Regarding the assessment instruments used to measure QoL, two studies used the EORTC QLQ-C30 [64,65], two others used the FACT H&N [59,63] and McNeely et al. [58] used the FACT G. McNeely et al.'s [59] study also measured QoL with the latter questionnaire, so its data were used for pooling. In the case of the EORTC QLQ-C30, the items are scored on a Likert scale of four points and have subscales (functioning, symptoms and global health). Higher scores on the functioning subscales and global health status reflect better health conditions; in contrast, higher scores on symptom subscales show critical symptoms, and finally, the subscale scores are transformed to a scale from 0 to 100 [52]. The FACT G has 27 items and also uses a Likert scale, but of five points; the subitems of this questionnaire are physical well-being, social/family well-being, emotional well-being and functional well-being. Higher scores mean better conditions, and by adding the subitems, the total score of the FACT G ranges from 0 to 108 points. The FACT H&N has 39 items (27 of FACT G and 12 more of specific symptoms); on all of the instruments, higher scores are related to better QoL [53].

Regarding the data presented, there seems to be a tendency in favor of IG in terms of improvement in QoL after exercise program intervention (pooled Cohen's  $d$  0.15; 95% CI:  $-0.25$  to  $0.54$ ;  $I^2$  45.87%;  $p$  heterogeneity = 0.10). Pooled results are presented in Figure 4.



**Figure 4.** Forest plot presenting the effect of exercise on the improvement of Quality of Life (QoL) measured with different instruments in patients with Head and Neck cancer (HNC) compared with control; pre-post intervention data. Values on x-axis denote Cohen's d. The diamond illustrates the 95% confidence interval of the pooled effects.

#### 4. Discussion

The main findings of this systematic review were that 12-week exercise programs focusing on aerobic activity (walking) or PRT for the whole body seem to be the modalities with more benefits to ameliorate QoL perception in HNC survivors. Neither electrophysical agent (electrical stimulation or laser therapy) showed significant results between groups, although almost every group improved their results. The meta-analysis supports the results in favor of exercise programs.

HNC survivors are recognized as a heterogeneous population in regard to the location of the tumor [9], and as a troublesome area of the body, it would be interesting to describe which programs involving aerobic and/or resistance exercises might be recommended [62,64]. The rest of the approaches did not detect differences in QoL, which could be related to the instrument used to measure QoL [58,59,63,65]; it is known that the EORTC QLQ-C30 is the most widely used multidimensional assessment of health-related quality of life [52]. Oneill et al. [65] stated that, although EORTC QLQ-C30 was used in their assessment, surprisingly, improvements were not found following their intervention. This instrument may not be the most suitable to detect subjective benefits described by their participants (e.g., confidence, social functioning). The findings defend the EORTC QLQ-C30 as an overall instrument able to demonstrate the effect of different modalities of exercise, particularly in a population dealing with numerous treatment-related morbidities [7–13]. The rest of the instruments, which are presumably more specific (e.g., FACT H&N) [53], may have been less sensitive to the effect of the mentioned approaches [58,59,63]. Exercises that involved the whole body have been used, and it seems logical to believe that changes in overall QoL would be desirable; hence, a global instrument such as the EORTC QLQ-C30 should be used in future studies. Additionally, there were differences between the studies of this review on frequency and intensity of the PRT [58,59,63–65]. Although guidelines on

this matter are general for survivors of cancer [68,69], parameters of doses/response could be a future line of research.

On the one hand, there are reports that involved only upper limb and scapular muscles [58,59,63], and the fact that Lönbro et al. [64] also involved spine muscles could have been decisive. All exercise programs described in this systematic review focused on strengthening the whole body (upper and lower limbs and even spine muscles), although the most popular locations in this review were the pharynx and oral cavity [58,59,63,64]. A possible explanation could be that sensitive disorders caused by both cancer and treatment can determine this selection of global intervention instead of others more specifically [7,70,71]. Other low-intensity exercises whose target is the oral and cervical regions may have reported better results in terms of pain, which could translate to better QoL [7]. The potential mechanism responsible for these changes could be the increases of muscle mass, muscle strength and functional performance [68]. Although the search strategy was complex, other oral-cervical-based modalities, such as massage, were missed in this review if the majority of patients retrieved underwent a process of surgery that supposes an important physical cost, themselves [72–74].

Another detail that could have been crucial would be the use of an informatics component [62]. Monitoring compliance plus guidelines for diet and lifestyle changes are key challenges, particularly in survivors of cancer where habitual exercise participation is limited [75,76]. In contrast and, according to this review, an excellent adherence rate (approximately 93%) was registered in all exercise programs [58,59,62–65]. A proposal for active telerehabilitation, based on feedback technology and face-to-face contact and designed with patients' perspectives in mind, would be more appropriate to involve patients in treatment [77,78] and possibly reach a greater level of significance.

Finally, all reports were performed over 12 weeks (with or without significance), so it seems to be an adequate point to observe benefits in terms of QoL. Both modalities (aerobic and/or resistance exercises) should be considered in the rehabilitation of HNC survivors. Research within breast and colon cancer populations has already demonstrated relevant effects of different exercise interventions on global health status, pain, QoL and fatigue through clinical trials [79–84]. Additionally, the results are coincident with other reviews on breast and colon cancer patients [28–33], considering that this intervention should be initiated as soon as possible in the early posttreatment period, even from diagnosis, as the literature increasingly supports it [25,85].

