

---

Estudio de los factores pronósticos epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos y moleculares en el cáncer epidermoide faringolaríngeo localmente avanzado dentro de un protocolo de tratamiento multidisciplinar con quimioterapia, radioterapia y cirugía..

Elena Hernández Montero

Tesis Doctoral  
Universidad de Zaragoza

<http://zaguan.unizar.es>

**TDR-UZ** [Tesis Doctorales en Red Universidad de Zaragoza]



Biblioteca  
Universitaria

Universidad Zaragoza

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**“ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS  
EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, ANATOMOPATOLÓGICOS Y  
MOLECULARES EN EL CÁNCER EPIDERMOIDE  
FARINGOLARÍNGEO LOCALMENTE AVANZADO, DENTRO  
DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO  
MULTIDISCIPLINAR CON QUIMIOTERAPIA,  
RADIOTERAPIA Y CIRUGÍA”.**

**Elena Hernández Montero**

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**“ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS EPIDEMIOLÓGICOS,  
CLÍNICOS, ANATOMOPATOLÓGICOS Y MOLECULARES EN  
EL CÁNCER EPIDERMOIDE FARINGOLARÍNGEO  
LOCALMENTE AVANZADO, DENTRO DE UN PROTOCOLO DE  
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR CON QUIMIOTERAPIA,  
RADIOTERAPIA Y CIRUGÍA”.**

**Elena Hernández Montero**

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA E HISTOLOGÍA**

**“ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS EPIDEMIOLÓGICOS,  
CLÍNICOS, ANATOMOPATOLÓGICOS Y MOLECULARES EN  
EL CÁNCER EPIDERMÓIDE FARINGOLARÍNGEO  
LOCALMENTE AVANZADO, DENTRO DE UN PROTOCOLO DE  
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR CON QUIMIOTERAPIA,  
RADIOTERAPIA Y CIRUGÍA”.**

**TESIS DOCTORAL presentada por: Elena Hernández Montero**

**Director:**

- **Dr. Javier Martínez Trufero**

**Co-directores:**

- **Dr. Javier Azúa Romeo**
- **Dr. Héctor Vallés Varela**

**JAVIER MARTÍNEZ TRUFERO**

**Médico Especialista en Oncología Médica**

**Doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza**

**JAVIER AZÚA ROMEO**

**Médico Especialista en Anatomía Patológica**

**Doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza**

**HÉCTOR VALLÉS VARELA**

**Médico Especialista en Otorrinolaringología**

**Doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza**

**CERTIFICAN:**

Que la Tesis Doctoral presentada por D<sup>a</sup>. ELENA HERNÁNDEZ MONTERO, con el título “ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, ANATOMOPATOLÓGICOS Y MOLECULARES EN EL CÁNCER EPIDERMOIDE FARINGO-LARÍNGEO LOCALMENTE AVANZADO, DENTRO DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR CON QUIMIOTERAPIA, RADIOTERAPIA Y CIRUGÍA”, realizada bajo nuestra dirección, cumple los requisitos necesarios para su depósito y lectura.

Esta memoria se encuentra en condiciones de ser defendida ante el tribunal que corresponda y optar de este modo, al Grado Académico de Doctor en Medicina.

Lo que firmamos en Zaragoza, a ... de ..... de 2005.

Dr. J. Martínez Trufero

Dr. J. Azúa Romeo

Prof. H. Vallés Varela

*A Luchi y Paco, mis padres*

*Un viaje de mil millas comienza por un paso*

*(Lao-Tsé)*

## **AGRADECIMIENTOS:**

- A los pacientes y sus familiares, por aleccionarnos diariamente con la entereza con la que se enfrentan a la desafiante enfermedad que representa el cáncer, motivándonos a investigar y estudiar en un intento de curar o aliviar.
- Al personal de Archivos y Documentación Clínica, y a los Técnicos, Celadores y Médicos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet por la inestimable ayuda y esfuerzo que han desarrollado sustentando uno de los pasos más importantes de este trabajo.
- A cada uno de los miembros del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Miguel Servet, a quienes debo mi formación como especialista y de quienes recuerdo a diario su elevada calidad humana y dedicación laboral.
- Al Colegio de Médicos de Zaragoza y a la Sociedad Española de Oncología Médica, por confiar en este proyecto y sus autores y ayudarnos en su realización.
- Al Prof. Dr. D. Héctor Vallés Varela, y al Dr. D. Javier Azúa Romero, por acceder a dirigir esta tesis desde la Universidad de Zaragoza, brindándome desde un principio todos los consejos, correcciones y medios a su alcance.
- Al Dr. D. Javier Martínez Trufero, que me ha acompañado y guiado certeramente en todos los pasos de este trabajo, gracias a su elevada preparación científica, su accesibilidad y trabajo constantes, su contagiosa ilusión por la Oncología y la investigación, su innata condición de médico y su inteligente y buen humor, logrando la materialización de este inicialmente inabordable proyecto y tras el cual espero haber adquirido alguna de sus cualidades.
- Al Dr. D. Francisco Hernández Altemir, mi padre, el Jefe del Servicio “vecino” de Cirugía Oral y Maxilofacial que ha supervisado todos mis proyectos; y a mi madre, M<sup>a</sup>Luz. Ambos siempre me han dado los mejores consejos, confiando en mis posibilidades y han puesto en mi mano todo lo necesario para crecer profesionalmente, siendo para mí objeto de admiración al inculcarme cada día con su ejemplo lo mejor de la profesión médica y de la vida.
- A mi amiga Eva, a mis hermanas Susana, Sara, Sofía y Rebeca, y a mi novio, Fernando, que, cerca o lejos, me quieren incondicionalmente, me escuchan pacientemente y me hacen sentir su apoyo diario, tan importante para poder trabajar con seguridad, esperando poder ser para ellos al menos un poquito de lo que representan para mí.



# ***Introducción***

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. EPIDEMIOLOGÍA**

El cáncer de laringe es el tumor maligno más frecuente de cabeza y cuello, excluyendo los tumores de la glándula tiroides. En Estados Unidos, durante el año 2000 se han diagnosticado más de 12000 nuevos cánceres de laringe, de los cuales aproximadamente 10000 ocurren en hombres. En los países escandinavos y anglosajones la incidencia general se ha duplicado en los últimos 50 años, pero no ha llegado a la mitad de la española.

En la *Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte de 1990-1995* del Instituto Nacional de Estadística español, de próxima publicación, destacan los tumores como la causa que más ha contribuido al ascenso de la mortalidad general, con una tasa de 228 fallecidos por cada 100.000 habitantes y un incremento del 12% con respecto a 1990. En España en 1979 el cáncer de laringe representaba la quinta causa de muerte por cáncer<sup>1</sup> y ocupó el cuarto lugar en 1980<sup>2</sup>. En 1986 se diagnosticaron 4500 casos nuevos, constituyendo el 4,5% de los tumores malignos, siendo Andalucía la comunidad con una mayor incidencia<sup>3</sup>.

En 1999 murieron 1851 personas por cáncer de laringe en España, de las cuales 58 se censaban en Aragón, siendo el grupo de edad más afectado el de 70 a 80 años, con 25 casos. En el año 2000 el 5,3% de todas las muertes fue causada por un cáncer de laringe o hipofaringe<sup>3</sup>.

Aunque esta enfermedad ha sido siempre más frecuente en los varones, la relación de sexo está cambiando: en 1956 el ratio era 15:1 a favor de los hombres, mientras que los estudios actuales muestran que ahora es de 5:1, aunque este aumento ha sido mucho más importante en los países escandinavos y anglosajones, y no se ha producido en España. Esta tendencia puede deberse a los predecibles efectos del cambio en el patrón de consumo de tabaco entre sexos<sup>3</sup>. En un estudio americano, el 33% de los pacientes con tumores múltiples tenían la cabeza y cuello como una de las localizaciones<sup>4,5</sup>.

Las diferencias también son raciales: en comparación con los blancos, los afro-americanos en Estados Unidos tienen una incidencia de cáncer de laringe significativamente más alta<sup>6</sup>.

Independientemente de la cultura, esta enfermedad afecta comúnmente más a varones de edad media y mayores que han fumado tabaco<sup>7,8</sup> y han consumido

alcohol en exceso<sup>9</sup> y raramente afecta a gente que no ha hecho alguna de esas dos cosas. En conjunto, el pico de incidencia de cáncer de laringe se sitúa en la sexta década de la vida, siendo rara su aparición en gente joven<sup>10</sup>.

Aunque existen considerables diferencias geográficas en la incidencia del cáncer de laringe, la distribución poblacional de la enfermedad es consistente dentro de cada país. En cambio, la localización del cáncer dentro de la laringe varía considerablemente entre países. En la **Tabla 1**<sup>11-15</sup> se representan un compendio de datos mundiales que ofrece distribuciones relativas del cáncer dentro de la laringe.

El cáncer de hipofaringe es menos frecuente. Aproximadamente se diagnostican 2500 casos nuevos al año en Estados Unidos. Estas lesiones también son más frecuentes en varones en una proporción significativa, pero parece haber una mayor incidencia de cáncer hipofaríngeo de localización más baja o retrocricoideo en mujeres y lesiones de la porción más craneal de hipofaringe en varones. Las lesiones más bajas están asociadas con déficits nutricionales, mientras que el resto se asocian más con el abuso de tabaco y alcohol<sup>16</sup>. Las proporciones, sin embargo, varían según los países y cambian en función de las deficiencias vitamínicas<sup>17</sup>. Por ejemplo, hay una mayor incidencia de carcinoma retrocricoideo en pacientes con síndrome de Plummer-Vinson, una condición que incluye anemia ferropénica. Esto es especialmente prevalente en el norte de Europa y se ve en mujeres no fumadoras. Otras deficiencias metabólicas como la malabsorción de vitamina B12 puede jugar un papel importante en el desarrollo de estas lesiones<sup>18</sup>.

**Tabla 1:** Variaciones geográficas en la localización del cáncer de laringe.

<b>País</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>%Supraglóticos</b>	<b>%Glóticos</b>	<b>%Subglóticos</b>
Japón <sup>11</sup>	636	49	50	0.9
Finlandia <sup>12</sup>	638	67	32	1
Yugoslavia <sup>13</sup>	722	62	35	3.5
USA <sup>14</sup>	1645	34	65	1
Suecia <sup>15</sup>	578	11	87	2

## **1.2. ETIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y GENÉTICA DEL CÁNCER FARINGO-LARÍNGEO**

### **1.2.1. Factores de riesgo**

#### **1.2.1.1. Tabaco**

El efecto carcinógeno sobre la laringe del tabaco –ya sea de pipa, cigarrillo o puro-, es el factor más ampliamente reconocido como responsable de esta malignidad<sup>19,20</sup>. Probablemente se percibirá un cambio en la incidencia relativa de cáncer laríngeo supraglótico y glótico con la maduración de la generación actual de jóvenes que fuman tabaco bajo en nicotina.

#### **1.2.1.2. Alcohol**

El consumo excesivo de alcohol está asociado con el cáncer de laringe y refuerza los factores de riesgo presentes asociados con el tabaco<sup>9</sup>. No obstante, no faltan estudios que no han podido comprobar el papel del alcohol como factor causal directo del cáncer de laringe<sup>14</sup>. La carcinogénesis se ve favorecida por las deficiencias nutricionales que normalmente sufren los alcohólicos<sup>21</sup> y es más significativo aparentemente en el cáncer supraglótico que en el glótico<sup>15,22,23,24</sup>. Los datos mundiales que muestran grandes variaciones en las estadísticas del cáncer de laringe reflejan consistentemente los hábitos tabáquicos y alcohólicos de cada país<sup>25</sup>.

#### **1.2.1.3. Virus del papiloma humano**

Posiblemente, el virus del papiloma humano(HPV) sea un importante cofactor en la carcinogénesis aerodigestiva especialmente significativo en la laringe<sup>12-14, 26-28</sup>. Un estudio de más de 250 pacientes que usó PCR y técnicas de secuenciación e hibridación “in situ” para detectar la presencia de HPV en CCC detectó que el 25% de las lesiones eran virtualmente de tipos oncogénicos de “alto riesgo” (HPV 16) y que casi todos los tumores positivos para HPV estaban en la orofaringe. Este tipo de tumores era menos frecuente en fumadores severos y alcohólicos, tenían menos probabilidad de presentar mutaciones en la p53 y una supervivencia mayor. A pesar de esto, su presencia no implica que haya participado en la génesis neoplásica porque se han detectado portadores del HPV 16 en la mucosa laríngea normal en un 50% de los casos<sup>30</sup>. Parece que los tumores orofaríngeos positivos para HPV constituyen una entidad clínico-patológica

distinta a los carcinomas epidermoides de laringe e hipofaringe donde el tabaco y alcohol constituyen los principales factores etiopatogénicos.

#### **1.2.1.4. Otros**

Factores que han sido implicados en el cáncer de laringe han sido el abuso vocal y la laringitis crónica<sup>31</sup>; factores dietéticos<sup>21,29</sup>; reflujo gastroesofágico crónico<sup>32</sup>; exposición a polvo de madera, mostazas nitrogenadas, asbesto y radiaciones ionizantes<sup>20,25</sup>.

Koufman y Burke<sup>33</sup> defienden la etiología multifactorial y han propuesto un modelo que involucra tabaco, factores ambientales, alcohol, reflujo, activación viral, deficiencias nutricionales y alteraciones inmunitarias.

#### **1.2.5. Genética y cáncer faringo-laríngeo**

##### **1.2.5.1. Susceptibilidad genética**

Aproximadamente el 10% de todos los cánceres tienen un fuerte componente hereditario. Se ha comprobado una mayor incidencia de cáncer oral en ciertos grupos étnicos, así como un aumento del riesgo de cáncer en familiares de pacientes con cáncer de cabeza y cuello (CCC) triplicando las posibilidades de desarrollar un cáncer orofaríngeo en poblaciones que tienen un pariente de primer grado con CCC<sup>34</sup>. Excepto por el hallazgo de algunos síndromes raros neoplásicos, la base de esta susceptibilidad genética aún debe ser determinada<sup>35</sup>.

Hay una emergente tendencia a estudiar la prevalencia de ciertos polimorfismos enzimáticos involucrados en la detoxificación de carcinógenos derivados del humo del tabaco: un estudio sobre 162 pacientes con CCC y 315 sujetos control sugirió que ciertos genotipos de la glutatión S-transferasa (GST M1 y GST T1) representaban un factor de riesgo independiente en el CCC<sup>36</sup>, duplicándose o triplicándose el riesgo para estos genotipos<sup>37</sup>.

En estos estudios es difícil excluir otros factores de riesgo importantes como el tabaco, pero sí parece haber una consistente susceptibilidad en ciertos genotipos metabólicos. También la pérdida de la capacidad reparativa de los linfocitos periféricos de reparar roturas cromáticas puede definir cierto riesgo en CCC<sup>38,39</sup>.

### **1.2.5.2. Biología molecular**

#### **1.2.5.2.1. Alteraciones citogenéticas**

Los abordajes citogenéticos han introducido la posibilidad de considerar áreas potenciales de delección y amplificación involucradas en la progresión del CCC. Así, ha sido comúnmente identificada la delección de los cromosomas 3p, 5q, 8p, 9p y 21q. La pérdida del 18q puede indicar la presencia de un tumor con un pronóstico pobre<sup>40</sup>. Además, los múltiples puntos de ruptura cromosómica incluyendo 1p22, 3p21, 8p11 y a nivel distal en 14q se relacionan con una disminución en la radiosensibilidad<sup>41</sup>. En cuanto a la amplificación, el área 11q13 se ha detectado como la más frecuentemente afectada en lesiones preneoplásicas. Otras también afectadas son 3q, 5p, 19q<sup>42</sup>.

#### **1.2.5.2.2. Protooncogenes**

Fueron identificados inicialmente como genes celulares activados, específicamente alterados en algunas neoplasias humanas. Los más importantes en el cáncer de laringe e hipofaringe son:

- ✓ **Cyclin D1:** La amplificación de la zona 11q13 se asocia con la activación de este protooncogen, que se detecta amplificado en el 30% de los CCC y la mayoría de otros tumores<sup>43</sup>.
- ✓ **Ras:** En el CCC es infrecuente el hallazgo de su mutación, pero en un estudio se ha encontrado en carcinomas laríngeos un 51% de mutaciones<sup>44</sup>.
- ✓ **C-myc:** Pertenece a la familia myc donde también se encuentran el 1-myc y n-myc. La sobreexpresión de c-myc en los carcinomas escamosos se encuentra en el 50%, pero los resultados son contradictorios en cuanto a su valor pronóstico<sup>45</sup>.
- ✓ **C-erb-2:** En el cáncer de mama se relaciona con un alto índice de recidivas tempranas, pero en el CCC no se ha encontrado tal relación.
- ✓ **Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR):** el gen c-erb1 y el producto de su expresión, el EGFR, se han vinculado con un aumento de expresión en los carcinomas de laringe, en relación sobre todo con el grado histológico (los tumores peor diferenciados presentan mayor expresión de EGFR) y también con el tamaño tumoral y la presencia de metástasis<sup>46,47</sup>. Algunos autores<sup>48</sup> lo relacionan con los

tumores bien diferenciados y otros<sup>49</sup> no encuentran ningún tipo de relación. En definitiva, parece que una expresión aumentada conlleva una mayor invasividad tumoral<sup>50</sup>.

**1.2.5.2.3. Genes supresores tumorales**

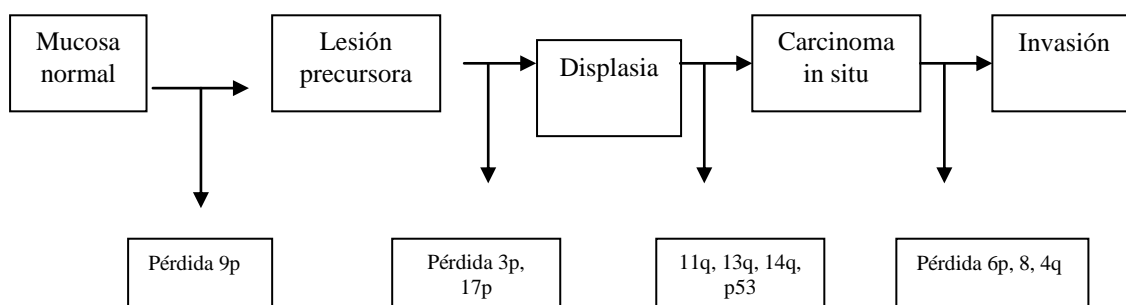
**p53:** La inactivación de la p53 debida a la delección en el cromosoma 17p, representa actualmente el cambio genético mejor descrito y más común en todos los cánceres humanos, ocurriendo en el 60% de las lesiones invasivas del CCC<sup>51</sup>. La mutación más frecuente de la p53 en el CCC está localizada en la región 17p13<sup>52,53</sup>.

Las mutaciones de la p53 generalmente determinan el paso del estadio preinvasivo al invasivo y aumentan la probabilidad de una mayor progresión genética<sup>54,55</sup>.

**p16:** La pérdida de la región 9p21 es un cambio genético precoz y el más frecuente de todos en la progresión de los tumores de CCC<sup>56,57</sup>. El principal efecto de esta pérdida es la inactivación del gen p16, el cual se ha detectado por inmunohistoquímica (IHQ) en la mayoría de las lesiones invasivas primarias y lesiones premalignas avanzadas de cabeza y cuello. Estos hallazgos han reforzado la teoría de involucración de la p16 en la progresión del CCC<sup>58</sup>. Se trata de un regulador negativo del protooncogen cyclin D1 y el cese de su función parece ser importante en el CCC, aunque la amplificación del cyclin D1 es independiente de la inactivación de la p16.

En la **Figura 1** reproducimos un modelo de progresión para el CCC. Las alteraciones genéticas han sido ordenadas probando una variedad de lesiones preinvasivas e invasivas y determinando la frecuencia de los acontecimientos a nivel genético en cada estadio de la progresión<sup>59</sup>.

**Figura 1:** Modelo de progresión genética para el CCC.



### 1.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA<sup>60</sup>

Más del 95% de los tumores laríngeos malignos son carcinomas escamosos, y el resto son sarcomas, adenocarcinomas, tumores neuroendocrinos y otros. Tanto el carcinoma espinocelular como el verrucoso probablemente son variantes del carcinoma escamoso.

La agresión continuada de la mucosa laríngea por mecanismos diversos conlleva una reacción en la mucosa laríngea que sufre un engrosamiento (acantosis o hiperplasia escamosa) como mecanismo de defensa. Cuando el agente causal contiene carcinógenos, estos cambios pueden ir acompañados de atipia o displasia epitelial. Aunque la mayoría de las lesiones mucosas atípicas en la laringe adoptan la forma de mucosa engrosada con queratosis, que se manifiesta como una placa blanca (leucoplaquia), en ocasiones aparecen como una placa roja aterciopelada (eritroplaquia), que parecen tener un grado mayor de agresividad.

No existe una clasificación histopatológica aceptada universalmente para los cambios epiteliales en la mucosa laríngea. La nomenclatura desarrollada en la *Centennial Conference on Laryngeal Cancer de 1974*<sup>61</sup> continúa en uso hoy por la mayoría de los patólogos y otorrinolaringólogos del mundo y es como sigue:

***Queratosis:*** Hiperplasia epitelial con una secuencia ordenada de maduración, con una apariencia y arquitectura citológica normal y algún grado de queratinización superficial.

***Queratosis con atipia:*** Como la descrita anteriormente pero con algún grado de atipia celular o alteración en la secuencia madurativa. Se gradúa en leve, moderada o severa. Tanto la anterior como ésta son lesiones no malignas, aunque la posibilidad de malignización es mucho mayor cuando se asocia atipia.

***Carcinoma in situ:*** Desorden del epitelio en el que están presentes todos los criterios citológicos de malignidad menos uno: invasión más allá de la membrana basal. Hay una afectación de todo el espesor epitelial por células atípicas o neoplásicas con pérdida de la maduración normal, polaridad nuclear, hiper celularidad, aumento nuclear, aumento de la actividad mitótica y figuras mitóticas atípicas.

***Carcinoma in situ con microinvasión:*** En este caso ya hay invasión de la membrana basal con evidencia histológica de invasión precoz del estroma. Si se



extiende en profundidad, la distinción entre microinvasivo y más invasivo puede no ser posible.

La *World Health Organization*<sup>62</sup> (WHO) prefiere términos como displasia en lugar de atipia y su clasificación queda de la siguiente manera:

- Hiperplasia
- Queratosis
- Displasia leve
- Displasia moderada
- Displasia severa
- Carcinoma in situ

Existe un sistema análogo al usado para el cáncer intraepitelial de cérvix, que es denominado *Laryngeal Intraepithelial Neoplasia* (LIN). Sólo la displasia severa y el carcinoma in situ tienen potencial maligno, por lo que debe ser tratados del mismo modo. En él se distinguen tres grupos:

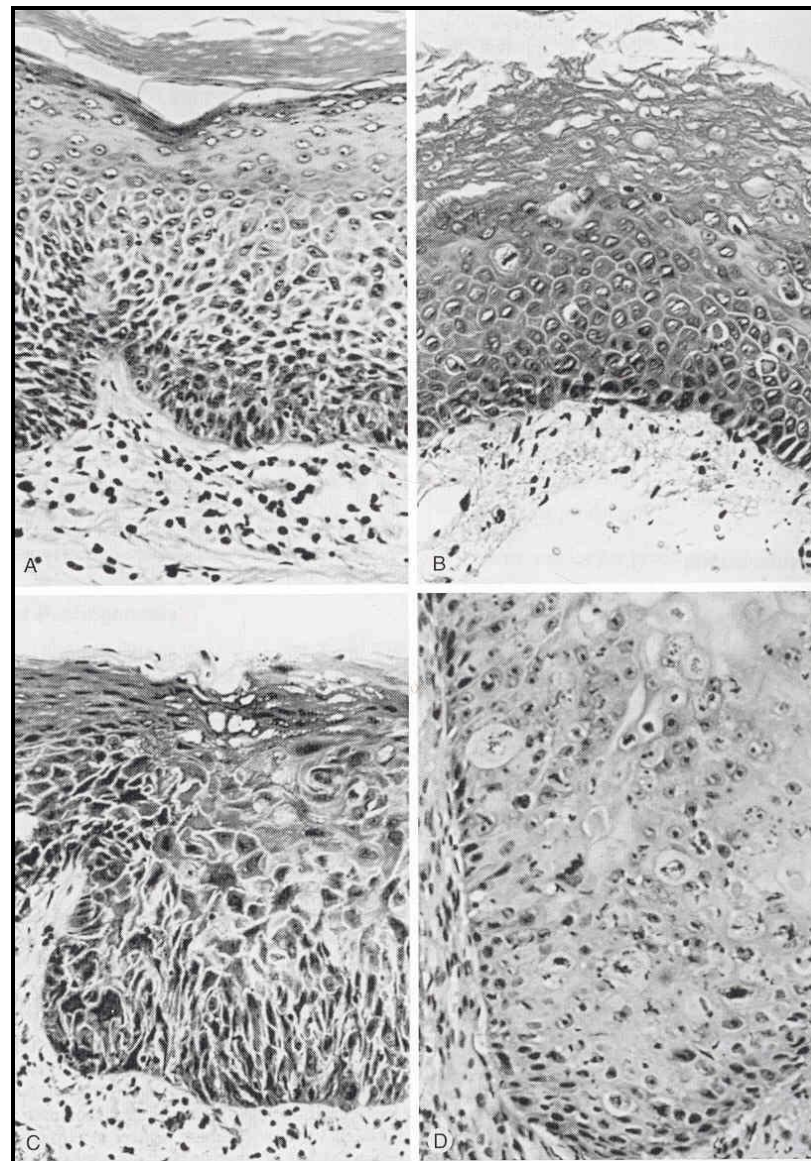
**LIN I:** displasia leve (y queratosis).

**LIN II:** displasia moderada (y disqueratosis intracelular).

**LIN III:** displasia severa y carcinoma in situ.

Los distintos grados de displasia aparecen ilustrados en la **Figura 2**. La evaluación del grado de atipia celular dentro de las lesiones displásicas es un ejercicio más subjetivo que objetivo, aunque es de extrema importancia porque la presencia de áreas significativamente atípicas lleva al paciente a un riesgo importante de carcinoma. Actualmente se intentan emplear métodos más objetivos para valorar el riesgo de malignización, usando análisis cuantitativo de DNA, citometría morfométrica, análisis inmunohistoquímico, etc., pero no se emplean de forma rutinaria.

**Figura 2:** Grados de displasia epitelial<sup>60</sup>.  
A: Queratosis con atipia leve. B: Queratosis con atipia moderada.  
C: Queratosis con atipia severa. D: Carcinoma in situ.



***Carcinoma verrucoso***

Se trata de una variedad de carcinoma escamoso, infrecuente, (1-2% de los cánceres laríngeos). Se ha descrito principalmente en la cavidad oral y en laringe, aunque se dan lesiones similares en genitales, fosas nasales y esófago<sup>63</sup>. De crecimiento lento, tendencia invasiva y no metastatizante, tiene un pronóstico mucho mejor que el carcinoma escamoso, incluso cuando es localmente extenso. Afecta mayormente a varones mayores fumadores.

Se ha detectado DNA del HPV en el 45-85% de los casos, siendo el HPV 16 el que más se ha relacionado con la etiopatogenia de este tumor<sup>64</sup>.

El carcinoma verrucoso se da principalmente en la glotis, aunque puede ser supra, subglótico y transglótico. Las linfadenopatías suelen ser por reacción inflamatoria secundaria a la presencia de queratina y no por invasión tumoral<sup>60</sup>.

Hay posibilidad de transformación maligna del tumor tras recibir RT, adquiriendo gran agresividad y capacidad metastatizante<sup>65</sup>. Esto puede deberse a la presencia de pequeños focos de carcinoma epidermoide en el propio tumor. Por ello el tratamiento recomendado es la cirugía sin necesidad de disección ganglionar ya que no metastatizan.

### **Otros tumores**

Otras malignidades factibles de ser diagnosticadas en la laringe, pero de frecuencia mucho menor, son: carcinomas neuroendocrinos, tumores cartilagosos malignos, adenocarcinomas, sarcomas, histiocitomas fibrosos malignos, plasmocitomas, linfomas y melanomas.

## **1.4. HISTORIA NATURAL**

Los cambios mucosos que llevan a la aparición de un cáncer se gestan durante años y esa evolución probablemente sigue un patrón determinado. La mayor parte de los cánceres escamosos laríngeos resultan de una exposición prolongada a carcinógenos, que estimula la hiperplasia y metaplasia mucosa. La probabilidad de que una lesión se transforme en maligna depende del grado de atipia o displasia (Ver *Figura 1*). Así, Hjslet<sup>66</sup> obtiene los siguientes resultados: el 3% de los pacientes con queratosis sin atipia y el 7% de los que tienen atipia leve desarrollan carcinoma invasivo; en los que tienen atipia moderada y severa el porcentaje asciende al 18%.

Más de la mitad de los carcinomas escamosos laríngeos se presentan como enfermedad localizada sin metástasis, y un 25% con metástasis regionales; sólo el 15% se diagnostican en estadio avanzado con o sin metástasis a distancia. La incidencia de cánceres metácronos se sitúa entre el 5 y el 35% de todos los casos aerodigestivos, siendo el esófago el segundo sitio más frecuente de todos, aunque la laringe parece estar más frecuentemente asociada a cáncer de pulmón que de

esófago, lo cual es lógico debido a las secuelas de los carcinógenos inhalados más que a la ingestión de químicos agresivos<sup>67,68</sup>.

No se sabe si las lesiones que han alcanzado el estado de carcinoma siguen creciendo a la misma velocidad que lo hicieron durante el estado premaligno o si el crecimiento se acelera. El crecimiento de un cáncer a través de la membrana basal constituye el paso de carcinoma in situ a microinvasivo, y esto se acompaña de una alteración en la movilidad de la mucosa de la cuerda vocal. Los carcinomas escamosos se originan dentro de la membrana mucosa y son exofíticos o ulcerativos, de origen superficial y frecuentemente adyacentes o rodeados por queratosis.

Con propósitos de clasificación, definir su comportamiento clínico, establecer pronósticos, tratamiento y poder realizar comparaciones interinstitucionales de resultados de distintas terapias, la *International Union Against Cancer* (UICC) y la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) han establecido un sistema de estadificación universal<sup>69</sup> y han dividido la laringe en 3 zonas anatómicas:

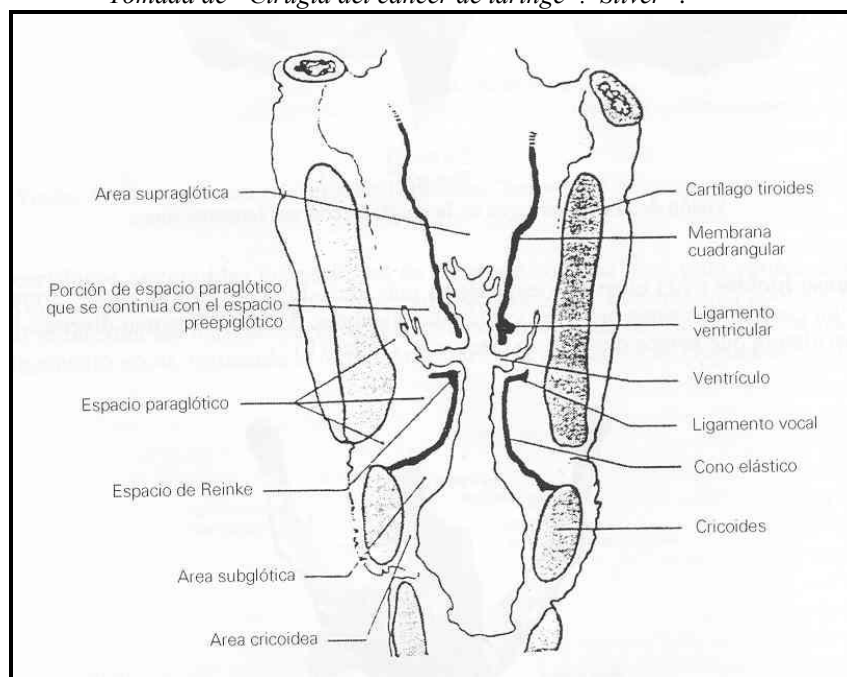
- Las neoplasias originadas en las cuerdas vocales verdaderas, incluyendo comisuras anterior y posterior, se consideran tumores glóticos.
- Las neoplasias originadas en las cuerdas vocales falsas o bandas, aritenoides, epiglotis y repliegues ariepiglóticos, se consideran tumores supraglóticos.
- Los tumores subglóticos se originan en la mucosa que se origina 1 cm por debajo del apex del ventrículo y se extienden al borde inferior del cricoides.
- Los tumores que se originan en la región postcricoidea, en los senos piriformes y en las paredes faríngeas lateral y posterior son lesiones hipofaríngeas.

Las diferencias más importantes en la historia natural de los distintos carcinomas escamosos de laringe está relacionada de forma importante con el área anatómica y el drenaje linfático de la misma. Los factores que determinan la dirección y extensión del crecimiento tumoral son las propias barreras anatómicas que representan los compartimentos laríngeos, descritas por Pressman<sup>70</sup>, Tucker<sup>71</sup> y Olofsson<sup>72</sup>.

El origen embriológico es distinto para la supra y subglotis que para la glotis. Para esta última, estructuras parejas se unen en el medio y en la comisura anterior, donde se fusionan y se forma una barrera de tendones que evita la extensión desde una cuerda vocal a la otra<sup>73</sup>. Esta barrera en la línea media está ausente en la supra y subglotis, por lo que la extensión circunferencial no está restringida en estas regiones.

Otra estructura barrera es el cono elástico, el cual forma un límite definitivo entre las regiones glótica y subglótica. Para que un tumor se extienda desde la glotis hasta la supraglotis o viceversa debe primero extenderse profundamente al ángulo lateral del ventrículo laríngeo y luego extenderse verticalmente.

**Figura 3:** Corte sagital de la laringe para observar las barreras anatómicas defensivas. Tomada de "Cirugía del cáncer de laringe". Silver<sup>74</sup>.



La invasión del cartílago normalmente ocurre en áreas de osificación debido a la mayor vascularización pero puede ocurrir en el cartílago no osificado. Se ha demostrado que la invasión tumoral está precedida por la resorción debida a los osteoclastos o condroclastos<sup>75</sup>.

#### **1.4.1. Carcinoma supraglótico**

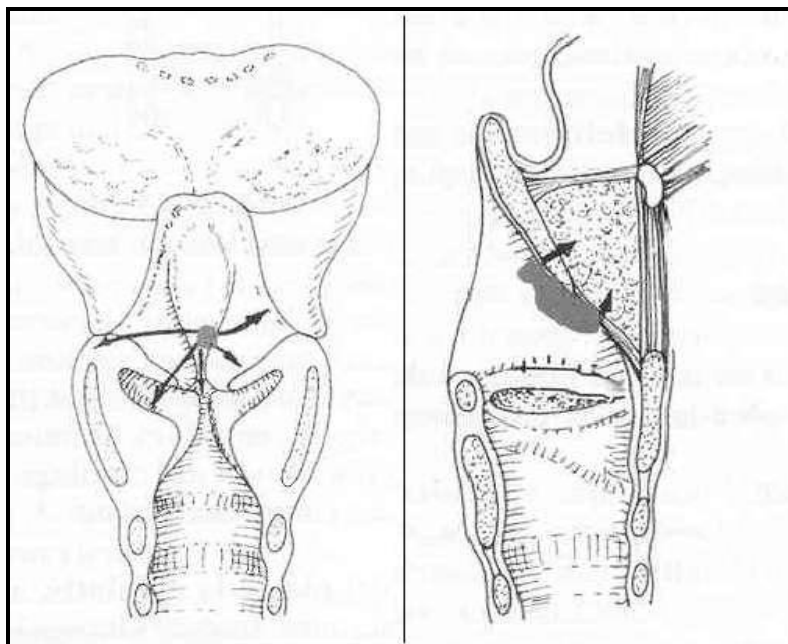
Las lesiones de la laringe supraglótica tienden a extenderse localmente. Si empiezan en la epiglotis, pueden extenderse a las bandas y a los ventrículos. La extensión inferior más allá de los ventrículos se ve frustrada inicialmente, pero mientras el crecimiento continúa, estos cánceres pueden penetrar en el espacio paraglótico. Desde aquí ganan completo acceso a toda la endolaringe y a menudo salen del espacio paraglótico en la parte alta o baja de la laringe para penetrar directamente en el cuello.

La mayor parte de las lesiones supraglóticas se originan en la epiglotis, viéndose pocas originadas en las bandas y repliegues ariepiglóticos. Las que afectan la epiglotis suprahioidea son más exofíticas, mientras que las que ocurren en la porción inferior de esta estructura suelen ser endofíticas o ulcerativas<sup>76</sup>. El crecimiento endofítico es especialmente significativo en esta zona de la epiglotis debido a la presencia de los foramina, que comunican directamente con el espacio preepiglótico y éste con la base de la lengua. Una vez que superan los ligamentos limítrofes de ese compartimento, no encuentran resistencia en las fibras musculares difusamente entrelazadas de la lengua para la diseminación tumoral<sup>77</sup>.

Las lesiones que ocurren en la cara laríngea de la epiglotis son capaces de invadir y destruir este cartílago, mientras que casi nunca destruyen el cartílago tiroideos<sup>78</sup>, lo cual es importante ya que si el cirujano encuentra un cartílago osificado e invadido, las posibilidades de laringectomía parcial y RT curativas, descienden sustancialmente.

El comportamiento de las lesiones de los repliegues ariepiglóticos es parecida al de las de seno piriforme, extendiéndose de forma más difusa y metastatizando más frecuentemente. Su ominosa historia natural se debe al rico drenaje linfático multidireccional más que a peculiaridades individuales celulares<sup>79,80</sup>. La incidencia de pacientes con nódulos linfáticos positivos en el diagnóstico para todos los estadios y localizaciones supraglóticas, es del 23-50%<sup>81,82</sup>. En muchos de estos pacientes con cuello clínicamente negativo, se comprueba la positividad tras el análisis patológico cuando se realiza una disección cervical o siguiendo la evolución natural si no es tratado<sup>83</sup>. La probabilidad de metástasis ganglionar aumenta con el tamaño del TP<sup>84</sup> de la siguiente manera: 63% de los T<sub>1</sub>, 70% de los T<sub>2</sub>, 79% de los T<sub>3</sub> y 73% de los T<sub>4</sub><sup>85</sup>.

**Figura 4:** *Diseminación radial típica desde la cara laríngea de la epiglotis (izquierda) e invasión del espacio preepiglótico por crecimiento en profundidad desde la cara laríngea de epiglotis (derecha). Tomada de "Tratamiento conservador en el carcinoma de laringe".<sup>88</sup>*



En los pacientes con metástasis cervicales de 2 o más centímetros de diámetro, la posibilidad de metástasis ganglionares contralaterales es del 40% o mayor<sup>86</sup>. La epiglotis es especialmente proclive a metastatizar bilateralmente e incluso pequeñas lesiones en esa localización presentan metástasis contralaterales hasta en un 20%<sup>87</sup>.

#### **1.4.2. Carcinoma glótico**

La mayor parte de los carcinomas glóticos se originan en el borde libre de las cuerdas vocales y tienen una predilección por sus dos tercios anteriores; un pequeño porcentaje afecta la comisura anterior y es muy raro el inicio en la comisura posterior. Suelen ser bien diferenciados pero pueden presentar un patrón de crecimiento infiltrativo, incluso cuando aparecen exofíticos y bien organizados<sup>89</sup>.

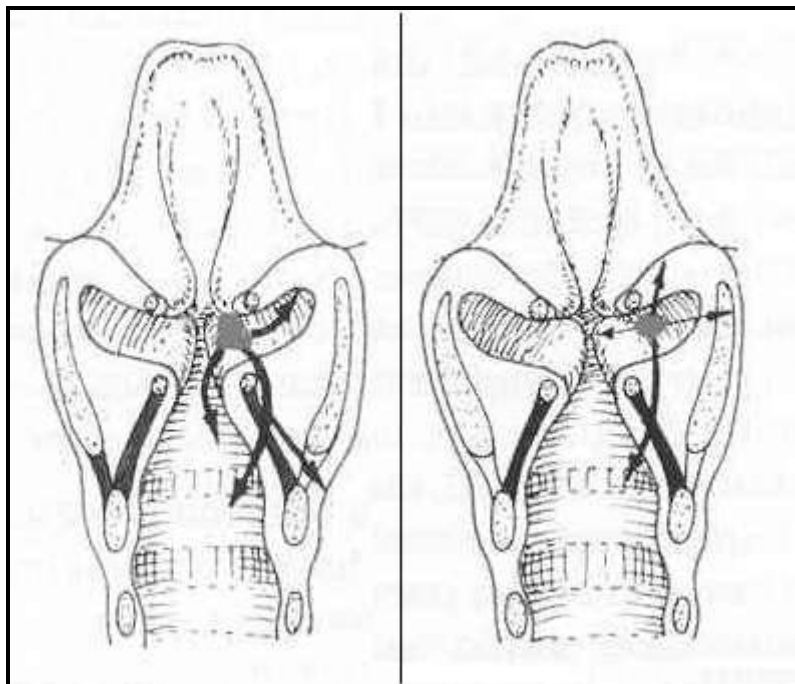
La historia natural del carcinoma glótico viene determinada por la unicidad de la anatomía de esta región. En primer lugar, la escasez de drenaje linfático a lo largo de la cuerda vocal excepto en la comisura posterior, hace que las metástasis sean extremadamente improbables en estas lesiones. En segundo lugar, el cono elástico en el interior de la laringe frena los cánceres que se originan en el borde

libre de las cuerdas vocales y continúan afectando el músculo vocal subyacente y el espacio paraglótico, el cual es una vía inferolateral de exteriorización de la laringe a través del espacio cricotiroideo. Una vez que se ha extendido a los tejidos subyacentes, todos los grados de alteración en la motilidad pueden ocurrir, desde una rigidez mucosa hasta una franca fijación de la cuerda vocal, manifestándose clínicamente con disfonía y/o afectación del espacio aéreo. Los cambios en la motilidad tienen un efecto revelador en el control local y los datos de supervivencia. El último factor anatómico que distingue a la glotis y que influye en el patrón de crecimiento, es el ligamento de la comisura anterior, que forma un puente entre los extremos anteriores de las cuerdas vocales. Esta estructura retrasa la penetración de los cánceres en ese área, a menudo causando su desvío hacia arriba hacia la epiglotis o hacia abajo hacia la membrana cricotiroidea. Desde aquí, estas lesiones pueden escapar de la laringe al compartimento anterior cervical y a la hemilaringe contralateral. Si el cáncer sobrepasa la barrera anterior ligamentosa en la comisura anterior, el cartílago es invadido<sup>90</sup>. Esto es particularmente probable en cartílagos tiroideos osificados, y cuando esto ocurre, la efectividad de RT se ve comprometida y dictan abordajes quirúrgicos específicos<sup>91</sup>. Más adelante, la extensión del tumor llegará a los músculos prelaríngeos cervicales y a la cara interna de la glándula tiroidea. Si el tumor se extiende a lo largo del suelo del ventrículo laríngeo, finalmente alcanza la ala tiroidea; si continúa superiormente, se extiende al espacio paraglótico y a las estructuras profundas de las bandas y repliegues ariepiglóticos.