Regarding electrophysical agent studies, there was no benefit between groups, even when the intervention and comparison groups were successfully separated [60,66,67]. Several explanations could be suitable: basic oral hygiene given all patients [66] could be responsible for improvements due to the fact that, although its evidence is limited, it is known that a basic self-care protocol might achieve certain symptomatic relief [86]. Similar justification could be behind the improvement described by Lavigne et al. [60], as the use of an exercise CG within trial would justify benefits in both groups. Other work led by Langmore et al. [67] showed disappointing results on their main outcome (swallowing function); however, all their patients reported better QoL, which could be due to a simple placebo effect of participation in clinical trials [87]. Wong et al. [61] reported benefits in xerostomia symptoms throughout different protocols of ALTENS, but this did not result in better QoL. The authors suggest that a well-designed, placebo-controlled trial should be undertaken to further evaluate their hypothesis; however, some of these authors explained years later that appropriate sham control remains methodologically challenging for this modality [88]. Although three out of four studies reported the usage of electrical stimulation (neuromuscular and meridian-based points), the heterogeneity of parameters was decisive to complicate a consensus. A recent review with meta-analysis suggests that laser therapy is an effective, noninvasive and safe approach in patients with xerostomia (cancer and no cancer) [89]. However, the lack of significant results described by Saleh et al. [66] could have been related to the late effects of RT on glandular structure and its



permanent damage over time [90] due to patients were treated at least 6 months after RT, where the potential benefits of laser could be lower.

Meta-analysis suggests that patients in the exercise group improved their QoL compared to the CG. Regarding the results and the aim of systematic review, the possibility of carrying out a network meta-analysis was raised to determine the mediation effect between the different physical therapy interventions proposed in the global effect on QoL and to establish the best possible treatment. However, although it would have been interesting to know a global estimator of the efficacy of these interventions in improving the QoL of HNC, the heterogeneity of these interventions, added to the small number of studies collected, made it impossible to combine them quantitatively. However, this same reasoning supports the results of the meta-analysis in favor of exercise: the inconclusive results of the other techniques and the low number of studies, together with the significant tendency shown in the meta-analysis, seem to postulate exercise as the gold standard in improving the QoL of these patients.

The results are in line with several meta-analyses [77,91–93] studying the effect of exercise in different cancer populations, mainly breast cancer, all of which showed results in favor of the intervention group. Finally, the low or null statistical heterogeneity observed in the subgroup analysis carried out is noteworthy, which reinforces the results of the meta-analysis, despite the small number of studies included. Although it is true that this heterogeneity is moderate in the overall analysis, this is explained by the variability of the assessment instrument used to measure QoL, which the choice of the statistical method used is intended to counteract.

To our knowledge, this is the first review evaluating the effect of different physical therapy modalities on improving QoL in HNC survivors. The strengths of this review are reporting according to the PRISMA guidelines, inclusion of risk of bias assessment and meta-analysis with the low statistical heterogeneity obtained.

#### *Study Limitations*

Limitations in published reports restricted the ability to determine those parameters of the interventions that were effective; further limitations include that the meta-analysis comprises only five studies and none of studies achieved a low overall risk of bias assessment, and it was not possible to combine the data from the studies that used electrophysical agents due to lack of methodological similarity between them.

#### **5. Conclusions**

In summary, this systematic review identified meaningful benefits of exercise with regard to QoL. This has been confirmed in a meta-analysis that comprises five out of ten studies involved. However, reports based on electrophysical agents such as electrostimulation and laser therapy were not able to find results between groups despite groups improving separately. The maintenance of effects in both modalities was also inconclusive. The potential of exercise and partly electrophysical agents to enhance QoL in HNC survivors seems to be clear, although it has not been possible to reach a reliable consensus in terms of the parameters analyzed due to the disparity in the data retrieved. This systematic review has brought to light the gaps in physical therapy strategies that affect this oncology population. This issue can be a starting point for future lines of research. To reinforce the emerging findings, it has found that all methods evaluated seem to be safe. This review adds to the growing evidence supporting exercise interventions to improve QoL in a cancer population such as HNC survivors, whose opportunities for successful recovery after medical treatment are more limited.

**Author Contributions:** Conceptualization, B.B.-M. and N.G.-C.; methodology, B.B.-M., M.L.-L. and N.G.-C.; formal analysis, M.L.-L., M.L.-G. and C.F.-L.; writing—original draft preparation, B.B.-M., M.L.-L., N.G.-C., C.F.-L. and M.L.-G.; writing—review and editing, B.B.-M., N.G.-C. and M.A.-M.; supervision, N.G.-C. and M.A.-M.; funding acquisition, N.G.-C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work was supported by the University of Granada: “Proyectos de Investigación Precompetitivos para Jóvenes Investigadores. Plan Propio 2020”, Code: PPJIA2020.15.