Si no hay extensión subglótica es muy raro que llegue a afectar la hemilaringe contralateral y las metástasis ganglionares son raras, lo que confiere a los tumores confinados a las cuerdas vocales (T<sub>1</sub>) un excelente pronóstico, con una supervivencia específica a los 5 años del 90-95% con RT o cirugía<sup>92</sup>. Una vez que la cuerda está fija (T<sub>3</sub>) y el tumor se extiende subglóticamente, se encuentran frecuentemente metástasis cervicales y paratraqueales y la SG a los 5 años descendiendo hasta el 55% o menos<sup>93</sup>.



**Figura 5:** Esquema de la diseminación del cáncer de borde libre de cuerda vocal (izquierda) y de ventrículo (derecha). Tomada de "Tratamiento conservador en el carcinoma de laringe". J.J.Novo Ruiz<sup>88</sup>



#### **1.4.3. Carcinoma subglótico**

Sólo representan el 1-8% de los cánceres. Tienen a ser poco diferenciados y a menudo muestran un crecimiento infiltrante sin barreras tisulares de resistencia. Son, por ello, circunferenciales y pueden descender hacia la tráquea. La incidencia de metástasis cervicales en este grupo es del 20-30%, pero esta cifra puede ser mayor debido a la dificultad de detección de los nódulos pre y paratraqueales<sup>86</sup>.

#### **1.4.4. Carcinoma transglótico**

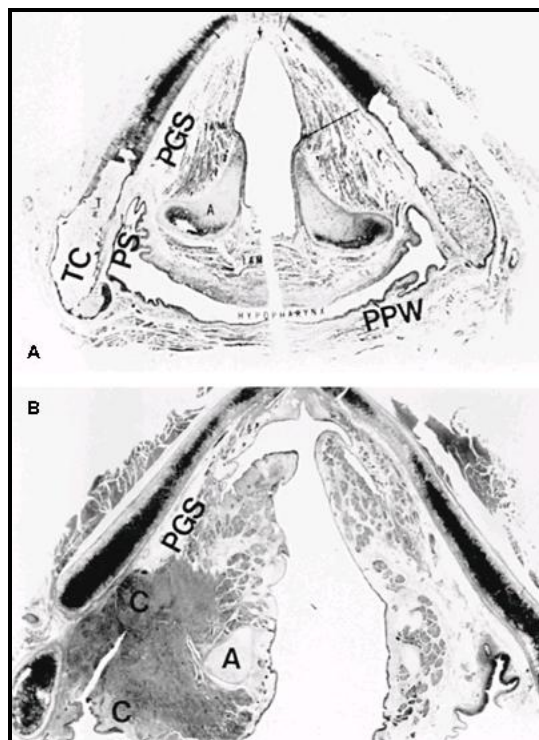
Inicialmente fue definido como un tumor que atravesaba el ventrículo y afectaba la glotis, supraglotis y en algunos casos la subglotis. Esta terminología topográfica no implica localización de origen. Este tipo de tumores se asocia con las mayores tasas de metástasis ganglionares, (52% de los casos)<sup>94</sup>.

Su comportamiento es mucho más agresivo que el de la mayoría de los tumores laríngeos ya que asientan profundamente en la laringe y tardan en manifestarse en superficie, tienen un patrón de crecimiento infiltrativo alrededor del ventrículo laríngeo y a menudo invaden el cartílago.

#### **1.4.5. Carcinoma de hipofaringe**

Casi todos los tumores de hipofaringe son carcinomas epidermoides que se desarrollan sobre un lecho de mucosa enferma. Los efectos generalizados de los carcinógenos durante un periodo largo de la vida conducen a la aparición de múltiples lesiones mucosas y sincrónicas que ocurren en el 12-20% de los cánceres hipofaríngeos<sup>95</sup>. Son agresivos y su historia natural se caracteriza por difusión local, metástasis precoces y una tasa relativamente alta de extensión a distancia. La anatomía de esta zona hace que una vez que el cáncer ha penetrado en la mucosa, haya poca resistencia a su difusión en el plano submucoso. Debido a esto, al abundante drenaje linfático de la región y a su carácter silente inicial, es excepcional encontrar un tumor hipofaríngeo localizado. Harrison<sup>96</sup> demostró patológicamente que en el 40% de las lesiones de hipofaringe se subestima la extensión real del tumor inicial. Los tumores de las paredes faríngeas son más frecuentemente ulcerativos que exofíticos. Los cánceres del área postcricoidea también tienden a extenderse lateralmente y pueden provocar parálisis cordales al invadir el nervio laríngeo inferior a su entrada en la laringe. Estas lesiones pueden desarrollar metástasis saltadas en el esófago cervical.

Es destacable el hecho de que las paredes laterales de los senos piriformes reposan en un área osificada del cartílago tiroides, lo que le hace vulnerable a la invasión tumoral<sup>97</sup>, como demuestran Kirchner y Owen<sup>81</sup> en 500 secciones laríngeas, donde esto sucedía en más del 50% de los casos, comprometiendo la radiocurabilidad y la potencial conservación laríngea.



**Figura 6:** Corte histológico a nivel de hipofaringe.

**A:** Sección axial laríngea en la que se refleja la estrecha relación entre el seno piriforme y el espacio paraglótico y el aritenoides, así como de la pared lateral del seno piriforme y el cartílago tiroides.

**B:** Cáncer de seno piriforme invadiendo la endolaringe.

**TC:** Cartilago tiroides

**PS:** Seno piriforme

**PPW:** Pared faríngea posterior

**PGS:** Espacio paraglótico

**C:** carcinoma seno piriforme

**A:** Aritenoides

Tomada de "Principles and Practice of Oncology", cortesía del Dr. Kirchner<sup>98</sup>.

En conjunto, la distribución metastásica del cáncer de hipofaringe es a todos los niveles del cuello, siendo el nivel 2 (yugulodigástrico), el más frecuente. El segundo más frecuente es el 3, seguido a distancia por los niveles 1, 4 y 5<sup>85</sup>. En general, el riesgo de metástasis cervicales de un carcinoma de seno piriforme es del 75%; de la pared faríngea posterior del 60% y del área retrocricoidea del 40%. Debido a que los senos piriformes tienen una localización lateral, sólo el 10% de estas lesiones se presentan con metástasis bilaterales. Esto sucede mayormente en los cánceres retrocricoideos, y es la norma en las lesiones de la pared faríngea posterior<sup>99</sup>. Aproximadamente el 60% de las lesiones de la pared faríngea posterior muestran metástasis cervicales bilaterales en la exploración inicial<sup>100</sup>. Aproximadamente el 60% de las lesiones de seno piriforme están asociadas con cuellos clínicamente positivos en el momento del diagnóstico y muchos de los que tienen cuellos clínicamente negativos resultan tener metástasis ocultas en la glándula tiroides o en la cadena ganglionar paratraqueal<sup>83,84</sup>.

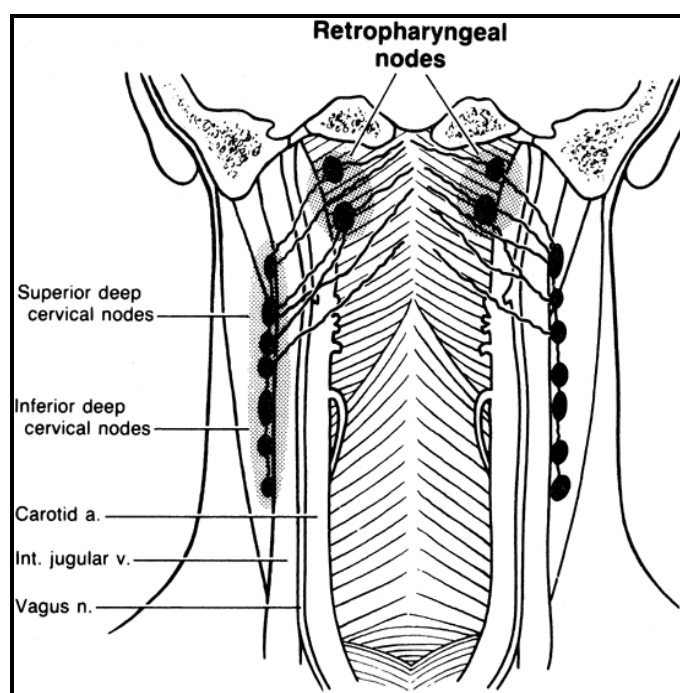
Debido al significativo número de lesiones de la región retrocricoidea y del apex del seno piriforme que metastatizan en los más silentes ganglios paratraqueales y en la glándula tiroides, la incidencia de metástasis ocultas procedentes de estas localizaciones es mayor que en la porción superior del seno

piriforme y pared faríngea posterior, que típicamente metastatizan en los ganglios yugulares profundos<sup>101,102</sup>. Es por todo esto que resulta difícil calcular la tasa de metástasis ganglionares en los cánceres hipofaríngeos.

Los ganglios linfáticos retrofaríngeos localizados en la parte alta del cuello son los primeros sitios de drenaje de los cánceres hipofaríngeos, y están involucrados en más del 40% de los pacientes con lesiones de la pared faríngea posterior y del seno piriforme<sup>103</sup>. Es por ello especialmente importante en el estadificación y tratamiento de este grupo concreto de tumores incluir estos ganglios en el campo de la disección, radiación o ambos. La afectación de los ganglios retrofaríngeos puede producir un complejo cuadro clínico caracterizado por rigidez de cuello y dolor irradiado al ojo ipsilateral y a la frente.

La incidencia de metástasis a distancia del cáncer hipofaríngeo es sustancial, cifrándose en el 24% en todos los estadios y en todas las localizaciones. Esta incidencia es inicialmente menor, y aumenta en los subgrupos que más viven<sup>104,105</sup>.

**Figura 7:** Drenaje linfático del cáncer de hipofaringe.  
Tomada de "Principles and Practice in Oncology"<sup>98</sup>.



## **1.5. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN**

### **1.5.1. Diagnóstico**

Lo ideal en el diagnóstico de todos los tumores malignos de cualquier localización es su detección precoz mediante técnicas de screening. En esta línea, algunos estudios han demostrado que las alteraciones genéticas clonales pueden identificarse en la sangre y otros fluidos corporales<sup>106</sup>. Usando un panel de 21 marcadores microsatélites, los cambios genéticos clonales, fueron detectados en el 80% de las muestras de saliva de pacientes con CCC<sup>107</sup>. El ADN de las células exfoliadas de estas muestras alberga cambios genéticos idénticos a los en tumores primarios, mientras que muestras de fumadores sin cáncer y pacientes control fueron negativas. Este test no invasivo puede algún día ser útil en el diagnóstico precoz, detección de enfermedad residual y para monitorizar pacientes con recidiva precoz. Otros tumores manifiestan promotores de hipermetilación, un mecanismo de inactivación de los genes supresores tumorales, lo cual también se detectó en la saliva y el suero de pacientes con CCC y eran parejos a los detectados en los tumores primarios<sup>108,109</sup>.

Una forma de debutar los tumores supraglóticos es en forma de adenopatía cervical, ya que no producen síntomas precoces. Si lo hacen, pueden ser: dolor en la localización primaria u otalgia refleja, escozor al tragar o intolerancia a los alimentos fríos o calientes. En casos avanzados puede haber disnea, disfonía o aspiraciones.

Los tumores glóticos, en cambio, suelen detectarse precozmente debido a que una leve alteración en la superficie vibratoria de las cuerdas vocales produce disfonía. Todo paciente con un cambio en la tonalidad de la voz de más de dos semanas de duración, debe ser sometido a una laringoscopia. Es muy raro que debuten con adenopatías cervicales y cuando éstas aparecen se trata de estadíos muy avanzados.

Los tumores subglóticos son infrecuentes, pero cuando ocurren no producen síntomas precoces, por lo que se diagnostican en estadíos avanzados.

La generalización de la fibroendoscopia flexible ha permitido la visualización de áreas poco accesibles mejorando la calidad de la exploración laríngea clásica. Es fundamental explorar la laringe en el paciente despierto y sentado erecto. Reservamos la laringoscopia directa bajo anestesia general para tomar biopsias y establecer la afectación de las distintas regiones laríngeas, ya que

de este modo no se detectan alteraciones en la vibración de las cuerdas vocales y movilidad laríngea.

Lesiones incipientes pueden sospecharse al disminuir la amplitud de la onda mucosa bajo control estroboscópico<sup>110</sup>.

Las técnicas de imagen no son útiles en estadíos iniciales. Una vez que una lesión es descubierta, sí es conveniente solicitar pruebas de imagen como Tomografía computarizada (TC) o Resonancia Magnética (RM) para evaluar la extensión en profundidad, masa, invasión cartilaginosa y afectación de ganglios linfáticos. La TC es más efectiva en el plano axial para mostrar la extensión tumoral lateral (espacio paraglótico), y la relación de esta extensión a los ganglios linfáticos adyacentes. La RM es útil para valorar el espacio preepiglótico, la base de la lengua y la invasión del cartílago, lo cual es esencial a la hora de planificar el tratamiento<sup>111</sup>.

El diagnóstico de extensión engloba la realización de TC cervical y una placa simple de tórax o TC cérvico-torácico, ya que el mayor porcentaje de metástasis y tumores sincrónicos se producen a nivel pulmonar y la afectación del esófago cervical en tumores de hipofaringe debe ser descartada.

Existe la posibilidad de realizar rastreo óseo (gammagrafía ósea), aunque no se hace sistemáticamente por los falsos positivos que arroja y su poca especificidad.

Uno de los retos diagnósticos es la detección precoz de las metástasis linfáticas, ya que son un punto clave en el pronóstico de la enfermedad. La herramienta más básica y al alcance de todos es la palpación cervical, con una precisión que oscila entre el 59-84% según la localización tumoral primaria<sup>112</sup>.

Entre las pruebas de imagen actuales se incluyen la ecografía, la PAAF guiada con ECO, Doppler color, TC, RM y PET. Kau<sup>113</sup> determinó que, según sus datos, la TC (84.9%) y la RM (85%), eran superiores a la palpación (67.9%) y a los ultrasonidos (72.7%). La citología por PAAF guiada con ECO fue evaluada<sup>114</sup> en 56 pacientes consecutivos sometidos posteriormente a disección cervical, arrojando una sensibilidad del 89.2%, una especificidad del 98.1% y una precisión del 94.5%. Además, estadiaba la enfermedad nodal correctamente en el 61% de los pacientes, resultados comparables al PET. Yuasa<sup>115</sup> comunicó que con el uso de la ECO sin PAAF, se lograba una detección precoz de las metástasis en el 94.1% de los casos.

La TC tridimensional espiral es un método adecuado para valorar las relaciones espaciales entre el tumor, los espacios fasciales y los tejidos adyacentes<sup>116</sup>. Usando reconstrucciones en planos sagitales, coronales y oblicuos, este tipo de TC aporta claras ventajas sobre la convencional, sobre todo en enfermedad recurrente o metastásica.

La RM funcional es una técnica que utiliza partículas de óxido de hierro supermagnéticas ultra-pequeñas y es conocida como Combidex RM. Los ganglios con células tumorales no concentran partículas de hierro. Hoffman<sup>117</sup> analizó prospectivamente pacientes sometidos a esta técnica y posteriormente a disecciones cervicales. Demostró una sensibilidad del 95% y especificidad del 99%. Estos valores eran claramente mayores que los de la RM estándar en cualquier estudio previo.

Así, para definir la estrategia terapéutica en oncología, se requieren unos estudios de imagen de gran calidad. Mientras que la descripción de las lesiones se ha hecho muy precisa, aún existe cierto grado de incertidumbre en cuanto a la naturaleza del tejido. La tomografía por emisión de positrones (PET), es una técnica de escintigrafía que puede producir imágenes cuantitativas de características metabólicas. La 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG) es un trazador que permite un análisis del metabolismo de la glucosa, el cual está aumentado considerablemente en los tejidos malignos. Una mayor captación es un indicador de malignidad con una correlación establecida con la capacidad proliferativa. La única limitación de este método es la generalmente débil captación observada en las áreas hipermetabólicas benignas inflamatorias o infecciosas. La mayor aplicación parece ser la búsqueda de enfermedad residual y recurrente, con una posible diferenciación entre fibrosis post-terapéutica y tejido tumoral viable. El estudio de la existencia o no de respuesta precoz a la QT también es una aplicación interesante. También puede llegar a ser útil en el diagnóstico de extensión del tumor, tanto a nivel regional como a distancia. Varios autores<sup>118</sup> compararon la capacidad de detectar enfermedad metastásica entre el PET, la TC y RM, arrojando una sensibilidad el primero del 88% y una especificidad del 100% superando a las otras dos pruebas. Todavía no es una técnica de uso generalizado, pero está en evolución y progreso en cuanto a la técnica en sí y a los elementos usados como trazadores<sup>120,121</sup>. El SPECT es una técnica más accesible y emplea un trazador también más generalizado (iodine 123I alpha-methyl-L-tyrosine) arrojando una

tasa diagnóstica comparable con el PET, aunque su especificidad aún debe ser investigada en poblaciones mayores<sup>122</sup>.

### **1.5.2. Estadificación**

Los parámetros para la clasificación y estadificación de los tumores malignos de laringe e hipofaringe hasta 1987 se obtenían mediante dos escalas: la obtenida por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y por la *International Union Against Cancer* (UICC). A partir de este año se lograron consensuar criterios permitiendo analizar resultados de tratamientos aplicados en distintos centros, establecer el pronóstico y proponer el tratamiento adecuado según el grupo en el que se encuentre el paciente. Se trata de una clasificación clínica basada en el tamaño tumoral (T), afectación de nódulos linfáticos (N) y presencia de metástasis (M).

La TC y la RM han sido universalmente aceptadas como herramientas útiles en la estadificación clínica, y técnicas novedosas como la tomografía por emisión de positrones y la identificación de ganglios centinela mediante linfoscintigrafía son prometedoras<sup>123,124,125,126</sup>. También se ha introducido el concepto de estadificación molecular. El análisis de las alteraciones genéticas de los márgenes tumorales en el CCC puede predecir la probabilidad de la recurrencia tumoral<sup>127,128</sup> y permitir relacionar una determinada lesión y lesiones subsiguientes<sup>129,130</sup>.

La clasificación de estos tumores se puede realizar en diferentes momentos de la evolución clínica, resultando distintos tipos de clasificación TNM:

- ✓ **cTNM**: Es la clasificación clínica del tumor, que se realiza antes de iniciar cualquier tratamiento. La precisión del otorrinolaringólogo y el radiólogo son fundamentales a la hora de incluir definitivamente a un paciente en uno u otro estadio, ya que está basada en criterios exploratorios físicos y por imagen.
- ✓ **pTNM**: Es la clasificación patológica o postoperatoria. Es la más objetiva y fiable, en la que nos basaremos para obtener el pronóstico.
- ✓ **rTNM**: Es la clasificación de la recidiva tumoral. Según sea clínica o patológica, se le asigna rTNM o rpTNM, respectivamente.
- ✓ **RTNM**: Se asigna a tumores residuales tras el tratamiento.
- ✓ **TNM**: Se usa cuando el tumor ha recibido una terapia multimodal, pudiendo ser también clínica o patológica.



Si surgen dudas en cuanto a la categoría TNM a asignar, elegiremos por convenio siempre la categoría inferior. Si nos encontramos tumores simultáneos en un mismo órgano, usaremos aquel con la T más elevada y entre paréntesis indicaremos el número de tumores. Hay que subrayar que la clasificación TNM se limita a los carcinomas escamosos. La última clasificación aceptada y en uso es del 2002<sup>69</sup> y es la que aquí exponemos.

### **TUMOR PRIMARIO (T):**

#### **Supraglotis**

**T1:** Tumor limitado a una región de la supraglotis con movilidad cordal normal.

**T2:** Tumor que invade la mucosa de una región adyacente de la supraglotis o glotis o de una región de fuera de la supraglotis (ejemplo: mucosa de la base de la lengua, vallécula, pared medial del seno piriforme), sin fijación de la laringe.

**T3:** Tumor limitado a la laringe con fijación cordal y/o invasión de cualquiera de las siguientes zonas: espacio retrocricoideo o espacio preepiglótico.

**T4:** Tumor que invade el cartílago tiroideo y/o se extiende a los tejidos blandos del cuello, tiroides y/o esófago.

#### **Glottis**

**T1:** Tumor limitado a las cuerdas vocales (puede afectar comisuras anterior o posterior), con movilidad conservada.

**T1a:** Tumor limitado a una cuerda vocal.

**T1b:** Tumor afectando ambas cuerdas vocales.

**T2:** Tumor que se extiende a supraglotis y/o subglottis con/sin alteración en la movilidad cordal.

**T3:** Tumor limitado a la laringe con fijación cordal.

**T4:** Tumor que invade el cartílago tiroideo y/o se extiende a los tejidos blandos del cuello, tiroides y/o esófago.

#### **Subglottis**

**Tis:** Carcinoma in situ.

**T1:** Tumor confinado a la región subglótica.

**T2:** Tumor extendido a las cuerdas vocales, con o sin alteración de la movilidad cordal.

**T3:** Tumor confinado a la laringe con fijación cordal.

**T4:** Tumor masivo con destrucción cartilaginosa o extensión más allá de la laringe, o ambas.

### **Hipofaringe**

**T1:** Tumor confinado a una región de la hipofaringe (espacio retrocricoideo, seno piriforme, pared lateral faríngea), de 2 cm o menos en su dimensión mayor.

**T2:** Tumor que invade más de un subsitio de hipofaringe o sitio adyacente, o mide entre 2 y 4 cm sin fijación de la hemilaringe.

**T3:** Tumor que mide más de 4 cm o con fijación de hemilaringe.

**T4:** Tumor invadiendo cartílago, tejidos blandos, arteria carótida, fascia/musculatura prevertebral, glándula tiroides o esófago.

### **GANGLIOS REGIONALES (N):**

#### **Estadíos:**

- Estadío I: T1, N0, M0
- Estadío II: T2, N0, M0
- Estadío III: T3 N0 M0,  
T1 N1 M0  
T2 N1 M0  
T3 N1 M0
- Estadío IV: T4 N0 M0  
T4 N1 M0  
Cualquier T N2 M0  
Cualquier T N3 M0  
Cualquier T, cualquier N, M+

## **1.6. TRATAMIENTO**

El tratamiento del cáncer de laringe e hipofaringe es multimodal, con diversas posibilidades para cada uno de los estadíos y localizaciones tumorales. Así, no se puede decir que haya un tratamiento de elección para el cáncer de determinada localización, pues depende de la experiencia del cirujano, del radioterapeuta, de la disponibilidad de infraestructura adecuada o del estado inmunitario del paciente, por mencionar sólo algunas. La institucionalización de los Comités de Tumores ha hecho posible coordinar las actuaciones terapéuticas, compartir y aunar criterios entre los distintos especialistas, fomentando el enfoque multidisciplinar y el trabajo en equipo. El espectacular desarrollo de la Oncología Médica en la última década, deja en el olvido aquellos casos que recibían uno u otro tratamiento en ausencia de consenso científico.

Vamos a enumerar una serie de premisas en el tratamiento del cáncer de esta localización:

1. El primer tratamiento aplicado es el más efectivo.
2. La cirugía es el tratamiento más efectivo para extirpar depósitos voluminosos de células tumorales.
3. La mayor parte de los pacientes que se han curado de tumores sólidos han sido sometidos a cirugía como primera parte de su tratamiento.
4. La cirugía de rescate después de un tratamiento citorrreductor ha de ser igual de amplia y agresiva que antes del mismo, ya que la citorreducción no es concéntrica, sino anárquica y pueden quedar células tumorales por todo el volumen inicialmente ocupado por el tumor.
5. El control de un cáncer después de cirugía de rescate se consigue en menos del 25% de los pacientes.
6. La cirugía de rescate conlleva un mayor índice de complicaciones que la cirugía en pacientes previamente no tratados.

A pesar de que la cirugía ha sido el tratamiento estándar del cáncer faringo-laríngeo durante años, en un intento por evitar la sustancial morbilidad y menoscabo estético y funcional que conlleva una laringectomía o laringofaringectomía (pérdida de la voz natural, dificultad en la deglución y traqueostomía permanente), surgió el concepto de “tratamiento conservador de órgano”, siendo desde entonces continua la búsqueda de alternativas terapéuticas diseñadas para mejorar las posibilidades de conservación de órgano y función, sin detrimento en la supervivencia, introduciéndose diferentes estrategias multidisciplinarias, como técnicas de cirugía funcional, distintas modalidades de QT y cambios en la secuencia y fraccionamiento de RT.

Algunos estudios, entre los que destaca el Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group de 1991<sup>131</sup>, sirvieron para determinar que en estadios III o IV la QTI seguida de RT, reservando la LT como cirugía de rescate, conseguía preservar órgano sin suponer un detrimento en las posibilidades de supervivencia, aunque tampoco un beneficio. Los pacientes que responden a la QTI muestran un mejor pronóstico y parece que es más factible que este grupo de enfermos pueda prescindir de la cirugía con mayor frecuencia, estableciéndose así el concepto de “*conservación de órgano*”<sup>132</sup>.

### **1.6.1. Bases del tratamiento en laringe**

Entendiendo que nuestro estudio está dirigido a los tumores localmente avanzados, la selección para el tratamiento de los T<sub>4</sub> supraglóticos y glóticos depende de una serie de variables, incluyendo las siguientes<sup>133</sup>:

1. Si hay enfermedad ganglionar palpable y el Tumor Primario (TP) no se extiende masivamente a la hipofaringe, se puede usar en tumores quimiosensibles QT+RT concomitante como primera opción o QTI seguida de RT +/- QT concomitante como segunda opción en el TP y en el cuello. Esto debe complementarse con vaciamientos cervicales. En las lesiones no quimiosensibles la opción es cirugía sobre el TP y ganglios seguida de RT.
2. Si hay una extensión hipofaríngea sustancial, se recomienda LT o laringo-faringectomía más disección cervical y RT postoperatoria. Otra opción considerable es la QT+RT concomitante.
3. Si no hay enfermedad cervical, en los tumores quimiosensibles debe considerarse QTI seguida de RT (+/-QT concomitante) en el TP y cuello. Otra opción es QT+RT concomitante. Si no responde a la QT optaremos por LT. Los vaciamientos serán diagnósticos, y según la invasión ganglionar administrar o no RT.
4. En las lesiones muy grandes que llegan a subglotis, la opción terapéutica es cirugía + RT, la cual debe incluir el traqueostoma, porque la recurrencia aquí se da en un porcentaje no desdeñable de pacientes. Otras indicaciones de RT postoperatoria son la invasión cartilaginosa y de tejidos blandos.

Estas ideas contrastan con las de Armstrong<sup>134</sup>, quien sugiere que los pacientes con cuellos positivos que responden completamente a la QT y que reciben altas dosis de RT tienen un excelente control regional y pueden no necesitar vaciamientos. Para ello revisaron los primeros 80 pacientes tratados en los ensayos de preservación de órgano en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*. De estos, 54 pacientes tenían ganglios positivos y el 44% tuvo una respuesta completa y el 20% una respuesta parcial. En el 63% de los que mejor respondieron, se evitó la cirugía del cuello y sólo se usó RT. El control regional fue del 91%. Estos datos sugieren que los mejores respondedores pueden evitarse la cirugía cervical, aunque estas conclusiones deben ser confirmadas en estudios

más amplios. Si así fuera, deberíamos plantearnos si conlleva más morbilidad la RT a dosis plenas o una cirugía adaptada a las necesidades del caso.

Levendag<sup>80</sup> analizó los resultados del tratamiento quirúrgico electivo del cuello en 104 pacientes con estadio I y II de carcinoma supraglótico tratado sólo con cirugía. De los pacientes que fueron operados de vaciamientos electivos (los que clínicamente tenían cuellos negativos), 32% tenían nódulos positivos cervicales. La mitad de los pacientes con ganglios invadidos tuvieron finalmente recidiva tumoral en el lado del cuello intervenido. Además, el 19% de los pacientes con disecciones cervicales negativas tuvieron una recidiva del cáncer en el cuello contralateral. Finalmente, en el grupo de 48 pacientes que no sufrieron disección cervical, 29% recidivaron en el cuello. Así, un 35% de T<sub>1</sub>N<sub>0</sub> y T<sub>2</sub>N<sub>0</sub> finalmente desarrollaron metástasis cervicales. Casi dos tercios de los que recayeron en el cuello finalmente murieron del cáncer y ninguno de los pacientes sin recidiva cervical murió de su cáncer. Estos resultados indican que en los tumores supraglóticos, el cuello siempre requiere algún tipo de tratamiento.

El tipo de cirugías ha variado en el tiempo. Desde los primeros vaciamientos radicales ganglionares cervicales, se han ido sucediendo los radicales modificados, los funcionales y ahora la Academia Americana de ORL promueve la disección cervical selectiva, que consiste en el vaciamiento aislado de las áreas ganglionares afectadas o de mayor riesgo. Muzaffar<sup>135</sup> recientemente ha comparado la efectividad de la disección cervical selectiva con la disección radical y funcional en el control del CCC metastásico regionalmente sobre tres grupos homogéneos en número de pacientes, tiempo de seguimiento (2 años), curación del TP tras el tratamiento inicial y terapia posterior (RT), no hallando diferencias significativas entre la SG, SLE ni en el control de la recurrencia del carcinoma en el cuello. Ocho de los 176 cuellos (4.5%) presentaron recidiva, (2 de 61 [3.3%] en el grupo de disección selectiva y 6 de 115 [5.2%] en el grupo de disección radical y funcional). La SLE a los 2 años fue del 80% en el grupo de la disección selectiva y del 64% en el otro grupo. Así, la disección selectiva es considerada por este autor tan eficaz como las disecciones clásicas siempre que se asocie RT postoperatoria. Pero este planteamiento tiene su riesgo, por la curva de aprendizaje que conlleva sobre todo en cuanto a su indicación. Si ésta es correcta, representa una contribución a la cirugía menos invasiva, ofrece ventajas funcionales y estéticas sin compromiso oncológico<sup>136,137</sup>.

### **1.6.2. Bases del tratamiento en hipofaringe**

Debido a que los tumores de esta localización dan unos síntomas inespecíficos y tardíos, con frecuencia se diagnostican en estadios III y IV, por lo que son candidatos a terapia combinada, que incluye, cirugía, RT y QT.

Lesiones T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> sobre la pared medial del seno piriforme, son susceptibles de laringectomía parcial, pero la extensión al vértice del seno o la afectación del área postcricoidea, es indicativa de laringectomía. Las técnicas parciales, con conservación de las funciones fonatoria y deglutoria son posibles en menos del 5% de los cánceres de hipofaringe<sup>138</sup> y requieren alta experiencia, siendo lo más seguro la LT.

La RT es útil en lesiones tempranas y exofíticas de hipofaringe. Los mejores resultados son publicados por Mendenhall<sup>92</sup>, quien consigue un control local del 79% de los T<sub>1</sub> y del 71% de los T<sub>2</sub>; sin embargo, la supervivencia a los 5 años en este grupo es sólo del 60%. La supervivencia a los 5 años es sólo del 40% en un grupo mayor de lesiones similares para Vandembrouck<sup>139</sup>. A distancia, Itami<sup>140</sup> comunica un control local del 49% de los T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub> y del 25% de los T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>.

En cambio, en lesiones T<sub>3</sub> tratadas con RT, se logra<sup>92,141</sup> un 40% de control local y una supervivencia a los 5 años menor del 20%. Los resultados quirúrgicos no son mejores: Shah<sup>142</sup> publica una supervivencia a los 5 años del 16% de los T<sub>3</sub>. Por esto la modalidad de tratamiento más aceptada es la cirugía seguida de RT<sup>143,144</sup>.

El mejor esquema de RT es aquel que se aplica postoperatoriamente<sup>139,145</sup> aunque hay casos concretos en los que puede tener aplicación la RT preoperatoria, como aquellos en que el TP es pequeño y exofítico y por tanto susceptible de RT, pero la enfermedad cervical impide el tratamiento radioterápico único, por lo que una terapia curativa sobre el TP y el cuello seguida de vaciamientos cervicales puede ser un plan aceptable.

La EORTC<sup>146</sup> realizó un estudio sobre 202 pacientes con lesiones operables de seno piriforme o repliegue ariepiglótico (T<sub>2-4</sub> y N<sub>0-2b</sub>) que fueron aleatorizados para recibir QTI y RT o tratamiento estándar (cirugía+RT). En el grupo experimental, sólo los pacientes que lograban una respuesta completa en el TP pasaron a recibir RT; todos los demás fueron operados. Los resultados tras un seguimiento de 51 meses no mostraron diferencias en supervivencia entre los dos grupos: la supervivencia a los 3 y 5 años fue del 57% y del 30% para el grupo de

QTI y de 43% y 35% para el quirúrgico. El 54% de los pacientes tuvo una respuesta clínica completa en el TP y el 52% en el cuello tras la QTI. La supervivencia con una laringe funcional a los 3 y 5 años fue del 42% y 35% respectivamente en el grupo tratado con QT.

Mahe<sup>147</sup> evaluó el papel de la cirugía en lesiones T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> o N<sub>2</sub>/N<sub>3</sub> de hipofaringe: 91 pacientes fueron aleatoriamente asignados para ser tratados con QTI seguida de cirugía+RT o QTI seguida de RT. La media de supervivencia a los 5 años fue significativamente mejor con la resección: 40 meses frente a 20 y 37% frente a 19%, respectivamente. Esta diferencia se explica por un mayor fallo local en el grupo no quirúrgico del 61% comparado con el 37% del quirúrgico.

La supervivencia varía según la localización dentro de la hipofaringe. Así, las lesiones postcricoides se tratan pocas veces con RT y casi siempre se realiza laringo-faringectomía con reconstrucción seguida de RT, arrojando unos resultados del 20-25% de supervivencia a los 5 años<sup>148</sup>. Las lesiones de la pared faríngea posterior y estadios iniciales pueden ser tratadas con la misma eficacia con RT o con cirugía. Lesiones mayores se tratan mejor con cirugía seguida de RT. Meoz-Mendez<sup>149</sup> publicaron que el 91% de los T<sub>1</sub> y el 73% de los T<sub>2</sub> de la pared faríngea pueden controlarse con RT primaria. Para los T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> dosis similares controlaron el 61% y el 37% respectivamente. Vandenbrouck<sup>139</sup> mostró una supervivencia a los 3 años del 48% y del 33% a los 5 años en lesiones tratadas con LT o laringectomía parcial más RT postoperatoria.

Todos los planteamientos terapéuticos del cáncer de hipofaringe deben considerar los siguientes hechos:

- la mayor parte de estas lesiones metastatizan en los ganglios linfáticos y en el caso de la pared faríngea posterior, las metástasis bilaterales son la norma.
- El 40% de las lesiones de pared faríngea posterior y de la parte superior del seno piriforme metastatizan en los ganglios retrofaríngeos.
- En los pacientes con ganglios negativos, la incidencia de metástasis ocultas es sustancial. En el 20-30% de las lesiones de seno piriforme y de la pared faríngea posterior, hay metástasis a distancia asociadas. Incluso en estadios menores de lesiones hipofaríngeas, la alta tasa de metástasis regionales requiere la inclusión del cuello desde el principio del plan terapéutico.

### **1.6.3. Radioterapia**

La RT es el tratamiento principal de los tumores malignos de la esfera ORL, administrada como tratamiento único curativo o complementariamente a la cirugía, sea pre o postoperatoria. Los oncólogos radioterapeutas han de poseer ciertas habilidades en las exploraciones ORL para determinar la factibilidad de iniciar RT.

En esta sección sólo vamos a hablar de la RT aisladamente, para posteriormente comentar los estudios combinados de QT-RT.

#### **1.6.3.1. Radioterapia con intención radical**

En estadíos precoces, los tumores de cabeza y cuello son radiocurables con preservación de la función y mínimas secuelas si se utiliza una técnica óptima. La dosis necesaria para conseguir resultados de curación del 89-90% a los 5 años para los carcinomas escamosos es de 60-70 Gy.

El esquema de tratamiento convencional con RT consiste en administrar una única fracción diaria de 2 Gy, 5 días por semana durante 6 o 7 semanas. Habitualmente en tumores de la esfera ORL, la dosis total administrada es de 60-70 Gy, usando la técnica de reducción de campos, en la que primero se administra una dosis de aproximadamente 50 Gy al tumor y a las áreas ganglionares, y luego 15-20 Gy más, como sobredosis sobre TP. En estadíos IV irresecables cuando se usa tratamiento sólo con RT convencional la tasa de respuestas completas es de alrededor del 10%<sup>151</sup>, porcentaje claramente superado por los tratamientos combinados con QT o con las nuevas técnicas de RT, por lo que en estadíos avanzados no se utiliza la RT convencional sola. De hecho, cuando se aplica RT hiperfraccionada con sobreimpresión se alcanzan cifras considerablemente más altas de control loco-regional (52-76%), de remisión completa (75-79%) y de SLE (41-64%) a los 3 años, siendo para la RT convencional estos datos de 32-47%, 48-52% y 30-40%<sup>152-155</sup>.

Han demostrado interés clínico los siguientes esquemas de fraccionamiento:

**1. Hiperfraccionamiento:** Las dosis por fracción son menores que las fracciones clásicas de 1,8-2 Gy, aumentando el número de fracciones diarias y la dosis total administrada. No se modifica el tiempo de tratamiento<sup>156,157</sup>.

**2. RT moderadamente acelerada:** El tiempo total de tratamiento se reduce significativamente. No se modifican la dosis total y la dosis por fracción<sup>152,156</sup>.



**3. Hiperfraccionamiento acelerado:** Combinación de las dos anteriores, las dosis por fracción son menores a las clásicas y tiempo total de tratamiento se reduce<sup>158</sup>.

Otros esquemas de cambios de fraccionamiento como son el hipofraccionamiento y el tratamiento prolongado, no parecen demostrar ninguna ventaja terapéutica respecto a los resultados del fraccionamiento convencional<sup>159</sup>.

**1. Estudios que comparan la RT convencional con la RT hiperfraccionada:**

Algunos estudios de fraccionamiento modificado han probado un “régimen de hiperfraccionamiento puro”. Consiste en disminuir la dosis por fracción (<1-2Gy) dando dos fracciones al día separadas 4-6 horas. Bajar la dosis por fracción reduce los efectos tardíos y permite aumentar la dosis total sin aumentar el efecto nocivo.

Varios estudios randomizados han comparado el esquema de RT hiperfraccionada con el convencional<sup>160-164</sup>. Horiot<sup>160</sup> incluía 356 pacientes estadios T<sub>2-3</sub>/N<sub>0-1</sub> de cáncer de orofaringe y con su esquema de hiperfraccionamiento se podía administrar una dosis total de 80.5 Gy en 7 semanas comparado con los 70 Gy en 7 semanas en el brazo de referencia. Se lograba un significativo aumento en el control tumoral y en la supervivencia a los 5 años, sin mayores efectos nocivos, sobre todo en T<sub>3-4</sub>.

Otros tres estudios<sup>161,162,164</sup> aleatorizados corroboran estos logros, aunque ninguno consiguió mejorar la SG. El más reciente es el RTOG 90-03<sup>164</sup>, que analiza prospectivamente los resultados al aplicar 4 esquemas distintos de fraccionamiento sobre 1073 enfermos con un seguimiento de 23 meses. Los grupos son:

- Fraccionamiento standard: 2 Gy/sesión/día, 5 días a la semana. Dosis total de 70 Gy repartidos en 35 sesiones durante 7 semanas.
- Hiperfraccionamiento: 1,2 Gy/sesión/12 horas, 5 días a la semana. Dosis total de 81,6 Gy repartidos en 68 sesiones durante 7 semanas.
- Fraccionamiento acelerado: 1,6 Gy/sesión/12 horas, 5 días a la semana, con un descanso de dos semanas tras recibir 38,4 Gy. Dosis total: 67,2 Gy en 42 sesiones durante 6 semanas.
- Fraccionamiento acelerado con sobreimpresión: 1,8 Gy/sesión/día, 5 días a la semana, con sobreimpresión de 1,5 Gy/sesión/día en los

últimos 12 días de tratamiento. Dosis total: 72 Gy en 42 sesiones durante 6 semanas.

Se consiguió un mejor control locoregional (9%) en los esquemas de hiperfraccionamiento y fraccionamiento acelerado con sobreimpresión y cierta tendencia a la mejoría en la SLE, pero no de forma significativa. Los otros dos esquemas mostraban peores y similares resultados entre sí.

Cummings<sup>163</sup>, en Toronto, publicó un estudio en el que comparaba el brazo convencional de 51 Gy en 4 semanas administrando 5 veces 2.5 Gy/semana con un brazo experimental en el que se administraban 58 Gy en 4 semanas, con 1.25 Gy dos veces al día. Hubo un aumento en el control local en el brazo experimental con una tendencia a mejorar la supervivencia.

## **2. Estudios que comparan la RT convencional con la RT moderadamente acelerada:**

En esta situación la dosis total se mantiene pero la duración del tratamiento se reduce para superar la posibilidad de repoblación celular tumoral. Varios estudios se han realizado con este esquema: el EORTC 22-851<sup>165,166</sup> y un ensayo danés (DAHANCA)<sup>167</sup>. Más recientemente se ha publicado un ensayo polaco<sup>168</sup> usando un régimen muy parecido al de DAHANCA<sup>167</sup> en pacientes con estadíos T<sub>1-3</sub> de laringe. Hace poco se han publicado los resultados del grupo RTOG 90-03<sup>164</sup> (sobreimpresión concomitante) y un estudio del MD Anderson sobre pacientes postoperados<sup>169</sup>.