**Data Availability Statement:** Not applicable.

**Acknowledgments:** This work was part of a Ph.D. thesis conducted in the Clinical Medicine and Public Health Doctoral Studies of the University of Granada, Spain.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Marur, S.; Forastiere, A.A. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin. Proc.* **2016**, *91*, 386–396. [CrossRef]
2. Haddad, R.I.; Shin, D.M. Recent Advances in Head and Neck Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 1143–1154. [CrossRef]
3. Haddad, R. Epidemiology, Staging, and Clinical Presentation of Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancer. Available online: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-staging-and-clinical-presentation-of-human-papillomavirus-associated-head-and-neck-cancer?topicRef=89977&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-staging-and-clinical-presentation-of-human-papillomavirus-associated-head-and-neck-cancer?topicRef=89977&source=see_link) (accessed on 14 November 2020).
4. Howlader, N.; Noone, A.M.; Krapcho, M.; Miller, D.; Bishop, K.; Altekruse, S.F.; Kosary, C.L.; Yu, M.; Ruhl, J.; Tatalovich, Z.; et al. National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975–2013. Available online: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/) (accessed on 13 October 2021).
5. Cancer Research UK. Head and Neck Cancers Statistics. Available online: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/head-and-neck-cancers#heading=Two> (accessed on 17 June 2020).
6. Wissinger, E.; Griebisch, I.; Lungershausen, J.; Foster, T.; Pashos, C.L. The Economic Burden of Head and Neck Cancer: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics* **2014**, *32*, 865–882. [CrossRef]
7. Ortiz-Comino, L.; Fernández-Lao, C.; Castro-Martín, E.; Lozano-Lozano, M.; Cantarero-Villanueva, I.; Arroyo-Morales, M.; Martín-Martín, L. Myofascial Pain, Widespread Pressure Hypersensitivity, and Hyperalgesia in the Face, Neck, and Shoulder Regions, in Survivors of Head and Neck Cancer. *Support. Care Cancer* **2020**, *28*, 2891–2898. [CrossRef]
8. Bozec, A.; Schultz, P.; Gal, J.; Chamorey, E.; Chateau, Y.; Dassonville, O.; Poissonnet, G.; Demard, F.; Peyrade, F.; Saada, E.; et al. Evolution and Predictive Factors of Quality of Life in Patients Undergoing Oncologic Surgery for Head and Neck Cancer: A Prospective Multicentric Study. *Surg. Oncol.* **2019**, *28*, 236–242. [CrossRef]
9. Nayak, S.G.; Pai, M.S.; George, S.L. Quality of Life of Patients with Head and Neck Cancer. *J. Cancer Res. Ther.* **2019**, *15*, 638–644. [CrossRef] [PubMed]
10. Bhandari, S.; Soni, B.W.; Bahl, A.; Ghoshal, S. Radiotherapy-Induced Oral Morbidities in Head and Neck Cancer Patients. *Spec. Care Dentist* **2020**, *40*, 238–250. [CrossRef] [PubMed]
11. McDowell, L.J.; Rock, K.; Xu, W.; Chan, B.; Waldron, J.; Lu, L.; Ezzat, S.; Pothier, D.; Bernstein, L.J.; So, N.; et al. Long-Term Late Toxicity, Quality of Life, and Emotional Distress in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2018**, *102*, 340–352. [CrossRef]
12. Huang, J.; Zhang, J.; Shi, C.; Liu, L.; Wei, Y. Survival, Recurrence and Toxicity of HNSCC in Comparison of a Radiotherapy Combination with Cisplatin versus Cetuximab: A Meta-Analysis. *BMC Cancer* **2016**, *16*. [CrossRef] [PubMed]
13. Crowder, S.L.; Douglas, K.G.; Yanina Pepino, M.; Sarma, K.P.; Arthur, A.E. Nutrition Impact Symptoms and Associated Outcomes in Post-Chemoradiotherapy Head and Neck Cancer Survivors: A Systematic Review. *J. Cancer Surviv.* **2018**, *12*, 479–494. [CrossRef] [PubMed]
14. Parke, S.C.; Oza, S.; Shahpar, S.; Ngo-Huang, A.; Herbert, A.; Barksdale, T.; Gerber, L. Identifying Gaps in Research on Rehabilitation for Patients with Head and Neck Cancer: A Scoping Review. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2019**, *100*, 2381–2388. [CrossRef]
15. Berry, L.L.; Davis, S.W.; Godfrey Flynn, A.; Landercasper, J.; Deming, K.A. Is It Time to Reconsider the Term “Cancer Survivor”? *J. Psychosoc. Oncol.* **2019**, *37*, 413–426. [CrossRef]
16. Surbone, A.; Annunziata, M.A.; Santoro, A.; Tirelli, U.; Tralongo, P. Cancer Patients and Survivors: Changing Words or Changing Culture? *Ann. Oncol.* **2013**, *24*, 2468–2471. [CrossRef]
17. Ringash, J.; Bernstein, L.J.; Devins, G.; Dunphy, C.; Giuliani, M.; Martino, R.; McEwen, S. Head and Neck Cancer Survivorship: Learning the Needs, Meeting the Needs. *Semin. Radiat. Oncol.* **2018**, *28*, 64–74. [CrossRef]
18. Nilsen, M.L.; Mady, L.J.; Hodges, J.; Wasserman-Wincko, T.; Johnson, J.T. Burden of Treatment: Reported Outcomes in a Head and Neck Cancer Survivorship Clinic. *Laryngoscope* **2019**, *129*, E437–E444. [CrossRef] [PubMed]
19. Giuliani, M.; McQuestion, M.; Jones, J.; Papadakos, J.; Le, L.W.; Alkazaz, N.; Cheng, T.; Waldron, J.; Catton, P.; Ringash, J. Prevalence and Nature of Survivorship Needs in Patients with Head and Neck Cancer. *Head Neck* **2016**, *38*, 1097–1103. [CrossRef] [PubMed]
20. Giuliani, M.; Papadakos, J.; Broadhurst, M.; Jones, J.; McQuestion, M.; Le, L.W.; Beck, L.; Waldron, J.; Ringash, J. The Prevalence and Determinants of Return to Work in Head and Neck Cancer Survivors. *Support. Care Cancer* **2019**, *27*, 539–546. [CrossRef]



21. Haddad, R.I.; Limaye, S. Overview of Approach to Long-Term Survivors of Head and Neck Cancer. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-approach-to-long-term-survivors-of-head-and-neck-cancer> (accessed on 14 November 2020).
22. Forsythe, L.P.; Alfano, C.M.; Leach, C.R.; Ganz, P.A.; Stefanek, M.E.; Rowland, J.H. Who Provides Psychosocial Follow-up Care for Post-Treatment Cancer Survivors? A Survey of Medical Oncologists and Primary Care Physicians. *J. Clin. Oncol.* **2012**, *30*, 2897–2905. [CrossRef]
23. Nekhlyudov, L.; Lacchetti, C.; Davis, N.B.; Garvey, T.Q.; Goldstein, D.P.; Nunnink, J.C.; Ruades Nirfea, J.I.; Salner, A.L.; Salz, T.; Siu, L.L. Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Cancer Society Guideline. *J. Clin. Oncol.* **2017**, *35*, 1606–1621. [CrossRef]
24. Baldoman, D.; Vandenbrink, R. Physical Therapy Challenges in Head and Neck Cancer. *Cancer Treat. Res.* **2018**, *174*, 209–223. [CrossRef] [PubMed]
25. Galiano-Castillo, N.; Postigo-Martin, P.; Cantarero-Villanueva, I. The Role of Physical Therapists in Oncology: The Great Unknown. *Phys. Ther. Rev.* **2020**, *25*, 235–237. [CrossRef]
26. Gamble, G.L.; Gerber, L.H.; Spill, G.R.; Paul, K.L. The Future of Cancer Rehabilitation. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* **2011**, *90*, S76–S87. [CrossRef]
27. Isaksson, J.; Wilms, T.; Laurell, G.; Fransson, P.; Ehrsson, Y.T. Meaning of Work and the Process of Returning after Head and Neck Cancer. *Support. Care Cancer* **2016**, *24*, 205–213. [CrossRef] [PubMed]
28. Meneses-Echávez, J.F.; González-Jiménez, E.; Ramírez-Vélez, R. Effects of Supervised Exercise on Cancer-Related Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cancer* **2015**, *15*, 1–13. [CrossRef] [PubMed]
29. Soares Falcetta, F.; de Araújo Vianna Träsel, H.; de Almeida, F.K.; Rangel Ribeiro Falcetta, M.; Falavigna, M.; Dornelles Rosa, D. Effects of Physical Exercise after Treatment of Early Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* **2018**, *170*, 455–476. [CrossRef]
30. Bekhet, A.H.; Abdalla, A.R.; Ismail, H.M.; Genena, D.M.; Osman, N.A.; El Khatib, A.; Abbas, R.L. Benefits of Aerobic Exercise for Breast Cancer Survivors: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2019**, *20*, 3197–3209. [CrossRef] [PubMed]
31. Del-Rosal-Jurado, A.; Romero-Galisteo, R.; Trinidad-Fernández, M.; González-Sánchez, M.; Cuesta-Vargas, A.; Ruiz-Muñoz, M. Therapeutic Physical Exercise Post-Treatment in Breast Cancer: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 1239. [CrossRef]
32. Balhareth, A.; Aldossary, M.Y.; McNamara, D. Impact of Physical Activity and Diet on Colorectal Cancer Survivors' Quality of Life: A Systematic Review. *World J. Surg. Oncol.* **2019**, *17*, 1–12. [CrossRef]
33. Brandenbang, D.; Korsten, J.H.W.M.; Berger, M.Y.; Berendsen, A.J. The Effect of Physical Activity on Fatigue among Survivors of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Support. Care Cancer* **2018**, *26*, 393–403. [CrossRef]
34. Liu, L.; He, X.; Feng, L. Exercise on Quality of Life and Cancer-Related Fatigue for Lymphoma Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Support. Care Cancer* **2019**, *27*, 4069–4082. [CrossRef]
35. Toohey, K.; Pumpa, K.; McKune, A.; Cooke, J.; Semple, S. High-Intensity Exercise Interventions in Cancer Survivors: A Systematic Review Exploring the Impact on Health Outcomes. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2018**, *144*. [CrossRef] [PubMed]
36. Fuller, J.T.; Hartland, M.C.; Maloney, L.T.; Davison, K. Therapeutic Effects of Aerobic and Resistance Exercises for Cancer Survivors: A Systematic Review of Meta-Analyses of Clinical Trials. *Br. J. Sports Med.* **2018**, *52*, 1311. [CrossRef]
37. Ma, S.J.; Rivers, C.I.; Serra, L.M.; Singh, A.K. Long-Term Outcomes of Interventions for Radiation-Induced Xerostomia: A Review. *World J. Clin. Oncol.* **2019**, *10*, 1–13. [CrossRef] [PubMed]
38. Paim, É.D.; Berbert, M.C.B.; Zanella, V.G.; Macagnan, F.E. Electrical Stimulation in the Treatment of Radiotherapy-Induced Hyposalivation. *Codas* **2019**, *31*, 1–7. [CrossRef]
39. Sousa, A.S.; Silva, J.F.; Pavesi, V.C.S.; Carvalho, N.A.; Ribeiro-Júnior, O.; Varella, M.L.Z.; Prates, R.A.; Bussadori, S.K.; Gonçalves, M.L.L.; Horliana, A.C.R.T.; et al. Photobiomodulation and Salivary Glands: A Systematic Review. *Lasers Med. Sci.* **2020**, *35*, 777–788. [CrossRef] [PubMed]
40. Mercadante, V.; Al Hamad, A.; Lodi, G.; Porter, S.; Fedele, S. Interventions for the Management of Radiotherapy-Induced Xerostomia and Hyposalivation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oral Oncol.* **2017**, *66*, 64–74. [CrossRef]
41. Shao, C.H.; Chiang, C.C.; Huang, T.W. Exercise Therapy for Cancer Treatment-Induced Trismus in Patients with Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Radiother. Oncol.* **2020**, *151*, 249–255. [CrossRef]
42. Almeida, K.A.M.; Rocha, A.P.; Carvas, N.; Pinto, A.C.P.N. Rehabilitation Interventions for Shoulder Dysfunction in Patients with Head and Neck Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys. Ther.* **2020**, *100*, 1997–2008. [CrossRef]
43. Cousins, N.; MacAulay, E.; Lang, H.; MacGillivray, S.; Wells, M. A Systematic Review of Interventions for Eating and Drinking Problems Following Treatment for Head and Neck Cancer Suggests a Need to Look beyond Swallowing and Trismus. *Oral Oncol.* **2013**, *49*, 387–400. [CrossRef]
44. Heiskanen, V.; Zadik, Y.; Elad, S. Photobiomodulation Therapy for Cancer Treatment-Related Salivary Gland Dysfunction: A Systematic Review. *Photobiomodulation Photomed. Laser Surg.* **2020**, *38*, 340–347. [CrossRef]
45. Kamstra, J.I.; van Leeuwen, M.; Roodenburg, J.L.N.; Dijkstra, P.U. Exercise Therapy for Trismus Secondary to Head and Neck Cancer: A Systematic Review. *Head Neck* **2017**, *39*, 160–169. [CrossRef]