El cambio inicial en estos estudios fue reducir la duración global en una<sup>164,167,168</sup> o dos semanas (EORTC)<sup>165,166</sup>, ya sea administrando 1 o 2 fracciones extra por semana (6 o 7 días en lugar de 5 días a la semana<sup>167,168</sup>) o bien acelerando al final el curso de la RT (sobreimpresión concomitante<sup>164,169</sup>). En la mayor parte de estos estudios la dosis total se mantenía igual a la del brazo convencional (68-72 Gy) mientras que la dosis por fracción podía ser la misma (2Gy) o algo menor (1.5-2Gy).

La EORTC<sup>165,166</sup> incluyó 512 pacientes estadíos T<sub>2-4</sub> con CCC. Los pacientes se randomizaron entre 70 Gy en 7 semanas versus el régimen acelerado administrando 3 x 1.6 Gy/día separados un intervalo de 3-4 horas. La dosis acumulada total fue de 72 Gy / 5 semanas. Con un seguimiento medio de 4.5 años,

el control loco-regional fue del 46% versus 59% a favor del brazo acelerado ( $p=0.02$ ), sin mejoría en la supervivencia.

En este grupo de ensayos, el DAHANCA<sup>167</sup> probó la RT moderadamente acelerada en una serie de 791 pacientes con T<sub>2-4</sub> de faringe, laringe y cavidad oral. Se comparó la RT convencional (66-68 Gy/6.5 sem) con la misma dosis en 5.5 semanas. A ambos brazos se les administró el radiosensibilizador Nimorazole. Mejoró el control tumoral en el brazo acelerado sin aumentar la supervivencia. El ensayo polaco<sup>168</sup> corroboró estos hallazgos. Otro estudio, CAIR<sup>170</sup>, probó un esquema más acelerado 7 x 2 Gy versus 5 x 2 Gy por semana con la misma dosis total en los dos brazos y mostró mayor beneficio en el acelerado, aunque la serie no era muy numerosa (100 pacientes).

Más recientemente, el estudio de la RTOG 90-03<sup>164</sup> de cuatro brazos, confirmó el beneficio asociado con la RT moderadamente acelerada, demostrando que el esquema de sobreimpresión acelerada (72 Gy en 6 semanas) contribuye a un aumento en el control local del 9% sin incrementar la supervivencia.

### **3. Estudios que comparan la RT convencional con la RT muy acelerada:**

Se han realizado varios estudios con este enfoque: el gran ensayo CHART<sup>171</sup>, otro ensayo muy similar austriaco<sup>172</sup> y dos estudios adicionales del grupo GORTEC<sup>173</sup> y el TROG<sup>174</sup>. En todos ellos se reducían marcadamente la dosis total en el brazo acelerado y la duración total de la RT, llegando a durar sólo 1.5-4 semanas.

En el CHART<sup>171</sup>, realizado entre 1990 y 1995, se reclutaron 918 pacientes con CCC y se randomizaron entre 66 Gy en 6.5 semanas versus RT acelerada hiperfraccionada (CHART), administrando 54 Gy en 12 días (1.5 Gy x 3 veces al día con intervalo de 6 horas). La toxicidad aguda se incrementaba moderadamente pero los efectos a largo plazo eran menores en el brazo acelerado. No se encontró beneficio significativo en la RT acelerada, aunque cuando se consideraba sólo el grupo T<sub>3-4</sub> (más de 500 pacientes), la RT acelerada se asociaba con un aumento significativo del control loco-regional. Estos hallazgos fueron corroborados por Dobrowsky<sup>172</sup>. El TROG<sup>174</sup> (371 pacientes) usó una dosis intermedia de 59.5Gy en 4 semanas. El GORTEC 94-02<sup>173</sup> (268 pacientes mayoritariamente T<sub>4</sub>) mostró un marcado beneficio del 24% a los 2 años de control tumoral a favor del brazo acelerado, sugiriendo la importancia de mantener la dosis total lo suficientemente

alta cuando se usa RT muy acelerada. Sin embargo esto suponía un aumento de las toxicidades agudas muy importante (90% de los pacientes con mucositis y sonda nasogástrica) mientras que la toxicidad tardía no aumentaba.

Así pues, hemos visto el interés que supone aumentar la dosis de RT usando diversos modelos de fraccionamiento y aceleración, con miras a incrementar el control local, estando aún por conseguir una mejor SG y control de metástasis a distancia. Investigaciones importantes<sup>163,166,167,168,171</sup>, han defendido que los principales beneficios con el fraccionamiento modificado se obtienen en los CCC localmente avanzados, enfatizando la importancia de la dosis total, la dosis por fracción y el intervalo entre fracciones para evitar toxicidades tardías.

Últimamente han aparecido publicaciones acerca de las ventajas de añadir un citostático dentro de un esquema de RT hiperfraccionada. La RT y QT concomitante pueden ser instauradas de distintas maneras, incluyendo la administración en bolo con o sin QT adyuvante<sup>175</sup>, infusión continua<sup>176</sup> y dosis bajas diarias durante la RT<sup>177</sup>. Aunque los mecanismos primarios de la interacción entre RT/CDDP se piensa que son la inhibición de la reparación de los daños potencialmente letales y subletales<sup>178</sup>, la radiosensibilización selectiva de células hipóxicas y la reducción del volumen tumoral, la reoxigenación y la redistribución hacia una fase del ciclo celular más sensible pueden ser importantes en su acción<sup>179</sup>. Se ha demostrado que el aumento a la exposición a derivados activos del platino ocurre con su administración prolongada, tal como la infusión continua (que puede equipararse a las bajas dosis de QT), en contra de la administración en bolo<sup>180</sup>. Finalmente, la potenciación de los efectos de la RT por el CDDP son más profundos cuando el fármaco está presente en las células diana en el momento de la radiación<sup>181</sup>, sobre todo cuando se emplean regímenes fraccionados<sup>182</sup>.

Jeremic<sup>183</sup>, en un estudio aleatorizado prospectivo sobre 130 pacientes estadíos III y IV, diseñó 2 grupos según recibieran exclusivamente RT hiperfraccionada o el mismo esquema añadiendo CDDP a baja dosis (6mg/m<sup>2</sup>). Encontró unas tasas significativamente mayores de SG (68% vs 49% a los 2 años y 46% vs 25%) en este último grupo. También encontró una mayor supervivencia libre hasta la progresión (46% vs 25%), mayor supervivencia hasta la progresión loco-regional (50% vs 36%) y mayor supervivencia hasta la aparición de metástasis a distancia (86% vs 57%) a los 5 años. Sus buenos resultados se deben a la administración de una dosis acumulada total de CDDP elevada permitiendo

sólo hacer pequeñas interrupciones del tratamiento cuando se detectaban toxicidades considerables, pero sin reducir ni la dosis de QT ni la de RT. Fue un hallazgo sorprendente el aumento de la supervivencia libre hasta la aparición de metástasis a distancia, ya que su enfoque inicial era el control loco-regional, pero si se consigue un control loco-regional, indirectamente se repercute en el control a distancia y en la supervivencia, como ha defendido en las dos últimas décadas Herman Suit<sup>184,185</sup>; el control a distancia se debe a un efecto directo del nuevo esquema de tratamiento empleado, y lo explican porque mientras que una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión loco-regional se alcanzó ya a los 8 meses, la diferencia significativa en la supervivencia hasta la aparición de metástasis a distancia sucedió a los 17 meses. Puede deberse a que el mejor control loco-regional hiciera a estos tumores menos susceptibles de diseminarse, o puede que se deba a la erradicación de micrometástasis presentes desde el principio o a una combinación de ambas<sup>183</sup>. O estudios además recomiendan la utilización de RT hiperfraccionada y cisplatino<sup>186</sup> o CDDP + 5-FU<sup>187,188</sup> o CDDP+5-FU+leucovorin<sup>189</sup>.

La administración de otros agentes citostáticos junto con la RT hiperfraccionada, debería hacerse en infusión continua para aumentar sus efectos<sup>190</sup>, aunque la toxicidad se viera incrementada. También la QT intraarterial en tumores avanzados conseguiría administrar dosis aún más elevadas y repercutir en mayores tasas de respuesta<sup>191</sup>.

Aún es preciso determinar cuál es el fraccionamiento, la dosis total y el tiempo global de tratamiento óptimos<sup>192,193</sup>, pues algunos estudios<sup>192</sup> tuvieron que ser suspendidos debido al aumento de las toxicidades grado IV.

Ya los estudios fase II arrojan resultados prometedores en cuanto a SLE, SG, control loco-regional, respuesta completa y grado de toxicidad a favor de los esquemas de RT hiperfraccionada, acelerada y con sobreimpresión<sup>157,158,175,197,198</sup>, esto se corrobora en los estudios fase III aunque sin un cambio significativo en la SG, pero sí se han aportado importantes principios para la radiobiología<sup>155,162,199-200,203-205</sup>.

Tabla 2: Principales estudios acerca de la RT radical en el CCC avanzado.

Autor	Nº Casos	Tipo estudio	RT	Dosis (Gy)	Seguimiento (meses)	Resultados
Fu <sup>164</sup>	1073	Fase III Prospectivo Aleatorizado	Standard HiperF A+ F A+F+B	70 81.6 67.2 72	23	*SLE mejor (no es.) con HiperFy A+F+B *CLR (es.) mejor con HiperFy A+F+B
Poulsen <sup>194</sup>	350	Fase III Prospectivo Randomizado	Standard A+ F	59.4	53	SLE SEE CLR St 35% 40% 47% A+F 41% 46% 52%
Morris <sup>195</sup>	133	Fase II Prospectivo Aleatorizado	A + F+ B	71.1	37	SEE CLR <30cm <sup>3</sup> 52% 76% >30cm <sup>3</sup> 27% 26%
Johnson <sup>196</sup>	100	Fase III Prospectivo Aleatorizado	Standard HiperF+A+B	66	>12	SLE* CLR St 30% 33% HF+A+B 60% 62%
Drobowsky <sup>172</sup>	90	Fase III Prospectivo Aleatorizado	Standard HiperF+A HiperF+A+MC	70 55.3 55.3	28	RC FL St 48% 73% HF+A 79% 59% HF+A+MC 71% 42%
Jackson <sup>192</sup>	82	Fase III Prospectivo Aleatorizado	Standard HiperF+A	66	36	SLE*(no es.) St 56.8% HF+A 59.4%
Schmidt <sup>158</sup>	62	Fase III Prospectivo Aleatorizado	Standard A+HiperF+B	70 68.4-73.	36	SLE* CLR St 40% 40% A+HF+B 64% 67%

F:Fraccionada; A:Acelerada; B:Boost (sobreimpresión); SLE:Supervivencia Libre de Enfermedad a los 5 años; CLR:Control loco-regional; e.s.:estadísticamente significativo; SEE:Supervivencia específica por enfermedad; MC:Mitomicina C; RC: Respuesta completa; FL:Fallo local. SLE\*:SLE a los 3 años.

Otro arma terapéutica en estudio, es la adición de un radiosensibilizador durante la RT. El carácter hipóxico del CCC le confiere radio-resistencia. Se han probado misonidazol y etanidazol como radiosensibilizadores, sin lograr mejorar el control local<sup>201-203</sup>. El nimorazol fue probado en un ensayo randomizado y logró una mejoría en el control loco-regional en el cáncer supraglótico y faríngeo sin mejorar la supervivencia<sup>200</sup>. Actualmente se siguen investigando radiosensibilizadores activados por la hipoxia<sup>204</sup>.

Por otra parte, parece que segundas dosis de RT son aceptablemente toleradas, sin efectos secundarios sorprendentes<sup>206,207</sup>, hecho investigado en la actualidad<sup>208,209</sup>.

### **1.6.3.2. Radioterapia postoperatoria**

En general, la RT de los estadios avanzados es complementaria, ya sea postoperatoria, o bien radical cuando se obtiene una remisión completa con la QT, ya que como tratamiento único en estos casos los resultados son pobres. Ha de abarcar el mismo volumen que se hubiera tratado de entrada, pues pueden persistir nidos tumorales aislados lejos del tumor residual.

La RT postoperatoria<sup>210</sup> debe realizarse siempre que haya dudas sobre la persistencia local y/o ganglionar de enfermedad y se indica cuando hay:

1. Transección del tumor durante el acto quirúrgico.
2. Rotura del tumor y contaminación del lecho quirúrgico durante el acto operatorio.
3. Afectación tumoral de múltiples adenopatías.
4. Infiltración periganglionar, ruptura capsular o macrometástasis ganglionar.
5. Tumor residual local o regional.
6. Tasa elevada de recidiva local o ganglionar después de la cirugía exclusiva.

La dosis de RT postoperatoria se determina según los resultados de la anatomía patológica. Si la cirugía guarda márgenes libres y resección microscópicamente completa del tumor, es suficiente con 50 Gy en 5 semanas. Si hay infiltración periganglionar o enfermedad residual macroscópica, la dosis se incrementa 10-15 Gy.

Peters<sup>205</sup> evalúa de forma prospectiva y aleatorizada, la eficacia de la dosis convencionalmente fraccionada sobre CCC estadios III y IV y obtiene como único factor predictivo independiente la extensión ganglionar extracapsular. Para él la asociación de dos o más de los siguientes hechos conlleva un riesgo considerable de recidiva: TP en cavidad oral, afectación de márgenes quirúrgicos o proximidad de los mismos al tumor, invasión neural, dos o más ganglios invadidos, ganglio mayor de 3 cm y retraso en el tratamiento mayor de 6 semanas. Concluye que con fraccionamientos de 1.7 Gy/día y dosis mínimas de 57.6 Gy sobre todo el lecho quirúrgico y sobreimpresión de 63 Gy sobre las zonas con afectación ganglionar

extracapsular, se consigue un control local significativamente mayor que con dosis menores a 54 Gy.

También Smeele<sup>211</sup> evalúa la dosis en 50 pacientes con márgenes positivos en los vaciamientos cervicales practicados por metástasis de CCC, logrando una clara mejoría en el control loco-regional con dosis de 62.5 Gy o más.

Cuando las posibilidades de recidiva ganglionar después del tratamiento del TP son elevadas se puede administrar RT electiva o profiláctica, a pesar de no existir evidencia de enfermedad. La dosis en estos casos es de 45-50 Gy en 4-5 semanas.

Es escasa la literatura acerca de las diferencias existentes entre los pacientes tratados con RT postoperatoria sobre un TP o sobre un tumor recurrente. Regine<sup>212</sup> estudia 174 pacientes, de los cuales 143 fueron operados de un tumor primario y 31 de uno recurrente. Comprobó que las tasas de control loco-regional y la SLE eran significativamente mejores en el primer grupo que en el segundo, siendo éstas, respectivamente 69% y 46% a los 5 años, mientras que en el grupo de tumores recurrentes eran del 54% y 32%. Sólo el tipo de tumor (primario versus recurrente) se mostró como factor pronóstico de control loco-regional en análisis multivariante, y sólo la localización del tumor primario (oral versus fuera de cavidad oral) influyó significativamente en la SLE. Así y lógicamente, los pacientes con un TP tienen mejor pronóstico al ser tratados con RT postoperatoria que los que tienen un tumor recurrente.

Uno de los factores que más influyen en la efectividad de la RT postoperatoria es el intervalo de tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la aplicación de la RT. El metaanálisis de Huang<sup>213</sup> analiza 46 trabajos científicos, 21 de cáncer de mama y 12 de CCC, que involucran un total de 15782 pacientes. El análisis muestra que la tasa de recurrencia local es significativamente mayor en los pacientes que recibieron RT más tarde de 6 semanas tras la cirugía, con respecto a los que la recibieron antes, por lo que el intervalo cirugía-RT postoperatoria debe ser lo más corto posible. En cambio, no encuentra impacto en el riesgo de metástasis o supervivencia a largo plazo.

Suwinski<sup>214</sup>, estudió retrospectivamente 868 enfermos con CCC avanzado tratados con cirugía y RT posterior: Las interrupciones del tratamiento -al favorecer una pronta recuperación de los clones celulares oncogénicos- los márgenes quirúrgicos invadidos<sup>215-217</sup>, las metástasis ganglionares y la afectación



extralaríngea influyen negativamente y de forma e.s. en una menor supervivencia libre hasta la recurrencia loco-regional, sometido a análisis multivariante.

Existe también en la RT postoperatoria cierta tendencia a los fraccionamientos y a la RT acelerada<sup>142</sup>. Trotti<sup>218,219</sup> analiza prospectivamente la evolución de 32 pacientes con CCC estadios III y IV con alto riesgo de recurrencia, a los que aplica RT postoperatoria acelerada. Ningún paciente que comenzó la RT antes de las 4 semanas tras la cirugía presentó fallo loco-regional. Aboga por la RT fraccionada y acelerada, sin reducción de dosis y con sobreimpresión. En cambio, otros ensayos fase III<sup>220</sup> no encuentran diferencias entre el fraccionamiento y la RT clásica postoperatoria siempre que no existan retrasos en la aplicación de ésta después de la cirugía<sup>221</sup>.

Otra de las variaciones terapéuticas introducidas recientemente es la aplicación de RT postoperatoria con QT concomitante. Bachaud y su grupo<sup>222</sup> realizaron un estudio fase III randomizado prospectivo sobre 44 pacientes, que recibieron sólo RT postoperatoria y 39 pacientes a los que además se les aplicó 50 mg de cisplatino semanales, en 7-9 ciclos. Aunque la población no era muy numerosa, se consiguió una mejor SG y SLE de forma e.s. en el grupo del cisplatino. La supervivencia sin metástasis fue igual en los dos grupos. Así, recomiendan el uso de RT + QT concomitante postoperatoria dado el mejor control loco-regional y supervivencia sin aumentar significativamente el índice de complicaciones. De especial relevancia son dos recientes estudios: por una parte Cooper<sup>223</sup> publica los resultados de una comparación hecha entre 231 pacientes intervenidos de CCC localmente avanzado que recibieron únicamente RT postquirúrgica y 228 pacientes que recibieron RT+QT en el postoperatorio, encontrando un mayor control loco-regional a los 5 años (82% vs 72%) en el grupo que recibe el tratamiento concomitante, a lo que Bernier<sup>224</sup>, en su estudio sobre dos grupos de 167 pacientes cada uno, añade una significativamente mayor SG a los 5 años (53% vs 40%) y supervivencia libre hasta la progresión (47% vs 36%). Este nuevo esquema terapéutico ya está siendo aplicado en la práctica clínica diaria.

La RT preoperatoria también ha sido utilizada<sup>225</sup> y sigue siéndolo aunque los resultados obtenidos en cuanto a control loco-regional y supervivencia difieren según el centro donde se aplique, y en general no parecen alcanzar los de la RT postoperatoria. Shikama<sup>226</sup> estudia de forma retrospectiva los factores pronósticos sobre 161 pacientes con CCC avanzado a los que aplica 38 Gy preoperatoriamente.

A los 5 años, la SG es del 58% y la recurrencia loco-regional del 35%. Las mayores dificultades técnicas que entraña la cirugía sobre tejidos irradiados hace que no se haya generalizado.

Tupchong<sup>227</sup> comparó la RT pre y postoperatoria mediante un estudio prospectivo randomizado fase III. Se evaluaron 277 pacientes, con un seguimiento medio de 10 años. El control loco-regional fue e.s. mejor en el brazo de la RT postoperatoria que en el de RT preoperatorio, pero la SG no varió. En el grupo de cánceres supraglóticos, esta diferencia en el control loco-regional a favor de la RT postoperatoria se hizo altamente significativa. Tras este tiempo, el patrón más frecuente de recaída fueron las metástasis a distancia y los segundos TP, sobre todo en los pacientes que recibieron la modalidad postoperatoria. Esta tendencia al fallo demorado niega toda ventaja en la supervivencia absoluta en este grupo de enfermos.

Parece claro, según todo lo expuesto, que la RT postoperatoria aporta los suficientes beneficios como para ser aplicada siempre, dentro de las premisas señaladas. Las nuevas técnicas de fraccionamiento y la combinación QT+RT postquirúrgicas con esquemas aún en investigación pueden llegar a incidir en una mejor supervivencia.

### **1.6.3.3. La Radioterapia en cada localización anatómica**

#### **1.6.3.3.1. Supraglotis**

Los carcinomas supraglóticos en estadíos iniciales tienen similares tasas de curación tanto con cirugía conservadora (laringectomía parcial) como con RT primaria<sup>228</sup>. Esto es especialmente cierto en las lesiones que afectan a la porción más cefálica de la epiglotis, ya que los foramina del cartílago permiten la extensión del tumor hacia el espacio preepiglótico y la base de la lengua, descendiendo en estos casos sustancialmente el control local (75% y 82% en el T<sub>3</sub> con invasión incipiente del espacio preepiglótico y volumen tumoral pequeño respectivamente)<sup>92</sup>.

Varios autores<sup>229-231</sup> comunican similares resultados en el cáncer de laringe supraglótica tratado con RT: control local a los 5 años del 100% para los T<sub>1</sub>, 83% para los T<sub>2</sub>, 68% para los T<sub>3</sub> y 56% para los T<sub>4</sub>.

En pacientes sometidos a laringectomía supraglótica, la RT postoperatoria aplicada en lesiones T<sub>3-4</sub> logra un excelente control local<sup>232</sup>; sin embargo, la

combinación de ambos tratamientos conlleva una elevada morbilidad con un porcentaje no desdeñable de pacientes dependientes de una gastrostomía, problemas de la vía aérea o disfagia, por lo que es preferible elegir uno de los dos tratamientos como definitivo.

Una ventaja de la RT como tratamiento inicial de la enfermedad precoz supraglótica es que se puede incluir el tratamiento del cuello bilateral en el planteamiento inicial, disminuyendo la morbilidad, y consiguiendo tasas de recidiva cervical menores al 5% en ausencia de enfermedad clínica.

Si el paciente tiene lesión tumoral pequeña pero enfermedad avanzada en el cuello (N<sub>2b-3</sub>), es necesario el tratamiento combinado: La lesión primaria es generalmente tratada con RT sola y cirugía posterior de las cadenas ganglionares.

Los pacientes son tratados en decúbito supino con mascarilla termoplástica de inmovilización. La médula espinal es protegida a partir de 45 Gy. Se usa Cobalto<sup>60</sup> o fotones de acelerador lineal de 4 a 6 Mv. Si está indicado, se usan electrones en la sobredosis del cuello posterior después de que la médula espinal haya sido protegida. En caso de extensión subglótica, el traqueostoma debe también irradiarse.

### 1.6.3.3.2. Glotis

#### a) Carcinoma in situ

Su curación es fácil con exéresis superficial de la mucosa con microcirugía o láser. Si la submucosa se conserva, la calidad de la voz es similar que con la RT. En caso de extensión a comisura anterior o posterior, en los que el carcinoma es extenso y se dirige a subglotis o ventrículo y en las recaídas tras la cirugía, se indica RT.

#### b) Carcinoma pequeño

Los tumores infiltrantes pequeños T<sub>1-2</sub> tienen un buen control local con cordectomía, hemilaringectomía o RT radical. En muchos centros se tratan con RT, reservando la cirugía para los fracasos de la misma. El control local con RT del T<sub>1</sub> glótico oscila del 90 al 93% según los autores<sup>230,231</sup>.

El tratamiento del T<sub>2</sub> es más complejo. Según las series, los resultados con RT exclusiva oscilan entre el 72%<sup>150</sup> y un 81%<sup>234</sup>. Si las lesiones se dividen en aquellas con movilidad normal (T<sub>2a</sub>) y movilidad disminuida (T<sub>2b</sub>), el control local

oscila entre el 86 y el 63% respectivamente para Wang<sup>150</sup>, 77 y 51% para Harwood<sup>235</sup> y 87 y 76% para Mendenhall<sup>229</sup>. Las lesiones T<sub>2b</sub> se parecen más a los T<sub>3</sub> que a los T<sub>2</sub>. Se recomienda pues, RT para el T<sub>2a</sub> y hemilaringectomía para el T<sub>2b</sub>.

### **c) Carcinoma avanzado**

Clásicamente, las lesiones que fijan la cuerda vocal han sido tratadas con LT y RT postoperatoria, con una SG a los 5 años variable entre el 55 y el 72% según las series; pero hay un grupo de pacientes que por su extensión y volumen tumoral, tienen la probabilidad de ser controlados con RT. Van den Voguert<sup>236</sup> publica un control local con RT del 53% en pacientes con T<sub>3</sub> quirúrgicos que rechazaron la cirugía. Harwood<sup>235</sup> consigue un 45% de control local a los 5 años en los pacientes con T<sub>3</sub> glóticos, dato superado con la modalidad de RT hiperfraccionada por Mendenhall<sup>229</sup> y Terhaard<sup>237</sup>.

El subgrupo más desfavorable es el que tiene afectación de cartílago, extralaringea o de hipofaringe, obteniendo una supervivencia a los 5 años con LT y RT posterior de un 25-30%. La invasión de seno piriforme implica aún peor pronóstico.

La selección del tratamiento para los T<sub>4</sub> depende de si hay o no metástasis ganglionares voluminosas, en cuyo caso, si el tumor no se extiende a la faringe se recomienda poliquimioterapia de inducción y si es quimiosensible RT radical y vaciamiento ganglionar posterior. Si no responde, se realizará LT y Vaciamiento Funcional Bilateral (VFB) con RT complementaria. En caso de extensión faríngea se realiza faringo-laringectomía, VFB y RT postoperatoria.

Técnicamente diremos que en los tumores limitados a glotis T<sub>1-2</sub>, los campos son pequeños de 6x6 cm, abarcando sólo la lesión primaria sin las cadenas ganglionares. El tratamiento se administra en decúbito supino con inmovilización de la cabeza con termoplásticos. También aquí se usan fotones de Co<sup>60</sup> o de acelerador lineal de 4 a 6 MV. La irradiación en T<sub>3-4</sub> requiere campos más amplios, incluyendo los niveles II y III ganglionares en el caso de ganglios negativos, y los niveles II a V en el de cadenas positivas. Se añadirá un campo anterior para incluir los niveles IV y V. El control local en tumores avanzados mejora con la aplicación de dos sesiones diarias<sup>238</sup>.

### **1.6.3.3.3. Hipofaringe**

Se puede decir que muchos  $T_1N_0$  y seleccionados  $T_2N_0$  pueden ser tratados igualmente con RT o cirugía conservadoras. La RT sólo es efectiva en lesiones pequeñas, especialmente cuando son exofíticas<sup>146,239</sup>.

Mendenhall<sup>143</sup> consigue un control local del 79% y 71% para  $T_1$  y  $T_2$  respectivamente, y una supervivencia a los 5 años del 60%. El control desciende significativamente en lesiones más avanzadas, comunicando él mismo<sup>143</sup> y Bataini<sup>141</sup> un control del 40% para  $T_3$  con RT exclusiva, y una supervivencia a los 5 años del 20%.

Así, para estadios avanzados se recomienda cirugía seguida de RT, incluso para lesiones de la pared posterior faríngea. Mendenhall<sup>240</sup> publica un control local del 60% para  $T_{1-2}$  en este tipo de lesiones, con una supervivencia del 45% y mejoría en el grupo de pacientes tratados con RT hiperfraccionada con dos sesiones al día de 1,2 Gy. La asociación RT externa-braquiterapia en  $T_{1-2}$  logra un control local del 67%<sup>241</sup>.

## **1.6.4. Cirugía**

### **1.6.4.1. Supraglotis**

Desde que Justo María Alonso describiera en 1946 la laringectomía horizontal supraglótica (LHSG), quedó claro que no era necesaria la extirpación de la laringe para reseca un carcinoma supraglótico, siempre y cuando se cumplieran una serie de requisitos<sup>242</sup>. No fue hasta los años 60 cuando esta técnica se generalizó a nivel mundial. Para indicar una LHSG, las cuerdas vocales y los aritenoides han de estar libres y móviles. La invasión de la comisura anterior contraindica esta cirugía, ya que a su través se exterioriza el tumor. Dado que la LHSG supone un elevado riesgo de aspiración en el postoperatorio, no utilizamos técnicas que amplían la resección a la hipofaringe o incluyen una cuerda y un aritenoides. En cuanto al límite superior, la extensión máxima del tumor a nivel de la base de la lengua debe situarse como mínimo un centímetro por debajo de la V lingual, ya que una resección por encima de ese nivel supondría un aumento muy importante del riesgo de aspiración. Al menos una arteria lingual y un nervio hipogloso han de ser conservados. La reconstrucción se puede realizar mediante colgajos locales de lengua, regionales o libres.

Son contraindicaciones absolutas para este tipo de cirugía la enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa e irreversible, los problemas neurológicos que comprometan la deglución o la presencia de estenosis esofágicas. La edad es sólo una contraindicación relativa, pues debemos valorarla en sentido biológico, pudiendo ser un perfecto candidato un paciente de 85 años con un estado general bien conservado.

Intraoperatoriamente remitimos la pieza al patólogo para confirmar que los márgenes están libres. Si no fuera así procederíamos a una LT. Emplear la RT para control de márgenes positivos es una conducta arriesgada para el paciente.

La introducción del láser CO<sub>2</sub> por Jako en 1972<sup>243</sup> y popularizado por Zeitels<sup>244</sup> y Steiner<sup>245</sup> entre otros, presenta la ventaja de evitar la traqueotomía y las cicatrices cutáneas, conservar la voz y una rápida recuperación de la deglución, y sustituye ya a la mayor parte de las técnicas quirúrgicas clásicas.

En aquellas lesiones supraglóticas con extensión transglótica en uno de los lados o lesiones de la pared medial del seno piriforme que no afectan la cuerda vocal, se puede realizar la llamada Laringectomía horizonto-vertical o técnica tres-cuartos, que engloba en un bloque una laringectomía supraglótica y una frontolateral. La preservación del cricoides para evitar el traqueostoma permanente supone un mayor riesgo de aspiración (24-48%) y una mortalidad postoperatoria del 0-5%<sup>246</sup>.

En 1980 Pearson<sup>247</sup> describió una técnica quirúrgica para el tratamiento de los T<sub>3</sub> de laringe, con la que se conservaba la voz y la deglución. Consiste en la resección casi total de la laringe, conservando un resto laríngeo posterolateral -un aritenoides y parte de la cuerda vocal- en el lado menos afectado por el tumor y creando una fístula que comunica la tráquea con la hipofaringe. Se la considera actualmente de una seguridad oncológica y efectividad funcional por encima de toda duda<sup>248</sup>.

Pero el tratamiento quirúrgico del cáncer supraglótico debe incluir el cuello. De hecho, éste es el punto clave para lograr unos buenos resultados y para lo que hay que conocer unos principios básicos:

1. La ausencia de adenopatías palpables (N<sub>0</sub> clínico) no equivale a ausencia de metástasis (p N<sub>0</sub>).
2. La presencia de metástasis de un lado no exime de metástasis en el lado contrario.

3. La manera más efectiva de saber si hay o no metástasis cervicales es mediante estudio histológico de los ganglios cervicales.
4. Hay beneficios no oncológicos derivados de un vaciamiento cervical, ya que es una forma de detectar la presencia de adenopatías metastásicas, lo que supone una reducción del 50% de la supervivencia a los 5 años<sup>249</sup>.

Las posibilidades que podemos encontrar en un paciente con un carcinoma supraglótico son las siguientes: 1) no se palpan adenopatías, 2) adenopatías palpables ipsilaterales al primario, 3) adenopatías palpables contralaterales al primario y 4) adenopatías palpables en ambos lados del cuello.

El cuello N<sub>0</sub> no precisa tratamiento. El problema estriba en saber cuándo un cuello N<sub>0</sub> realmente lo es. La palpación cervical tiene un índice de fiabilidad del 70% y la detección radiológica depende de las instituciones. La PAAF ecográficamente guiada se constituye como la mejor técnica en cuanto a sensibilidad y especificidad<sup>250</sup>.

Habitualmente, a todos los pacientes con un carcinoma supraglótico y un cuello N<sub>0</sub> se les realiza un VFB. Esta idea fue propuesta por Bocca<sup>251</sup> al comprobar que los pacientes que necesitaban un vaciamiento en un segundo tiempo tenían menos probabilidades de supervivencia que los que se trataban de forma simultánea con el primario. En un análisis intraoperatorio de los vaciamientos cervicales De Santo<sup>252</sup> llegó a la conclusión de que el vaciamiento bilateral en un cuello N<sub>0</sub> está justificado ante la presencia de metástasis histológicas probadas. Así, las probabilidades de tener metástasis contralaterales eran 6,3 veces superiores en los pacientes con ganglios positivos ipsilaterales que en los pacientes que eran N<sub>0</sub> en el primer vaciamiento.

La postura expectante ante la aparición de las metástasis, teniendo en cuenta que en un 70% de los casos nunca van a aparecer, es otra de las posibles opciones, pero en nuestra opinión es perjudicial y conlleva una disminución considerable de la supervivencia. Otros autores<sup>253</sup> también comparten esta opinión, cifrando en un 20% el incremento de mortalidad asociado con la actitud expectante.

Otro gran dilema estriba en la utilidad de la RT postoperatoria en pacientes pN+. En la actualidad no hay ningún estudio aleatorizado, prospectivo, uni o multicéntrico que haya demostrado una mayor supervivencia usando RT postoperatoria en pacientes con ganglios positivos<sup>254</sup>, pero sí mejora el control

regional<sup>255</sup>. La RT postoperatoria es un tratamiento no exento de complicaciones, y la presencia de factores histológicos de mal pronóstico determinará en qué pacientes verdaderamente supondrá un beneficio.

#### **1.6.4.2. Glotis**

Se han descrito múltiples técnicas quirúrgicas para tratar los cánceres del área glótica y se han propuesto muchas modificaciones de las originales. Vamos a distinguir la laringofisura, laringectomías parciales verticales y la laringectomía parcial supracricoidea con cricoioidopexia.

##### ***a) Laringofisura***

Es la más antigua de las técnicas de cirugía parcial laríngea. Descrita por Brauers<sup>256</sup> accede transcartilagosamente y de forma vertical anterior medial en el cartílago tiroides al interior laríngeo. Actualmente se usa sólo para realizar cordectomías. Se indica en lesiones limitadas al tercio medio de la cuerda vocal, móvil, T<sub>1</sub>, consiguiendo un control local del 100% a los 10 años<sup>257</sup>. Algunos autores<sup>258,259</sup> afirman que cuando el tumor sobrepasa el tercio medio de la cuerda vocal, alcanza el techo del ventrículo, la comisura anterior, la subglotis y/o se acompaña de una disminución de la movilidad cordal, la cordectomía por laringofisura presenta una tasa no despreciable de fracasos locales, lo que hace que la mayoría de los equipos prefieran otras técnicas de laringectomía parcial.

##### ***b) Laringectomías parciales verticales***

Son muchas las modificaciones que se han realizado de la técnica inicial de Bilroth en 1878, siendo las más destacadas la laringectomía parcial vertical frontolateral, la hemilaringectomía, la laringectomía parcial frontal anterior con epiglotoplastia y la laringectomía parcial vertical con superposición. Sus indicaciones clásicas son los T<sub>1</sub> que afectan comisura anterior y hasta un 30% de la cuerda vocal contralateral, o T<sub>2</sub> con o sin disminución de la movilidad de la cuerda vocal, mientras la extensión subglótica no sobrepase los 10mm.

Los resultados varían según los autores. En T<sub>1</sub> la hemilaringectomía consigue un control local cercano al 95%<sup>261</sup>. En cambio, Biller<sup>259</sup> comunica una tasa de fracaso local del 23% a los 3 años y del 41% a los 5 años en T<sub>2</sub> tratadas con hemilaringectomía.



Zanarte<sup>261</sup>, en su serie de 58 pacientes T<sub>1-2</sub>, tratados con laringectomía frontal anterior con epiglotoplastia, comunica un control local del 93% y el 79%. Estas técnicas también se han propuesto para rescatar los tumores que fracasaron con RT externa, sabiendo que la fijación de la cuerda vocal, la invasión del aritenoides, la afectación de más de un tercio de la cuerda vocal contralateral, la invasión del cartílago tiroides o cricoides y la extensión subglótica mayor de 10mm se consideran contraindicaciones formales para la cirugía de rescate<sup>262</sup>.

### ***c) Laringectomía parcial supracricoidea con cricohioidoepiglotopexia***

Descrita en 1972 por Piquet<sup>263</sup>, se distingue de las anteriores en el acceso directo al área glótica sin seccionar el cartílago tiroides, la amplia exéresis del área glótica y espacio paraglótico y reconstrucción impactando cricoides, hioides y epiglotis. Está indicada en multitud de situaciones: T<sub>1a</sub> que invaden comisura anterior, T<sub>1b</sub> con afectación de las dos cuerdas, T<sub>2</sub> con o sin disminución de la movilidad cordal, T<sub>3</sub> con fijación de la cuerda vocal y T<sub>4</sub> con invasión del cartílago tiroides. Cuando se respetan las contraindicaciones de la técnica, se consigue una tasa de control local del 98% en estadios T<sub>1-2</sub> con afectación de la comisura anterior, del 94% en los T<sub>2</sub> con o sin disminución de la movilidad cordal y de un 89% en los T<sub>3</sub> con cuerda vocal fija<sup>264</sup>.

### ***d) Laringectomía total***

Los resultados de esta técnica son difíciles de precisar debido a que con frecuencia se realiza como rescate de un fracaso local tras RT externa o tras cirugía parcial laríngea y se asocia a menudo con RT postoperatoria. En los cánceres de origen glótico, la afectación del cricoides, la extensión subglótica anterior de más de 15 mm o posterior de más de 10 mm, la infiltración submucosa de la tráquea, la invasión de la comisura posterior, la fijación del aritenoides y la extensión extralaríngea, contraindican las técnicas parciales, y sólo deben tratarse mediante LT, con una tasa de curaciones que varía del 57 al 80% según las series<sup>256</sup>.

#### **1.6.4.3. Hipofaringe**

El tratamiento debe incluir el TP y los linfáticos cervicales, ya que no existe correlación entre el estadio y la incidencia de metástasis cervicales clínicamente detectables u ocultas. Entre las técnicas posibles se encuentran la faringotomía

transhioidea y la lateral, la laringo-faringectomía parcial, la hemilaringo-faringectomía supracricoidea, la LT con faringectomía parcial y la total. Las opciones reconstructivas incluyen: colgajos regionales miocutáneos, colgajos libres fasciocutáneos o entéricos y la transposición gástrica.

#### **1.6.4.4. Vaciamientos ganglionares cervicales**

El pilar más conflictivo en cuanto al tratamiento del CCC avanzado son las adenopatías cervicales metastásicas. Hay una enorme controversia en su enfoque, existiendo estudios que recomiendan la disección obligada en todos los cuellos aunque sean N<sub>0</sub>, otros que sólo recomiendan disecciones selectivas en los N positivos seguidos de RT, y otros que recomiendan RT y en caso de respuesta parcial realizar vaciamiento.

El cuello es la localización más frecuente de recaídas tras el tratamiento con RT de intención radical. Mabanta<sup>265</sup> cifra en su trabajo esta frecuencia en un 55%. La recaída se produce en el cuello y a distancia en el 17% de los casos, en el cuello, tumor primario y a distancia en el 11% y sólo a distancia en el 17%. El control de la enfermedad en el cuello a los 5 años en los pacientes a los que se prestó tratamiento de rescate, (en forma de QT sola, QT y vaciamiento cervical, vaciamiento cervical solo o cirugía con RT) fue, para este autor, del 9%. La supervivencia absoluta y específica por enfermedad fue del 10% a los 5 años. Estos datos reflejan que la probabilidad de rescate con éxito después de una recaída en el cuello tras la RT es muy remota.

Así, se ha pensado en la posibilidad de realizar vaciamientos cervicales a todos los pacientes tratados con RT exclusivamente al finalizar la misma. Somerset<sup>266</sup> analiza 50 pacientes que recibieron RT seguida de VFB. A los 5 años la tasa de control de la enfermedad cervical fue del 76%, el control loco-regional del 70% y la supervivencia específica por enfermedad del 39%, considerando esta estrategia aceptablemente efectiva para controlar la enfermedad a nivel loco-regional, sin especial morbilidad.

Hay casos especiales, como tumores primarios incipientes y metástasis cervicales de al menos 3 cm. La estrategia más aceptada<sup>211,267,268</sup> es RT radical sobre TP y vaciamientos cervicales seguidos de RT, obteniendo un control loco-regional aceptable de esta manera, siendo el estadio N determinante de supervivencia.

Chan<sup>269</sup> estudió 121 enfermos afectados de carcinoma escamoso supraglótico con ganglios positivos estadios III y IV tratados con RT radical. Cuarenta y cinco enfermos recibieron RT convencional y 76 RT acelerada e hiperfraccionada. Aquellos que experimentaban respuesta completa en el cuello sólo eran vigilados posteriormente, mientras que los que experimentaban respuesta parcial eran sometidos a vaciamientos ganglionares. En este último grupo, el control regional a los 3 años en los N<sub>1</sub> fue del 75% y en los N<sub>2</sub> del 86%. El control loco-regional en todos los enfermos fue del 66% a los 3 años. La respuesta regional dependía estrechamente del estadio N alcanzando el 87% de los pacientes con ganglios menores o iguales a 3 cm respuestas completas y el 43% de los que presentaban adenopatías mayores, respuestas parciales. La recaída regional aislada es infrecuente en pacientes con carcinoma supraglótico cuando se consigue una respuesta completa en las 4-6 semanas post-radioterapia sin disección cervical. El sexo femenino, la RT acelerada e hiperfraccionada y la respuesta completa son predictores favorables de control regional.

Byers<sup>270</sup> revisa retrospectivamente 517 enfermos a los que realizó disecciones cervicales selectivas. Dentro de los que fueron sometidos a vaciamientos suprahioides, 1.9% fallaron a nivel regional cuando se trataba de N<sub>0</sub>, mientras que la tasa de fallo regional de los N<sub>1</sub> sin RT era del 35.7% y con RT postoperatoria del 5.6%. Los N<sub>2b</sub> sometidos a RT posterior fallaban regionalmente en un 30%, mientras que sin RT fallaban un 33.3%. Recomienda, pues, disección cervical selectiva como operación definitiva cuando los ganglios son negativos y aplicar siempre RT posterior cuando estén invadidos. Otros autores<sup>271</sup> advierten que se deben seleccionar los candidatos a linfadenectomías según consideraciones anatomopatológicas y el grado de afectación metastásica. En cambio, hay quien no encuentra beneficio en el control loco-regional ni en la supervivencia con la aplicación sistemática de RT tras los vaciamientos<sup>272</sup>.

Se consideran factores de riesgo de recurrencia loco-regional tras cirugía la afectación de dos o más ganglios, la extensión extracapsular y la afectación de los márgenes quirúrgicos, siendo estos buenos candidatos a RT+QT postoperatoria<sup>273</sup>.