46. Kraaijenga, S.A.C.; Van Der Molen, L.; Van Den Brekel, M.W.M.; Hilgers, F.J.M. Current Assessment and Treatment Strategies of Dysphagia in Head and Neck Cancer Patients: A Systematic Review of the 2012/13 Literature. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* **2014**, *8*, 152–163. [[CrossRef](#)]
47. Perry, A.; Lee, S.H.; Cotton, S.; Kennedy, C. Therapeutic Exercises for Affecting Post-Treatment Swallowing in People Treated for Advanced-Stage Head and Neck Cancers. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, 2016. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Scherpenhuizen, A.; Van Waas, A.M.A.; Janssen, L.M.; Van Cann, E.M.; Stegeman, I. The Effect of Exercise Therapy in Head and Neck Cancer Patients in the Treatment of Radiotherapy-Induced Trismus: A Systematic Review. *Oral Oncol.* **2015**, *51*, 745–750. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Tyker, A.; Franco, J.; Massa, S.T.; Desai, S.C.; Walen, S.G. Treatment for Lymphedema Following Head and Neck Cancer Therapy: A Systematic Review. *Am. J. Otolaryngol. Head Neck Med. Surg.* **2019**, *40*, 761–769. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G.; Altman, D.; Antes, G.; Atkins, D.; Barbour, V.; Barrowman, N.; Berlin, J.A.; et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* **2009**, *6*. [[CrossRef](#)]
51. Veritas Health Innovation. Covidence Systematic Review Software. Available online: [www.covidence.org](http://www.covidence.org) (accessed on 13 October 2021).
52. Bjordal, K.; Graeff, A.; Fayers, P.M.; Hammerlid, E.; Pottelsberghe, C.V.; Arraras, J.J.; Feine, J.S.; Abendstein, H.; Morton, R.P. A 12 Country Eld Study of the EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) and the Head and Neck Cancer Specific Module (EORTC QLQ-H&N35) in Head and Neck Patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur. J. Cancer* **2000**, *36*, 1796–1807.
53. Yount, S.; List, M.; Du, H.; Yost, K.; Bode, R.; Brockstein, B.; Argiris, A.; Vokes, E.; Cohen, E.E.W.; Campbell, B.; et al. A Randomized Validation Study Comparing Embedded versus Extracted FACT Head and Neck Symptom Index Scores. *Qual. Life Res.* **2007**, *16*, 1615–1626. [[CrossRef](#)]
54. Funk, G.F.; Karnell, L.H.; Christensen, A.J.; Moran, P.J.; Ricks, J. Comprehensive Head and Neck Oncology Health Status Assessment. *Head Neck* **2003**, *25*, 561–575. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Sterne, J.A.C.; Savović, J.; Page, M.J.; Elbers, R.G.; Blencowe, N.S.; Boutron, I.; Cates, C.J.; Cheng, H.Y.; Corbett, M.S.; Eldridge, S.M.; et al. RoB 2: A Revised Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials. *BMJ* **2019**, *366*, 1–8. [[CrossRef](#)]
56. Higgins, J.P.T. Measuring Inconsistency in Meta-Analyses. *BMJ* **2003**, *327*, 557–560. [[CrossRef](#)]
57. Landis, J.R.; Koch, G.G. Landis Amd Koch1977\_agreement of Categorical Data. *Biometrics* **1977**, *33*, 159–174. [[CrossRef](#)]
58. McNeely, M.L.; Parliament, M.B.; Seikaly, H.; Jha, N.; Magee, D.J.; Haykowsky, M.J.; Courneya, K.S. Effect of Exercise on Upper Extremity Pain and Dysfunction in Head and Neck Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Cancer* **2008**, *113*, 214–222. [[CrossRef](#)]
59. McNeely, M.L.; Parliament, M.; Courneya, K.S.; Seikaly, H.; Jha, N.; Scrimger, R.; Henson, J. A Pilot Study of a Randomized Controlled Trial to Evaluate the Effects of Progressive Resistance Exercise Training on Shoulder Dysfunction Caused by Spinal Accessory Neuropathy/Neurectomy in Head and Neck Cancer Survivors. *Head Neck* **2004**, *26*, 518–530. [[CrossRef](#)]
60. Lavigne, C.; Twomey, R.; Lau, H.; Francis, G.; Culos-Reed, S.N.; Millet, G.Y. Feasibility of Eccentric Overloading and Neuromuscular Electrical Stimulation to Improve Muscle Strength and Muscle Mass after Treatment for Head and Neck Cancer. *J. Cancer Surviv.* **2020**, *14*, 790–805. [[CrossRef](#)]
61. Wong, R.K.W.; Jones, G.W.; Sagar, S.M.; Babjak, A.F.; Whelan, T. A Phase I-II Study in the Use of Acupuncture-like Transcutaneous Nerve Stimulation in the Treatment of Radiation-Induced Xerostomia in Head-and-Neck Cancer Patients Treated with Radical Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2003**, *57*, 472–480. [[CrossRef](#)]
62. Chang, Y.L.; Tsai, Y.F.; Hsu, C.L.; Chao, Y.K.; Hsu, C.C.; Lin, K.C. The Effectiveness of a Nurse-Led Exercise and Health Education Informatics Program on Exercise Capacity and Quality of Life among Cancer Survivors after Esophagectomy: A Randomized Controlled Trial. *Int. J. Nurs. Stud.* **2020**, *101*, 103418. [[CrossRef](#)]
63. Su, T.L.; Chen, A.N.; Leong, C.P.; Huang, Y.C.; Chiang, C.W.; Chen, I.H.; Lee, Y.Y. The Effect of Home-Based Program and Outpatient Physical Therapy in Patients with Head and Neck Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Oral Oncol.* **2017**, *74*, 130–134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Lønbro, S.; Dalgas, U.; Primdahl, H.; Johansen, J.; Nielsen, J.L.; Aagaard, P.; Hermann, A.P.; Overgaard, J.; Overgaard, K. Progressive Resistance Training Rebuilds Lean Body Mass in Head and Neck Cancer Patients after Radiotherapy—Results from the Randomized DAHANCA 25B Trial. *Radiother. Oncol.* **2013**, *108*, 314–319. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. O'Neill, L.M.; Guinan, E.; Doyle, S.L.; Bennett, A.E.; Murphy, C.; Elliott, J.A.; O'Sullivan, J.; Reynolds, J.V.; Hussey, J. The RESTORE Randomized Controlled Trial: Impact of a Multidisciplinary Rehabilitative Program on Cardiorespiratory Fitness in Esophagogastric Cancer Survivorship. *Ann. Surg.* **2018**, *268*, 747–755. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Saleh, J.; Figueiredo, M.A.Z.; Cherubini, K.; Braga-Filho, A.; Salum, F.G. Effect of Low-Level Laser Therapy on Radiotherapy-Induced Hyposalivation and Xerostomia: A Pilot Study. *Photomed. Laser Surg.* **2014**, *32*, 546–552. [[CrossRef](#)]
67. Langmore, S.E.; McCulloch, T.M.; Krisciunas, G.P.; Lazarus, C.L.; Van Daele, D.J.; Pauloski, B.R.; Rybin, D.; Doros, G. Efficacy of Electrical Stimulation and Exercise for Dysphagia in Patients with Head and Neck Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Head Neck* **2016**, *38*, E1221–E1231. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Schmitz, K.H.; Courneya, K.S.; Matthews, C.; Demark-Wahnefried, W.; Galvão, D.A.; Pinto, B.M.; Irwin, M.L.; Wolin, K.Y.; Segal, R.J.; Lucia, A.; et al. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2010**, *42*, 1409–1426. [[CrossRef](#)]



69. Services, H. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008: To the Secretary of Health and Human Services. *Nutr. Rev.* **2009**, *67*, 114–120. [\[CrossRef\]](#)
70. Stubblefield, M.D. Radiation Fibrosis Syndrome: Neuromuscular and Musculoskeletal Complications in Cancer Survivors. *PM&R* **2011**, *3*, 1041–1054. [\[CrossRef\]](#)
71. Van Wilgen, C.P.; Dijkstra, P.U.; van der Laan, B.F.A.M.; Plukker, J.T.; Roodenburg, J.L.N. Morbidity of the Neck after Head and Neck Cancer Therapy. *Head Neck* **2004**, *26*, 785–791. [\[CrossRef\]](#)
72. Carr, S.D.; Bowyer, D.; Cox, G. Upper Limb Dysfunction Following Selective Neck Dissection: A Retrospective Questionnaire Study. *Head Neck* **2009**, *31*, 789–792. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
73. Gane, E.M.; O’Leary, S.P.; Hatton, A.L.; Panizza, B.J.; McPhail, S.M. Neck and Upper Limb Dysfunction in Patients Following Neck Dissection: Looking beyond the Shoulder. *Otolaryngol. Neck Surg.* **2017**, *157*, 631–640. [\[CrossRef\]](#)
74. Gane, E.M.; Michaleff, Z.A.; Cottrell, M.A.; McPhail, S.M.; Hatton, A.L.; Panizza, B.J.; O’Leary, S.P. Prevalence, Incidence, and Risk Factors for Shoulder and Neck Dysfunction after Neck Dissection: A Systematic Review. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2017**, *43*, 1199–1218. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
75. Rock, C.L.; Doyle, C.; Demark-Wahnefried, W.; Meyerhardt, J.; Courneya, K.S.; Schwartz, A.L.; Bandera, E.V.; Hamilton, K.K.; Grant, B.; McCullough, M.; et al. Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors. *CA. Cancer J. Clin.* **2012**, *62*, 242–274. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
76. Wu, Y.P.; Yi, J.; McClellan, J.; Kim, J.; Tian, T.; Grahmann, B.; Kirchoff, A.C.; Holton, A.; Wright, J. Barriers and Facilitators of Healthy Diet and Exercise Among Adolescent and Young Adult Cancer Survivors: Implications for Behavioral Interventions. *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* **2015**, *4*, 184–191. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
77. Cranen, K.; Groothuis-Oudshoorn, C.G.; Vollenbroek-Hutten, M.M.; IJzerman, M.J. Toward Patient-Centered Telerehabilitation Design: Understanding Chronic Pain Patients’ Preferences for Web-Based Exercise Telerehabilitation Using a Discrete Choice Experiment. *J. Med. Internet Res.* **2017**, *19*, e26. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
78. Batalik, L.; Winnige, P.; Doshaba, F.; Vlazna, D.; Janikova, A. Home-Based Aerobic and Resistance Exercise Interventions in Cancer Patients and Survivors: A Systematic Review. *Cancers* **2021**, *13*, 1915. [\[CrossRef\]](#)
79. Galiano-Castillo, N.; Cantarero-Villanueva, I.; Fernández-Lao, C.; Ariza-García, A.; Diaz-Rodríguez, L.; Del-Moral-Ávila, R.; Arroyo-Morales, M. Telehealth System: A Randomized Controlled Trial Evaluating the Impact of an Internet-Based Exercise Intervention on Quality of Life, Pain, Muscle Strength, and Fatigue in Breast Cancer Survivors. *Cancer* **2016**, *122*, 3166–3174. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
80. Dieli-Conwright, C.M.; Courneya, K.S.; Demark-Wahnefried, W.; Sami, N.; Lee, K.; Sweeney, F.C.; Stewart, C.; Buchanan, T.A.; Spicer, D.; Tripathy, D.; et al. Aerobic and Resistance Exercise Improves Physical Fitness, Bone Health, and Quality of Life in Overweight and Obese Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Breast Cancer Res.* **2018**, *20*, 124. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
81. Penttinen, H.; Utriainen, M.; Kellokumpu-Lehtinen, P.-L.; Raitanen, J.; Sievänen, H.; Nikander, R.; Blomqvist, C.; Huovinen, R.; Vehmanen, L.; Saarto, T. Effectiveness of a 12-Month Exercise Intervention on Physical Activity and Quality of Life of Breast Cancer Survivors; Five-Year Results of the BREX-Study. *In Vivo* **2019**, *33*, 881–888. [\[CrossRef\]](#)
82. Kim, J.Y.; Lee, M.K.; Lee, D.H.; Kang, D.W.; Min, J.H.; Lee, J.W.; Chu, S.H.; Cho, M.S.; Kim, N.K.; Jeon, J.Y. Effects of a 12-Week Home-Based Exercise Program on Quality of Life, Psychological Health, and the Level of Physical Activity in Colorectal Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Support. Care Cancer* **2019**, *27*, 2933–2940. [\[CrossRef\]](#)
83. Brown, J.C.; Damjanov, N.; Courneya, K.S.; Troxel, A.B.; Zemel, B.S.; Rickels, M.R.; Ky, B.; Rhim, A.D.; Rustgi, A.K.; Schmitz, K.H. A Randomized Dose-Response Trial of Aerobic Exercise and Health-Related Quality of Life in Colon Cancer Survivors. *Psychooncology* **2018**, *27*, 1221–1228. [\[CrossRef\]](#)
84. Cantarero-Villanueva, I.; Cuesta-Vargas, A.I.; Lozano-Lozano, M.; Fernández-Lao, C.; Fernández-Pérez, A.; Galiano-Castillo, N. Changes in Pain and Muscle Architecture in Colon Cancer Survivors After a Lumbopelvic Exercise Program: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Pain Med.* **2017**, *18*, 1366–1376. [\[CrossRef\]](#)
85. Postigo-Martín, P.; Peñafiel-Burkhardt, R.; Gallart-Aragón, T.; Alcalde-Lucena, M.; Artacho-Cordón, F.; Galiano-Castillo, N.; Fernández-Lao, C.; Martín-Martín, L.; Lozano-Lozano, M.; Ruiz-Vozmediano, J.; et al. Attenuating Treatment-Related Cardiotoxicity in Women Recently Diagnosed With Breast Cancer via a Tailored Therapeutic Exercise Program: Protocol of the ATOPE Trial. *Phys. Ther.* **2021**, *101*. [\[CrossRef\]](#)
86. Furness, S.; Worthington, H.V.; Bryan, G.; Birchenough, S.; McMillan, R. Interventions for the Management of Dry Mouth: Topical Therapies. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2011**, *12*, CD008934. [\[CrossRef\]](#)
87. Doering, B.K.; Rief, W.; Petrie, K.J. Lessons to Be Learned from Placebo Arms in Psychopharmacology Trials. In *Placebo*; Springer: Heidelberg, Germany, 2014; pp. 273–290.
88. Wong, R.K.W.; James, J.L.; Sagar, S.; Wyatt, G.; Nguyen-Tân, P.F.; Singh, A.K.; Lukaszczyk, B.; Cardinale, F.; Yeh, A.M.; Berk, L. Phase 2 Results from Radiation Therapy Oncology Group Study 0537. *Cancer* **2012**, *118*, 4244–4252. [\[CrossRef\]](#)
89. Galiano-Castillo, N.; Liu, L.; Lozano-Lozano, M.; Tumilty, S.; Cantarero-Villanueva, I.; Baxter, G.D. Acute and Cumulative Benefits of Photobiomodulation for Xerostomia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oral Dis.* **2021**, *27*, 1115–1126. [\[CrossRef\]](#)
90. Shibuski, C.H.; Hodgson, T.A.; Ship, J.A.; Schiodt, M. Management of Salivary Hypofunction during and after Radiotherapy. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* **2007**, *103*, S66.e1–S66.e19. [\[CrossRef\]](#)