Aún es preciso determinar cuál es el fraccionamiento, la dosis total y el tiempo global de tratamiento óptimos<sup>192,193</sup>, pues algunos estudios<sup>192</sup> tuvieron que ser suspendidos debido al aumento de las toxicidades grado IV.

Ya los estudios fase II arrojan resultados prometedores en cuanto a SLE, SG, control loco-regional, respuesta completa y grado de toxicidad a favor de los esquemas de RT hiperfraccionada, acelerada y con sobreimpresión<sup>157,158,175,197,198</sup>; esto se corrobora en los estudios fase III aunque sin un cambio significativo en la SG, pero sí se han aportado importantes principios para la radiobiología<sup>155,162,199-200,203-205</sup>.

### 1.6.5. Quimioterapia

La aparición de la QT en los protocolos terapéuticos para el CCC es uno de los cambios más espectaculares de las dos últimas décadas del siglo XX. La conservación de la laringe constituyó rápidamente un gran reto que está siendo explorado con el objetivo de la selección de pacientes para terapia mutilante (cirugía) y no mutilante (QT-RT).

La QT fue empleada por primera vez en CCC en los años 40<sup>274</sup>. En el medio siglo siguiente, cientos de potentes antineoplásicos se probaron en humanos con CCC. Metrotrexate, bleomicina, 5-FU e hidroxiaurea fueron inicialmente usados en los años 60 solos o en combinación contra el CCC<sup>275-278</sup>. El Cisplatino se descubrió en 1974 como fármaco activo contra el CCC y al final de los años 70 se usaba solo o en combinación con bleomicina y metrotrexate como tratamiento de inducción<sup>279,280</sup>. Después, una sucesión enorme de agentes se han demostrado activos frente al CCC, incluyendo paclitaxel, docetaxel, carboplatino, ifosfamida y doxorubicina.

Hasta principios de los 80 existían dos opciones principales para el tratamiento del cáncer de laringe e hipofaringe localmente avanzado, con unos resultados aceptables en manos experimentadas: la cirugía con o sin RT postoperatoria o la radiación radical, manteniendo la cirugía como opción de rescate.

Entre los años 70 y 80, los regímenes basados en el platino (asociación entre cisplatino y 5-Fluouracilo), se mostraron muy activos en cuanto a respuesta parcial o completa del tumor, que llegaron a ser del 40-50% en pacientes no tratados previamente. La correlación entre la quimio y radiosensibilidad, llevó a muchos equipos a explorar la posibilidad de evitar una LT o faringo-LT gracias a la QT

inicial<sup>177,281,282</sup>. Aparecieron muchos estudios de los cuales sólo tres son aleatorizados. La QTI se constituía como una buena vía de selección de los “buenos respondedores” y susceptibles de RT posterior de consolidación, y los “malos respondedores”, sobre los cuales se aplicaría cirugía. Ésta es la base de la “conservación laríngea”.

De los tres ensayos mencionados, el primero fue el realizado por el “Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group”<sup>131</sup>, randomizado sobre 332 pacientes afectos de cáncer de laringe localmente avanzado. La mayor parte de las lesiones eran supraglóticas. Los pacientes con cáncer de laringe no tratados previamente fueron asignados aleatoriamente para recibir el tratamiento estándar (cirugía + RT) o 2 ciclos de QTI seguidos de cirugía y RT en los casos en los que no se producían cambios o con enfermedad progresiva, o seguidos de un tercer ciclo y RT en casos de respuesta parcial o respuesta completa. A pesar de que después de un seguimiento medio de 98 meses no pudieron demostrarse diferencias en supervivencia entre los dos grupos, sí aumentó hasta un 51% a los 3 años en aquellos que llegaban a hacer respuesta clínica completa o parcial a la QT. Disminuyó la incidencia de metástasis a distancia en el brazo de QT (11% vs 17%,  $p=0.001$ ) pero las recurrencias a nivel primario eran menores en el grupo quirúrgico (2% vs 12%,  $p=0.001$ ). A pesar de una SLE menor en los pacientes del brazo experimental, la opción de cirugía de rescate era válida para estos pacientes, lo cual contribuyó a mantener la SG pareja entre los dos grupos, consiguiendo además preservar la laringe en el 31% de la población total y en el 66% de los supervivientes.

El segundo ensayo aleatorizado sobre el cáncer de hipofaringe es el realizado por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer de Cabeza y cuello (EORTC)<sup>146</sup>. En este estudio se extendió la experiencia a pacientes afectos de cáncer de seno piriforme. Los pacientes susceptibles de LT con faringectomía parcial, VFB y RT postoperatoria, fueron asignados al azar para someterse a este tratamiento estándar, o a dos ciclos de QTI seguidos de LT +VFB + RT postoperatoria cuando no había respuesta, de RT en las remisiones totales o de un tercer ciclo en las respuestas parciales seguidos de RT en la respuesta total o de LT + VFB+ RT postoperatoria en los otros casos. Aparte de la inclusión de pacientes afectos de cáncer de seno piriforme, este estudio difiere del de los Veterans<sup>131</sup> en que la respuesta debía ser completa tras la QTI para pasar a la RT.

No se observaron diferencias en la supervivencia a los 5 años, con una duración mediana de supervivencia de 47 meses en el brazo de QT frente a 26 meses en el de cirugía. En el de QTI, los porcentajes de supervivencia a los 3 y 5 años fueron del 57 y 36%. La mitad de los supervivientes habían conservado una laringe funcional (sin laringectomía, traqueotomía, sonda nasogástrica o gastrostomía). En los pacientes tratados con QT se observó un retraso en el desarrollo de metástasis a distancia, mientras que no se comprobaron diferencias en el control local o regional entre los distintos grupos. Aquí se confirman pues, los resultados del grupo de los Veterans, haciéndolos extensivos a otra región anatómica.

El tercer ensayo, GETTEC (Group d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou)<sup>284</sup> incluye 68 pacientes afectados de T<sub>3</sub> glóticos, susceptibles de LT, que fueron aleatorizados para recibir tratamiento estándar (35 pacientes) o 3 ciclos de QTI (cisplatino-5FU), seguidos de RT en el caso de que la respuesta macroscópica fuera mayor del 80% o de LT si era menor. Con una mediana de seguimiento de 8,3 años, se produjeron 36 muertes en el brazo experimental frente a 11 en el estándar. La supervivencia a los 2 años fue del 69% en el brazo de la QT frente al 84% en el brazo de la cirugía. La diferencia entre las curvas de SG y SLE fue e.s. En definitiva, había más recaídas locales, regionales y metástasis en el grupo de la QT. Es un ensayo criticado por la ausencia de estudios de imagen para comprobar la extensión tumoral previa al tratamiento, una evaluación inadecuada tras la QT y la RT y una cifra baja de participantes, ya que la mayor parte de los que se reclutaban deseaban recibir QT.

Con la excepción de este pequeño y prematuramente cerrado estudio GETTEC<sup>284</sup>, los demás validan la QTI como parte de una estrategia de conservación de órgano. Mientras que estos y otros estudios claramente documentan una reducción en el riesgo de metástasis al usar CDDP+5-FU como QTI, esto no ha repercutido en un aumento de la supervivencia, siendo una de las principales contribuciones de la QTI la posibilidad de discriminar en términos de radiosensibilidad.

El metaanálisis realizado por Lefebvre<sup>282</sup> abarcaba los 602 pacientes incluidos en los 3 ensayos mencionados. Muestra una diferencia no e.s. en la supervivencia, (45% brazo quirúrgico, 39% brazo QTI) tras una media de seguimiento de 5,8 años. La laringe se preservó en el 58% de los pacientes supervivientes a los 5 años.

Aún es polémica la adicción de QT a la RT. Como hemos visto, la QTI resultó un fracaso a la hora de mejorar la supervivencia<sup>131,146,282, 284,286</sup>. Paccagnella<sup>287</sup> sugería que ésta se podía mejorar pero sólo en las lesiones no operables.

En cuanto se empezó a difundir el uso de la QT, surgió la necesidad de confrontar sus resultados con los obtenidos en tratamientos más antiguos. Así, Merlano<sup>288</sup> y Taylor<sup>289</sup> compararon la RT radical con la QT-RT alternante, obteniendo mejores resultados en este último brazo, señalando las importantes diferencias entre centros hospitalarios. Sanchiz<sup>290</sup> realizó un estudio aleatorizado de 3 brazos que comparaba la RT radical convencional con la RT bifraccionada y la QT-RT concomitante. Obtuvo mejores resultados en los dos brazos experimentales frente al convencional, sobre todo en el cáncer de hipofaringe. En la actualidad se realizan extensos ensayos en EEUU comparando RT radical convencional frente a RT hiperfraccionada y a QT-RT concomitante, y en Europa, comparando la RT convencional frente a la QT-RT concomitante, y la QTI seguida de RT o cirugía y alternando con QT-RT.

**Tabla 3: Principales estudios sobre QTI-RT versus cirugía-RT.**

<b>Grupo</b>	<b>Número pacientes</b>	<b>Localización Tumoral</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Superv. a los 3 años</b>	<b>Preservación laríngea supervivientes</b>
VACSG <sup>131</sup>	332	Supraglotis 63% Glottis 37% T1/T2: 65% T3: 65% T4: 26%	PF—RT Cir--RT	53%	62% a los 5 años
EORTC <sup>146</sup>	202	Supraglotis 22% Hipofaringe 78% T2: 19% T3: 75% T4: 6%	PF—RT Cir--RT	57% 43%	48% a los 3 años
GETTEC <sup>284</sup>	68	Supraglotis 31% Glottis 41% No especific. 28% T3: 100%	PF—RT Cir--RT	69% 84%	No especificado
MACHNC <sup>285</sup>	602	Laringe 73% Hipofaringe 26% T1/T2: 12% T3/T4: 77%	PF—RT Cir--RT	39% 45%	58% a los 5 años

*PF: Cisplatino y 5 Fluouracilo. Cir: Cirugía*

### **1.6.5.1. Citostáticos empleados en cabeza y cuello**

A continuación describiremos las principales características de los citostáticos empleados en esta área. Los tres últimos se encuentran aún en fase de investigación.



#### **DERIVADOS DEL PLATINO**

- ✓ **CISPLATINO<sup>291</sup>**: Su nombre correcto es Cis-diaminodicloroplatino (CDDP). Reacciona con dos sitios diferentes del ADN produciendo uniones cruzadas tanto dentro de la propia cadena (más del 90%) como entre cadenas (menos del 5%). Esto se traduce en la inhibición de la síntesis del ADN y la inhibición de la transcripción. Carece de absorción oral mientras que la sistémica es rápida y completa tras administración intraperitoneal. Su vida media es de 20-30 minutos tras la administración en bolo. Aproximadamente el 10-40% se excreta en la orina de 24 horas mientras que el 35-50% se elimina en la orina a los 5 días de la administración. Cuando se usa combinado con el paclitaxel, debe administrarse después de éste ya que así se previene una excreción retrasada del paclitaxel y se evita un aumento de la toxicidad. Está contraindicado en nefropatías, por lo que se debe obtener el aclaramiento de creatinina antes de cada ciclo así como monitorizar la función renal durante su aplicación. Los pacientes deben ser hidratados antes, durante y después del tratamiento para proteger el riñón. Así, la nefrotoxicidad es limitante de dosis hasta en el 35-45% de los pacientes. Debemos ser cautos al administrarlo en caso de hipoacusia neurosensorial preexistente o neuropatía periférica, por lo que obtendremos una audiometría pretratamiento y controlaremos sus variaciones durante el mismo. La neuropatía es en forma de parestesias y adormecimiento de extremidades en “guante y calcetín”. También se ha comunicado pérdida de función motora, encefalopatía focal y crisis epilépticas. El cisplatino es un potente emetógeno por lo que debe hacerse profilaxis antiemética mediante antagonistas 5-HT<sub>3</sub> como el ondansetrón o el granisetron. Otra toxicidad que aparece en el 25-30% de los casos es la mielosupresión, afectándose



igualmente la serie blanca, roja y plaquetar. Otros efectos tóxicos son: oftalmopatía, broncoespasmo, edema facial, hipotensión, azoospermia, impotencia-esterilidad, alopecia, procesos isquémicos vasculares, secreción inapropiada de ADH, etc.

- ✓ **CARBOPLATINO<sup>291</sup>**: Presenta similar mecanismo de acción que el cisplatino. Cruza la barrera hemato-encefálica y penetra en el líquido cefalo-raquídeo. Es extensivamente eliminado por los riñones, excretándose el 60-70% en 24 horas. La eliminación es más lenta que la del cisplatino, con una vida media de 2-6 horas. Debe ser usado con precaución pero es mucho menos nefrotóxico que el cisplatino y muchas veces esta toxicidad es asintomática. En su administración no es tan importante una hidratación masiva, pero tampoco ha de descuidarse. Tampoco es tan emetógeno como el cisplatino. La mielosupresión es limitante de dosis y dosis-dependiente manifestándose casi siempre con trombocitopenia, situándose su pico el día 21. La neuropatía ocurre en menos del 10% de los pacientes, siendo más factible en pacientes mayores de 65 años y previamente tratados con cisplatino. Otras posibles toxicidades son: hepatotoxicidad, hipersensibilidad, amenorrea, azoospermia y alopecia.



#### **ANTIMETABOLITOS:**

- ✓ **5-FLUOROURACILO<sup>291</sup>**: Análogo de las pirimidinas de actividad específica en la fase S del ciclo celular. Actúa de varias maneras: por una parte inhibe la acción de la enzima timidilato sintetasa mediante un metabolito, el FdUMP. Además, incorpora el metabolito FUTP en el ARN resultando en la inhibición de la síntesis y función del ADN e incorpora incorrectamente el dUTP en el ADN causando el mismo efecto. Sufre un importante metabolismo enzimático intracelularmente a metabolitos citotóxicos. El catabolismo, a cargo de la dihidropirimidina deshidrogenasa, supone más del 85% del metabolismo. No se necesitan ajustes de dosis en pacientes con disfunción renal o hepática moderadas, aunque deben ser monitorizados por presentar mayor riesgo de toxicidad.

Está contraindicada su administración en pacientes con depresión de la médula ósea, pobre estado nutricional, infección, cardiopatía activa o historia de infarto de miocardio en los seis meses previos. Debe monitorizarse cuidadosamente la aparición de mucositis y/o diarrea ya que hay un elevado riesgo de deshidratación, alteración del balance hídrico e infección. La mucositis y diarrea pueden llegar a ser limitantes de dosis, mientras que las náuseas y vómitos son moderados y raros. Si al comienzo de la administración el paciente presenta una inesperada toxicidad en forma de mielosupresión grado 3 o 4 y/o afectación neurológica, debemos sospechar un déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa, por lo que interrumpiremos el tratamiento y detectaremos si existe o no este déficit. La mielotoxicidad es limitante de dosis, y casi siempre se manifiesta en forma de neutro y trombocitopenia. Otras toxicidades son: afectación neurológica (somnolencia, confusión, epilepsia, ataxia), afectación cardíaca (dolor torácico, cambios electrocardiográficos, aumento de enzimas cardíacas), blefaritis, piel seca y fotosensibilidad.

- ✓ **METOTREXATE**<sup>291</sup>: Análogo antifolatos activo en la fase S, que inhibe la dihidrofolato reductasa produciendo una deplección de los folatos reducidos e impidiendo por tanto la síntesis de novo de timidilatos y purinas. También incorpora dUTP al ADN produciendo una inhibición de la síntesis y función del ADN. Indicado en numerosos cánceres (mama, cabeza y cuello, sarcoma osteogénico, procesos linfoproliferativos, vejiga, colo-rectal y cáncer trofoblástico gestacional), debe usarse con precaución en nefrópatas. Son toxicidades limitantes de dosis: mielosupresión, mucositis y fallo renal agudo. Otros efectos indeseables son: hepatotoxicidad, neumonitis, aracnoiditis, disfunción cerebral aguda, reacciones dérmicas e irregularidades menstruales.

● **TAXANOS**: Dada la continua búsqueda de esquemas quimioterápicos más efectivos, se investigan nuevos fármacos entre los que se encuentran el paclitaxel (*taxol*®) y el docetaxel (*taxotere*®).

- ✓ **PACLITAXEL:** Citostático que se une a la tubulina B y estabiliza los microtúbulos. Produce una hiperfosforilación de Bcl-2 y otras proteínas como RAF-1 e induce la apoptosis<sup>292</sup>. Los taxanos, además, bloquean el ciclo celular en G<sub>2</sub>/M<sup>293</sup> y son muy radiosensibilizantes. Este efecto es mayor cuando se infunde en 24 horas, siendo objeto de muchos ensayos en combinación con RT<sup>294</sup>. Se ha utilizado como tratamiento de inducción con platinos junto con RT, logrando tasas de respuestas del 100%, casi el 50% completas. En el estudio de Wanebo<sup>295</sup> dos tercios de los pacientes con CCC avanzado lograron conservar la laringe con una dosis semanal de paclitaxel de 60 mg/m<sup>2</sup> y AUC 1 semanal de carboplatino\* junto con RT hasta 45 Gy. En algunos casos permite volver a aplicar RT sobre zonas ya radiadas, alcanzando supervivencias que superan el 30% a los 3 años en pacientes con recaída tras la RT<sup>209</sup>.
  
- ✓ **DOCETAXEL:** Tiene un mecanismo de acción similar al del paclitaxel y se ha mostrado igualmente eficaz en el tratamiento del CCC. Cuando se emplea en monoterapia, la tasa de respuestas oscila entre el 27-42%<sup>296</sup>. Se ha combinado con fármacos como el cisplatino, obteniendo respuesta en cerca del 90% de los pacientes no tratados previamente<sup>297</sup>, así como con fluorouracilo, ácido folínico y cisplatino, logrando respuestas en torno al 100%, el 61% completas, aunque con una toxicidad considerable<sup>298</sup>. Se ha combinado con el radiosensibilizante irinotecan y RT, alcanzando respuesta completa en el 75% de los pacientes. La dosis máxima tolerable de docetaxel semanal junto con RT se cifra en 20mg/m<sup>2</sup> solo o en combinación con otros fármacos<sup>296</sup>.
  
- **OTROS:** Mencionamos a continuación otros fármacos con actividad frente a estos tumores que se han empleado ocasionalmente en segunda y tercera línea:
  - ✓ **Alcaloides de la Vinca:** Vinorelbina, Vincristina.
  - ✓ **Antibióticos antitumorales:** bleomicina.
  - ✓ **Nuevos fármacos:** gemcitabina, irinotecan (cpt11), UFT.

---

\* AUC: Área bajo la curva. Cálculo de la dosis de carboplatino en función del aclaramiento de creatinina mediante la fórmula de Calvert.

### **1.6.5.2. Quimioterapia de inducción o neoadyuvante (QTI)**

La QTI ha sido un atractivo objeto de investigación en la Oncología de cabeza y cuello en los últimos 20 años. Su desarrollo se basó en los siguientes puntos<sup>300</sup>:

- El uso inicial de agentes de acción sistémica puede reducir la masa tumoral y facilitar la erradicación mediante tratamientos ulteriores (RT y/o cirugía).
- La enfermedad microscópica que no puede ser erradicada mediante RT o cirugía podría ser erradicada con éxito mediante QT con un único agente.
- Los pacientes que obtienen una respuesta parcial o completa a la QTI podrían prescindir de cirugía, lograr la curación y preservar de órgano.

Para que la QTI sea efectiva, no debe presentar resistencias cruzadas con la RT, debe ser rápidamente eficaz y tener actividad en un alto porcentaje de pacientes.

La experiencia inicial con QTI se consiguió con múltiples estudios<sup>132,301-304</sup> fase II llevados a cabo en instituciones aisladas, obteniendo tasas de respuesta que frecuentemente alcanzaban el 80% y respuestas completas en el 30-50% de los casos. Además, las toxicidades eran tratables y la posibilidad de administrar un tratamiento posterior no se veía comprometida. El régimen quimioterápico más usado fue la infusión de 100mg/m<sup>2</sup> el día 1 de cisplatino y la infusión durante 5 días de 5-FU<sup>301</sup>, régimen que se estandarizó al demostrarse superior a otras combinaciones de CDDP y 5-FU que utilizaban bolos de este último<sup>305</sup>. El planteamiento de estudios fase III surgió ante la necesidad de probar las siguientes hipótesis: aumento de la supervivencia, preservación de órgano y reducción de metástasis a distancia.

#### **a) Aumento de supervivencia**

Muchos estudios<sup>131,306-310</sup> comparativos entre tratamiento loco-regional estándar (cirugía y/o RT) y QTI seguida del mismo tratamiento loco-regional no han podido demostrar un aumento e.s. de la supervivencia a favor de la QTI. Pero no todos usaban cisplatino y 5-FU como régimen QT. En algunos usaron un solo agente, o bien no contenían cisplatino, por lo que se consideran subóptimos.

Laramore<sup>309</sup> usó QT después de la cirugía pero antes de la RT. Empleando cisplatino y 5-FU como QTI en cuatro ciclos seguidos en pacientes con estadios III y IV, Paccagnella<sup>287</sup> sólo pudo demostrar una mayor supervivencia en los pacientes con enfermedad irreseccable.

Cuatro metaanálisis<sup>311-314</sup> han evaluado la terapia combinada (QTI + RT y QT-RT versus RT sola), comunicando todos ellos que la QTI no aporta una mejor supervivencia, mientras que la QT-RT concomitante sí la mejora significativamente.

En concreto Munro<sup>312</sup> cifra el aumento de SG en el 6.5% al agregar cualquier forma de QT a la RT. Resalta el hecho de que la QT con un agente único aumenta la supervivencia un 12% sobre la RT sola, mientras que la QTI sólo induce un aumento del 3.7%. Sin embargo, lo que no reconocen en este meta-análisis es la heterogeneidad de los regímenes de inducción tanto en esquemas como en fármacos, en comparación con los regímenes concomitantes, más homogéneos, lo cual puede haber diluido sustancialmente un posible papel beneficioso de la QTI. Munro comunica que la combinación CDDP+5-FU, sin considerar la secuencia, se asocia en 8 ensayos con un aumento posible de la supervivencia del 10% versus RT sola. Así, no analiza separadamente la combinación CDDP+5-FU cuando se usa como inducción o como concomitante, ni tampoco el valor de los distintos esquemas farmacológicos.

Samy El-Sayed<sup>311</sup> y su grupo realizaron un meta-análisis con conclusiones similares: reducción de la mortalidad del 11% asociada con la QT. La QTI se asociaba a un beneficio del 5% mientras que la QT-RT concomitante arrojaba uno del 22%. Su objetivo no fue valorar separadamente el papel de cada uno de los esquemas.

Pignon<sup>313,315</sup> corrobora los resultados de los dos metanálisis previos, entre otras cosas porque la mayor parte de los estudios analizados se solapan. Su trabajo es el que mejores conclusiones ha aportado hasta ahora. Analizó 10850 enfermos correspondientes a 65 ensayos clínicos con cánceres de orofaringe, orales, de laringe e hipofaringe, no metastáticos. Tras un seguimiento medio de 5,7 años, observó un beneficio pequeño pero e.s. en la supervivencia absoluta del 4% a los 2 y 5 años cuando se añadía QT, lo cual supone una disminución del 10% del riesgo relativo de muerte. Esta aportación es la principal conclusión del estudio. De todas formas, ni la QTI ni la QT adyuvante producen un beneficio significativo

dentro de la supervivencia, por lo que deben ser empleadas únicamente dentro de ensayos controlados. La reducción del riesgo relativo de muerte para la QTI fue del 5% y para el esquema concomitante del 19%. Comunica una mejoría del 5% de supervivencia a los 5 años con CDDP+ 5-FU como QTI y del 8% de mejoría con QT-RT concomitante. Lo que resulta sorprendente del metaanálisis de Pignon<sup>313</sup> es que confiere el mismo peso específico al prematuramente cerrado estudio GETTEC<sup>173</sup> que a los estudios de los Veterans<sup>131</sup> y EORTC<sup>146</sup>, siendo además que el primero de estos tres es el único que no encuentra beneficios en el control de metástasis a distancia como sí lo hacen los otros dos. La adición de la QT al tratamiento loco-regional estándar es para Pignon aún controvertida en cuanto a coste-eficacia, efectos secundarios y calidad de vida.

**Tabla 4:** Recientes meta-análisis de QT + RT en CCC.

<b>Meta-análisis</b>	<b>Nº estudios/pacientes/fechas</b>	<b>Principales conclusiones</b>
<b>A.J. Munro<sup>312</sup></b>	54 estudios 7443 pacientes 1963-1993	Beneficio absoluto en Supervivencia con QT=6.5% Beneficio absoluto del esquema concomitante=12% Beneficio absoluto del esquema neoadyuvante=3.7%
<b>S. El-Sayed<sup>311</sup></b>	42 estudios 5583 pacientes 1963-1992	Reducción relativa de la mortalidad con QT=11% Reducción relativa con QT concomitante=22% Reducción relativa con QTI=5% (no e.s.)
<b>J.P. Pignon<sup>313</sup></b>	65 estudios 10850 pacientes 1965-1993	Reducción de mortalidad relativa con QT=10% Reducción relativa con QT concomitante=19% Reducción relativa con QTI =5% (no e.s.)

**b) Preservación de órgano**

La hipótesis de Jacobs<sup>305</sup> que proponía la conservación de la laringe en aquellos pacientes que respondían a la QTI y cuyo tratamiento de consolidación era la RT, fue ratificada en el estudio de los Veterans<sup>131</sup>, que demostró que el 60%

de los pacientes que recibía QTI podía evitar una LT. Así mismo, no hubo diferencias significativas en la supervivencia entre los dos brazos del estudio (cirugía+RT y QTI+RT). Por tanto, la preservación del órgano sin comprometer la supervivencia constituía una prometedora opción. Algunos objetaron que estos resultados podían obtenerse sólo con RT<sup>313</sup>. Lefebvre<sup>146</sup> obtuvo datos similares en su estudio sobre pacientes con cáncer de hipofaringe. Debemos destacar que la QT-RT concomitante se demuestra más efectiva en la preservación de la laringe que la QTI, aunque la toxicidad producida es mayor<sup>314</sup>.

En el importante metaanálisis de Pignon<sup>310</sup>, se evalúan 602 enfermos procedentes de 3 ensayos. Tomando como grupo control el de la cirugía + RT y como grupo de estudio el de la QTI con CDPP + 5-FU seguida de RT en los pacientes respondedores y de cirugía +/- RT en los no respondedores, y tras 5,7 años de seguimiento, los resultados en cuanto a **preservación de órgano** son los siguientes: encuentra un riesgo relativo de muerte de 1,19 a favor del grupo control, no e.s., lo cual indica un efecto negativo de la QT, que disminuye la supervivencia a los 5 años un 6% (40% del grupo control frente a un 34% del brazo con QT). No existen diferencias entre los dos grupos si los dividimos según la localización del TP o el estadio ganglionar. En el brazo de la QT el riesgo de recurrencia, de un segundo TP o de muerte es mayor, pero no e.s. Esta discrepancia con lo mencionado en el apartado previo de supervivencia, puede explicarse por el diferente criterio de respuesta completa en el ensayo de hipofaringe y de respuesta completa/ parcial en los dos ensayos de laringe. La heterogeneidad de los ensayos quizá sea la responsable de estas conclusiones, pero según estos resultados, la QTI sola antes de la RT es un inadecuado sustituto de la cirugía, en términos de conservación de órgano. Este efecto negativo parece más claro en pacientes con cáncer de laringe que de hipofaringe. Consecuentemente, Pignon recomienda el empleo de los esquemas encaminados a la preservación de órgano dentro del campo investigacional.

### c) Control de las metástasis a distancia

Todos los ensayos randomizados han demostrado que la QTI reduce significativamente las metástasis a distancia como primer sitio de recaída<sup>307-310</sup>. Esto indica que la QT administrada bajo esta modalidad puede erradicar la enfermedad sistémica microscópica. Si esto es así, ¿por qué la QTI no consigue

aumentar la supervivencia? La explicación más probable es que el CCC es una enfermedad predominantemente loco-regional, por lo que el riesgo de recaída a este nivel es mucho mayor que la aparición de metástasis a distancia. Esto hace que sólo sea posible medir un mayor control sistémico en los pacientes cuyos tumores hayan sido controlados con éxito a nivel loco-regional, eliminando la probabilidad de recidiva más elevada<sup>318</sup>.

De los tres estudios aleatorizados explicados previamente se puede concluir acerca de la QTI lo siguiente:

- no compromete la **supervivencia**.
- la **función laríngea** se puede preservar en la mitad de los supervivientes.
- el riesgo de precisar **cirugía de rescate** aumenta con el volumen del tumor primario y con la enfermedad nodal.

Estos estudios confirman el papel de la QTI usando cisplatino y 5-FU seguido de RT como una alternativa no quirúrgica para pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe avanzados.

Pignon<sup>313</sup>, en la parte de su metanálisis que analiza la preservación de laringe, detecta un menor índice de metástasis en el grupo tratado con QT, pero el doble de recurrencias loco-regionales.

El concepto de QTI evolucionó favorablemente por dos razones:

- Primera: la elevada tasa de respuestas que se alcanzaba con el régimen estándar de cisplatino (100mg/m<sup>2</sup>/día 1º) y 5-FU (1000mg/m<sup>2</sup>/día, días 1-5), con una respuesta global del 85% (parcial y completa) y una respuesta completa entre el 30 y 50%<sup>319</sup>.
- Segunda: la respuesta a la QT era generalmente predictora de radiosensibilidad<sup>320</sup>.

La QTI no desempeña un buen papel en el tratamiento de pacientes con enfermedad loco-regional avanzada en los cuales no se pueden obtener márgenes limpios si se intervinieran. Se han realizado ensayos<sup>321</sup> en pacientes con enfermedad irreseccable, comparando directamente la QTI seguida de RT o la RT sola, comunicándose beneficio en la supervivencia con QTI sólo en un ensayo<sup>287</sup>.

Para aumentar el éxito de la QTI se han estudiado distintas combinaciones de fármacos clásicos. Es destacable el estudio de Lin<sup>322</sup> en el que se alternaron semanalmente cisplatino, 5-FU y bleomicina con metotrexato y epirubicina



durante 8-12 semanas, alcanzando respuesta en el 92% de los pacientes, el 55% completas.

Con el mismo objetivo, se están introduciendo los taxanos: tanto con paclitaxel como con docetaxel se logran altas tasas de respuestas completas y resultados prometedores en supervivencia<sup>323-325</sup>, datos corroborados por un actual ensayo multi-institucional fase III<sup>352</sup> que se declina por el triplete cisplatino + 5-FU + paclitaxel, debido a su mayor efectividad en tasas de respuesta completa, preservación de órgano en pacientes con enfermedad resecable y mejor tolerancia, logrando un aumento en la SG al combinar QTI con QT-RT concomitante y al añadir taxanos al esquema clásico.

Por otra parte, la QT intraarterial también ha mostrado resultados esperanzadores, empleando cisplatino a dosis superiores a las habituales, o metotrexate, mejorando en este último caso la supervivencia antes de la RT (43% a los 5 años), comparado con la RT sola (25% de supervivencia a los 5 años)<sup>326</sup>.

En resumen, parece que la QTI es una prometedora opción terapéutica con miras a controlar la enfermedad metastásica, seleccionar los candidatos a RT y preparar a los pacientes para que reciban tratamientos combinados en condiciones de respuesta completa, o sea, en una situación idónea. No obstante, aún permanece a la sombra del mayor éxito de la QT-RT concomitante, posición probablemente inmerecida, consecuencia de una valoración científica de peor calidad, en contraposición a los estudios que veremos a continuación.

### 1.6.5.3. Quimio-radioterapia concomitante

Consiste en la aplicación simultánea de RT con intención radical y de uno o varios agentes citostáticos que actúan fundamentalmente aumentando la acción citotóxica de aquella. Los más empleados han sido: cisplatino, carboplatino, 5-FU y mitomicina C. La QT-RT concomitante se ha usado durante décadas para el tratamiento del CCC irresecable, habiendo sido su introducción de la siguiente manera:

Entre 1982 y 1987 el grupo de investigación Head and Neck Intergroup llevó a cabo un ensayo aleatorizado fase III<sup>327</sup> comparando la RT sola con la combinación RT + CDDP semanal a dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>. Aunque la respuesta fue mayor en los pacientes tratados con el régimen concomitante, la media de supervivencia fue sólo 13 meses mejor en éste grupo, sin hallar diferencias e.s.

Este estudio se consideró un ensayo negativo, por lo que el esquema experimental no se adoptó como estándar.

En 1987, el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) comunicó los resultados de un ensayo fase II<sup>328</sup> probando la eficacia de RT + CDDP concomitante a dosis altas (100 mg/m<sup>2</sup>) cada 3 semanas durante la RT. Se alcanzó una respuesta completa del 71% y una supervivencia a los 4 años del 34% en una cohorte de 124 pacientes.

Más adelante, un ensayo fase II del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)<sup>329</sup>, comunicado por primera vez en 1991, exploró el régimen CDDP+5-FU concomitante con RT en pacientes con enfermedad irresecable. La RT se administraba en dos partes hasta los 30 Gy, para valorar la opción quirúrgica cuando la enfermedad se hubiera hecho resecable gracias a la QT-RT. En un grupo de 52 pacientes la tasa de respuestas completas fue del 77%, con un supervivencia a los 4 años del 49%.

La repetición de tales resultados positivos en estos estudios preliminares, incluso en términos de supervivencia, fue decisiva para plantear trabajos a mayor escala con objeto de encontrar la combinación más efectiva en QT-RT concomitante.

Así por ejemplo, en lo referente al empleo de uno o más fármacos combinados con la RT, existen numerosos estudios con resultados dispares al respecto. Por un lado, la monoquimioterapia ha logrado en conjunción con la RT resultados discretos con distintos agentes como 5-FU<sup>330,331</sup>, bleomicina<sup>332</sup>, mitomicina C<sup>333</sup> y cisplatino<sup>334</sup>. Por ejemplo, Sánchez<sup>331</sup> aleatorizó 577 enfermos entre RT convencional o la suma de RT y QT con 5-FU, observando al cabo de 10 años una ventaja e.s. de este último grupo en la supervivencia libre de progresión (37% frente a 17%) y SG (42% frente a 17%).

Por otra parte, recientemente varios ensayos uni o multi institucionales<sup>188,189,335,336</sup> también han comunicado un beneficio en supervivencia y control loco-regional al aplicar QT-RT concomitante con un esquema de varios fármacos, siendo la principal desventaja con respecto a los tratamientos uni-agente la toxicidad adictiva, sin existir un estudio que compare directamente las dos posibilidades en un mismo grupo de pacientes y no existiendo por ello conclusiones claras al respecto.

Parece que las máximas ventajas de la terapia combinada multi-agente se presentan en los pacientes con CCC irresecable, ya que ensayos prospectivos randomizados<sup>188,337</sup> incluyendo cisplatino, han demostrado un mejor control loco-regional y supervivencia comparado con cualquier tratamiento estándar, o terapias fraccionadas o RT sola. Merece destacar entre estos estudios, el de Wendt<sup>189</sup>, en el que 270 pacientes con CCC irresecable fueron tratados aleatoriamente bien con RT sola o bien con RT y tres ciclos simultáneos de cisplatino, 5-FU y ácido folínico. El grupo que recibió tratamiento combinado tuvo mejor SG (48% frente al 24% a los 3 años) y control local (36% frente a 17%). Otro estudio interesante<sup>338</sup> analiza los resultados obtenidos al aplicar tres ciclos de QTI y después QT con hidroxiurea y 5-FU en combinación con RT. La cirugía se reservó para los casos que no presentaran respuesta completa. Esta se logró en el 40%. El 30% tuvieron respuesta parcial y fueron intervenidos pudiendo aplicar técnicas conservadoras para preservar la voz. A pesar de la sorprendente quimiosensibilidad a fármacos como el CDDP y 5-FU<sup>231,339</sup> ensayos importantes fase III<sup>321,340</sup> que estudiaban la eficacia de la QTI no han podido demostrar un beneficio en la supervivencia a diferencia de la QT-RT concomitante.

Pero aparte de los estudios exclusivos sobre QT-RT, nunca se ha sometido a comparación directa la QTI y la QT-RT mediante un ensayo fase III aleatorizado lo suficientemente potente. Sí se han realizado ensayos fase II o III acerca de cuál es la secuencia idónea, pero siempre estaban sujetos a limitaciones estadísticas, o su diseño era incorrecto por usar diferentes citostáticos o un enfoque no estandarizado de la cirugía. Así, en 2001 aún no había respuesta definitiva sobre la secuencia de la terapia, pues ningún estudio fue diseñado para detectar supervivencias mayores al 4%.

Salvajoli<sup>151</sup> realizó un ensayo con 3 brazos en pacientes con CCC estadio IV:

- **Brazo 1:** 2 Gy/día de RT hasta 70 Gy.
- **Brazo 2:** vinblastina (V), mitomicina (M) y cisplatino (P) cada 21 días durante dos ciclos seguido de RT: 2Gy/día hasta 70 Gy.
- **Brazo 3:** Bleomicina (B) y P a baja dosis cada 21 días durante la RT con 2Gy/día hasta 70 Gy.

Dado el tamaño de la muestra (30 pacientes por brazo), es imposible encontrar diferencias significativas en tasas de respuesta o supervivencia. Además

se usaron diferentes fármacos en los brazos 2 y 3 y la dosis de P más bajas de lo recomendado.

Un estudio italiano<sup>288</sup> comparó la aplicación secuencial de V, B y metrotrexate (M) seguida de RT, versus V, B y M alternados con RT en 116 pacientes. Aunque los agentes fueron idénticos en los dos brazos, la combinación hoy se considera subóptima por no contener cisplatino. Las dosis de RT eran distintas en los dos brazos, lo que hace que la valoración aislada del esquema farmacológico sea difícil. Los pacientes en el brazo de terapia alternante experimentaron mayor tasa de respuesta (65% versus 52%) y una mayor supervivencia libre hasta la progresión, pero sin diferencias en SG.

El grupo SECOG<sup>341</sup> exploró la combinación VBM 5-FU o VBM secuencial o concomitante con RT en un ensayo con 2 brazos. Con 267 pacientes era un estudio más potente que los anteriores, pero no halló diferencias e.s., siendo el riesgo relativo de muerte concomitante vs secuencial de 0.96 y de recidiva 1.23.

Ha habido cuatro ensayos randomizados con QT basada en CDDP dirigidos a valorar la opción concomitante versus la secuencial. El primero, publicado por Adelstein<sup>342</sup>, comparaba la opción CDDP+5-FU seguida de RT versus estos mismos agentes atenuados concomitante con RT. Era un ensayo pequeño (48 pacientes). El 40% de los que entraron en este ensayo fueron intervenidos tras la QTI o a mitad del tratamiento concomitante. Las tasas de respuesta al tratamiento de inducción y a la primera mitad del tratamiento concomitante eran altas: 91% de respuestas clínicas y 32% de respuestas parciales clínicas en el primer grupo y 100% de respuestas clínicas y 67% de respuestas clínicas completas en el segundo. La tasa de respuestas completas patológicas en los pacientes del grupo concomitante fue del 100%, mientras que ningún paciente del grupo secuencial alcanzó una respuesta completa patológica. Las tasas de SG diferían moderadamente, siendo en el grupo concomitante del 68% y en el secuencial del 43% a los 24 meses.

El segundo estudio, realizado por Pinnaro<sup>343</sup>, comparó el esquema CDDP+5-FU seguido de RT versus altas dosis de CDDP concomitante con RT en 97 pacientes con CCC loco-regionalmente avanzados (T<sub>4</sub> y N<sub>3</sub>). A pesar del enorme tamaño tumoral, las respuestas fueron altas, con un 47% y 40% respectivamente de respuestas completas. Las respuestas globales fueron del 60% y del 75% respectivamente. Este estudio, diseñado para detectar un error estándar del 7% en

las respuestas completas clínicas, fue incapaz de demostrar diferencias e.s. en ellas. Además, las altas tasas de respuesta no tradujeron diferencias en supervivencia global o libre hasta la progresión, que fueron del 16% y 20% y 11% y 16% respectivamente para cada grupo.

El tercer estudio en cuestión corre a cargo de Taylor<sup>289</sup>, quien fue el primero en plantear la cuestión de tratamiento secuencial versus concomitante usando CDDP+5-FU en ambas modalidades en un ensayo lo suficientemente potente. Se incluyeron 214 pacientes que se aleatorizaron en ambos grupos. Mientras que las respuestas clínicas completas fueron similares (50% y 52% a favor del grupo concomitante), las globales fueron 93% versus 78% respectivamente. Virtualmente todos los pacientes de ambos grupos que alcanzaron respuestas completas clínicas tenían biopsias negativas confirmadoras, pero las biopsias positivas fueron más frecuentes en pacientes que alcanzaron una respuesta clínica parcial con el tratamiento secuencial (64%) que con el concomitante (29%). Las tasas de fallo a distancia fueron similares, pero las loco-regionales eran menores en el grupo concomitante (39% versus 55%). No se detectaron diferencias en SG ni supervivencia libre hasta la progresión.

El último de los cuatro estudios y uno de los más recientes ensayos fase III<sup>345</sup> aún a los 3 tipos principales de tratamiento en el cáncer avanzado faringo-laríngeo: divide un total de 547 pacientes en tres grupos aplicando aleatoriamente QT+RT concomitante con CDDP, en el segundo QTI con CDDP+5-FU seguida de RT y en el último RT sola. A los 2 años, aunque el seguimiento total fue de 3.8 años, la preservación de la laringe era e.s. mayor en el grupo de QT+RT concomitante que en los otros dos (88%, 75% y 70% respectivamente), sin hallar diferencias e.s. entre el grupo de QTI y el de RT sola. También el control loco-regional era mejor en el grupo concomitante (78%, 61% y 56%). El control de las metástasis a distancia fue mejor en los grupos que asociaban QT, sin hallar diferencias en cuanto a SG entre los tres grupos. Los resultados de este estudio sólo son aplicables para T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> sin invasión basi-lingual ni cartilaginosa. Ésta es la principal diferencia entre este estudio y el de Veterans<sup>131</sup>, al ser excluidos estos pacientes en el primero.

Tabla 5: Ensayos randomizados de QT1 ⇒ RT vs QT concomitante o alternante con RT.