91. Cramp, F.; James, A.; Lambert, J. The Effects of Resistance Training on Quality of Life in Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Support. Care Cancer* **2010**, *18*, 1367–1376. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
92. McNeely, M.L. Effects of Exercise on Breast Cancer Patients and Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can. Med. Assoc. J.* **2006**, *175*, 34–41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Nadler, M.B.; Desnoyers, A.; Langelier, D.M.; Amir, E. The Effect of Exercise on Quality of Life, Fatigue, Physical Function, and Safety in Advanced Solid Tumor Cancers: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *J. Pain Symptom Manag.* **2019**, *58*, 899–908. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



## **Anexo 5: Encuesta de Satisfacción.**

### **CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN**

**1. Nivel de satisfacción GLOBAL con el tratamiento de láser recibido.**

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

**2. ¿Usted confía en los efectos positivos del tratamiento de láser recibido para la xerostomía e hiposalivación que sufre después del cáncer de cabeza y cuello?**

SI

NO

Razones \_\_\_\_\_

**3. ¿Usted recomendaría el tratamiento con láser a otras personas que sufren problemas similares (xerostomía)?**

SI

NO

Razones \_\_\_\_\_

**4. ¿Usted tiene la intención de seguir con el tratamiento de láser una vez terminado el estudio?**

SI

NO

Razones \_\_\_\_\_

**5. ¿El tratamiento con laser ha sido molesto para usted en alguna de las sesiones recibidas?**

SI

Razones \_\_\_\_\_

NO

**6. ¿Esta de acuerdo con la frecuencia de sesiones recibida (2 sesiones semanales)?**

SI

NO

Razones \_\_\_\_\_

**Basado en:** Baxter GD, Liu L, Tumilty S, Petrich S, Chapple C, Anders JJ; Laser Lymphedema Trial Team. Low level laser therapy for the management of breast cancer-related lymphedema: A randomized controlled feasibility study. *Lasers Surg Med.* 2018 Sep;50(9):924-932. doi: 10.1002/lsm.22947. Epub 2018 May 30. PubMed PMID: 29851090.



## **Anexo 6: Curriculum Vitae Resumido.**

### DATOS PERSONALES

NOMBRE: BÁRBARA LORENA BURGOS MANSILLA.

RUT: 14.218.354-4

FECHA DE NAC: 22/06/1981

DIRECCIÓN: FRANCISCO DE ORELLANA 01848. TEMUCO. CHILE.