Ensayo	Nº pacientes	Brazos	Tasas de respuesta	Resultados
			completa	
<b>Salvajoli</b> <sup>151</sup>	90	A: XRT 70Gy B: V,Mm,P⇒XRT C: P,B + XRT	A:67% B:60% C:60%	No diferencias en supervivencia a los 2 años
<b>Adelstein</b> <sup>342</sup>	48	A: PF⇒XRT B:PF+XRT	A:91%(32%)(to PF) B:100%(67%)(1ªmitad del tratamiento)	SG a los 2 años: A:43% B:68% (no e.s.)
<b>SECOG I</b> <sup>341</sup>	267	A:V,B,M,F o V.B.M⇒XRT B:V,B,M,F o V.B.M. + RT	Riesgo relativo de muerte: A:B=0.96 Riesgo relativo de recidiva: A:B=1.23	Ninguno e.s.
<b>Merlano</b> <sup>288</sup>	116	A:V,B,M⇒XRT B:V,B,M+XRT (alternantes)	A:52% (13%) B:65% (31%)	Media de supervivencia en semanas: A=41, B=54, p=0.64
<b>Taylor</b> <sup>289</sup>	214	A:PF⇒XRT B:PF+XRT (7 ciclos de 14 días)	A:78% (50%) B: 93% (52%)	No diferencias en supervivencia
<b>Pinnaro</b> <sup>343</sup>	97	A:PF⇒XRT B:P+XRT	A: 60% (47%) B:75%(41%) No e.s.	<u>Supervivencia libre hasta la progresión (5años):</u> A:16%,B:20%, no e.s. <u>SG a los 5 años:</u> A:11%,B:16%, no e.s.
<b>RTOG 91-11</b> <sup>317</sup>	547	A:PF⇒XRT B:P+XRT C: XRT		<u>SG 5 a.(no e.s.):</u> A:59%,B:54%,C:53% <u>Preserv. laringe 5 a.:</u> A:71%, B:85%(e.s.),C:64% <u>Libre de metást.5 a.:</u> A:87%,B:86%,C:76%

XRT: RT standard fraccionada. "⇒"=secuencial. "+"=concomitante. B: bleomicina. V: Vinblastina. M: Mitomicina C. P:cisplatino. F:Fluorouracilo.

De los estudios anteriores se deduce que: la inducción con CDDP+5-FU a dosis completas, el tratamiento concomitante con CDDP aisladamente a dosis altas y la terapia concomitante con CDDP+5-FU atenuadas consiguen resultados similares.

En pacientes con enfermedad potencialmente resecable estas terapias llevadas a cabo con objeto de preservación de órgano tienen similares resultados que la resección de órgano cuando la lesión está en laringe o hipofaringe.

Debido a las mayores tasas de preservación de laringe de la terapia concomitante según los resultados preliminares y su administración en la mitad del tiempo que la secuencial, es razonable decir que este esquema parece el mejor sustituto de la cirugía.

No hay ensayos que comparen directamente la QT-RT aleatorizadamente con la cirugía con o sin RT, por lo que las conclusiones deben obtenerse indirectamente a partir de los estudios previos.

Las tasas de supervivencia con cirugía +RT oscilan entre el 20-60%<sup>131,146,287,308-310</sup> variando según la región anatómica, lo cual incrementa las dificultades comparativas. Mientras que en las series quirúrgicas suelen ser el 60% estadíos IV y el 40% estadíos III, la mayor parte de los estudios de QT-RT incluyen casi exclusivamente estadíos IV, empeorando aparentemente los resultados, que sitúan la SG en el 30-60% a los 5 años, con preservación de órgano en la mayor parte de los pacientes.

Los estudios fase II y III sobre QT-RT quedan resumidos en las **Tablas 6 y 7**.

**Tabla 6:** Estudios fase II sobre QT-RT concomitante.

<b>Autor-año</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>Esquema QT</b>	<b>SG (%): QT-RT vs RT</b>	<b>Comentarios</b>
<b>Vokes</b> <sup>350</sup>	76	CDDP(1,3,5), 5-FU, hidroxiurea	3 años 55%	RT partida ehiperfraccionada
<b>Kies</b> <sup>351</sup>	64	Taxol, 5-FU, hidroxiurea	3 años 60%	RT partida e hiperfraccionada
<b>Rosen</b> <sup>352</sup>	90	Taxol, 5-FU, hidroxiurea	2 años 61%	RT partida e hiperfraccionada
<b>Adelstein</b> <sup>353</sup>	42	CDDP+5-FU	2 años 80%	RT partida e hiperfraccionada
<b>Leyvraz</b> <sup>354</sup>	91	CDDP+5-FU	4 años 40%	RT partida e hiperfraccionada
<b>Glicksman</b> <sup>355</sup>	74	CDDP/Carboplatino	4 años 51%	RT hiperfraccionada

Tabla 7: Estudios fase III sobre QT-RT versus RT sola.

Autor-año	Nº pacientes	Esquema QT	SG (%): QT-RT vs RT	Comentarios
<b>Jeremic</b> <sup>183</sup>	130	CDDP diario	5 años 46/25 (p=0.008)	RT hiperfraccionada
<b>Merlano</b> <sup>285</sup>	157	CDDP+5-FU	3 años 41/23 (p<0.05)	QT alternada con RT convencional
<b>Brizel</b> <sup>188</sup>	116	CDDP+5-FU semanas 1,6	3 años 55/34 (p=0.07)	RT hiperfraccionada
<b>Wendt</b> <sup>189</sup>	270	CDDP+5-FU semanas 1,4,7	3 años 48/24 (p<0.0003)	RT hiperfraccionada
<b>Adelstein</b> <sup>356</sup>	100	CDDP+5-FU semanas 1,4	5 años 50/48	Mucha menos cirugía de rescate necesaria en el brazo QT-RT
<b>Calais</b> <sup>357</sup>	226	Carboplatino, 5-FU semanas 1,4,7,	3 años 51/31 (p=0.02)	

Como resumen de los estudios fase II y III sobre QT-RT apuntaremos:

- No hay buenos estudios comparativos directos de QT-RT o RT sola versus cirugía para enfermedad resecable, por lo que la eficacia de la QT-RT, debe deducirse de los estudios reseñados.
- Tales estudios contienen un porcentaje mayor de estadíos IV que las series quirúrgicas.
- La SG en estos trabajos oscila entre el 40-55%, lo que es favorablemente comparable a los estudios de cirugía + RT.
- La preservación de órgano con QT-RT adecuadas se consigue en el 50-90%. El rescate quirúrgico es factible en al menos la mitad de los pacientes que recaen.
- La evaluación funcional es objeto de análisis tanto en las series quirúrgicas como en las preservadoras de órgano.
- Estos tratamientos deben llevarse a cabo en centros experimentados capaces de coordinar todas las modalidades terapéuticas y controlar los efectos adversos que conllevan estos esquemas.



#### **1.6.5.4. Quimio-radioterapia concomitante postoperatorias**

Muy recientemente se han comenzado a investigar las ventajas que supone aplicar postoperatoriamente RT-QT concomitante en CCC localmente avanzado.

Así, Cooper<sup>224</sup> encuentra mayor control loco-regional a los 5 años en los pacientes que recibieron RT+QT sobre los que recibieron únicamente RT posterior a la cirugía, estando todos afectados de CCC localmente avanzado (82% vs 72%), a lo que Bernier<sup>223</sup> añade una significativamente mayor SG a los 5 años (53% vs 40%) y supervivencia libre hasta la progresión (47% vs 36%). Ambos autores reconocen un mayor índice de efectos secundarios con el tratamiento combinado. Los hallazgos de estos dos autores ya habían sido previamente anunciados en otros importantes ensayos<sup>346,347</sup>, también ofreciendo resultados positivos en cuanto a supervivencia.

Sería necesario realizar un estudio prospectivo comparando el tratamiento concomitante con fines de preservar órgano y el tratamiento quirúrgico seguido de QT+RT. Con este último esquema se salvan las dificultades técnicas que supone el rescate quirúrgico de un órgano previamente irradiado, pero sería necesario saber si los mejores resultados serían atribuibles a la cirugía inicial o al tratamiento adyuvante ulterior.

#### **1.6.5.5. Estrategias futuras**

A pesar de los múltiples estudios que han demostrado una mayor eficacia de la QT-RT concomitante, hay una inquietud por parte de oncólogos investigadores por encontrar la verdadera utilidad de la QTI, probablemente guiados por la elevada tasa de respuestas que consigue inicialmente y por el control a distancia que ofrece esta estrategia. De esta manera se comenzó a investigar en busca del régimen más óptimo.

La capacidad de la leucovorina para la modulación bioquímica del 5-FU potenciando la inhibición de la timidilato sintetasa y aumentando la actividad del 5-FU, ha dado lugar a numerosos ensayos que buscaban aumentar la eficacia del esquema CDDP+5-FU. En la **Tabla 8** aparecen aquellos de un solo brazo con QTI que combinaban estos dos agentes con leucovorin (PFL).

*Tabla 8: Ensayos fase II de QTI con CDDP+5-FU+leucovorina. Las tasas de respuesta son a la QTI sólo, valorada antes de la RT*

<b>ESTUDIO</b>	<b>BOSTON</b> <sup>348</sup>	<b>CHICAGO</b> <sup>349</sup>	<b>HOUSTON</b> <sup>350</sup>	<b>NY</b> <sup>351</sup>
<b>CDDP</b>	25mg/m <sup>2</sup> /ICx5	100mg/m <sup>2</sup> /B	25mg/m <sup>2</sup> /ICx5	100mg/m <sup>2</sup> /B
<b>5-FU</b>	800mg/m <sup>2</sup> /ICx5	1000mg/m <sup>2</sup> /ICx5	500mg/m <sup>2</sup> /ICx5	800mg/m <sup>2</sup> /ICx5
<b>Leucovorin</b>	500mg/m <sup>2</sup> /ICx6	100mg/vo/4h		100mg/vo/4h
<b>Ciclos</b>	3	2	3	3
<b>Pacientes</b>	102	29	47	22
<b>% RC</b>	54%	31%	30%	23%
<b>% RC+RP</b>	81%	90%	84%	45%
<b>RC en TP</b>	69%	NR	NR	32%
<b>Rango edad</b>	55(13-70)	56(29-74)	58 (32-73)	62(42-82)
<b>% N2</b>	48%	28%	34%	27%
<b>% N3</b>	19%	38%	17%	5%
<b>% N2+3</b>	67%	66%	51%	32%
<b>Muertes en tratamiento</b>	3%	7%	0%	14%

*RC: Respuesta completa. RP: Respuesta parcial. NR: No respuesta. IC: Infusión continua. B: Bolo. PO. TP: tumor primario. VO: Vía oral.*

La experiencia más amplia la tiene el Instituto de Cáncer Dana-Farber en Boston, que sugiere que la administración PFL es factible y se asocia a una elevada respuesta completa y patológica, aunque se asocia con efectos secundarios importantes<sup>348</sup>. Otros estudios idénticos<sup>349,350</sup> obtuvieron menores tasas de respuesta completa y global. Merece resaltar que todos ellos incluían pacientes más jóvenes de lo habitual excepto el de Nueva York<sup>351</sup>, donde la media era mayor, por lo que la incidencia de morbi-mortalidad asociada al esquema PFL era superior en este último. Los esquemas PFL y PF nunca se han comparado en un ensayo aleatorizado. Dada la significativa toxicidad y los fallos comunicados en ensayos fase II es improbable que su uso se generalice.

Últimamente, otros grupos han añadido taxanos a la combinación de cisplatino y 5-FU. Tanto con el paclitaxel como con el docetaxel se han

comunicando altas tasas de respuestas completas y resultados prometedores en cuanto a supervivencia<sup>323-325</sup>. Estos datos corazonadores han llevado a la realización en la actualidad de un estudio multi-institucional fase III<sup>349</sup> comparando la aplicación de cisplatino y 5-FU como QTI con el triplete cisplatino + 5-FU + paclitaxel, declinándose por este último esquema debido a su mayor efectividad en tasas de respuesta completa, preservación de órgano en casos resecables y mejor tolerancia, logrando un aumento en la SG al combinar QTI con QT-RT concomitante y al añadir taxanos al esquema clásico.

Otra manera de intentar mejorar los resultados de la QT-RT fue abordada por tres estudios<sup>350-352</sup>, que intensifican la RT de una vez a dos al día y añaden un tercer agente a la QT-RT concomitante (cisplatino en un ensayo y paclitaxel en otros dos), demostrando una tasa de supervivencia del 60% a los 3 años para pacientes en estadio IV, y preservación de órgano en la mayoría de los casos. La tasa de control loco-regional llegó al 90% pero las recaídas a distancia excedieron las loco-regionales, por lo que la QT-RT concomitante se demuestra como una buena opción para el control loco-regional pero es insuficiente para erradicar la enfermedad micrometastática. Adelstein<sup>356</sup> comunicó datos similares usando cisplatino, 5-FU y QT-RT concomitante.

En un estudio<sup>361</sup> sobre 69 pacientes tratados con una breve QTI semanal con paclitaxel y carboplatino seguida de paclitaxel+5-FU+hidroxiurea se comunicó una tasa de respuesta del 85% después de 6 semanas de tratamiento. La toxicidad osciló de leve a moderada, siendo la neutropenia el efecto indeseable más frecuente. Así, la combinación de carboplatino y paclitaxel parece tener una actividad similar que el cisplatino/5-FU pero con menor toxicidad. La supervivencia a los 3 años era del 70%, lo cual corrobora la hipótesis de que en presencia de QT-RT concomitante, la QTI puede ser útil para reducir la tasa de fallo sistémico. Datos similares han sido publicados recientemente por Machtay<sup>359</sup> y Hitt<sup>352</sup>.

Una modalidad que se está explorando es la aplicación de QT y RT alternantes. Consiste en aplicar QT durante unas semanas alternando otras semanas con sesiones de RT. Es una táctica atractiva que no aumenta la mucositis. Un estudio italiano<sup>333</sup> comparó RT sola (70 Gy) con QT a base de CDDP 20 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días y 5-FU 200 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días en las semanas 1, 4, 7 y 10, junto con RT (10 Gy/semana) las semanas 2, 3, 5, 6, 8 y 9. A los 5 años,

la SG fue superior en el grupo alternante (24% frente al 10%) así como la supervivencia libre de recaída (68% frente al 32%).

Entre las posibilidades futuras se encuentran las variaciones en el fraccionamiento de la RT concomitante, ofreciendo resultados prometedores<sup>364</sup>.

#### **1.6.6. Nuevas terapias biológicas**

- ✓ **ADENOVIRUS:** Se trata de una novedosa terapia génica que emplea adenovirus con fuerte tropismo por el epitelio de las vías aerodigestivas superiores. Se ha usado el ONYX-015, un adenovirus con delección E1B55 Kd, que se replica y destruye las células deficitarias en p53. Se introduce intratumoralmente y permite la combinación con fármacos como el cisplatino y el 5-FU, alcanzándose respuestas en el 62% de los pacientes, 22% completas<sup>365</sup>.
  
- ✓ **INHIBIDORES DE LA VIA DEL EGFR:**
  - **ANTICUERPOS MONOCLONALES:** Forma parte de la terapéutica experimental. El más usado es el anticuerpo anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), llamado C225 (*cetuximab*®). Se ha usado junto con cisplatino a dosis de 400 mg/m<sup>2</sup>/semana, generalmente seguido de dosis de 250 mg/m<sup>2</sup>/semana tras la primera dosis de carga. Se lleva a cabo ahora mismo un ensayo que compara cisplatino y C225 con cisplatino solo en CCC recidivante. La combinación con RT ha logrado más del 90% de respuestas completas en otros ensayos<sup>366,367</sup>.
  
  - **INHIBIDORES DE LA TIROSIN-KINASA ASOCIADA A EGFR:** el más conocido es el Genfitinib ZD1839 (*Iressa*®). La ventaja de estos es que pueden aplicarse independientemente de la sobreexpresión de EGFR, tienen una conveniente dosificación vía oral, carecen de reacciones de hipersensibilidad y potencian los efectos de citostáticos y de la RT. Los principales beneficios se han probado en ensayos fase II<sup>368,369</sup> sobre pacientes refractarios a QT.

Poco a poco se desarrollarán esquemas combinados de estos fármacos con QT y RT.

## **1.7. CANCER IRRESECABLE**

El criterio de irresecabilidad suele ser objeto de desacuerdo entre los especialistas. Incluso en casos límite que rozan uno o varios criterios clásicos de irresecabilidad (Ver punto 3.3.2.1. de “Pacientes y Métodos”), algunos cirujanos están lo suficientemente entrenados en técnicas reconstructivas como para considerar resecables tumores muy avanzados. Aunque la palabra de más peso en esta decisión la tiene el cirujano, es el equipo completo que evalúa al paciente el que debe contribuir a establecer el límite de resecabilidad. Es por esto difícil considerar que todo lo dicho anteriormente sea exclusivamente aplicable para tumores resecables, pues en los estudios ambos tipos de tumores se mezclan continuamente. A continuación comentaremos sólo los elementos diferenciadores que hay que tener en cuenta ante un tumor claramente irresecable.

Históricamente el tratamiento del cáncer irresecable ha sido la RT. Sin embargo, tras 30 años de ensayos se ha consensuado que la adicción de QT a la RT mejora la supervivencia en este tipo de cáncer<sup>370</sup>. Igual que con muchos otros tumores, en el CCC se han desarrollado distintas estrategias para integrar la QT con el tratamiento definitivo (cirugía o RT): neoadyuvante, adyuvante y concomitante a la RT. Cada una tiene sus ventajas e inconvenientes como veremos a continuación:

### **1.7.1. Quimioterapia neoadyuvante**

La QTI que usa las dosis estándar de CDDP+5-FU consigue una tasa de respuestas del 60-90% con un 20-50% de respuestas completas en cánceres previamente no tratados y localmente avanzados<sup>371</sup>.

Paccagnella<sup>287</sup> randomizó cánceres operables e inoperables estadíos III y IV para QTI seguida de tratamiento definitivo loco-regional versus tratamiento loco-regional exclusivo, sin encontrar ventajas significativas con la QTI. Sin embargo, cuando se analizaban separadamente los pacientes operables de los inoperables, la ausencia de beneficio se mantenía para los operables, pero sí había un beneficio significativo en los inoperables. El descenso en la recaída loco-regional, en las

metástasis a distancia y un aumento en la SG fueron todos significativos, aunque la supervivencia fue pobre con o sin QTI, 24% versus 10% a los 3 años respectivamente. La QTI consistía en 4 ciclos de CDDP+5-FU a dosis convencional. El hecho de que fueran cuatro ciclos contribuyó según los autores a aumentar la SG y la tasa de respuestas completas.

Otros estudios fase II utilizan regímenes más agresivos (PFL, docetaxel+CDDP+5-FU con o sin leucovorina), con respuestas completas que oscilan entre el 40-60%<sup>372,373</sup> debiendo reservar la QTI al contexto de ensayos controlados hasta que no se compruebe su beneficio en términos de supervivencia.

Harari<sup>306</sup> publicó en 1996 que el tratamiento más generalizado para los pacientes con CCC irresecable era la QTI, mientras que una actualización<sup>374</sup> por el mismo autor en el año 2000 mostró un giro en esta actitud, siendo los esquemas concomitantes los que se aplicaban mayormente.

### 1.7.2. Quimioterapia adyuvante

Esta modalidad se ha investigado mucho menos. En el Head and Neck Contracts Program<sup>308</sup> añadieron 6 ciclos de CDDP mensual al tratamiento quirúrgico estándar y la RT postoperatoria, resultando en una reducción e.s. de la incidencia de recaídas a distancia comparado con el tratamiento habitual o con el tratamiento de inducción seguido del estándar. La SG y la SLE no mejoraron.

### 1.7.3. QT-RT concomitante

Este es el tratamiento estándar actual para el CCC loco-regionalmente avanzado e irresecable<sup>311-313,368,375</sup>. Al igual que en el cáncer resecable, hay evidencia creciente de que la RT acelerada hiperfraccionada con sobreimpresión concomitante puede ser superior a la RT convencional, y así lo demostraba el estudio RTOG 9003<sup>164</sup>.

La QT-RT concomitante se ha estudiado con un solo agente o con varios. En el caso de utilizar uno sólo, los estudios se dividen según el fármaco en cuestión sea tóxico sobre las células hipóxicas o sea radiopotenciador. Ambas clases de fármacos tienen actividad por sí solos sobre CCC, pero son más activos cuando se combinan con la RT<sup>376,377</sup>. La mitomicina C ha sido el agente alquilante biorreductor más estudiado. Haffty<sup>378</sup> lo estudió basándose en el hecho de que la adición de un fármaco citotóxico para las células hipóxicas dado a la vez que la

RT, que es efectiva sobre las células bien oxigenadas, potenciaría los beneficios de ambos tratamientos. Administró mitomicina C post-operatoriamente a los pacientes con y sin enfermedad residual y a los tratados primariamente con RT ya fuera por enfermedad incipiente o avanzada. Consiguió aumentar el control loco-regional y la SLE a los 5 años comparado con la RT sola. No obstante, la supervivencia no aumentó.

El estudio de tres brazos del Head and Neck Intergroup<sup>379</sup> dividía 295 pacientes según recibieran RT sola convencional, RT concomitante con CDDP o RT concomitante con CDDP+5-FU, en pacientes con cáncer irresecable. La supervivencia fue mayor en el brazo que asociaba un solo agente a la RT. Los autores concluyeron que la QT-RT podría ser administrada con toxicidad aceptable añadiendo sólo CDDP, mientras que la QT concomitante multi-agente no es más efectiva y al resultar más tóxica precisa casi siempre programar el tratamiento en dos partes. Dada la facilidad de administración, la QT-RT con CDDP a altas dosis podría considerarse el tratamiento estándar para el CCC irresecable.

La búsqueda de nuevos fármacos y de esquemas óptimos integradores de QT y RT, también implica, como es lógico, al cáncer irresecable. Así como la investigación sobre fármacos más activos y menos tóxicos se explora en los estudios fase II, el esquema óptimo de QT y RT, se explora en estudios fase III. De nuevo los taxanos son los radiopotenciadores más recientemente incluidos en el tratamiento del CCC. Usados tanto en bolo como en infusión continua<sup>354,381,382</sup>, la toxicidad disminuye al reemplazar la infusión continua con infusión en una hora el primer día de cada ciclo<sup>383</sup>.

Múltiples estudios<sup>353,354,356,383-386</sup> de QT-RT en CCC avanzado han mostrado una mayor tasa de respuesta en el TP en comparación con los ganglios linfáticos. Cuando el tratamiento incluye vaciamientos ganglionares planificados tras la RT definitiva o la QT-RT, se ha encontrado tumor residual en un tercio de los especímenes quirúrgicos. El riesgo de enfermedad residual se correlaciona con el estadio N<sub>1-3</sub> inicial<sup>386,387</sup>. Las recomendaciones actuales oscilan desde vaciamiento cervical a todos los pacientes post-tratamiento que previamente tenían N<sub>2-3</sub> hasta vaciamiento sólo en aquellos en los que radiográficamente hay evidencia de enfermedad residual. No hay duda de que los vaciamientos tras el tratamiento

añaden morbilidad a la QT-RT, sin embargo esto debe ser sopesado a nivel de beneficio a largo plazo para el paciente<sup>388</sup>.

A pesar de los avances conseguidos, aún es necesario mejorar la supervivencia pues las tasas a los 5 años siguen siendo desesperanzadoras. Así, continúa la investigación con QT con agentes radiosensibilizadores como la gemcitabina<sup>389</sup>, con QT intraarterial con CDDP y RT hiperfraccionada concomitante<sup>390</sup>.

También se están utilizando vectores de adenovirus<sup>391,392</sup> para inyectar el tipo salvaje del gen p53 e inducir la apoptosis o la inhibición de la angiogénesis, ya que la delección de una zona de este gen se ha asociado a cancerización, resistencia a la QTI, riesgo de enfermedad avanzada y mal pronóstico<sup>393</sup>. El ONYX-015, un adenovirus que destruye las células que han perdido la función de la p53, ha inducido respuestas en un tercio de CCC resistentes a tratamiento tratados durante 5 días con inyección intratumoral en ensayos fase I y II<sup>365</sup>.

Como conclusiones acerca del cáncer irresecable diremos que:

- El tratamiento más idóneo es la QT-RT con CDDP como único agente.
- La QTI combinada con taxanos parece optimizar la respuesta a la QT-RT ulterior, por lo que se está adoptando en estadíos avanzados.
- La RT hiperfraccionada, acelerada y con sobreimpresión parece la técnica que mejores resultados ofrece en el CCC irresecable.
- Los vaciamentos cervicales se recomiendan en todos los N<sub>2</sub> y N<sub>3</sub> tras el tratamiento inicial.
- Se investigan nuevos fármacos y modalidades de tratamiento como gemcitabina, vectores de adenovirus y QTI intraarterial, entre otros.

### 1.8. CÁNCER RECURRENTE Y SEGUNDO PRIMARIO

La recurrencia loco-regional o el segundo tumor primario siguen siendo la causa más frecuente de muerte en pacientes tratados previamente de cáncer avanzado faringo-laríngeo<sup>394</sup>. El desarrollo de recurrencia a nivel cervical tras el tratamiento se asocia a un peor pronóstico. Las recurrencias aisladas en el cuello ocurren en menos del 5% de los pacientes con CCC mientras que la gran mayoría aparecen tanto a nivel primario como en sitios más alejados del cuello.



Desafortunadamente, la recurrencia en un cuello previamente vaciado conlleva una supervivencia del 5% aproximadamente<sup>395-398</sup>.

Se han propuesto diversas opciones terapéuticas para la enfermedad cervical recurrente. Krol<sup>399</sup> revisó retrospectivamente los datos de pacientes con una recurrencia cervical aislada en un cuello previamente tratado y encontró una media de supervivencia de 11 meses, con una SLE a los 3 años del 33%. Parecían tener mejor supervivencia: los que inicialmente tenían márgenes quirúrgicos negativos, los que no habían recibido tratamiento quirúrgico inicial sobre el cuello, los que no tenían historia de recurrencia previa, aquellos con recurrencia cervical ipsilateral al TP y los que eran sometidos a cirugía de rescate como tratamiento de su recurrencia<sup>400</sup>.

Pivot<sup>401</sup> analizó retrospectivamente 500 pacientes con CCC recurrente, encontrando como variables pronósticas favorables, e.s., las siguientes: ganglios inicialmente negativos, no exposición inicial a la QT, intervalo de SLE largo, respuesta a la QTI en caso de exposición, buen estado general y no recurrencia loco-regional, siendo estos tres últimos factores significativos en análisis multivariante.

Un síntoma que no debe pasar desapercibido ante un paciente tratado y sin enfermedad aparente, es el dolor, pudiendo ser el primer síntoma de recurrencia en el 70% de los casos<sup>402</sup>. Este dolor era referido en el 35% y localizado en el 65% de los casos. Wong<sup>403</sup> analizó 12 casos de recurrencias y fueron todas precedidas por severo dolor oro-facial sin ningún otro hallazgo en pruebas complementarias inicialmente.

### **1.8.1. El papel de la cirugía en el cáncer recurrente o segundo primario**

La cirugía de rescate clásicamente ha sido su tratamiento inicial, oscilando la supervivencia a los 5 años entre el 16-36%<sup>404,405</sup>. Goodwin<sup>406</sup> realizó un meta-análisis que englobaba 32 estudios y 1080 pacientes tratados con cirugía de rescate. La SG media a los 5 años fue del 39%. En el estudio prospectivo de 109 pacientes sometidos a cirugía de rescate la SLE media fue 17.9 meses, correlacionándose fuertemente con el estadio de la recurrencia, débilmente con la localización de la misma y nada en absoluto con el tiempo hasta el tratamiento de la recurrencia.

La proporción de pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico de rescate con intención radical varía según los estudios, desde un 26% para Krol<sup>399</sup> hasta un 88% para Bernier<sup>407</sup>. Para León<sup>408</sup> el empleo de cirugía como tratamiento previo de las áreas ganglionares fue la variable que más influyó en que un paciente no fuese candidato a rescate quirúrgico radical, siendo para el grupo de los operados 30 veces más probable que no fuesen candidatos a cirugía con respecto a los no intervenidos previamente. Este hecho es de vital importancia, ya que los pacientes que tuvieron acceso a un tratamiento de rescate consiguieron una supervivencia a los 5 años del 46% frente al 16% de aquellos que no pudieron acceder a ella. Además, lograron el máximo control regional (65%, 52% y 3.2% para los pacientes no tratados, los que llevaron RT y los intervenidos, respectivamente) tras una recidiva ganglionar aquellos pacientes que no recibieron ningún tratamiento previo a ese nivel. Hasta un 77% de los cuellos mantenidos en observación que se intervienen más adelante tienen signos patológicos de mal pronóstico, como ruptura capsular o enfermedad avanzada (N<sub>2-3</sub>), lo que ratifica la dificultad del diagnóstico precoz de las recidivas incluso en casos favorables<sup>409</sup>.

Otros factores pronósticos negativos para el control de las recidivas ganglionares son: detección de la recidiva tras los primeros 6 meses de seguimiento<sup>410</sup>, fijación a planos profundos y tamaño mayor de 3 cm<sup>411</sup>.

Siendo pues la recidiva ganglionar una de las situaciones más desfavorables para un paciente que ha completado cualquier tipo de tratamiento de un CCC, las posibilidades que podemos encontrarnos son<sup>408</sup>:

- Paciente que no ha recibido ningún tratamiento previo sobre las áreas ganglionares; es la situación más favorable.
- Paciente que ha recibido RT electiva (N<sub>0</sub>) o terapéutica (N+) sobre el cuello: en este caso la cirugía de rescate es posible aunque el diagnóstico de metástasis ganglionares suele ser más tardío y las complicaciones postoperatorias más frecuentes.
- Paciente que ha sido intervenido previamente del cuello: es el caso más desfavorable porque las nuevas adenopatías suelen invadir el eje vascular y planos musculares dificultando cualquier tipo de tratamiento.

Una vez más, la heterogeneidad de los estudios llevados a cabo impide extraer conclusiones definitivas de la literatura. Encontramos trabajos<sup>411,413,414</sup> que analizan sólo los resultados de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de

rescate, mientras que otros<sup>265,399,407,410,415</sup> incluyen todos los pacientes con recidiva regional. Algunos autores incluyen cualquier localización de cabeza y cuello<sup>265,399,411</sup>, mientras que otros analizan localizaciones específicas como cavidad oral<sup>410,413</sup>, orofaringe<sup>407,415</sup> o nasofaringe<sup>414</sup>. Además, hay quienes incluyen pacientes que recibieron cualquier tipo de tratamiento sobre las áreas ganglionares<sup>399,411,415</sup>, mientras que otros analizan sólo aquellos tratados previamente con cirugía<sup>410</sup> o con RT<sup>407,413,414</sup>.

**Tabla 9:** Resultados de los principales estudios sobre el tratamiento de recidivas ganglionares. Tomada de León X<sup>408</sup>.

Autor	N	Tipo de cáncer y tratamiento	% Cirugía de repesca	Supervivencia
Yuen* <sup>413</sup>	11rN	Lengua: RT	100%	68%
Yen* <sup>414</sup>	31rN	Nasofaringe: RT	100%	67%
Grandi* <sup>411</sup>	113rN	CCC: cirugía y/o RT	100%	35%
Mabanta <sup>265</sup>	51rN	CCC: RT	27%	10%
Kowalski <sup>410</sup>	82rN	Cavidad oral: cirugía±RT	44%	6%
Krol <sup>399</sup>	77rN	CCC: cirugía y/o RT	74%	31%
Kokal <sup>415</sup>	20rN±rT	Orofaringe: cirugía y/o RT	65%	0%
Bernier <sup>407</sup>	116rN	Orofaringe-laringe: RT	12%	1%

\* Sólo incluyen pacientes sometidos a tratamiento de rescate.

Así, los pacientes con cáncer avanzado faringo-laríngeo que sufren una recurrencia o un segundo TP después de un tratamiento que incluye RT, son buenos candidatos a cirugía de rescate, generalmente un vaciamiento cervical radical. Si ésta no llega a ser totalmente efectiva, la opción de re-irradiación a dosis suficientes y QT combinada puede ser potencialmente curativa. No obstante, los intentos de rescate con RT externa<sup>399,407</sup> o braquiterapia<sup>399,412</sup> no suelen conseguir el control de la enfermedad, por lo que deberían reservarse para pacientes en los que la cirugía representa una contraindicación. Al no existir aún un esquema óptimo y suficientemente probado, debería ser siempre aplicado dentro del campo del ensayo clínico, no sólo para control individual del centro hospitalario sino para contribuir a la investigación en este sentido. Son imprescindibles más estudios para definir factores pronósticos que permitan la

identificación de la población que más puede beneficiarse de este tratamiento, al no ser inocuo ni exento de importantes efectos secundarios, que pueden disminuir la calidad de vida de enfermos que en principio no suelen tener largas supervivencias.

En muchas ocasiones, debido a las dimensiones o a la localización tumoral, la resección no es completa o los márgenes son muy próximos. Es por ello que se buscan alternativas en otros pilares de tratamiento como analizaremos a continuación.

### 1.8.2. La QT en el tratamiento del cáncer recurrente-segundo primario

Considerada una opción terapéutica que entra dentro del campo de la paliación, la QT sola no ofrece supervivencias aceptables (media de 4-6 meses), oscilando las respuestas entre el 10-50% y sin supervivientes a largo plazo incluso usando regímenes con varios fármacos<sup>416-418</sup>; además, sólo sería aceptable en pacientes con enfermedad metastásica extendida y no en aquellos que sólo tienen enfermedad loco-regional<sup>419</sup>. El esquema más aceptado es la infusión continua de CDDP+5-FU<sup>420</sup>. Estudios multicéntricos y multiinstitucionales<sup>301,420,421</sup> han demostrado respuestas significativamente mayores en pacientes tratados así que con monoquimioterapia, aunque sin diferencias en supervivencia. Están en progreso ensayos aleatorizados con nuevos regímenes que incluyen taxanos.

Se está estudiando la quimio-prevención de los segundos primarios, definida como la administración de fármacos para suprimir la carcinogénesis y evitar el desarrollo de cáncer invasivo<sup>422</sup>. La lesión premaligna más frecuente en CCC es la leucoplakia<sup>423</sup>. La capacidad de los retinoides naturales y sintéticos<sup>424</sup> para revertirla se ha estudiado intensivamente, con tasas de respuesta del 55-100%<sup>425</sup>. El primer ensayo<sup>426</sup> randomizado controlado con placebo comunicó la posibilidad de reducir la leucoplakia administrando isotretinoin durante 3 meses a dosis altas (67% de las lesiones respondían vs 10% de las tratadas con placebo). Sin embargo, la mayoría de las lesiones que respondieron progresaron en los 3 meses siguientes y hubo importantes efectos secundarios (queilitis, dermatitis, conjuntivitis e hipertrigliceridemia). Parece que los tratamientos deben ser más largos y con dosis menores o un fármaco menos tóxico. Un ensayo posterior<sup>427</sup> confirmó la actividad de isotretinoin a altas dosis como tratamiento inicial y la disminución de la progresión usado como mantenimiento a bajas dosis, superando al  $\beta$ -caroteno. Dosis

elevadas después de cirugía y RT parecen disminuir significativamente la incidencia de segundos TP aunque no las recurrencias<sup>428</sup>.

**1.8.3. La RT en el tratamiento del cáncer recurrente o segundo primario**

El enfoque terapéutico llegados a este punto representa un dilema para el oncólogo, pues la re-irradiación no parece tener mucho sentido ya que si se trata de un tejido previamente radiado sobre el que ha aparecido una recurrencia se presupone la existencia de células radio-resistentes, excepto en aquellos pacientes en los que claramente el tumor parece originarse en otra localización que, aunque próxima, es distinta<sup>429,430</sup>. Aunque los resultados alcanzados utilizando RT sola son mejores que con QT sola<sup>206,431</sup> aún no alcanzan los niveles deseables. La SG a los 5 años oscila mucho (13-93%) en función de las series, debido a que influyen las variaciones en la técnica y dosis de re-irradiación, el estado general del enfermo, la zona anatómica afectada, el tipo de recurrencia, el uso de algún tipo de QT durante la RT, y el número limitado de pacientes.

*Tabla 10: Principales estudios acerca de la re-irradiación.*

<b>ESTUDIO</b>	<b>Nº PACIENTES</b>	<b>SG (%)</b>	<b>QT</b>	<b>DOSIS RT (Gy)</b>
<b>Emami<sup>431</sup></b>	48 (Cirugía+RT) 40 (RT)	20 (5 a) 13 (5 a)	NO	NO
<b>De Croivisier<sup>438</sup></b>	169 (RT+algo de QT)	21 (2 a)	21% 5FU, CDDP, Mitomicina C	60 o 65
<b>Spencer<sup>435</sup></b>	81 (QT+RT)	42 (1 a)	100% 5FU, Hidroxiurea	40, 48 o 60
<b>Haraf<sup>433</sup></b>	48 (QT+RT+Cirugía)	23 (3 a)	100% Hidroxurea paclitaxel, 5FU	60 o 75
<b>Wang<sup>440</sup></b>	20 (RT)	93 (5 a)	NO	65-66

La opción que parece presentar mejores resultados es la combinación de re-irradiación a altas dosis y QT concomitante, ofreciendo un no desdeñable número de supervivientes a largo plazo<sup>432-439</sup> y representando una potencial opción curativa en pacientes con tumor parcialmente reseado o recurrente previamente irradiado. El papel de la QT en estos esquemas parece deberse a la capacidad radiosensibilizadora y el directo efecto citotóxico que tiene<sup>419</sup>. Los resultados en cuanto a supervivencia no exceden los dos o tres años de seguimiento, por lo que

es necesario esperar a que estos tiempos se alarguen y otros estudios sean completados para extraer conclusiones.

La RT utilizada en la re-irradiación puede ser a base de RT externa o de braquiterapia. La ventaja de esta última es la posibilidad teórica de administrar una alta dosis al lecho tumoral respetando los tejidos vecinos. Una pequeña proporción de pacientes con cáncer recurrente puede salvarse con una aceptable morbilidad<sup>440</sup>. Dependiendo de las series<sup>171,442-444</sup>, la SG a los 5 años oscila entre el 19-27%. Las principales condiciones para llevar a cabo braquiterapia son:

- a) abarcar todos los márgenes tumorales con la suficiente seguridad;
  - b) administración de una dosis mínima de 60 Gy usando si es posible un ritmo bajo (0.4-0.7 Gy/hora);
  - c) tumores bien limitados exofíticos y/o moderadamente infiltrantes;
- selección del sitio: paladar blando, nasofaringe, fosa amigdalina y lengua.

La braquiterapia se ha usado sola<sup>442-444</sup> o combinada con RT externa<sup>171,443-445</sup>. Algunos autores<sup>443</sup> han comunicado mejores resultados cuando se combina con RT externa. Sin embargo, esto supone un incremento en las complicaciones, que en el caso de la braquiterapia aislada están íntimamente relacionadas con la dosis administrada<sup>446</sup>.

Así, la braquiterapia a dosis menores de 60 Gy representa un aceptable medio de re-irradiación en pacientes seleccionados en un área previamente radiada.

Por otra parte, dada la elevada toxicidad que supone la re-irradiación y la concomitancia con QT, es imprescindible definir algunos factores pronósticos que puedan ayudar a precisar qué población se va a beneficiar de estos tratamientos. Así, encontramos como factores pronósticos los siguientes:

□ ***Cirugía de reducción del volumen tumoral (debulking) previa a la re-irradiación.***

Son dos los estudios que han demostrado mejores tasas de supervivencia al realizar cirugía de reducción de masa tumoral previa a la re-irradiación. De Crevoisier<sup>442</sup> alcanzaba tasas del 43% a los 4 años y Haraf-Chung<sup>433</sup> del 50% a los 3 años en comparación con el 10% de los pacientes que no habían sido sometidos a ella. En este segundo estudio, además, la cirugía *debulking*

efectiva fue un factor predictor significativo de progresión en cualquier localización tumoral y de ausencia de progresión loco-regional. Dawson<sup>434</sup>, en cambio, no encontró un aumento e.s. de supervivencia en el grupo de pacientes sometidos a cirugía *debulking* previa a la re-irradiación, pero sí hubo una tendencia en el grupo de pacientes con volumen tumoral menor a una mejor SG, y además, sólo en el 33% de los pacientes sometidos a cirugía *debulking* ésta se consideró efectiva.

### □ **Localización anatómica.**

Los mejores resultados han sido comunicados en cáncer de nasofaringe y de laringe, llegando a una SG del 93% a los 5 años<sup>429</sup>, aunque se trata de resultados que representan una pequeña población y deben ser interpretados con cautela.

### □ **Segundo primario vs. tumor recurrente**

Es lógico pensar que los segundos tumores van a responder mejor que las recurrencias ya que éstas se originan sobre células radio-resistentes y más agresivas. Varios estudios avalan estas hipótesis, como el de Spencer<sup>435</sup>, quien comunica una SG al año de tratamiento del 54% y una media de supervivencia de 19.8 meses en contraste con los tumores recurrentes que cifran estos datos en 38% y 7.7 meses. Stevens<sup>206</sup> comunica una SG a los 5 años y una tasa de control loco-regional para las recurrencias del 17% y 27% respectivamente, siendo estas cifras para los segundos tumores del 37% y 60%. Debido a que el tiempo hasta la recurrencia va aumentando, cada vez es más difícil distinguir si se trata de una recurrencia tardía o de un segundo tumor primario, por lo que el tiempo hasta la recurrencia se ha considerado también un factor pronóstico<sup>419</sup>.

### □ **Tiempo desde la irradiación previa**

La consideración de este factor como pronóstico decisivo ha sido compartida por muchos autores<sup>206,435,436,447,448</sup>. El periodo establecido como barrera para influir en la supervivencia desde la RT previa hasta la re-irradiación, varía según los estudios: Spencer y Wheeler<sup>436</sup> afirman que los pacientes tratados al menos 24 meses después de la primera RT tenían una supervivencia media

de 15 meses frente a los 6.5 meses de los que eran tratados dentro de un año tras la RT inicial. Spencer y Harris<sup>435</sup> indican que la SG al año de la re-irradiación, en pacientes tratados dentro de los 3 años siguientes a la RT inicial era del 35% comparada con el 48% de los tratados más tarde de 3 años. Es más, parece que cuanto mayor sea el tiempo libre de enfermedad desde la primera radiación mayor será la SG<sup>449,450</sup>.

□ ***Dosis de re-irradiación***

Varios estudios<sup>431-433</sup> han comprobado que dosis altas de re-irradiación consiguen mayores tasas de SG, mejor control loco-regional y supervivencia libre de progresión, de forma que aquellos tratados con dosis mayores de 50 Gy hacían respuestas completas en el 80% de los casos, mientras que los que recibían dosis menores sólo las lograban en el 44%<sup>431</sup>. Así, se puede considerar la dosis de la re-irradiación como un importante factor pronóstico independiente de SG, supervivencia libre de progresión y de control loco-regional.

## **1.9.FACTORES PRONÓSTICOS**

El pronóstico en el cáncer de laringe e hipofaringe es la probabilidad de curación que presenta un paciente afecto de esta patología. Su interés radica en la posibilidad de determinar dicha probabilidad antes de comenzar un determinado tratamiento, identificando cuáles son los factores que influyen en la evolución, lo cual nos permitirá adecuar al máximo las posibilidades terapéuticas y mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

Se definen como factores pronósticos aquellas variables clínicas o biológicas que se relacionan con una evolución más o menos agresiva del tumor, con implicación directa en la SG y la SLE. Estos factores predicen la evolución del paciente independientemente de la terapia que se aplique. Dada la naturaleza de este trabajo, vamos a analizar tanto los factores pronósticos clásicamente reconocidos como aquellos aún en fase de investigación.



## **1.9.1. Relacionados con el enfermo**

### **1.9.1.1. Edad**

La mayor parte de los estudios<sup>451-453</sup> acerca de QTI no encuentran diferencias significativas en el grado de respuesta al tratamiento en función de la edad. Pero en el metanálisis de Pignon<sup>313</sup> se detecta una mayor toxicidad y menor resistencia a la QT en los pacientes de mayor edad, por lo que los efectos de la misma son menores que en jóvenes. Hill<sup>303</sup> observó que los pacientes menores de 49 años van a responder en mayor porcentaje, asociándose la edad avanzada a una menor supervivencia.

### **1.9.1.2. Sexo**

Son muchos los estudios que han demostrado un mejor pronóstico del cáncer faringo-laríngeo avanzado tratado con QT-RT con distintos esquemas, en la población femenina. En un estudio<sup>453</sup> retrospectivo de 68 mujeres tratadas con QT+RT concomitante en el que se pretendía analizar la relación entre distintos marcadores tumorales y la respuesta a la QT se observó que las mujeres presentaron una mejor SG, de forma significativa. También Cognetti<sup>454</sup> identificó el sexo masculino como un indicador de mal pronóstico en un estudio sobre 152 pacientes tratados con QTI.

### **1.9.1.3. Abuso de alcohol y tabaco**

Hay pocos trabajos acerca de la vinculación entre estos dos factores, la respuesta al tratamiento y la supervivencia. Wolf<sup>451</sup> no encontró relación al evaluar sobre 282 pacientes el impacto de estos factores en la respuesta a la QT. En cambio, el abuso continuo de estas sustancias aumenta un 10-40% el riesgo de segundos carcinomas y disminuye la supervivencia por este distinto mecanismo.

Un reciente estudio<sup>455</sup> prospectivo y único en cuanto a su diseño, compara la supervivencia entre fumadores y no fumadores con CCC. Los 500 pacientes se aparearon en cuanto a edad, sexo, localización tumoral, estadio y tratamiento recibido. Los no fumadores tenían un aumento significativo en la SG (media de SG de 55.41 meses vs. 49.35 meses,  $p=0.026$ ), tiempo hasta la recurrencia (tiempo medio de 53.56 vs 47.61 meses,  $p=0.048$ ) y SLE (media de 56.41 vs. 51.24 meses,  $p=0.069$ ) comparado con los fumadores. Además, el análisis apareado demostró que el tabaco estaba asociado con un aumento significativo en el riesgo de muerte

global (RR=3.89, IC 95%= 1.09-13.93) y también fue e.s. el riesgo de recurrencia de la enfermedad (RR=2.77, 95%, IC: 0.98-7.83) y el riesgo de muerte debido a la enfermedad (RR=3.16, 95%, IC: 0.86-11.63). Sin embargo, la ventaja significativa en supervivencia conferida por la abstinencia de tabaco se redujo después de ajustar por comorbilidades médicas, consumo de alcohol y severidad de los síntomas asociados al cáncer. Los fumadores con CCC requieren un manejo más agresivo de sus comorbilidades médicas.

Otros estudios<sup>456</sup> analizan el riesgo de desarrollar un segundo TP en una cohorte de pacientes intervenidos de laringectomía parcial por carcinoma invasivo de cuerda vocal. El único factor asociado a la aparición del mismo en análisis univariante fue el tabaco, siendo el riesgo mayor en los fumadores (p=0.04).

### 1.9.1.4. Factores inmunológicos

La alteración de la inmunidad celular y humoral puede influir en la capacidad de proliferación y metastatización tumoral. Davis<sup>457</sup> y Wolf<sup>451</sup> examinaron por separado la supervivencia de los pacientes en función del número de linfocitos en sangre periférica en el momento del primer tratamiento, sin encontrar relación entre ambos parámetros.

No se ha hallado relación entre las subpoblaciones linfocitarias en pacientes con CCC y la respuesta a la QT<sup>458</sup> pero sí que se encontró una actividad mayor de los linfocitos citolíticos (NK) en los pacientes con menor incidencia de metástasis, siendo esta diferencia e.s., pero sin representar aún un factor pronóstico independiente<sup>459</sup>.

También se ha evaluado la inmunidad humoral. Los hallazgos son muy variados y poco concluyentes. Entre las observaciones efectuadas, se ha descrito una elevación de IgA, que parece correlacionarse con un peor pronóstico<sup>460</sup> y una disminución de IgE, que parece conllevar un mejor pronóstico<sup>461</sup>.

De todos los parámetros inmunitarios estudiados por Schantz<sup>462</sup> (inmunoglobulinas, linfocitos totales y subpoblaciones linfocitarias, citoquinas y actividad NK), sólo encuentran que la actividad Clq tiene valor predictivo de respuesta.

En el cáncer de laringe, el aspecto radiológico de la lesión se correlaciona con la actividad ClqBM y probablemente con la necrosis celular y la invasión del cartílago<sup>463</sup>.

### **1.9.1.5. La anemia como factor pronóstico**

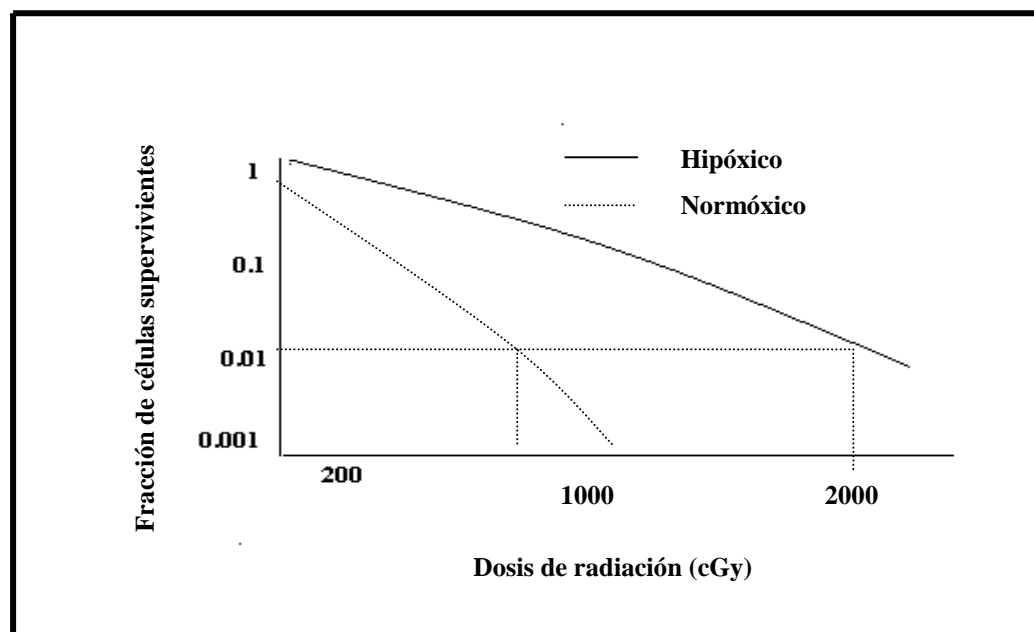
#### **1.9.1.5.1. Anemia y Radioterapia**

La actividad antitumoral de la RT está mediada por la interacción con el oxígeno para formar radicales libres, por lo que el nivel intratumoral de oxígeno tiene una gran influencia sobre la capacidad de la RT para producir suficientes radicales libres, inducir daño en el ADN y matar las células malignas. Al disminuir la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, la anemia puede provocar hipoxia tumoral y tener un efecto negativo en los resultados de la RT sobre malignidades varias, incluso para tumores pequeños que normalmente se asume no son hipóxicos<sup>464-467</sup>. Se ha estimado que la dosis aproximada requerida para matar las células bajo condiciones hipóxicas es de 2 a 3 veces la dosis requerida en un ambiente normóxico (*Fig. 8*). La hipoxia puede llegar a producir mutaciones en el gen supresor p53, lo que aumenta la angiogénesis y la tendencia a producir metástasis a distancia. Así, controlando la hipoxia se pueden obtener beneficios positivos en el control loco-regional y en las metástasis<sup>465,467</sup>.

Aunque la hipoxia es característica de los tumores sólidos, y el número y tamaño de las regiones hipóxicas varía sustancialmente<sup>465</sup>, también está presente en tumores pequeños en un estadio incipiente. La prevalencia de anemia y de hipoxia tumoral en pacientes que reciben RT ha sido minusvalorada en el pasado, siendo un factor que hoy se intenta controlar con el objetivo de no infratratarse a los pacientes, ya que existía una tendencia a no tratar la anemia hasta que los niveles de hemoglobina no descendían por debajo de los 10 g/dl, sobre todo en la década de los 80, época en la que el SIDA hizo su aparición, por el riesgo de transmisión de ésta y otras enfermedades hemofílicas<sup>468</sup>.

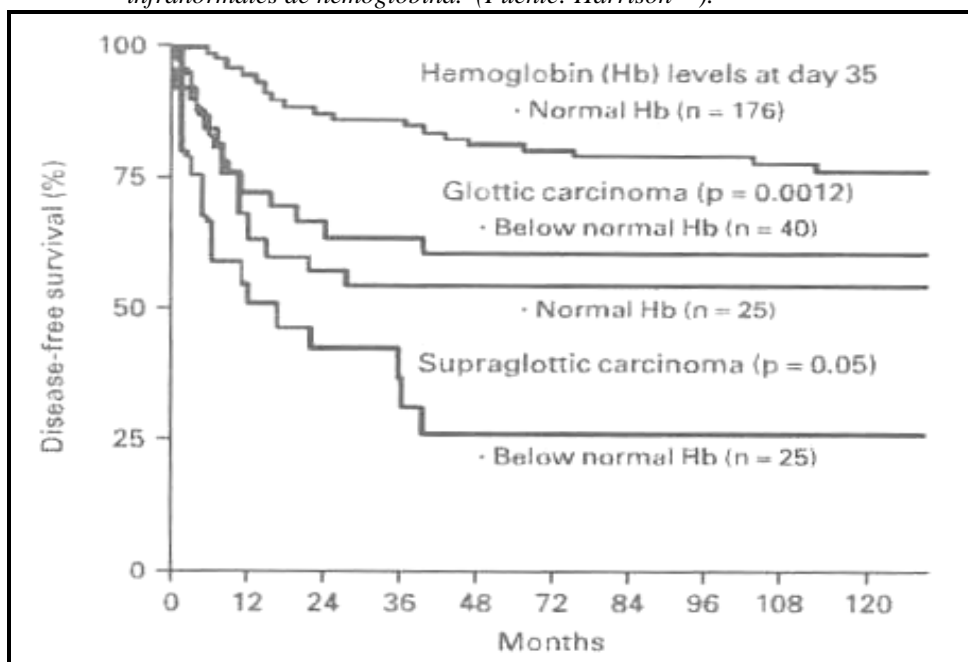
Estudios<sup>469-472</sup> en los cuales las presiones parciales de O<sub>2</sub> eran medidas en distintos tejidos tumorales han identificado una relación entre niveles bajos de hemoglobina y la hipoxia intratumoral, y entre la hipoxia intratumoral y un pronóstico peor en varios cánceres. En pacientes con CCC una hemoglobina pre-tratamiento menor de 11.0 g/dl se ha definido como un predictor de pobre oxigenación tumoral más fuerte que el estadio, el volumen tumoral y el hábito tabáquico<sup>469</sup>.

**Figura 8:** La dosis requerida para matar células hipóxicas es 2-3 veces más la dosis requerida en un ambiente normóxico. (Fuente: Harrison<sup>464</sup>)



Múltiples estudios han demostrado una importante relación entre la anemia, el control loco-regional y la supervivencia, principalmente en CCC. Varios de ellos<sup>473-475</sup> correlacionaron el nivel de oxigenación con el control loco-regional tras la RT. En pacientes afectados de cáncer glótico en estadios incipientes, que se encuentran entre los cánceres más pequeños tratados por los oncólogos, se ha encontrado una clara relación entre la hemoglobina pre-tratamiento y el riesgo relativo de recidiva local tras la RT (50 Gy en 20 fracciones durante 4 semanas) durante un seguimiento medio de 6,8 años<sup>476</sup>. De forma similar, estudios<sup>477,478</sup> sobre cánceres escamosos de la región glótica y de cabeza y cuello que eran tratados con RT han comunicado tasas de control loco-regional significativamente mayores a los 2 años y también tasas de supervivencia superiores a los 2 años en el grupo de pacientes que presentaba niveles normales de hemoglobina en comparación con aquellos que estaban por debajo de lo normal (<13 g/dl)(Fig. 9). Otros autores<sup>478</sup> encontraron idénticos resultados a los 5 años de seguimiento en pacientes con CCC. También se ha comprobado<sup>479</sup> la importancia de los niveles de hemoglobina no sólo al principio de la RT sino también al final de la misma en lo referente a la SLE tanto en carcinomas glóticos como supraglóticos.

**Figura 9:** SLE en cánceres glóticos y supraglóticos con niveles normales e infranormales de hemoglobina. (Fuente: Harrison<sup>461</sup>).



Otro de los aspectos fuertemente influenciados por la anemia en pacientes tratados con RT es la fatiga, siendo ésta un marcador de calidad de vida<sup>480-482</sup>.

La prevalencia de anemia en pacientes que reciben RT varía según el tipo de cáncer. Harrison<sup>464</sup> cifra en un 41% los pacientes anémicos dentro de las 4 semanas previas al tratamiento y en un 54% en las 3-5 semanas tras la primera dosis de radiación. La prevalencia de anemia fue mayor en mujeres que en hombres (54 vs 28% Hba basal; 63 vs 43% durante RT). Las mayores prevalencias se dan en: cáncer colo-rectal, árbol bronquio-pulmonar, útero y cérvix; el aumento de la prevalencia desde las condiciones basales hasta el final del tratamiento era mayor en el cáncer colo-rectal y en cánceres de pulmón y bronquios (**Fig. 10 y 11**). El descenso medio osciló entre 0.75 g/dl para el cáncer de mama y 1.8 g/dl para CCC, siendo e.s. en todos los grupos menos en el cáncer de mama y cérvix. En conjunto, la media de Hba fue >10 g/dl, por lo que es factible corregir la anemia y la hipoxia tumoral en pacientes que reciben RT.

Figura 10: Prevalencia de anemia en distintos cánceres en situación basal durante la RT<sup>461</sup>.

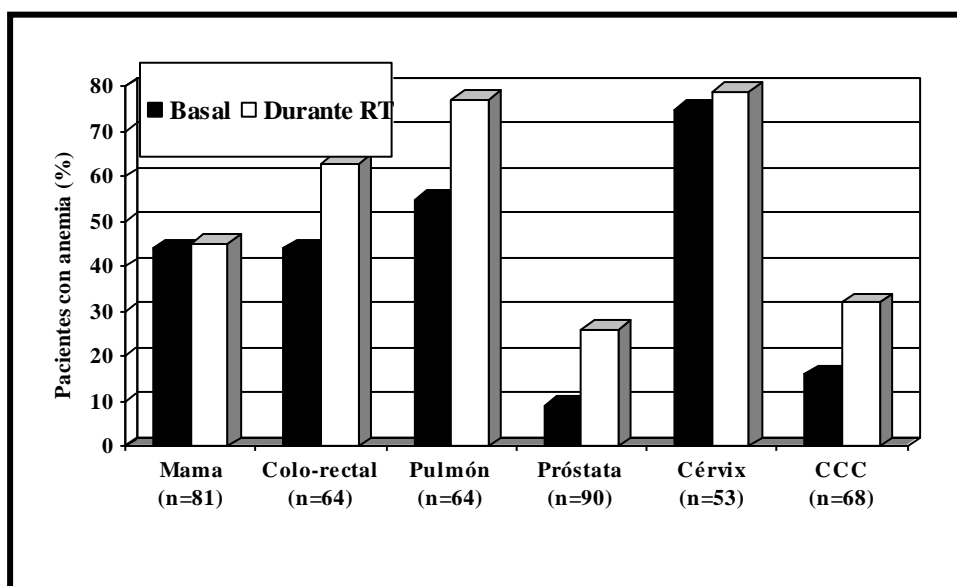
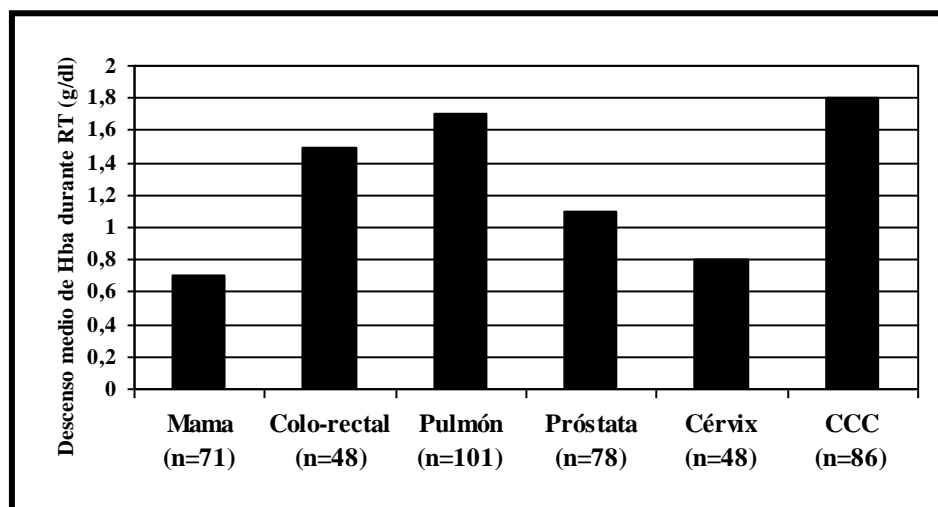


Figura 11: Descenso medio de hemoglobina en distintos cánceres durante la RT<sup>461</sup>.



#### 1.9.1.5.2. Anemia y quimioterapia

La hipoxia causa resistencia no sólo a la RT, sino también a la QT<sup>483</sup>.

La neuropatía y la supresión de la hematopoyesis (principalmente neutropenia) son los principales efectos limitantes del paclitaxel<sup>484-485</sup>. La anemia no se ha descrito como uno de los efectos secundarios significativos del paclitaxel cuando se usa como único agente. Produce una anemia moderada en la mayor

parte de los pacientes y severa sólo en algunos casos, requiriendo transfusiones en raras ocasiones<sup>487-488</sup>.

El carboplatino suprime la producción de neutrófilos, plaquetas y eritrocitos. La anemia se ha descrito como una complicación frecuente de su uso como único agente, requiriendo transfusiones en el 20-39% de los casos<sup>489,490</sup>.

Dos trabajos<sup>491,492</sup> examinaron la EPO endógena durante QT basada en derivados del platino y observaron que ésta se elevaba, y que ni la EPO sérica pre-tratamiento ni la Hba. inicial eran útiles para predecir qué pacientes responderían a la EPO sintética.

Varios autores<sup>492-495</sup> han demostrado que la administración de EPO simultánea a esquemas quimioterápicos que incluyen cisplatino, consigue reducir la anemia y la necesidad de transfusiones hasta un 50%. Así lo confirmó Dunphy<sup>497</sup>, en un estudio sobre 36 pacientes con CCC avanzado tratado con paclitaxel y carboplatino de inducción previo a la cirugía, administrando EPO simultáneamente, sugiriendo que esta práctica es coste-efectiva en esta población<sup>496,497</sup>.

**Tabla 11:** Hba como factor pronóstico de supervivencia con QT-RT concomitante

Autor	Nºcasos	Tratamiento	Localización	Relación entre Hba y Superv.	Uni/Multi
Rudat <sup>498</sup>	68	RT-QT	CCC avanzado	Hba pretto. con CLR y SG	M
MacRae <sup>499</sup>	115	RT-QT	Pulmón III	Descenso de Hba con SG	M
Canaday <sup>500</sup>	139	RT	T1 Glotis	Hba pretto y SG	M
Chua <sup>501</sup>	286	QT-RT o RT	NF avanzado	Hba a mitad de RT con CL y SG	M
Oblak <sup>502</sup>	70	RT-QT	OFirresecable	Hba pretto. Con SLE. Límite >12g/dl.	M
Dietz <sup>503</sup>	125	RT-QT	CCC III y IV	Hba pretto. fuerte predictor respuesta	M
Wagner <sup>504</sup>	43	RT-QT/Cgía	CCC avanzado	Hba post.tto y SG	U

NF: Nasofaringe. OF: Orofaringe. CLR: Control Loco-regional. CL: Control Local.

### **1.9.1.5.3. Estrategias para corregir la anemia-hipoxia tumoral**

Se han propuesto diversos mecanismos para corregir la anemia, entre los que figuran:

- Sensibilizadores de células hipóxicas
- Carbógeno inhalado
- Oxígeno hiperbárico
- Transfusión sanguínea
- Eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO)

Un estudio<sup>333</sup> sobre pacientes con CCC tratados con RT convencional o hiperfraccionada continua con o sin mitomicina C demostró un control loco-regional y tasas de supervivencia significativamente mayores en el grupo de pacientes que incluía mitomicina C indicando que la hipoxia puede, en parte, superarse con la administración de mitomicina C. Ésta no influencia la toxicidad de la RT ni la intensidad o duración de la mucositis que induce.

Se ha comunicado<sup>505</sup> una mejoría de respuesta a la RT hipofraccionada cuando se usa O<sub>2</sub> hiperbárico sobre pacientes con CCC avanzado. Aquellos que recibían RT bajo O<sub>2</sub> hiperbárico a 4 atmósferas mostraban una SLE a los 5 años mayor que aquellos que recibían un régimen de RT similar suministrado en condiciones ambientales (29 vs 16%). Sin embargo, no se encontraron diferencias e.s. entre los dos grupos a los 5 años en supervivencia, metástasis a distancia o segundos primarios.

De forma similar, el carbógeno inhalado también ha mejorado los resultados de esquemas de QT-RT (carboplatino 5mg/m<sup>2</sup> seguido de RT 115 cGy dos veces al día, durante 5 días a la semana, 7 semanas), en pacientes con CCC avanzado. En este estudio los pacientes anémicos también recibieron transfusiones sanguíneas o EPO. Aquellos que inhalaban carbógeno 4 minutos antes y durante la irradiación mostraron un mejor control local, supervivencia específica y SG a los 18 meses en comparación con los que no lo inhalaban. Las altas tasas de respuesta, control loco-regional, supervivencia específica y global conseguidas persisten aparentemente a los 3 años<sup>506</sup>



Existen varios tipos de EPO (alfa, beta y gamma), pero no hay diferencias entre ellos desde el punto de vista clínico. La epoietina  $\alpha$  es eritropoyetina humana recombinante, el factor de crecimiento que regula la proliferación, maduración y diferenciación de las células rojas<sup>507</sup>. En cuanto a la EPO, varios estudios sobre pacientes que reciben RT han demostrado que su administración, con o sin hierro vía oral, es efectiva para aumentar los niveles de hemoglobina y es bien tolerada<sup>508-510</sup>. La media de aumento en el nivel de Hba es del 1.8-3.4 g/dl, lo cual es mayor o similar a las reducciones producidas durante la RT<sup>511</sup>.

Los efectos de la EPO en los resultados del tratamiento combinado se han estudiado en numerosos estudios sobre CCC. Glasser<sup>512,513</sup> demostró una respuesta completa, control loco-regional y tasas de supervivencia a los 2 años e.s. mejores en el grupo de pacientes que recibió EPO (n=57), igualando o superando al grupo que inicialmente tenía una hemoglobina normal (>14.5 g/dl) (n=43) y en detrimento del grupo con bajos niveles de hemoglobina que no recibió EPO (n=87).

Algunos datos preclínicos sugieren que la EPO puede mejorar la eficacia de la QT<sup>514</sup>.

Últimamente su forma de administración se ha facilitado al poder ser suministrada sólo una vez a la semana en lugar de tres como se hacía previamente<sup>515</sup>.

También se ha investigado el papel neuroprotector de la EPO, ya que es una sustancia fabricada por el sistema nervioso central en respuesta a la hipoxia; las neuronas tienen receptores para ella, como mecanismo protector de las células ante la isquemia<sup>516</sup>. Un estudio reciente<sup>517</sup> encontró que los receptores para la EPO están sobreexpresados en los capilares de la superficie cerebral lo que puede representar una ruta para la re-entrada de la EPO en el cerebro. Esto podría favorecer el uso de la RT en malignidades de la cabeza, senos paranasales y regiones oculares ya que la EPO podría suponer una protección biológica del nervio óptico ante la irradiación<sup>464</sup>.

A pesar de estos alentadores resultados acerca del efecto beneficioso de la EPO en los pacientes irradiados, no faltan estudios<sup>518</sup> de adecuada metodología que aunque sí comunican un aumento de hemoglobina al utilizar EPO, no encuentran un aumento en el control loco-regional ni en la supervivencia; es más, estos se ven disminuidos en el grupo de pacientes al que les es administrada esta

proteína. Así como los niveles bajos de hemoglobina reducen la oxigenación tumoral<sup>469</sup>, amplifican la hipoxia tumoral<sup>519</sup> y pueden disminuir vía efecto del oxígeno<sup>520</sup> la radiosensibilidad, también la EPO activa potentes vías antiapoptosis que promueven la eritropoyesis<sup>521</sup> y protegen del daño también a las células no hematopoyéticas<sup>517,522</sup>. Además, las células cancerígenas del cáncer de mama expresan receptores para la EPO<sup>523</sup> que son funcionales<sup>524</sup> y hay una evidencia creciente de que las células tumorales usan el sistema de la EPO para el crecimiento y la angiogénesis<sup>492,523</sup>. Mecanismos antiapoptóticos activados por EPO endógena liberada como respuesta a la anemia podrían explicar este efecto.

Sólo dos estudios<sup>513,526</sup> comunican una mejoría en la supervivencia con el tratamiento con EPO. El primero<sup>513</sup> pasa por alto importantes características basales y de tratamiento y el segundo<sup>526</sup> queda restringido a una muestra retrospectiva.

La anemia puede condicionar el resultado de tratamientos combinados incluso llevar a la radio-resistencia consituyéndose entonces como un factor de mal pronóstico.

Dada la sencillez que supone aumentar el nivel de hemoglobina, una corrección a tiempo podría mejorar la supervivencia, el control loco-regional y la calidad de vida.

El futuro en la investigación del impacto de los niveles de hemoglobina en los pacientes con cáncer implica responder definitivamente a preguntas como:

- ¿Influye el aumento de la hemoglobina en la supervivencia?
- Si es así, ¿por qué mecanismos lo consigue, aumentando la efectividad de la RT o QT o alterando los mecanismos responsables del crecimiento tumoral, progresión y metástasis?
- ¿Cuál es el nivel óptimo de hemoglobina en los pacientes con cáncer?<sup>483</sup>

## 1.9.2. Relacionados con la enfermedad

### 1.9.2.1. Localización tumoral

La localización anatómica es importante porque predice la evolución clínica, el patrón de diseminación y la accesibilidad quirúrgica. Así, los tumores de nasofaringe y los de hipofaringe son los que mayor tendencia a metastatizar presentan.

Dentro del tracto faringo-laríngeo los tumores de hipofaringe, y más concretamente los de seno piriforme, son los que parecen presentar unos resultados más desfavorables. Dentro de la laringe, los carcinomas glóticos tienen mejor pronóstico que los supraglóticos<sup>527,528</sup>.

Hay varios estudios que correlacionan la localización tumoral y la respuesta a la QT, coincidiendo en que los tumores de hipofaringe son los que peor responden a la QT en sus diferentes esquemas, ya sea con metotrexato como monoterapia<sup>529</sup>, con cisplatino, vinblastina y fluorouracilo<sup>530</sup> o en regímenes sin cisplatino<sup>303</sup>.

Bradford<sup>531</sup> asocia la localización supraglótica y subglótica con una menor supervivencia en análisis univariante.

No obstante, también hay estudios<sup>451,452</sup> que utilizan QTI y no encuentran ninguna correlación entre la localización tumoral primaria y la respuesta a la QT o la supervivencia a largo plazo.

### 1.9.2.2. Tamaño tumoral (T)

Hoy en día se propone la medida del grosor tumoral y la profundidad de la penetración tumoral para predecir el pronóstico de los CCC. Son numerosos los estudios que de una u otra manera han comprobado la importancia del estadio T como factor pronóstico. Así, los pacientes con un grosor tumoral menor de 5 mm tienen mayor supervivencia que los que tienen un mayor grosor, independientemente del estadio. El límite de la profundidad se suele situar en 3 mm, aunque el acuerdo no es unánime<sup>532,533</sup>. La mayor dificultad que entraña este parámetro, es que es necesaria la biopsia-excisión completa de la lesión para arrojar un pronóstico, lo cual se hace difícil en regiones poco accesibles como la laringe o hipofaringe. La TC pretratamiento puede ser útil para medir el grosor tumoral. Hermans et al<sup>534</sup> comunican que el volumen tumoral obtenido del análisis de la TC fue el mejor predictor de fallo loco-regional, añadiendo que el grado de afectación del espacio paraglótico, la extensión subglótica y la afectación del espacio preepiglótico fueron todos importantes factores pronósticos demostrados por esta técnica de imagen. Pameijer<sup>535</sup> evaluó el papel de la TC en la predicción del resultado de los pacientes tratados con RT radical en T<sub>1-2</sub> de hipofaringe, estableciéndose el volumen tumoral como factor pronóstico. Tumores mayores de 6.5 ml lograban un control local del 25% comparado con el 89% en tumores de menos de 6.5 ml. Estos datos son parecidos a los encontrados con tratamiento

quirúrgico en el trabajo de Shah<sup>536</sup>, publicando una supervivencia a los 5 años del 43% y del 38% respectivamente en los T<sub>1</sub> y T<sub>2-3</sub> (N<sub>0</sub>) de hipofaringe.

Mancuso<sup>537</sup> también alcanzó conclusiones análogas a los autores anteriores, estableciendo que en los pacientes con masa tumoral menor de 6 cm<sup>3</sup> tratados sólo con RT, el control local se alcanzó en el 89%, mientras que si la masa era mayor de 6 cm<sup>3</sup> descendía al 52%.

Bradford<sup>531</sup> estudió la relación entre el estadio T y la QT, observando que un estadio T bajo (T<sub>1-3</sub> versus T<sub>4</sub>) fue el mejor predictor de respuesta a la QT en análisis multivariante. El estadio T se constituyó como una variable independiente predictora de éxito en la conservación de órgano. En lo que a supervivencia se refiere, el estadio T avanzado conlleva una menor supervivencia en análisis univariante. En hipofaringe la supervivencia también empeora con el tamaño tumoral y la fijación laríngea<sup>538</sup>.

A pesar de que Shiga<sup>453</sup> no halla diferencias en la respuesta a la QT en función del estadio T, parece estar claramente establecida la correlación entre éste y la respuesta a la QT y RT, a la cirugía o a cualquier otro tratamiento<sup>451,452,539</sup>.

### 1.9.2.3. Afectación ganglionar (N)

La demostración histológica de metástasis ganglionares es un factor pronóstico muy importante, cuya frecuencia asciende con el aumento progresivo del tamaño tumoral en la mayoría de las localizaciones. El número de ganglios afectados, la localización y sus características tienen significación pronóstica. La bilateralidad ganglionar se da en el 5% de los CCC, siendo mucho menos frecuente en los tumores glóticos (0.75%) que en los supraglóticos (7.4%)<sup>540</sup>. Sorprendentemente, hay quien encuentra irrelevante la bilateralidad siempre que los ganglios sean móviles<sup>541,542</sup>.

La influencia del estadio ganglionar en la respuesta a la QT dentro de tratamientos multidisciplinarios es bien conocida. Así, el ensayo Head and Neck Contracts Program<sup>308</sup> encuentra diferencias significativas según el estadio N en la respuesta de los ganglios a la QT, independientemente de la localización primaria del tumor, la diferenciación histológica o la clasificación T. Las respuestas completas regionales fueron más frecuentes en estadios N<sub>1</sub> (25% de respuestas completas) y N<sub>2</sub> (14%) que en pacientes N<sub>3</sub> (4% de respuestas completas). Al analizar el tamaño del ganglio también observaron que los mayores de 15 cm<sup>3</sup>

responden con menor frecuencia que los de menor volumen, siendo máxima la respuesta cuando se situaba entre 5-15 cm<sup>3</sup> (respuesta del 63%). Estos hallazgos fueron corroborados por otros autores<sup>543,544,545</sup>. Clark<sup>543</sup> observó respuestas completas en el 64%, 39% y 21% para los N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub> y N<sub>3</sub> respectivamente, sobre 149 pacientes tratados con regímenes que incluían cisplatino.

Es muy importante el dato de resecabilidad inicial en relación con la respuesta y la supervivencia. El grado de respuestas completas y globales a la QT y el intervalo libre de recaída son significativamente superiores en los enfermos que presentaban enfermedad resecable al inicio (41% frente a 18% de respuestas completas, 98% frente a 66% de respuestas globales y 65% frente a 36% de SLE a los 3 años)<sup>545</sup>.

El único factor que Bradford<sup>531</sup> estableció como variable pronóstica independiente de SG en pacientes tratados con QT en análisis multivariante fue la extensión extracapsular de los ganglios; la extensión extranodal y el patrón de crecimiento agresivo fueron variables pronósticas independientes de disminución de SLE.

Recientemente Matsuo et al<sup>546</sup>, han identificado el estadio ganglionar como el único factor pronóstico independiente y significativo tras análisis multivariante (en el que se incluyeron el tipo de tratamiento, la localización tumoral, el estadio T y el grado de diferenciación) de metástasis a distancia (MD) en un estudio retrospectivo sobre 662 pacientes afectados de cáncer de laringe exclusivamente, de los cuales el 40% eran estadios III y IV. Con un seguimiento de 60 meses, el tiempo medio hasta la aparición de MD fue de 18 meses. La supervivencia hasta la aparición de MD a los 5 años fue del 88%. Este es el único estudio acerca de la influencia del estadio ganglionar en las MD realizado sobre una población numerosa de pacientes con cáncer de laringe, pues los demás estudios abarcan también otras localizaciones o no tienen en cuenta el tipo de tratamiento inicial<sup>547,548</sup>. El fenómeno de las MD tras el tratamiento del CCC ha sido el factor responsable de que la supervivencia haya permanecido estancada en la mayor parte de los cánceres avanzados de esta localización a pesar de las mejorías en el control loco-regional de los últimos años<sup>549</sup>. Es por ello importante reconocer qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar MD. Es bien sabido que algunas localizaciones tumorales (hipofaringe) son más proclives a extenderse a distancia que otras (labios y cavidad oral)<sup>550,551</sup>. La laringe ocupa una posición intermedia

entre ellas, siendo los tumores glóticos los que permanecen localizados durante más tiempo. Esta mayor capacidad metastásica propia de algunas regiones anatómicas se atribuye a la estrecha dependencia entre la afectación ganglionar y las MD. La tasa de metástasis a distancia en el cáncer de laringe es aproximadamente del 10%, con pocas variaciones entre autores<sup>546,547,551</sup>. Matsuo<sup>546</sup> encuentra un riesgo similar de desarrollar MD en pacientes N<sub>0</sub> y N<sub>1</sub>, mientras que el riesgo se triplica para los N<sub>2</sub> y se multiplica por ocho para los N<sub>3</sub>. El riesgo similar entre los pacientes N<sub>0</sub> y N<sub>1</sub> puede deberse a varios factores: primero, un insuficiente tamaño muestral; segundo, el 32% de los pacientes N<sub>1</sub> que se sometieron a vaciamientos ganglionares eran patológicamente negativos (pN0), por lo que se trataban de linfadenopatías reactivas, en comparación con sólo el 16% en los N<sub>2</sub> y el 0% en los N<sub>3</sub> de negatividad patológica; en tercer lugar, los pacientes con volumen ganglionar menor de 100 cm<sup>3</sup> no podían ser fiablemente estratificados, pudiendo esto explicar la imposibilidad de diferencias en cuanto a MD entre N<sub>0</sub> y N<sub>1</sub>.

Varios autores han comprobado hasta una probabilidad doble de presentar MD cuando son varios los niveles ganglionares afectados<sup>546,552,553</sup>. Stell<sup>527</sup> fue el primer autor en resaltar la importancia del nivel ganglionar afectado correlacionando más este hecho con las MD y la supervivencia, que el tamaño y fijación ganglionar, de modo que la afectación de los ganglios del tercio inferior del cuello implica un peor pronóstico<sup>554</sup>.

La invasión de la cápsula ganglionar es un factor pronóstico fundamental, ya que aumenta alrededor de tres veces el riesgo de MD, empeorando el pronóstico, siendo los ganglios mayores de 3 cm los que invaden la cápsula con más frecuencia<sup>555-557</sup>.

En cuanto al efecto de la QT en el control de las MD, Matsuo<sup>546</sup> comprobó que los pacientes con un volumen de afectación ganglionar elevado que la recibieron, redujeron el índice de MD, comparados con el grupo que no llevó QT. Un subgrupo de pacientes N<sub>2c</sub> incluso experimentó una tendencia a una mejor SLE. En los pacientes N<sub>3</sub> tratados con cirugía y/o RT postoperatoria se obtuvo una mejor supervivencia hasta el desarrollo de MD que en aquellos tratados con QT. Esto también puede deberse a que la QT se aplicó sólo en aquellos que tenían enfermedad irsecable. Sería necesario un tamaño muestral mayor para valorar

positivamente el papel de la QT en el control de las MD, pero este estudio ya arroja unos resultados prometedores.

#### **1.9.2.4. Estadío global**

En estudios que incluyen pacientes con enfermedad localizada y con enfermedad avanzada, el estadío global predice la respuesta a la RT y la supervivencia después de la cirugía o de RT sólo en aquellos pacientes con enfermedad limitada. Sin embargo, cuando los estudios se basan en pacientes con enfermedad avanzada que reciben QT de inducción, no se observa un valor predictivo similar del estadío global. Esto puede deberse a la heterogeneidad de los pacientes en estadío III y IV, en cuanto a la localización tumoral y diversas combinaciones de los estadíos T y N. Respecto a la supervivencia, un 60% de los pacientes con enfermedad localizada sobrevive a los 5 años y lo hace un 30% de los que tienen metástasis regionales y un 11% de los que tienen metástasis a distancia<sup>451</sup>.

### **1.9.3. Parámetros anatomopatológicos**

#### **1.9.3.1. Grado de diferenciación**

Se define diferenciación tumoral como el grado de determinación de origen de la célula neoplásica. En términos modernos es la cantidad de genes que la célula es capaz de transcribir. Es el grado de semejanza morfológica y/o funcional de un tumor con el tejido normal del que procede. Hay dos formas principales de establecer el grado de diferenciación: Broders<sup>558</sup> observó que la diferenciación citoplasmática expresada por la formación de queratina era un índice fidedigno para valorar el comportamiento de los carcinomas escamosos. Posteriormente fue incluyendo otros aspectos como el pleomorfismo nuclear, la presencia de nucleolos, el grado de celularidad, el número de mitosis y la presencia de un patrón de necrosis, estableciendo un sistema de gradación que han venido usando la mayoría de los anatomopatólogos. Así, divide a los tumores en cuatro grupos según tengan 75, 50, 25 o 0% de sus células diferenciadas.

Nosotros hemos usado el sistema de gradación modificado de Broders (*Tabla 12*), que es un sistema descriptivo basado en el grado de queratinización, el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis por campo de gran aumento (cga), adjudicando una puntuación según la observación y definiendo la suma de los

puntos los siguientes grupos: grado I (5-10 puntos); grado II (11-15 puntos); grado III (16-20 puntos).

**Tabla 12: Gradación de Broders modificada**

Parámetro morfológico	Puntos			
	1	2	3	4
Grado queratinización	>50% céls queratinizadas	20-50% céls queratinizadas	5-20% céls queratinizadas	0-5% céls queratinizadas
Pleomorfismo nuclear	>75% células maduras	50-75% células maduras	25-50% células maduras	0-25% células maduras (pleomorfismo extremo)
Mitosis x cga	0-1	2-3	4-5	>5

Otra forma de gradación es según la arquitectura y morfología celular en bien, mediana y pobremente diferenciado.

Los tumores más diferenciados se asocian con una menor frecuencia de afectación linfática y con una tasa menor de recurrencia tumoral. Existe cierta controversia en cuanto al grado de diferenciación y la respuesta a la QT, pudiendo encontrar todo tipo de resultados al respecto<sup>303,451,452</sup>.

El estudio más amplio y detallado fue realizado por Ensley et al<sup>559</sup> sobre pacientes con CCC avanzado que reciben QTI con cisplatino, determinando la asociación entre varios marcadores de diferenciación tumoral, la respuesta a la QT y la supervivencia. No encuentra una relación significativa entre la respuesta a la QT y el grado de queratinización tumoral, el número de mitosis, el grado de diferenciación nuclear, la intensidad de la respuesta inflamatoria asociada, la presencia de invasión vascular o linfática o el patrón de invasión de los tejidos vecinos, ni tampoco de ninguna de estas variables con la supervivencia.

Zatterstrom<sup>560</sup> sí establece una relación entre los tumores con núcleos anaplásicos, inmaduros y de gran tamaño, más de 6 mitosis por campo, ausencia de queratinización, invasión difusa y masiva de los tejidos y vasos vecinos y con ausencia de respuesta inflamatoria y una menor supervivencia.