CELULAR: +569 91358814

MAIL: [BARBARA.BURGOS@UAUTONOMA.CL](mailto:BARBARA.BURGOS@UAUTONOMA.CL)

### FORMACIÓN ACADÉMICA REGLADA.

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLINICA Y SALUD PUBLICA •  
2019-2023 • UNIVERSIDAD DE GRANADA, GRANADA, ESPAÑA.

Alumna doctoranda, proyecto de tesis doctoral: Análisis De Calidad De Vida  
Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes  
Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello.

MAGISTER EN EPIDEMIOLOGIA CLINICA • MAYO 2013 • UNIVERSIDAD DE LA  
FRONTERA, TEMUCO, CHILE.

Obtiene grado de magister con un PGA de 6,5 equivalente a Distinción  
Máxima (escala de 1 a 7).

LICENCIATURA EN KINESIOLOGÍA • JUNIO 2004 • UNIVERSIDAD DE CHILE

Obtiene grado de licenciado con un PGA de 5,3 equivalente a Distinción (escala de 1 a 7).

TITULO DE KINESIOLOGO • DICIEMBRE 2002 • UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA,  
TEMUCO, CHILE.

Obtiene título profesional con un Promedio Global Acumulado (PGA) de 5,7  
equivalente a Distinción Máxima (escala de 1 a 7).

FORMACIÓN ACADÉMICA NO REGLADA.

DIPLOMA EN INNOVACIÓN A LA DOCENCIA • DICIEMBRE 2019 •  
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHILE.

CURSO ECOGRAFÍA DE COLUMNA Y CASOS CLÍNICOS •MAYO 2019 •  
UNIVERSIDAD MAYOR.

CURSO ESCALAS DE MEDICIÓN: HERRAMIENTAS PARA CONSTRUCCIÓN Y  
VALIDACIÓN • ENERO 2019 • UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA.

CURSO MASAJE REDUCTIVO (PEFE) •MAYO 2011 • KINEVA.

CURSO TAPING NEUROMUSCULAR, APLICACIÓN LINFÁTICA • MAYO 2010 •  
ASOCIACION TNM CHILE.



CURSO DRENAJE LINFATICO MANUAL METODO LEDUC • AGOSTO 2008 •  
UNIVERSIDAD DE CHILE.

DIPLOMA DE POSTITULO EN KINESIOLOGIA • AGOSTO- DICIEMBRE 2007 •  
UNIVERSIDAD DE CHILE.

DIPLOMA EN DOCENCIA UNIVERSITARIA • AGOSTO- DICIEMBRE 2006 •  
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHILE.

CURSOS TECNICAS DE MOVILIZACION VERTEBRAL • JUNIO 2004 – JUNIO 2005  
• CEDIME (CENTRO DE DISFUNCIONES MUSCULOESQUELETICAS DEL DR.  
MARIANO ROCABADO)

CURSO IRA • ENERO 2003 • MINSAL, SANTIAGO, CHILE.

#### PUBLICACIONES CIENTIFICAS.

Gumiel-Urrutia J. M, **Burgos-Mansilla B**, Olave E. Secuelas Morfo-Funcionales en Mujeres Operadas de Cáncer de Mama en las Regiones de la Araucanía y del Bío-Bío, Chile. Int. J. Morphol. [Internet]. 2019 Sep [citado 2022 Nov 29];37(3):965-970. Disponible en:  
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S071795022019000300965&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071795022019000300965&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022019000300965>.

**Burgos-Mansilla B**, Galiano-Castillo N, Lozano-Lozano M, Fernández-Lao C, Lopez-Garzon M, Arroyo-Morales M. Effect of Physical Therapy Modalities on Quality of Life of Head and Neck Cancer Survivors: A Systematic Review with Meta-Analysis. Journal of Clinical Medicine [Internet] 2021;10(20):4696. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10204696>

#### PARTICIPACIÓN EN CONGRESOS.

CONGRESO BRASILEIRO DE FISIOTERAPIA EN ONCOLOGÍA • MAYO 2019 •  
SAO PAULO, BRASIL

Presenta poster del trabajo: "Caracterización clínica y funcional de usuarios operados de cáncer de mama, de las regiones de Biobío y La Araucanía en Chile, un estudio transversal".

#### ESTANCIAS INTERNACIONALES.

UNIVERSIDAD DE GRANADA • MARZO-ABRIL 2019 • GRANADA, ESPAÑA.

Realiza estancia de investigación vinculado a su proyecto de tesis doctoral.

INSTITUTO NACIONAL DEL CANCER (INCA) • ENERO 2011 • RIO DE JANEIRO,  
BRASIL.

Realiza pasantía en hospital de INCA III, evaluando y tratando a pacientes con cáncer de mama.

#### EXPERIENCIA DOCENTE.



DOCENTE TUTOR MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA • UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA • DICIEMBRE 2022.

DOCENTE DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA REHABILITACION • UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA • AGOSTO 2022 A LA FECHA.

DIRECTORA DIPLOMADO EN ONCOLOGÍA: PREVENCIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER • UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHILE • OCTUBRE 2021 A ENERO 2022.

COORDINADOR CURSO FISIOTERAPIA EN ONCOLOGÍA • UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHILE • MAYO 2021

DOCENTE UNIVERSITARIO • UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHILE • MARZO 2006 – ENERO 2011, MARZO 2012 A LA FECHA

DOCENTE UNIVERSITARIO • UNIVERSIDAD SAN SEBASTIAN • MARZO 2011 A DICIEMBRE 2011

COORDINADORA DIPLOMADO KINESIOLOGIA ONCOLOGICA • UNIVERSIDAD SAN SEBASTIAN • AGOSTO 2011 A DICIEMBRE 2011

*Análisis De Calidad De Vida Y Métodos De Tratamiento Rehabilitador Actuales En Pacientes  
Supervivientes De Cáncer De Cabeza Y Cuello*

SECRETARIA DE ESTUDIOS • UNIVERSIDAD SAN SEBASTIAN • MARZO 2011 A  
JULIO 2011

COORDINADORA DE CAMPO CLINICO Y TITULACION • UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA DE CHILE • MARZO 2009 – ENERO 2011.