Para Matsuo<sup>546</sup> el grado de diferenciación tumoral no influye en el desarrollo de MD. En cambio, Fortin<sup>561</sup> sí reconoce este factor como predictor de MD en un estudio multiinstitucional. El problema de este trabajo es la inclusión de



localizaciones diversas de CCC y la inespecificación del empleo de la biopsia del TP o de la pieza quirúrgica para determinar el grado de diferenciación y el grado de correlación existente entre ambas muestras. Los mayores inconvenientes de la biopsia del TP son la variabilidad interobservador y la falta de representatividad de todo el tumor en una muestra tan pequeña. Además, este dato no está disponible para el médico antes de decidir un tratamiento y puede resultar irrelevante en pacientes tratados con QT-RT<sup>546</sup>.

En los enfermos que han alcanzado respuesta completa sí se han observado diferencias en cuanto a la supervivencia según el grado histológico tumoral. Así, el Wayne State University Group<sup>562</sup> observó que la supervivencia a los 36 meses en pacientes con CCC escasamente diferenciados que alcanzaron respuesta completa fue del 38% frente al 75% en aquellos con tumores moderadamente y bien diferenciados. Este hecho no se observó en los casos de respuesta parcial o falta de respuesta a la QT.

Bradford<sup>531</sup> encuentra asociación entre un patrón de crecimiento agresivo y un descenso en la supervivencia. Esta variable y la extensión extranodal se constituyen como variables pronósticas independientes de descenso de la SLE en análisis multivariante. En cuanto a la respuesta a la QT, comunica que los tumores con patrones histológicos más agresivos eran más susceptibles de presentar respuestas a la QTI, hallazgo no compartido por todos los autores<sup>453</sup>. También asocia estos patrones con una mayor probabilidad de preservación de órgano<sup>531,563</sup>.

Snyderman<sup>564</sup> analiza las características de los linfocitos que infiltran el tumor y los ganglios linfáticos y su relación con el pronóstico, considerando que un elevado número de linfocitos en el interior y alrededor del tumor se relaciona con un mejor pronóstico y una mayor supervivencia. También demuestran que la infiltración predominante de CD8+ sobre CD4+ implica un menor número de metástasis ganglionares y menor frecuencia de rotura capsular.

Se ha relacionado la infiltración tumoral y peritumoral por células de Langerhans<sup>565</sup> y la infiltración por eosinófilos<sup>566</sup> con un mejor pronóstico.

Datos recientes<sup>567</sup> indican que la expresión de timidilato sintetasa o la disminución en los folatos<sup>568</sup> en el tumor puede ayudar a identificar pacientes que responden con mayor probabilidad al 5-FU.

En conclusión diremos que aunque el grado de diferenciación puede no predecir la respuesta a la QT sí puede predecir la recidiva después de una respuesta

inicial a la misma. En aquellos pacientes con tumores escasa o moderadamente diferenciados se ha observado un mayor riesgo de recidiva, a pesar de una respuesta completa inicial.

### **1.9.3.2. Características del ADN tumoral**

El trabajo más importante fue realizado por Kokal<sup>569</sup> donde estudia el ADN celular de 76 pacientes observando que aquellos con aneuploidía presentaban menor SG y SLE que los pacientes con tumores diploides. Mediante análisis multivariante observó que el impacto del contenido celular de ADN en el pronóstico era independiente del resto de parámetros clínicos y patológicos y el factor pronóstico más importante para determinar la probabilidad de recidiva y muerte en pacientes con CCC.

Zatterstrom<sup>560</sup> considera que los tumores diploides y aquellos con un índice bajo de marcado celular tienen mayor porcentaje de respuestas completas a la QT y mayor supervivencia en comparación con tumores no diploides (aneuploides y tetraploides).

Otros autores<sup>571,572,573</sup> en cambio, consideran la diploidía del ADN predictor de una escasa respuesta a la QT y la aneuploidía un factor pronóstico favorable. Encuentran una relación entre el grado de aneuploidía y la fracción de células en fase S, por lo que sugieren que los tumores aneuploides tienen un crecimiento más rápido y mayor susceptibilidad a la QT.

Se ha relacionado el contenido aneuploide tumoral y fracciones altas de células en fase S con la resistencia a la RT<sup>573,574</sup>, aunque hay opiniones contrarias al respecto<sup>575</sup>.

### **1.9.3.3. Otros**

- ✓ **Grado de queratinización:** Diversos estudios<sup>576,577</sup> han demostrado la relación entre la presencia de citoqueratinas en distintos epitelios y el grado de diferenciación de las células neoplásicas. Las células tumorales tienen una tendencia a la disminución de la expresión de citoqueratinas de bajo peso molecular<sup>578</sup>. Así, el anticuerpo CAM5.2 que reconoce los polipéptidos de citoqueratinas 8 y 18 aparece tan sólo en las células tumorales, pudiendo ser un marcador de la transformación maligna del epitelio. También el anticuerpo K8.12, puede ser un marcador de

agresividad tumoral dado que no lo expresan los casos que presentan metástasis cervicales.

- ✓ **Galectina 1, galectina 3 y antígeno de Thomsen-Friedenreich:** La disminución de su expresión se relaciona con mayor agresividad tumoral<sup>579</sup>.
- ✓ **Delecciones y debilidad cromosómica:** La pérdida del 18q puede indicar la presencia de un tumor con un pronóstico pobre<sup>38</sup>. Además, los múltiples puntos de ruptura cromosómica incluyendo 1p22, 3p21, 8p11 y a nivel distal en 14q se relacionan con una disminución en la radiosensibilidad<sup>39</sup>.

#### **1.9.4. Factores moleculares**

La biología molecular de las células tumorales es uno de los factores más estudiados en los últimos años. La aparición de las neoplasias se ha relacionado con la presencia de oncogenes y genes supresores. Los primeros aparecen como consecuencia de la activación de proto-oncogenes que se transforman en oncogenes, activando la proliferación celular. Los genes supresores facilitan la aparición de neoplasias a través de su inactivación, dado que normalmente frenan la proliferación celular.

##### **1.9.4.1. Oncogenes**

Los principales en relación con el cáncer de laringe e hipofaringe son:

- ✓ **Bcl-1/CCND1:** Se trata de una región que participa en fenómenos de reordenamiento génico observado en linfomas. En esta región se encuentra el gen que codifica la ciclina D1 (gen PRAD-1); las ciclinas son una familia de proteínas relacionadas con el control del ciclo celular. Este gen se encuentra en el cromosoma 11q13 y forma parte de un gen más amplio que contiene los oncogenes BCL1, INT2, HST1 y la glutatión S transferasa (GST-g), todos involucrados en la regulación del ciclo celular. Todos estos oncogenes están amplificados en pacientes con CCC, pero sólo el PRAD-1 se expresa a nivel proteico. Se ha demostrado que la amplificación y sobreexpresión del gen CCND1 en los carcinomas de laringe e hipofaringe se produce en estadios avanzados y, por lo tanto, se relaciona con un mal pronóstico<sup>576,580,581</sup>. La Glutatión S transferasa (GST) es importante para eliminar toxinas

celulares, por ejemplo el cisplatino. La amplificación del GST-g puede incrementar la actividad de la enzima induciendo la resistencia de la célula al cisplatino<sup>582</sup>. Incluso algunos estudios<sup>583</sup> han encontrado que los pacientes que no responden al cisplatino tienen niveles más altos en sangre de GST después del tratamiento que aquellos que responden.

- ✓ **C-myc:** La sobreexpresión de c-myc se encuentra en el 50% de los carcinomas escamosos pero los resultados son contradictorios en cuanto a su valor pronóstico: No se encontraron diferencias entre los grupos de pacientes con o sin recurrencias ni tampoco según el estadio tumoral. Aún no se sabe si una cantidad elevada de proteína de c-myc es la causa o el resultado del cáncer, dado que la mayor cantidad de esta proteína se encuentra en las células en proliferación. Es decir, a no ser que se descubra una proteína específica en el ADN, puede tratarse sólo de un indicador de marcado recambio celular, característico de los tumores más agresivos<sup>45</sup>.
  
- ✓ **C-erb-2:** Es una oncoproteína de membrana de 185 Kd con actividad tirosín-quinasa. Se expresa con gran frecuencia en el CCC<sup>584</sup>. En cáncer de mama y ovario la activación del c-erb-2 puede inhibir la reparación del ADN inducida por el cisplatino, aumentando la citotoxicidad. En la neoplasia de mama se encuentra relacionado con un alto índice de recidivas tempranas, pero en CCC no se ha encontrado tal relación<sup>585,586</sup>.
  
- ✓ **Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR):** el gen c-erb1 y el producto de su expresión, el EGFR, se sobreexpresan en los carcinomas de laringe en relación con el grado histológico (los tumores peor diferenciados presentan mayor expresión de EGFR) y también con irritantes como el tabaco, el tamaño tumoral y la presencia de metástasis<sup>46,47</sup>. Algunos autores<sup>48</sup> lo relacionan con los tumores bien diferenciados y otros<sup>49</sup> no encuentran ningún tipo de relación. En definitiva, parece que una expresión aumentada conlleva una mayor invasividad tumoral<sup>50</sup>.

#### **1.9.4.2. Antígenos de membrana**

- ✓ **Antígeno A9:** Se localiza en la membrana basal del epitelio escamoso estratificado y se observa en los tumores epidermoides con más intensidad que en las células normales. Su expresión aumenta con la progresión tumoral, con la recidiva temprana, con la agresividad tumoral y se relaciona con menor supervivencia.
- ✓ **Cadherina E:** Es un marcador del potencial metastásico en el CCC. Los estudios in vitro han demostrado que la pérdida de esta molécula de adhesión intercelular conduce a la desaparición de las características de las células epiteliales y les confiere una apariencia de fibroblastos con mayor capacidad invasiva. Schipper<sup>587</sup> determinó la expresión de la cadherina E en 32 CCC, encontrando los niveles más altos en pacientes con tumores bien diferenciados. A medida que el tumor se hace más indiferenciado va disminuyendo la cantidad de esta molécula y se incrementa el potencial metastásico del tumor, aunque su uso clínico aún debe ser determinado.

#### **1.9.4.3. Genes supresores**

- **P53:** Descubierta en 1979<sup>588</sup> se pensó inicialmente que era un oncogen ya que sólo aparecía en el tejido tumoral, pero se descubrió que la acumulación de la proteína p53 era debida a una mutación del gen TP53, provocando la estabilización y alargamiento de la vida media de la proteína. El gen p53, situado en el cromosoma 17p13 contiene 11 exones y codifica una fosfoproteína nuclear de 393 aminoácidos que se expresa en respuesta al daño en el ADN. Se transcriben 11 exones. Mediante análisis nucleotídico y de aminoácidos se han descrito<sup>589</sup> cinco dominios conservados a lo largo de la evolución con diferente función, que se contienen en los exones 1, 4, 5, 7 y 8. Resumimos las funciones del gen supresor a continuación:
  - A nivel básico actúa como factor de transcripción por sí mismo.
  - Bloquea la angiogénesis implicada en la metastatización.
  - Regula la transcripción de:

- *Genes implicados en la detención del ciclo celular*, como el p21, entre las fases G1-S y las fases G2-M, inhibiendo la proliferación.
- *Genes implicados en la reparación del ADN*, como el GADD45.
- *Genes implicados en la apoptosis*, como el Bax y CD95/Fas.

Esta última función evita el acúmulo de células con daño irreparable en el ADN e influye en la susceptibilidad de las células tumorales al daño en el ADN producido por agentes citostáticos y RT. En condiciones normales la p53 se encuentra en estado latente. La activación surge al sufrir la célula distintos tipos de estrés que posibilitan la aparición de cánceres en células proclives, que incluyen tanto el daño directo al ADN, como daño a componentes involucrados en la regulación y secreción adecuadas del material genético<sup>590</sup>. La p53 contribuye directa o indirectamente a determinados procesos de reparación del ADN, por lo que se ha ganado el nombre de “guardián del genoma”. Además, su actividad se desencadena por una variedad de proteínas oncogénicas como Myc, Ras, Adenovirus E1A y la  $\beta$ -catenina<sup>591</sup>. En respuesta a esos mecanismos de stress, aumenta la síntesis de la p53 pero a la vez pasa de su estado latente a un estado de activación. Es decir, se producen tanto cambios cuantitativos como cualitativos para ejercer su función. Los primeros se activan con la secreción de factores de crecimiento y la unión de la p53 en determinadas zonas de su estructura al exceso de c-Myc<sup>592</sup>. En cuanto a los cambios cualitativos, el mejor documentado tiene que ver con la actividad de unión de la p53 con una secuencia específica del ADN. La p53 opera como un activador transcripcional gen-específico capaz de unirse a determinados elementos secuenciales de genes “blanco”<sup>593</sup>. La secuencia específica que se une al ADN está sujeta principalmente a regulación negativa por medio de su dominio C terminal<sup>594</sup>. La falta de esta inhibición al exponerse a estrés resulta en un aumento de la unión al ADN y, por tanto, un aumento en la actividad biológica y bioquímica. Finalmente la activación de la p53 involucra un cambio a nivel intracelular: mientras que la p53 latente es citoplasmática, lábil y de vida media corta, (minutos), su activación se refleja por el acúmulo en el núcleo, donde ejerce su acción.

Un regulador muy importante de la p53 es la proteína mdm2, la cual es producto de un oncogen que al unirse a la p53 la inactiva, además de tener la capacidad de inhibir la transcripción de la misma cuando permanece unida a ella. Puede incluso llegar a la eliminación total de la p53 mediante proteólisis. Además, la p53 se une específicamente al gen de la mdm2 y estimula su transcripción, colaborando así a su propio feedback negativo, lo cual permite tener controlada la función de la p53 y que ésta finalice cuando acabe el hecho desencadenante<sup>595</sup>.

La investigación de la degradación de la proteína por la vía de la ubiquitina ha aumentado últimamente ya que gran parte de la actividad de la proteína se lleva a cabo mediante la estabilización de la misma<sup>596</sup>. Las mutaciones “missense” en el gen p53 originan proteínas anómalas no funcionales que no son reconocidas por la ubiquitina y producen su acúmulo, que puede ser detectado.

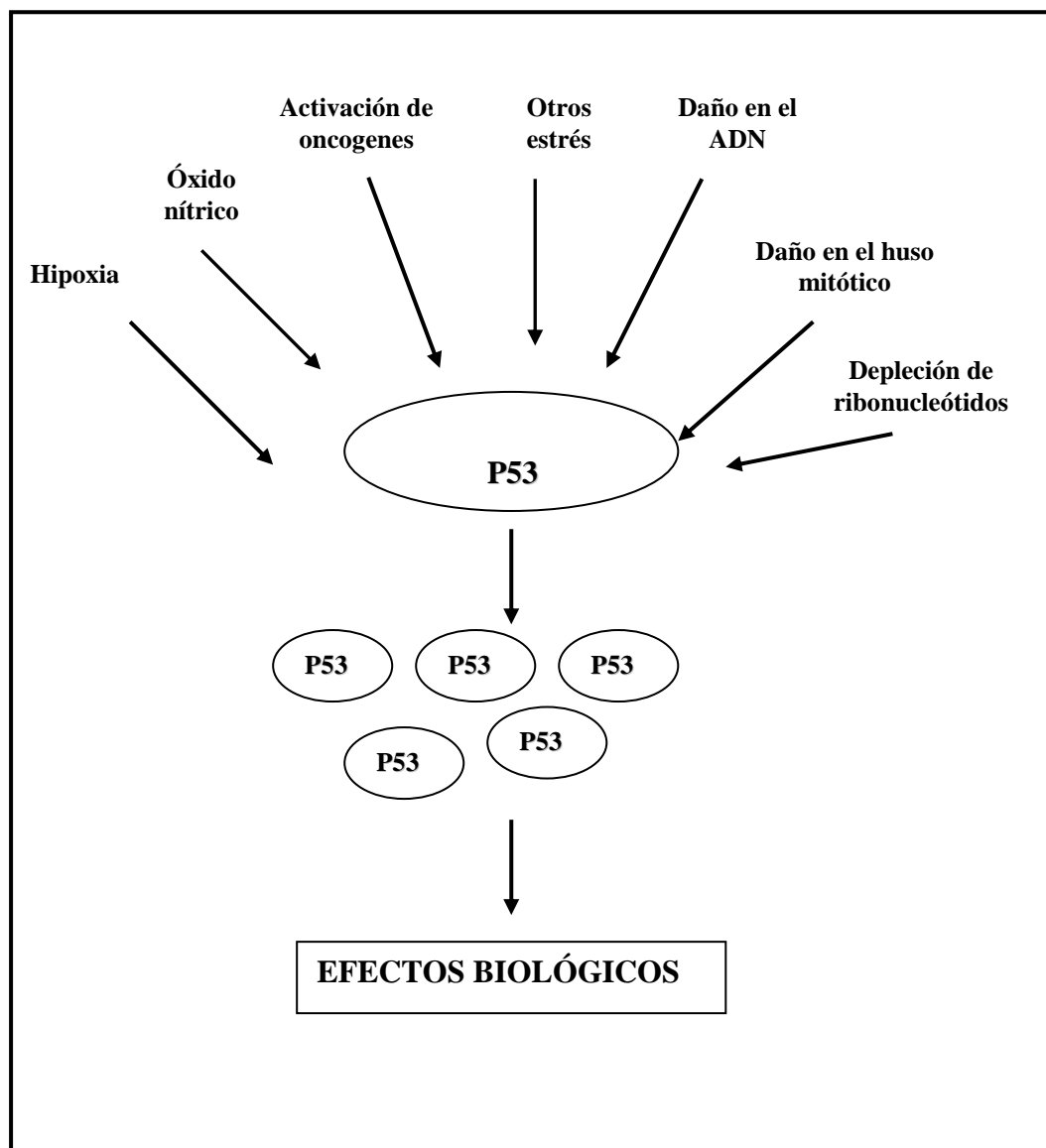
Existen tres maneras de evaluar las alteraciones en este gen:

- Secuenciación completa de las regiones codificantes.
- Detección de mutaciones por métodos de biología molecular basados en el ADN (SSCP, electroforesis), o en el ARN.
- Detección de alteraciones proteicas mediante IHQ. Las mutaciones sobre las regiones codificantes dan lugar a proteínas anómalas no funcionales, generalmente más estables, y cuya acumulación es detectada por IHQ.

Al ser la IHQ un método sencillo y barato, es el más utilizado. Existe gran variabilidad en los resultados de IHQ en función de los anticuerpos utilizados, y no existe acuerdo en relación a qué anticuerpo o combinación de ellos es la más adecuada desde el punto de vista clínico<sup>597</sup>, aunque se ha identificado el D07 como el que mayor intensidad de tinción presentaba<sup>598-601</sup>. La expresión de la p53 es a menudo usada como un marcador sustitutivo de la mutación de la p53. Sin embargo, la expresión de la p53 en tumores con mutaciones depende del tipo de mutación<sup>602-604</sup>. Aunque las mutaciones con cambio de sentido (missense) de los dominios codificantes inducen el acúmulo de la proteína p53, y por tanto casi siempre son detectadas por IHQ, muchas mutaciones de la p53 son mutaciones sin sentido cuyos productos son proteínas truncadas o mutaciones fuera de los dominios conservados<sup>603,604</sup> y por tanto indetectables por IHQ. No hay consenso acerca de los niveles de la proteína p53 en el tumor por encima de los cuales el gen

se considera sobreexpresado, y puede considerarse un valor subjetivo, ya que es el patólogo el que lo determina en función de la intensidad del producto de reacción<sup>605</sup>. Además, la IHQ no puede distinguir entre los niveles elevados de p53 mutante y p53 tipo salvaje (normal). Aquí residen las limitaciones interpretativas de la IHQ. No todas las proteínas p53 mutantes pierden la función normal, y la función del producto de la p53 mutante es variable dependiendo del locus de la mutación<sup>606,607</sup>. No todos los tumores que expresan la proteína p53 presentan mutación en el gen, ni todas las mutaciones tienen la misma repercusión sobre la agresividad del tumor<sup>608</sup>.

**Figura 12 : Señales que activan la p53.**





La prevalencia de neoplasias positivas a p53 detectadas por IHQ varía según el estudio y la localización. En el cáncer de laringe se sitúa entre el 44-73%<sup>44,609,610</sup>, en el cáncer de cavidad oral oscila entre el 11-69%<sup>605,609,611,612</sup> y son pocos los datos comunicados acerca del cáncer de hipofaringe y orofaringe<sup>609,612,613</sup>. Su alteración aparece tempranamente en la transformación neoplásica y en lesiones preneoplásicas<sup>614</sup>.

Algunos autores<sup>610,615</sup> han encontrado el mismo tipo de mutaciones en las metástasis ganglionares y las recurrencias que en el TP del que derivaban, confiriendo importancia a la p53 en la progresión del CCC e indicando que las mutaciones de la p53 precedían la extensión metastásica. Este hallazgo no es universal<sup>44,53,609</sup>.

Otro hecho interesante es que se han detectado mutaciones distintas de la proteína p53 en localizaciones tumorales primarias adyacentes en pacientes que han desarrollado dos o más tumores primarios<sup>51,609</sup>. Esto justificaría el estudio sistemático de las zonas adyacentes al tumor inicial para diagnosticar de forma incipiente otros tumores primarios de debut ulterior. Este concepto, denominado “cancerización del tejido”<sup>616</sup> puede residir en migraciones de queratocitos mutados hacia regiones adyacentes<sup>617</sup>.

La mayor parte de los estudios<sup>44,45,610,611</sup> no encuentran relación en el cáncer de laringe e hipofaringe entre la expresión de la p53 y el estadio TNM, el tamaño tumoral<sup>51</sup>, la localización tumoral<sup>51,605,618</sup>, la edad<sup>51,605,618</sup> y el sexo<sup>44,51,605</sup>. En cambio, en cuanto al grado de diferenciación hay trabajos que no encuentran relación<sup>610, 618,619</sup> y otros que sí<sup>620,621</sup>, demostrando mayor positividad el grupo pobremente diferenciado. Para algunos autores<sup>51,623</sup> sí parece existir una asociación entre las mutaciones de la p53 y el estadio tumoral, lo que sugiere que la tasa de mutación de la p53 aumenta con la progresión local, y, por tanto, con la agresividad de la enfermedad.

En cuanto a la relación entre p53 y la respuesta a QT, recientemente se ha comprobado que determinadas mutaciones que involucran la región de la proteína que contacta con el ADN están asociadas a un pronóstico pobre en pacientes con CCC y una menor probabilidad de responder al CDDP + 5-FU<sup>621,623</sup>. Sin embargo, esto debe ser expresado con cautela ya que los subgrupos de pacientes son poco numerosos, y además deberían presentar la misma mutación cada uno de ellos,

para estudiar regímenes que incluyan taxanos, ya que tienen objetivos celulares diferentes<sup>624</sup>.

Temam dicotomizó de forma arbitraria las células que expresan la p53 con un corte del 5%, y con este corte la respuesta completa y objetiva a la QT, en análisis multivariante, resultaron afectadas. Se asociaron significativamente niveles bajos de la proteína p53 en las células tumorales con una respuesta completa en el subgrupo de pacientes con el tipo salvaje de la p53 determinado por secuenciación<sup>623</sup>. Además, la pérdida de la función del “tipo salvaje” de la p53 se ha asociado con resistencia a la QT tanto *in vitro*<sup>625</sup> como *in vivo*<sup>626</sup> ya que la p53 participa en las vías celulares que llevan a la apoptosis tras tratamientos con agentes lesivos del ADN como el cisplatino<sup>627</sup>.

En cuanto a la respuesta a la RT en CCC, se ha comunicado una probabilidad doble de fallar localmente cuando el gen de la p53 está mutado<sup>55</sup>. La p53 parece estar involucrada en la radiosensibilidad de tres maneras:

- Primero, tras el daño al ADN por la radiación, los niveles de p53 salvaje se incrementan induciendo la detención del ciclo celular en la fase G1 para proporcionar tiempo extra para reparar el daño del ADN<sup>628,629</sup>. Las células con p53 alterada no sufren esta detención en G1 tras la RT, lo cual no se ha correlacionado con un aumento en la radiosensibilidad<sup>630</sup>.
- Por otra parte, las células con una p53 anómala sufren apoptosis en un porcentaje menor tras la radiación. De hecho, la sobreexpresión de p53 anómala se ha asociado con radio-resistencia<sup>631,632</sup> y varios autores<sup>631-633</sup> lo proponen como un potencial marcador de quimio-resistencia.
- Otra hipótesis aún no probada para explicar la radio-resistencia, propone que las células tumorales con mutaciones en la p53 que carecen de la función de chequeo de esta proteína continúan su ciclo hasta la fase S a pesar de la falta de reparación del ADN y presentan un aumento en la frecuencia de mutaciones y en la inestabilidad genómica<sup>634,635</sup>.

En su trabajo, Raybaud<sup>636</sup> encontró una mayor correlación entre la sobreexpresión de p53 y la radio-resistencia entre los pacientes afectados de tumores en estadios T avanzados frente a los incipientes.

En cuanto a tratamientos combinados, Shiga<sup>453</sup> realizó un estudio retrospectivo sobre 68 pacientes que recibieron CDDP + 5-FU o CDDP + paclitaxel dentro de un protocolo de RT-QT concomitante. Tras un análisis uni y multivariante, concluyó que el estadio N, la expresión de p53, de GST $\pi$  y de timidilato sintetasa son importantes predictores de SG, de forma e.s.. Así, aquellos pacientes que no expresaban la p53 tenían una SG a los 3 años del 81% en comparación con el 30% de los que sí la expresaban. En cambio, la expresión de la p53, que fue evaluada por técnicas IHQ, no se relacionaba de forma e.s. con la SLE, aunque se observó que ésta era dos veces mayor en los p53 negativos. En cuanto a la respuesta a la QT, los pacientes que no expresaban la p53 presentaban el doble de respuestas que los que sí la expresaban, sin llegar a la significación estadística. El hecho de que la expresión de p53, GST $\pi$  y timidilato sintetasa sean más predictivas de peor SG que de SLE puede indicar que estos marcadores reflejan la agresividad de la enfermedad en estos pacientes. Aquellos con recidivas tumorales que no expresan estos factores pueden tener un curso más indolente de la enfermedad y responder con mayor probabilidad a una QT de segunda línea que pacientes con recidiva y expresión de p53, GST $\pi$  y timidilato sintetasa.

El grupo de Osman<sup>637</sup> realizó un estudio retrospectivo sobre 71 pacientes con cáncer avanzado de laringe e hipofaringe, tratados dentro de un esquema de QT-RT con intención de preservar órgano, analizando por IHQ la p53, su regulador superior mdm2, su producto en la cadena p21/WAF1 y su relación con la SG, SLE y la respuesta a la QT. Comprueba que la inactivación de la vía de la p53 confiere resistencia tumoral a la apoptosis que induce la QT, disminuyendo el control local y la SG. La mutación TP53 y/o la sobreexpresión de la proteína p53 son hechos comunes en el CCC<sup>638,639</sup>, y varios estudios<sup>640,641</sup> han comunicado una correlación entre la mutación TP53 y la respuesta al CDDP y 5-FU. Ningún marcador tumoral analizado individualmente o en combinación (análisis uni/multivariante) predijo de manera significativa la respuesta a la QT. En análisis univariante, sólo el fenotipo positivo a p53 se asoció con un peor control local. A los 5 años, el 49% de los pacientes negativos para p53 estaban controlados localmente y preservaban

órgano, comparados con el 23% de los que sobreexpresaban p53. Ninguno de los factores estudiados predijo el tiempo de recaída a distancia, aunque el grupo negativo para la p53 tenía una mayor incidencia de fallo a distancia. También el grupo positivo para p53 predecía de forma significativa una SG menor: a los 5 años, el 51% de los pacientes cuyo tumor no sobreexpresaba la p53 estaban vivos en comparación con sólo el 29% de aquellos cuyo tumor lo sobreexpresaba. Este estudio comparte los resultados de otros<sup>623,642</sup> que revelan una fuerte relación entre el acúmulo nuclear de p53 y un peor resultado en pacientes con CCC avanzado.

De especial interés es el estudio realizado por el “*Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Cooperative Study Group*”<sup>531</sup>, que examinó en 332 pacientes con cáncer avanzado faringo-laríngeo, la correlación entre el acúmulo nuclear de p53 y la respuesta a la QT, empleando técnicas IHQ. Este estudio mostraba que la p53 estaba significativamente correlacionada con el éxito en la preservación laríngea y así lo comprobó en trabajos posteriores<sup>643</sup>, en divergencia con los hallazgos de Osman<sup>637</sup>. Esta diferencia puede ser explicada por metodologías dispares, distintos puntos de corte para definir la sobreexpresión de la p53, una mayor proporción de pacientes T<sub>4</sub>, N<sub>2</sub> y N<sub>3</sub>, lo cual afecta la anticipada incidencia de fallo de tratamiento, y una menor casuística en el estudio de Osman<sup>637</sup>, quien llega a observar una tendencia a mayor preservación de órgano en los pacientes p53 negativos en comparación a los positivos, pero sin llegar a la significación estadística. El análisis de los datos del estudio de los Veterans<sup>531</sup> indicó que la respuesta a la QT no guardaba relación e.s. con la sobreexpresión de p53 (no era un factor predictor de respuesta), pero sí se relacionaba con una disminución en la supervivencia (sí podría ser un factor pronóstico), hallazgos estos dos sí concordantes con Osman<sup>637</sup>. Bradford<sup>643,644</sup> sitúa la sobreexpresión de la p53 como factor pronóstico independiente en el cáncer tratado con QTI y RT.

A diferencia de los dos trabajos anteriores, Temam<sup>623</sup>, que estudia retrospectivamente 105 pacientes con CCC estadios III y IV tratados con CDDP+5-FU, concluye que la p53, las mutaciones de la p53 y el estadio tumoral fueron suficientes para explicar las respuestas tumorales a la QT en modelos multivariantes. La mutación de la p53 fue la única variable que predecía de forma significativa la respuesta objetiva (reducción del 50% del tamaño tumoral) y fue el predictor más fuerte de respuesta completa (reducción del 80% del tamaño tumoral) a la QT. En análisis multivariante, la mutación del gen de la p53 se

asociaba con una reducción del 77% del riesgo de respuesta objetiva comparado con el tipo salvaje de la p53. Según esto, las mutaciones de la p53 están fuertemente asociadas a una peor respuesta a la QT, habiendo una concordancia perfecta entre el tipo de mutación y la expresión de la p53 por IHQ.

La mayor parte de los estudios<sup>645-648</sup> acerca de la p53 y los resultados del tratamiento quirúrgico, aunque sean tumores de otras localizaciones, indican que aquellos que sobreexpresan p53 tienen peor evolución.

Varios autores<sup>611,649</sup> han establecido una importante correlación entre la expresión de p53 y la supervivencia, aunque a veces las muestras no eran tan numerosas como sería deseable, pero detectaban importantes diferencias entre grupos. Además, los pacientes con tumores que sobreexpresaban p53 desarrollaron más recurrencias y más precoces que los que no la sobreexpresaban<sup>650,651,652</sup>. Como demostración de la falta de acuerdo generalizado al respecto, se ha sugerido<sup>598,599,610,653,654,659,660</sup> que la sobreexpresión de la p53 no afecta la supervivencia y no se requiere para la progresión del CCC hacia un fenotipo más maligno o metastático. Hay también estudios<sup>655-658</sup> que han comunicado precisamente lo contrario: una mayor supervivencia en pacientes que sobreexpresan p53, tanto en CCC como otros cánceres.

La inactivación de la p53 parece potenciar la quimio<sup>661</sup> y la radiosensibilidad<sup>662</sup>, lo que significaría que los pacientes que carecen de función de la p53 responden mejor a la QT y RT. Se ha encontrado una asociación significativa entre la sobreexpresión de p53 y la actividad proliferativa de las células cancerígenas en cánceres de laringe estadíos III y IV, sin conceder valor pronóstico a la p53<sup>663,664</sup>. Un descubrimiento muy importante ha sido que los oncogenes que inducen el crecimiento tumoral también hacen a las células más sensibles que a sus homólogas a agentes genotóxicos como la QT o RT<sup>665</sup>. De forma recíproca, la inactivación de genes supresores tumorales, por los cuales los tumores seleccionan evitar la apoptosis inducida por oncogenes, pueden ser responsables de la resistencia al daño del ADN por genotóxicos<sup>666,667</sup>. La introducción del gen de la p53 en líneas celulares de CCC deficientes en p53 puede inducir la apoptosis<sup>668</sup> y sensibilizar a las células al tratamiento genotóxico<sup>669</sup>. Ensayos recientes<sup>391</sup> también muestran que la distribución mediante un adenovirus vector del tipo salvaje del gen de la p53 está asociada con una actividad antitumoral objetiva. De hecho, están en curso ensayos clínicos fase III acerca de

la terapia génica con o sin Ad5CMV-p53 (INGN 201) en CCC recurrente<sup>670</sup> y refractario<sup>671</sup>.

**Tabla 13:** Estudios (todos retrospectivos) sobre p53 como factor pronóstico (FP) y predictivo de respuesta (FPR) a QT + RT concomitante.

	Nº pacientes	Cáncer	IHQ	Uni/Multi	FP	FPR
<b>Shiga</b> <sup>453</sup> 1999	68	CCC	SI	SI	SI	NO
<b>Osman</b> <sup>637</sup> 2002	71	Laringe Hipofaringe	SI	SI	SI	NO Relación débil con preserv. de órgano
<b>Bradford</b> <sup>393</sup> 1999	332	Laringe Hipofaringe	SI	SI	SI	NO Relación directa con preserv. de órgano
<b>Temam</b> <sup>623</sup> 2000	105	CCC	SI	SI	No analizado	SI

Ya que la p53 es la proteína más estudiada en todos los cánceres de la economía, nos ha parecido interesante revisar la bibliografía e incluirla dentro del análisis de factores pronósticos en nuestra serie, debiendo reconocer las limitaciones interpretativas de la IHQ. Son varias las razones por las que no ha sido posible extraer conclusiones definitivas de la literatura, por nombrar algunas: las múltiples mutaciones que este oncogen puede sufrir, sus diferentes efectos, la complejidad de detección según las técnicas IHQ empleadas, los distintos puntos de corte para definir su sobreexpresión y, cómo no, la heterogeneidad y planteamientos metodológicos más o menos correctos de los trabajos que la estudian, pudiendo hasta ahora concederle sólo un potencial valor pronóstico en el cáncer faringo-laríngeo. Esto también afecta su valor como factor predictivo de respuesta, vislumbrando en todos los estudios cómo las mutaciones de la p53 confieren cierta resistencia a los tratamientos conservadores, aunque no siempre de forma e.s. Una de las mayores aplicaciones de la sistematización del estudio de la p53 sería la posibilidad de identificar los casos en los que la preservación de órgano puede ser más o menos factible con determinada estrategia terapéutica,

pudiendo incluso seleccionar los citostáticos en función de la expresión génica del tumor, y también aquellos cuyo perfil tumoral conlleve un pronóstico ominoso, con el objeto de aplicar terapias más agresivas y evitar retrasos de tratamientos verdaderamente efectivos. Además, los pacientes con peor pronóstico pueden identificarse como candidatos para ensayos clínicos involucrando nuevos fármacos o esquemas de intensificación. Dada la aparición y generalización de nuevos citostáticos, las modernas técnicas radioterápicas y el diseño de nuevos esquemas combinados, se hace necesario evaluar la p53 como factor pronóstico y predictivo de respuesta en relación con estos avances aplicados sobre grupos numerosos y homogéneos de pacientes en cuanto a localización tumoral, estadíos, técnicas IHQ, con un seguimiento posterior suficiente y realizando un riguroso análisis estadístico. Es así como se podrían obtener conclusiones tras la realización de metanálisis que incluyan estudios de calidad. La aplicación ulterior de estos conocimientos conllevaría beneficios en términos de supervivencia, control loco-regional y calidad de vida.

### ➤ **Otros genes supresores:**

- **P21:** Es una proteína componente de los complejos de ciclina D1, sensible a la activación por p53. Pero según ciertos autores<sup>576</sup> los carcinomas de laringe expresan p21 independientemente de la p53. Esta proteína se cree implicada en el proceso de diferenciación de la célula, dado que no se encuentra en los tumores poco diferenciados.
- **P27:** Inhibidor kinasa dependiente de ciclina, está implicado en la regulación negativa del ciclo celular. Los tumores en estadio avanzado y con metástasis cervicales se asocian con ausencia de expresión de p27, pero sin correlación con p53<sup>672</sup>.

## **1.9.4.4. Marcadores de proliferación**

### **1.9.4.4.1. PCNA**

Es una proteína nuclear asociada a la ADN polimerasa  $\alpha$ , que está presente en las células proliferantes. El anticuerpo monoclonal PC10 reconoce esta proteína.

El máximo interés por los marcadores de proliferación lo ha prestado Bradford<sup>531</sup> y su grupo, constituyendo para ellos la elevación de la PCNA un factor

predictor independiente de éxito en la preservación de órgano en el cáncer tratado con QT y RT, sin encontrar relación con la respuesta a la QT ni con la supervivencia. Sólo un estudio<sup>673</sup> encuentra relación entre el PCNA y la supervivencia en análisis multivariante, mientras que otros<sup>673,674</sup> sólo hallan relación entre este marcador y la existencia de metástasis ganglionares. Ningún estudio realizado sobre grupos mayores de 70 pacientes ha encontrado relación entre el índice PCNA y el grado de diferenciación, la tasa de recurrencia o el estadio N<sup>675</sup>, si bien es cierto que las muestras son heterogéneas en cuanto a localización tumoral y actitud terapéutica. Se plantea así la necesidad de investigar con mayor rigurosidad científica acerca del papel de este marcador como factor pronóstico y predictivo de respuesta en poblaciones numerosas afectas de cáncer de laringe e hipofaringe avanzado homogéneamente tratadas.

### 1.9.4.4.2. Ki-67

Se trata de una proteína nuclear que se expresa únicamente en células en proliferación, cuando se encuentran en las fases G<sub>1</sub> tardía, S, M y G<sub>2</sub> del ciclo celular. Las células en fase G<sub>0</sub> no poseen este antígeno<sup>676</sup>. Puede ser detectado en tejido fresco y congelado fácilmente mediante técnicas de IHQ. El MIB<sub>1</sub> es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el Ki-67 que puede utilizarse en tejido parafinado, y que reconoce el antígeno nuclear presente en las células en proliferación<sup>677</sup>.

Los estudios acerca del Ki-67 en distintos tumores han producido resultados contradictorios. Se ha hallado una elevada correlación entre el porcentaje de células positivas para Ki-67 y peor pronóstico en el cáncer colorectal<sup>678</sup>, carcinoma escamoso de esófago<sup>679</sup>, tumores óseos<sup>680</sup>, linfoma no Hodgkin<sup>681</sup> y cáncer de mama<sup>682</sup>, mientras que no se ha hallado tal correlación en carcinomas de cérvix<sup>683</sup>, próstata<sup>684</sup> y cáncer escamoso de cabeza y cuello<sup>685</sup>. Aunque en este último caso la opinión no es compartida por todos los autores, pues algunos<sup>686-688</sup> sí asocian un alto nivel proliferativo con un peor pronóstico. Todos los principales estudios que se centran en el Ki-67 como factor pronóstico están de acuerdo en que existe correlación entre este marcador y el PCNA, ya que ambos son factores de proliferación<sup>675,689</sup>. En cambio, la opinión está dividida en cuanto a la correlación entre p53 y Ki-67, que es reconocida por algunos<sup>611,645,646,690</sup> pero no por otros<sup>647</sup>. Sin embargo, el acuerdo es generalizado en la ausencia de correlación entre Ki-67



y el grado de diferenciación, el estadio T, N y la localización tumoral<sup>675,689,691,692</sup>. Saarilahti<sup>693</sup> sí que encuentra un índice de proliferación mayor en las lesiones supraglóticas que en las glóticas. Sin embargo, estos resultados son diametralmente opuestos a los hallazgos de Liu<sup>674</sup> en cánceres de laringe e hipofaringe, quien encuentra mayores niveles de PCNA y Ki-67 en pacientes N<sup>+</sup> que N<sup>-</sup>, siendo la diferencia e.s.. En análisis multivariante sólo el estadio N se correlaciona de forma significativa con la supervivencia, dato corroborado por Valente<sup>691</sup>. En otro estudio sobre 80 pacientes con CCC el mismo Liu<sup>694</sup> establece, mediante análisis multivariante, el Ki-67 y el PCNA como significativos predictores de metástasis cervicales y de agresividad tumoral junto con el estadio T y la palpación cervical. Otros autores<sup>695</sup> también han encontrado unos niveles significativamente mayores de Ki-67 en enfermos con metástasis o recidivas durante su evolución.

En lo referente a la evolución de la enfermedad los resultados son dispares, pero en general los estudios mejor diseñados<sup>675,691-693,696</sup> concuerdan en que no existe relación entre ésta y el Ki-67.

En general, del análisis de la literatura se deduce una débil relación entre los parámetros clínico-patológicos, la supervivencia y la expresión de Ki-67.

En cuanto a la repercusión del Ki-67 en los distintos tratamientos, se ha encontrado, en pacientes tratados sólo con RT, que unos niveles bajos de este marcador (Ki-67<20%) asociado a una falta de expresión de la p53 conllevan una mala respuesta, mientras que en caso de alto nivel de proliferación y expresión de la p53 la respuesta será buena, utilizando análisis multivariante. Esta diferencia se acentúa cuando se seleccionan los pacientes con estadio T<sub>3</sub> o T<sub>4</sub>, fallando el tratamiento en el 100% de todos ellos<sup>636,697,698</sup>. Este hecho es consistente con la experiencia clínica, ya que los tumores de crecimiento rápido son más sensibles a la RT que los que crecen despacio<sup>699</sup>. Se presume que aquellos tumores con bajo nivel de proliferación pueden ser radio-resistentes por la alta proporción de células en fase G<sub>0</sub> o por la hipoxia que provoca ese lento crecimiento tumoral<sup>700</sup>. Así, el modo de tratamiento podría elegirse en base al porcentaje de células etiquetadas positivamente para Ki-67.

En cuanto a la cirugía seguida de RT, varios autores<sup>691,693,695</sup> concuerdan en que un nivel proliferativo elevado implica un peor pronóstico a largo plazo. De hecho, en la mayor parte de las series sobre pacientes intervenidos, el grupo con un

índice elevado de Ki-67 presentó los peores resultados<sup>678,701,702</sup>. Valente<sup>703</sup> va aún más lejos al establecer, en un grupo de 102 pacientes con cáncer de laringe tratado con cirugía y RT posterior, el índice Ki-67 como variable pronóstica independiente a largo plazo, por lo que recomienda su uso en el diagnóstico para identificar los tumores más agresivos. Los pacientes que presentaban proliferación elevada, recayeron o murieron el 84.6% en los primeros 2 años por el TP y el 94% de los de proliferación baja están vivos y bien.

Saarilahti<sup>693</sup> aporta más datos al observar en 90 pacientes con cáncer de laringe tratados con cirugía y RT posterior, en análisis multivariante, que la interrupción de la RT en aquellos con niveles más elevados de Ki-67 conllevaba un efecto deletéreo, por lo que debe administrarse de forma continua en los pacientes con alto nivel proliferativo. En análisis multivariante el Ki-67 no fue un factor predictor independiente de supervivencia.

En definitiva, no hay estudios de calidad sobre los marcadores de proliferación, como factores pronósticos o predictivos de respuesta en el cáncer de laringe e hipofaringe tratado con QT + RT en sus diferentes modalidades, en poblaciones numerosas y homogéneas, que nos permitan extraer conclusiones definitivas, por lo que debemos ser cautos a la hora de interpretar los resultados, y aunque podamos aventurar que un nivel proliferativo alto va a ser un factor negativo a tener en cuenta, la falta de consenso nos lleva a la necesidad de estudiar el valor de ambos marcadores como factores pronósticos bajo condiciones óptimas de diseño.

### **1.9.5. Relacionados con el tratamiento**

Hasta ahora hemos hablado de factores pronósticos, entendiendo como tales aquellas variables clínicas o biológicas que se relacionan con una evolución más o menos agresiva del tumor, con implicación directa en la SG y la SLE. Estos factores predicen la evolución del paciente independientemente de la terapia que se aplique.

Sin embargo, algunas de estas variables están relacionadas a su vez con una respuesta diferente a distintos tipos de tratamiento, siendo capaces de predecir una evolución específica según el tratamiento aplicado. Estos factores podrían servir para seleccionar un tratamiento específico para cada paciente según sus

características biológicas iniciales, dando lugar a los “factores predictivos de respuesta”.

Los factores pronósticos relacionados con el tratamiento varían según se considere uno u otro tipo de terapia:

- ✓ En el caso de la cirugía, el factor implicado más importante es la resección completa con márgenes macro y microscópicos libres de tumor.
- ✓ En cuanto a la RT el factor más decisivo es la regresión completa clínica o radiológica del tumor<sup>704</sup>.
- ✓ En el caso de la QT, aunque ya han sido comentados en detalle los principales factores pronósticos asociados a ella, la respuesta a la QT se constituye como un factor pronóstico en sí mismo ya que informa sobre un comportamiento biológico que influye sobre la supervivencia. Algunos autores han relacionado la resecabilidad quirúrgica inicial de los CCC con la respuesta a la QT, de forma que aquellos tumores considerados resecables antes de la QT responden mejor que los irresecables, aunque la SLE a los 2 años es muy similar entre los irresecables que muestran una respuesta tras el tratamiento citostático y los inicialmente resecables. Esto indicaría que, con independencia de la localización y tamaño tumoral, la respuesta a la QTI es el mayor determinante de la SG<sup>705</sup>. Los pacientes que responden a ella presentan una mayor SLE y SG y parece que es más factible que este grupo de enfermos puedan prescindir de la cirugía con mayor frecuencia, apareciendo así el concepto de conservación de órgano<sup>132,706</sup>. En el estudio de la *Wayne State University*<sup>302</sup>, la mediana de supervivencia de los pacientes con respuesta completa fue de 34 meses frente a 11 meses en aquellos con respuesta parcial, siendo significativa esta diferencia. Es importante la respuesta tumoral después del primer ciclo de tratamiento ya que los pacientes que llegan a hacer una respuesta completa suelen haber hecho una remisión parcial ya en el primer ciclo de QT, mientras que los que no responden a éste probablemente no consigan siquiera respuesta parcial de su enfermedad. Incluso algunos autores piensan que este grupo de pacientes no deberían recibir más ciclos de tratamiento. La respuesta completa a la QTI parece ser el factor predictor de supervivencia más importante<sup>68,454,457,706</sup>.

Otro punto decisivo es que los pacientes que alcanzan respuesta completa pueden preservar órgano sin comprometer la supervivencia. Dado que la magnitud de la respuesta a la QTI se correlaciona con el control loco-regional y la supervivencia después de la cirugía o la RT, varios trabajos han demostrado prospectivamente que los pacientes que alcanzan una respuesta completa con la QTI pueden ser tratados sólo con RT o con cirugía, sin que se produzca una disminución en el control loco-regional de la enfermedad. Así, parece haber suficientes datos que sugieren que la respuesta completa tras la QTI no sólo predice aquellos pacientes que van a sobrevivir más, sino que también selecciona a los que pueden eludir cirugías mutiladoras sin disminuir su esperanza de vida<sup>707</sup>.

### 1.9.6. La comorbilidad como factor pronóstico

Aunque éste es un factor relacionado con el paciente, le hemos dedicado un apartado exclusivo dado su carácter novedoso y decisivo por la influencia que más adelante comprobaremos ejerce sobre los pacientes con CCC.

Estos suelen padecer enfermedades coexistentes y no relacionadas directamente con el proceso cancerígeno, muchas veces debidas a sus deletéreos hábitos adictivos y déficits nutricionales, bautizadas con el término de comorbilidad. Estas comorbilidades pueden ser tan serias que lleguen a comprometer la supervivencia. Por ello se denominan también *comorbilidades pronósticas*, e incluyen, según Kaplan<sup>708</sup>: infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular, HTA severa, enfermedad hepática grave y ACV severo reciente.

### Situación general del enfermo

Debido a la agresividad de las terapias aplicadas en el tratamiento curativo del cáncer avanzado faringo-laríngeo, es necesario que el paciente se encuentre en un estado nutricional y general óptimo, para poder, no sólo ofertar, sino también finalizar estos tratamientos sin interrupciones indeseables. Se ha establecido que pérdidas de peso mayores al 40% y niveles de albúmina menores de 4g/dl condicionan una peor tolerancia al tratamiento. Para lograr una recuperación adecuada después del tratamiento es necesario que el “*performance status*” o “estado general” según la escala de Karnofsky sea mayor a 60 o mayor a 3 según el sistema ECOG, que es el que hemos usado en nuestro estudio. Un estado

nutricional precario puede incluso evitar la terapia curativa en hipofaringe. Son pacientes que sufren anemia crónica, debilidad general e hipovitaminosis, procesos que se suman a su patología maligna.

Tal es la importancia de este hecho, que últimamente se ha profundizado exhaustivamente en el diseño de nuevos índices de comorbilidad para valorar objetivamente las condiciones generales del enfermo, pudiendo incluso predecir una supervivencia más o menos larga, seleccionar el tratamiento y evaluar su efectividad. La información que aportan parece ser tan decisiva que su uso se generalizará en los próximos años, de forma que aquel centro que no valore ambas vertientes –características del tumor y del paciente- se considerará que está minusvalorando datos accesibles y planteando erróneamente el tratamiento del enfermo.

Amer<sup>709</sup>, Drelichman<sup>710</sup> y Ervin<sup>706</sup> han demostrado en distintos trabajos la repercusión de un estado general precario en la respuesta a la QT y en la supervivencia. Sin embargo, Wolf<sup>451</sup> considera que el estado nutricional no influye en la respuesta a la QT. Otros estudios han demostrado el impacto en la supervivencia y en la evaluación de la efectividad del tratamiento que tiene la comorbilidad, controlando uno de los más importantes factores pronósticos, si no el más, como es la estadificación TNM<sup>708,711-714</sup>.

Inicialmente existían cuatro índices de comorbilidad fundamentales: Kaplan-Feinstein Classification (KFI)<sup>715</sup>, Charlson Comorbidity Index (CCI)<sup>716</sup>, Cumulative Illness Rating Scale, y el Index of Co-existent Disease.

El primero de ellos, KFI<sup>715</sup>, se desarrolló sobre una población de pacientes varones con diabetes con el objetivo de valorar el impacto de la comorbilidad en ella. El segundo, CCI<sup>716</sup>, se creó sobre un grupo de pacientes ingresados en una unidad de medicina general en un hospital universitario. Estos dos índices se crearon sobre poblaciones con problemas médicos generales y no con cáncer. Hay comorbilidades que son comunes para todos los pacientes, pero la frecuencia de distribución y el impacto de cada condición es distinta según se trate de una población afecta de cáncer o con patología general. Esto también puede variar según el tipo de cáncer estudiado.

Para comparar los cuatro índices mencionados anteriormente y decantarse por el mejor de todos ellos, Hall<sup>715</sup> usó los datos pertenecientes a 379 pacientes consecutivos no seleccionados con CCC y utilizando el análisis de Kaplan-Meier y

el método de regresión de Cox concluyó que el mejor índice para estratificar los pacientes según la comorbilidad era el índice de Kaplan-Feinstein. Sin embargo, resulta un índice demasiado complejo para usar en la práctica clínica habitual, razón por la cual otros índices como el de Charlson<sup>716</sup> se han comprobado igualmente eficaces y de más sencilla utilización. Sabin<sup>717</sup> y su grupo aplicaron este índice a 152 pacientes con cáncer de laringe con un seguimiento de 10 años, concluyendo que el CCI es un fuerte predictor de supervivencia independiente del TNM. Los pacientes con un bajo nivel de comorbilidad sobrevivían una media de 41 meses y los que presentaban un nivel alto tenían una media de 8 meses de supervivencia.

Otros autores también han creado índices similares adaptados a su país de origen y a sus necesidades, como el ACE-27, ideado por Paleri<sup>718</sup>, haciendo uso de un cuestionario que rellena el propio enfermo.

Singh<sup>719</sup> ha estudiado específicamente el impacto de la comorbilidad en los resultados del tratamiento y la evolución de pacientes jóvenes con CCC. Aunque la comorbilidad no se asocia a un incremento en las complicaciones asociadas al tratamiento, éstas tienden a ser más severas en la población de mayor comorbilidad. Pero lo más importante es que la comorbilidad tiene un efecto negativo en el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia específica independientemente de otros factores. Esto sugiere que puede influenciar el comportamiento tumoral, alterando la respuesta del huésped al cáncer. Incluso llegan a apuntar<sup>719,720</sup> que el TNM debería incluir una descripción de la comorbilidad del paciente.

Pero el estudio más importante realizado hasta ahora acerca de la comorbilidad como factor pronóstico en el CCC es el realizado por Piccirillo<sup>711</sup>, creando recientemente el índice de comorbilidad más específico para pacientes con CCC. El índice creado se denomina **WUHNCI** (Washington University Head and Neck Comorbidity Index). Se basó para desarrollarlo en el KFI<sup>715</sup>, sobre el que realizó modificaciones (KFIM) incluyendo enfermedades y condiciones que originalmente no estaban reflejadas en ese índice, como la diabetes -ya que al haber sido diseñado sobre pacientes diabéticos este hecho no se contemplaba- enfermedades psiquiátricas y SIDA. Para ello realizó un estudio retrospectivo sobre 1153 enfermos afectados de cáncer de cavidad oral, orofaringe y laringe, encontrando siete condiciones de comorbilidad que influenciaban

significativamente la supervivencia, que son: insuficiencia cardiaca, arritmias, enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar, enfermedad renal y la coexistencia-antecedente de otro cáncer controlado o no. Los términos cáncer controlado y cáncer no controlado eran definidos de la siguiente manera:

- **Cáncer controlado:** en caso de tumores sólidos, aquel que ha sido tratado y que no presenta evidencia de enfermedad residual o recidiva; en el caso de linfomas o leucemias implica que está presente pero es indolente y el paciente actualmente no recibe tratamiento.
- **Cáncer no controlado:** aquel presente en el momento del diagnóstico del CCC, o que ha recibido tratamiento previo pero el tumor persiste o ha habido recidiva o persistencia tumoral tras el tratamiento<sup>721</sup>.

Tanto el KFI<sup>715</sup> como el WUHNCI<sup>711</sup> diferencian 4 grupos de comorbilidad (ninguna, leve, moderada y severa) atendiendo a las siguientes condiciones: las comorbilidades son individualmente clasificadas según su grado de descompensación orgánica en: leves o grado 1, moderadas o grado 2 y severas o grado 3. La gradación global viene dada por el grado más alto de una condición individual o en el caso de que haya dos condiciones grado dos en diferentes sistemas u órganos el grado será 3. Se valoran los sistemas cardiovasculares, aparato respiratorio, digestivo, patología nefrológica, endocrinológica, sistema nervioso, enfermedades psiquiátricas, procesos reumatológicos, sistema inmunológico, otras enfermedades cancerígenas, abuso de sustancias y peso corporal (**Anexo 3**). Se obtuvo el peso pronóstico de cada una.

De todas las variables analizadas, influían en la supervivencia la edad, raza, localización tumoral, TNM y la comorbilidad. Para comprobar la repercusión de ésta última en la supervivencia, Piccirillo realizó un análisis multivariante, constituyéndose la comorbilidad como un fuerte predictor independiente de supervivencia. De hecho, como aparece en la **Fig.13**, el riesgo de mortalidad para un paciente con comorbilidad moderada era el doble que el de un paciente sin comorbilidad. Comparado con los grupos de pacientes afectados de otros cánceres, la incidencia de comorbilidad moderada o severa era mucho mayor, llegando hasta

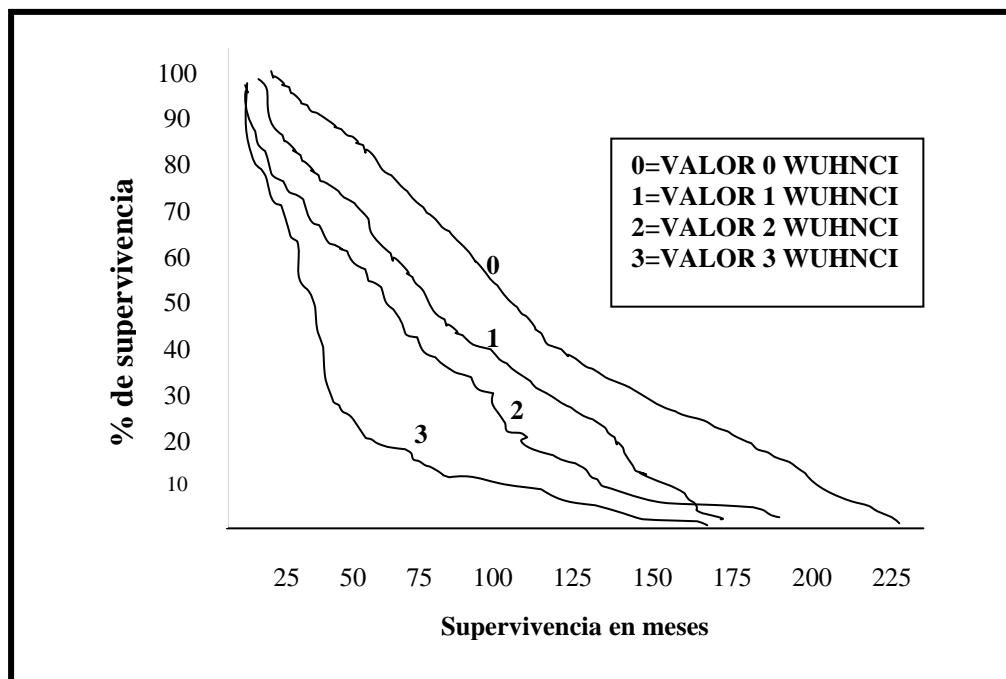
el 21%, en los pacientes con CCC, lo que demuestra la importancia de la comorbilidad en estos últimos<sup>722</sup>.

En cuanto a la fuente de recogida de datos, Malenka<sup>723</sup> y Melfi<sup>724</sup> mostraron que la mejor era la historia clínica, ya que el informe de alta tendía a ser menos preciso y respondía a necesidades administrativas más que clínicas.

Además, el índice WUHNCI predice la SG mejor que otros índices descritos previamente, a pesar de contener menos elementos, desarrollando un importante papel en el asesoramiento terapéutico inicial<sup>722</sup>. Este índice también ha probado su validez tanto en estudios retrospectivos como en estudios prospectivos<sup>721</sup>.

La mayor limitación del trabajo de Piccirillo<sup>711</sup> reside en el tiempo de seguimiento de tan sólo 2 años, aunque la mayor parte de las recidivas y las muertes relacionadas con el cáncer suceden en los primeros 18 meses post-tratamiento. Pero también es cierto que la influencia de la comorbilidad se ve incrementada a medida que pasa el tiempo, ya que se trata de enfermedades crónicas que empeoran progresivamente, por lo que el impacto de la mismas sería mucho mayor si el seguimiento también lo fuera. El trabajo de Piccirillo puede también leerse en: <http://oto.wustl.edu/clinepi>.

**Fig. 13:** La supervivencia disminuye en relación con el aumento en el índice de comorbilidad, de forma que se ve reducida a la mitad al pasar de un índice cero a un índice 2. (PiccirilloJF<sup>722</sup>).





El sistema TNM fue creado con la finalidad de dividir en grupos homogéneos a los pacientes para facilitar la estandarización de los tratamientos y la comparación interinstitucional, pero este sistema atiende sólo a datos morfológicos tumorales y no considera factores basados en el paciente, como la comorbilidad. Esta mantenida exclusión de tales parámetros no está ya justificada desde que varios instrumentos para la evaluación de la misma se han comprobado válidos y son fácilmente disponibles<sup>609,714,725</sup>. Ante semejantes hallazgos hoy parece indiscutible la necesidad de clasificar a los pacientes según sus comorbilidades para ofertar una mejor calidad asistencial llegando incluso a incidir favorablemente en términos de supervivencia.

Nosotros hemos aplicado el índice WUHNCI, ya que parece ser el mejor como factor pronóstico y el más sencillo, de forma que cuando es calculado por otorrinolaringólogos entrenados y sobre un formulario adecuado, el incremento en el tiempo de recogida de datos es tan sólo del 5%<sup>721</sup>. Nunca ha sido aplicado antes en una población afecta exclusivamente de cáncer de laringe e hipofaringe, tan numerosa y homogéneamente tratada en Aragón y España, por lo que creemos poder extraer muy valiosas conclusiones e incluso llegar a instaurar una rutina de evaluación preterapéutica que remodele el sistema TNM y nos dé mayor información pronóstica.

### **1.10. METODOLOGÍA EN EL ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA**

La investigación de factores pronósticos es un tema de interés creciente desde la última década en la Oncología en general, ya que los beneficios derivados de la misma en todos los cánceres susceptibles de un tratamiento conservador, son decisivos para la evolución de las conductas terapéuticas clásicas. Los objetivos de estos estudios son:

- ✓ Mejorar el conocimiento de la biología de la enfermedad.
- ✓ Predecir con mayor precisión la evolución de la misma.
- ✓ Definir grupos de riesgo en función del pronóstico, facilitando a su vez la realización de ensayos clínicos.
- ✓ Facilitar comparaciones entre grupos de tratamiento en estudios no randomizados.

- ✓ Establecer guías clínicas estandarizadas con el fin de tomar decisiones objetivas fundadas en resultados contrastados, en todas las facetas y durante todo el curso de la enfermedad.

No obstante, los resultados de múltiples estudios realizados sobre factores pronósticos presentan grandes divergencias, lo cual limita su aplicación práctica. Así como la metodología de ensayos clínicos prospectivos es objeto de consenso generalizado, los estudios sobre factores pronósticos carecen de unanimidad metodológica. Se han realizado varios trabajos planteando los problemas metodológicos existentes en el estudio de factores pronósticos en general<sup>726</sup>.

### **1.10.1. Recomendaciones generales**

He aquí algunas recomendaciones de ciertas condiciones que debe cumplir un determinado marcador para ser considerado factor pronóstico o predictivo<sup>727</sup>:

- ✓ El factor debe mostrar valor predictivo significativo e independiente, y debe ser validado en estudios clínicos prospectivos, y no sólo en análisis retrospectivos.
- ✓ Los métodos de evaluación del factor han de ser factibles, reproducibles, fácilmente accesibles y susceptibles de control de calidad.
- ✓ El análisis del factor ha de aportar datos interpretables por el médico y tener implicaciones terapéuticas
- ✓ La evaluación del factor no debe consumir el material histológico que pueda necesitarse para otros análisis anatomopatológicos.

### **1.10.2. Recomendaciones estadísticas**

Es de gran importancia para establecer la utilidad de cierto factor la realización de análisis estadísticos uni y multivariantes. El análisis univariante no considera la influencia de otros factores al determinar si el factor predice o no un determinado evento, pudiendo inducir errores de interpretación. Cuando se detecta en un modelo univariante la asociación entre el factor a estudio y una determinada evolución, expresada en términos de supervivencia, tiempo libre hasta la progresión, etc., es necesario realizar análisis multivariante para descartar si tal asociación es debida al azar, a que el factor es causal o es consecuencia del evento.

La importancia de los distintos potenciales factores pronósticos no puede medirse mediante el valor de  $p$ . Por ejemplo, si un parámetro es significativo con un valor de  $p=0.001$  no quiere decir que sea el doble de importante que otro factor significativo con  $p=0.002$ . La interacción entre los distintos factores debe medirse mediante los riesgos relativos, para lo cual es necesario compararlo con factores bien establecidos. Esto se consigue mediante el modelo proporcional de Cox, que determina el valor de un nuevo factor en presencia de otros.

En el cáncer de laringe e hipofaringe, los factores establecidos que deben incluirse en análisis multivariante son: estadio N, grado de diferenciación histológica y localización tumoral.

Otras consideraciones que se deben tener presentes en el análisis estadístico de los datos son:

- ✓ Establecer las hipótesis de estudio claramente antes de analizar los datos.
- ✓ Considerar el sesgo debido a los datos perdidos.
- ✓ Realizar múltiples comparaciones cuando se evalúan muchos factores pronósticos, ajustando los test de significación de acuerdo con los mismos.
- ✓ Mostrar cautela en la interpretación sobre modelos de regresión múltiple paso a paso, incluyendo la inestabilidad del sistema y la probable exageración de la estimación de coeficientes asociada a ese modelo.
- ✓ Las diferencias en la evolución de cada subgrupo deben valorarse con tests de interacción entre cada factor pronóstico y la variable que define cada subgrupo, más que por análisis separado de cada subgrupo.

Al presentar los datos hay que:

- ✓ Precisar qué tipo de estudio es: prospectivo o retrospectivo, exploratorio o confirmatorio, randomizado o no, etc.
- ✓ Referir el número de pacientes excluidos por datos perdidos.
- ✓ Especificar métodos de evaluación de factores pronósticos, precisando datos de reproductibilidad.
- ✓ Definir claramente los objetivos del estudio.
- ✓ Presentar los datos de evolución como medidas cuantitativas y con intervalos de confianza.
- ✓ Conceder relevancia a las diferencias observadas en todos los pacientes más que las encontradas en determinados subgrupos.

- ✓ Reconocer los puntos débiles del estudio sobre todo en relación al análisis por subgrupos y en comparaciones múltiples.

---

# ***Hipótesis y Objetivos***

## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

Podemos extraer las siguientes consideraciones del conocimiento científico disponible en la actualidad:

- El cáncer de laringe afecta sólo en Estados Unidos a más de 12000 personas cada año, provocando unas 3700 muertes anuales. En 1999 murieron 1851 personas por cáncer de laringe en España, cifra en ascenso últimamente.
- Debido principalmente a las características sociológicas de muchos de los pacientes afectos, aún es habitual el diagnóstico en estadios avanzados, lo cual condiciona la supervivencia enormemente.
- El tratamiento clásico ha sido la cirugía radical seguida o no de radioterapia, consiguiendo tasas de supervivencia aceptables sólo en manos experimentadas y mediante resecciones completas, que irremediablemente conllevan reconstrucciones complejas y casi siempre acarrear importantes secuelas físico-psíquicas.
- En un intento por evitar la sustancial morbilidad y menoscabo estético y funcional que conlleva esta cirugía, surgió el concepto de “tratamiento conservador de órgano”, siendo continua la búsqueda de alternativas terapéuticas diseñadas para aumentar las posibilidades de conservación de órgano y función, sin detrimento en la supervivencia.
- Así se introdujeron distintos esquemas de Quimioterapia cuyo valor ha pretendido ser precisado en múltiples ensayos. Aunque la QTNA ha sido relegada a un segundo plano en favor de la mayoritaria aceptación de la QT-RT, esto parece ser una consecuencia de la ausencia de estudios de adecuada metodología estadística sobre la QT aplicada conjuntamente en sus dos modalidades (neoadyuvante y concomitante) en el mismo paciente y sobre poblaciones homogéneas.
- Una de las máximas aportaciones atribuibles a la QTNA es que podría seleccionar a los pacientes en función de su quimiosensibilidad inicial, orientándonos hacia un tratamiento conservador de órgano o hacia un tratamiento quirúrgico, incluso al uso de determinados citostáticos y evitando retrasos en la aplicación de tratamientos efectivos. Además, no se puede equiparar un tratamiento con QT-RT sobre un tumor que ha respondido a QTNA previa que sobre uno que no ha hecho ninguna respuesta.

- De esto deriva el enorme interés que ha suscitado en los últimos años el estudio de factores pronósticos, que podrían determinar el enfoque de cada paciente según sus características biológicas iniciales. A pesar del carácter retrospectivo del trabajo, las características de nuestra muestra la hacen idónea para este fin.
- Los factores pronósticos clásicos en CCC son el estadio TNM, la localización anatómica y el grado de diferenciación. Estos siguen determinando de forma decisiva la evolución de la enfermedad, pero es necesario descubrir otros factores que nos ayuden a identificar a priori los casos más agresivos optimizando nuestras armas terapéuticas al aplicar sobre ellos terapias intensivas, experimentales y específicas según su perfil molecular.
- La recogida exhaustiva de numerosos parámetros supone un paso más en el conocimiento del comportamiento de la enfermedad, pudiendo plantear los tratamientos en base a parámetros que antes no conocíamos.
- Los pacientes afectados por tumores faringo-laríngeos presentan condiciones socio-sanitarias y de comorbilidad asociadas en un porcentaje mayor de la población normal, lo cual tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas.
- Por último, son muchos los factores moleculares que están siendo estudiados en la actualidad (p53, Ki-67, PCNA, moléculas de adhesión, factores de crecimiento, oncogenes, etc.). Nosotros hemos elegido los dos primeros ya que siendo los más antiguos aún no está claro el papel que desempeñan en una población con CCC tratada homogéneamente mediante un esquema combinado como la nuestra.

De las consideraciones anteriores surgieron las hipótesis que tratarán de ser contestadas cumpliendo los siguientes objetivos:

- Analizar descriptivamente las características epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas e inmunohistoquímicas de una población homogénea y multidisciplinariamente tratada entre 1997 y 2002 por los Servicios Médicos y Quirúrgicos que componen el Comité de Tumores de Cabeza y Cuello del Hospital Miguel Servet de Zaragoza.
- Estudiar los factores pronósticos clásicos en una población tratada mediante un esquema multidisciplinar.

- Identificar otros factores con implicación directa en el pronóstico, ya que pueden modificar la concepción terapéutica actual, con especial atención en la respuesta a la QT como tal, medidas de comorbilidad y condiciones socio-sanitarias.
- Estudiar específicamente el valor de algunos factores para los que todavía no existen datos concluyentes en la literatura: p53, Ki-67.
- Obtener nuestros resultados de supervivencia y tasa de preservación de órgano.
- Identificar mediante análisis estadístico univariante el significado pronóstico en relación con la supervivencia de cada una de las variables a estudio y mediante análisis multivariante las que presentan valor pronóstico independiente.
- Comparar nuestros resultados con los obtenidos de la literatura científica.



# *Material y métodos*

### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**

#### **3.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA**

Los 99 pacientes incluidos en este estudio fueron seleccionados de entre todos los presentados semanalmente en el Comité de Tumores de Cabeza y Cuello del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza entre los años 1997, fecha en la que se introdujo y sistematizó el protocolo de tratamiento multidisciplinar de Cáncer de Cabeza y Cuello, y 2002, cumpliendo necesariamente las siguientes condiciones:

- Estadíos III y IV de cáncer epidermoide de laringe y/o hipofaringe.
- No haber recibido tratamiento previo sobre dicha patología.
- Ausencia de otros cánceres de cabeza y cuello, pulmón o cualquier otro en los cinco años previos, con excepción de un cáncer espino o basocelular cutáneo reseado o un cáncer de cérvix in situ. No se incluyen pacientes con metástasis ganglionares cervicales de origen desconocido.
- Haber recibido al menos dos ciclos de QTNA dentro del esquema terapéutico que presentamos más adelante (*Fig. 14*).
- ECOG grados 0 o 1, con una función renal, hepática y analítica sanguínea normales.
- Aunque la edad límite fue 75 años, el dato determinante para la inclusión o exclusión de varios enfermos fue la edad biológica en contrapartida de la cronológica.
- Capacidad funcional del paciente para completar adecuadamente el tratamiento completo.
- No se incluyen mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Seguimiento mínimo de tres años tras el diagnóstico.
- Muestras anatomopatológicas accesibles conservadas en parafina en el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital.

De los 114 pacientes seleccionados inicialmente, se excluyeron 15 por las siguientes causas:

- ✓ Presentaban extensión tumoral desde la laringe o hipofaringe a la base de la lengua o algún otro territorio oral y maxilofacial (5 pacientes).
- ✓ Presentaban al diagnóstico otro TP o contaban con antecedentes de TP en otras localizaciones tratados con QT, cirugía o RT (2 pacientes).
- ✓ Falta de asistencia a consulta o incumplimiento del tratamiento (3 pacientes).
- ✓ Extravío de documentación clínica importante para completar la recogida de datos (5 pacientes). Se trataba de pacientes fallecidos antes del año 2000 cuyas historias se retiraron a un archivo especial pasivo.

Los 99 pacientes restantes fueron incluidos para el análisis de supervivencia, pero hubo 6 que se excluyeron del estudio de factores pronósticos porque no llegaron a completar más de uno o dos ciclos de QTNA por distintas causas: muerte por su tumor (3p), muerte tóxica (2p) o aparición de metástasis pulmonares y óseas en esta fase (1p).

Nuestra muestra se compone finalmente, para el estudio de factores pronósticos de 93 pacientes y para el análisis de supervivencia de 99 pacientes, de los cuales 36 formaron parte, previo consentimiento informado, de un ensayo multicéntrico aleatorizado fase III acerca de la actividad de los taxanos como QTI en combinación con cisplatino y 5-Fluorouracilo.

## **3.2. DIAGNÓSTICO**

### **3.2.1. Enfoque otorrinolaringológico**

Todos los pacientes fueron remitidos a Consultas externas de Otorrinolaringología de nuestro hospital por los especialistas de área correspondientes a cuyas consultas a su vez accedían desde los Centros de Atención Primaria por sospecha clínica de tumor maligno faringo-laríngeo.

En la historia clínica del Otorrinolaringólogo se recopiló:

- Antecedentes familiares tumorales.

- Hábito tabáquico: cantidad diaria, tipo de tabaco y años de fumador.
- Hábito enólico: por término medio, una consumición de una bebida alcohólica (por ejemplo, un vaso pequeño de vino o una caña de cerveza) contiene 8-10 gramos de alcohol puro. La cantidad de alcohol puro que contiene una bebida alcohólica depende de su graduación. Un litro de vino de mesa de 12 grados (12 % de alcohol puro) contiene 120 ml de alcohol. Puesto que la densidad del alcohol es aproximadamente de 0,8 g/l, el litro de vino del ejemplo contiene  $0,8 \times 120 = 96$  gramos de alcohol puro. En la tabla siguiente se detalla el contenido aproximado de diferentes bebidas alcohólicas:

*Tabla 14: Contenido de alcohol en gramos de distintas bebidas alcohólicas.*

<b>BEBIDA</b>	<b>DOSIS</b>	<b>ALCOHOL (gramos)</b>
<b>Cerveza</b>	Quinto, botellín, caña	10-15
<b>Vino de mesa</b>	Vaso pequeño (100ml)	10
<b>Carajillo</b>	Vaso pequeño	8
<b>Vinos dulces</b>	Vaso pequeño	14
<b>Cava</b>	Copa	10
<b>Vermut</b>	Vaso pequeño	10
<b>Licores/combinados</b>	Copa/vaso	22
<b>Licor de fruta</b>	Chupito	6

Sabiendo las consumiciones diarias de los pacientes, los clasificamos en bebedores leves (Hombres: <40 g/día; Mujeres: <20 g/día), moderados (Hombres: 41-60 g/día; Mujeres: 21-40 g/día) y severos (Hombres: >61 g/día; Mujeres: >41 g/día).

- Antecedentes laborales.
- Otras enfermedades, incidiendo sobre todo en patología pulmonar.

- Situación social: No hemos encontrado en la literatura un índice que categorice este aspecto, por lo que, basándonos en datos de la historia clínica y de la hoja de enfermería cumplimentada en cada ingreso hospitalario, consideramos a los pacientes “socialmente inadaptados” si cumplen dos o más de las siguientes condiciones:
  - 1) Ausencia de soporte familiar (acude sólo a consulta o ingresos)
  - 2) Domicilio en áreas marginales o en residencias de beneficencia
  - 3) Irregularidad en el cumplimiento de las citas hospitalarias (falta a la consulta o a los ciclos)
  - 4) Hábito tabáquico/enólico severo o alcoholismo
  - 5) Situación laboral precaria o desempleo
  - 6) Problemas psiquiátricos
- Síntoma debut y duración del mismo. Síntomas subsiguientes.
- En la exploración física se recogían los siguientes parámetros:
  - *Tumor primario*: localización inicial, extensión, tamaño, características morfológicas y movilidad laríngea.
  - *Adenopatías cervicales*: presencia o ausencia de las mismas, número, tamaño, áreas ganglionares afectadas, localización con respecto al tumor primario, movilidad.
- El diagnóstico clínico se realizó mediante laringoscopia indirecta o nasofibrolaringoscopia flexible bajo anestesia local. En caso de suficiente accesibilidad y colaboración del paciente se tomó una muestra tumoral en la misma consulta, pero en la mayor parte de los casos fue necesaria la realización de una laringoscopia directa bajo anestesia general para llevar a cabo la toma de biopsia. En virtud de esta exploración conseguíamos un estadiaje clínico según el TNM.
- Para el diagnóstico de extensión todos los pacientes eran sometidos a una radiografía simple de tórax lateral y postero-anterior. Puntualmente realizamos TC torácico y/o  $\gamma$ -grafía ósea

si había datos sugestivos de enfermedad a distancia, pero no de manera rutinaria.

### **3.2.2. Diagnóstico por imagen**

Practicamos una Tomografía Computarizada con cortes axiales y contrastada de región cervical, faríngea y laríngea obteniendo un estadiaje TNM radiológico, basado en la última edición del TNM<sup>69</sup>. Se realizaron mediciones del TP y las adenopatías.

### **3.2.3. Diagnóstico anatomopatológico**

Para alcanzar un diagnóstico de certeza en este tipo de neoplasias es necesario realizar un detallado estudio microscópico, que comprenda la histopatología convencional, a través de la hematoxilina-eosina (H-E), así como determinar inmunohistoquímicamente la positividad a la proteína p53 reguladora del ciclo celular, y al marcador de proliferación celular Ki-67.

En este sentido todas las muestras fueron examinadas por un mismo patólogo con el fin de evitar sesgos de correlación, evaluando las tres técnicas descritas (H-E, p53, Ki-67) a simple ciego aleatorizado, es decir, el patólogo no conocía el resultado obtenido en cada caso con las diferentes tinciones, evitando el condicionamiento en la emisión de los resultados. Para cada biopsia se confirmó la malignidad y se determinó por H-E el grado de diferenciación tumoral (bien, moderado y pobremente diferenciado) y el grado nuclear (en escala de 1 a 3) así como la presencia de invasión vascular y nerviosa; en el caso de la inmunotinción se valoró la intensidad de la positividad (en escala de 1 a 3) y el porcentaje de células positivas, admitiendo que una tinción inferior al 5% en el estudio de p53 se considera negativo y una extensión menor al 25% en relación a la Ki-67 también.

Experimentos previos han demostrado una buena concordancia entre diferentes observadores usando estos criterios<sup>728</sup>. Se incluía una muestra control positivo y negativo para realizar el examen.

### **3.2.4. Enfoque oncológico médico**

Una vez incluido el paciente en el protocolo de tratamiento combinado era visitado por el oncólogo médico, quien completaba así el estudio diagnóstico:

- Valoración del estado general del paciente según la escala ECOG.

- Medición de la pérdida de peso en los últimos meses.
- Analítica sanguínea incluyendo hemograma, bioquímica básica, creatinina en sangre y aclaramiento de creatinina, LDH, fosfatasa alcalina, GOT, GPT, estudio nutricional, bilirrubina.
- Exploración clínica de las adenopatías cervicales.
- Descartar enfermedad a distancia en caso de sospecha clínica.

A continuación se planea la QTNA con el esquema más adecuado.

### **3.3. TRATAMIENTO**

El esquema de tratamiento representado en la *Figura 14* incluye el habitual e inicial con CDDP-5-FU y el que posteriormente agregaba taxanos dentro del ensayo multicéntrico.

#### **3.3.1. Primera fase**

Los pacientes inician el tratamiento con QT neoadyuvante. Los esquemas de inducción utilizados variaron a lo largo del estudio por varias razones. Inicialmente se utilizaba el esquema clásico “Al-Sarraf”, de CDDP-5FU. Tras iniciarse el ensayo multicéntrico en el que participamos, algunos pacientes recibieron el esquema PTF (paclitaxel-CDDP-5FU), y los pacientes que por razones médicas o por toxicidad lo requirieron se les administró esquemas con carboplatino en combinación con paclitaxel. En aquellos con patología cardiológica o renal, el cisplatino era sustituido por carboplatino, de menor toxicidad a esos dos niveles, considerando en estos casos el esquema como subóptimo. Una vez recibidos los resultados del ensayo mencionado se empezó a pautar de forma generalizada el tratamiento con PTF.

Tratamientos:

- **CDDP-5FU:** CDDP día 1 a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> y 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> los días 1-5, cada 21 días.
- **PTF:** Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> día 1, CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> día 2 y 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>/día aplicados los días 2-6, cada 3 semanas.
- **Carboplatino-paclitaxel:** paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> día 1, carboplatino 6AUC día 1 cada 3 semanas.

Tras 3 ciclos del esquema seleccionado para cada paciente, éste era reevaluado por el otorrinolaringólogo y radiológicamente mediante un nuevo TC

midiendo otra vez el TP y los ganglios cervicales. La respuesta se evaluaba a nivel del TP y de los ganglios cervicales de la siguiente manera<sup>729</sup>:

- **Respuesta completa (RC):** ausencia a la exploración clínica y radiológica de tumor primario/metástasis ganglionar
- **Respuesta parcial (RP)>80%:** el volumen tumoral residual (primario/ganglionar) indica una reducción de la masa mayor al 80%.
- **Respuesta parcial (RP)<80%:** el volumen tumoral residual (primario/ganglionar) indica una reducción de la masa menor al 80%.
- **Enfermedad estable (EE):** tras el tratamiento con QTNA no existen diferencias en el volumen del tumor primario/metástasis ganglionares.
- **Progresión de la enfermedad (PE):** tras el tratamiento se observa un aumento en el volumen del tumor primario/metástasis ganglionares.

Para los efectos, en nuestro estudio, hemos equiparado RC y RP>80% , ya que la actitud terapéutica posterior adoptada era la misma. Algunos de estos pacientes recibieron 4 ciclos para evitar intervalos sin tratamiento hasta el inicio de la RT. Tras esta primera fase de tratamiento se recogieron nuevamente datos analíticos (Hematimetría, y bioquímica especificando la proteinemia), los principales efectos tóxicos sufridos por el paciente, el grado de los mismos y el ECOG. Se han aplicado los criterios de toxicidad del NCI-CTC<sup>730</sup>.

En las **tablas 15 y 16** aparecen los principales índices empleados en la valoración del estado general del paciente. Nosotros usamos habitualmente el *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG).

**Tabla 15:** Valoración del estado general según el ECOG.

<b>ESTADO GENERAL</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
0	Asintomático
1	Síntomas leves
2	En cama el 50% del tiempo
3	En cama el 50-99% del tiempo
4	En la cama todo el día



Tabla 16: Valoración del estado general según el Índice de Karnofsky<sup>731</sup>.

ESTADO	PORCENTAJE	DESCRIPCIÓN
I. Capaz de trabajar y realizar la actividad normal	100	Normal
	90	Sólo síntomas menores
	80	Actividad normal con esfuerzo
II. Incapaz de trabajar pero es autosuficiente en casa	70	No necesita ayuda
	60	Requiere ayuda ocasional
	50	Requiere algo de ayuda
III. Necesita soporte institucional	40	
	30	Incapacitado, muerte no inminente
	20	Muy enfermo
	10	Moribundo
	0	Muerte

### 3.3.2. Segunda fase

En los casos en que hubiera RC o RP > 80%, el paciente pasaba a la segunda fase del tratamiento conservador, que consiste en la administración de QT-RT concomitante. El citostático empleado era CDDP a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 22 y 43 de la RT. La RT se aplicaba a dosis totales de 66-70 Gy sobre el lecho del TP y de 50 Gy en ambas cadenas ganglionares cervicales, recibiendo 2 Gy por sesión y día, completando aproximadamente 30 sesiones repartidas en 6 semanas de tratamiento, 5 días a la semana. En ningún caso se ha empleado hiperfraccionamiento y las planificaciones se han realizado con un planificador 2D. En caso de presentar los problemas médicos referidos anteriormente o la aparición de oto/neurotoxicidad durante el tratamiento de inducción, se utilizaba carboplatino 2AUC semanal como tratamiento concomitante durante la RT, manteniendo los ciclos semanalmente mientras duraba la RT.

Aquellos pacientes que presentaron persistencia tumoral tras el tratamiento fueron rescatados mediante cirugía sobre el TP y los ganglios -recordando que la cirugía debe ser tan amplia como era la lesión inicialmente diagnosticada- o sólo sobre las metástasis ganglionares en caso de que la respuesta hubiera sido satisfactoria en el TP pero no en el cuello; si rechazaban la opción quirúrgica o el estado general no lo permitía, se aplicaban tratamientos alternativos a base de otros

citostáticos en combinación con RT, o RT sola, pero ya fuera del protocolo de tratamiento combinado.

Al final de esta segunda fase de tratamiento se recogen de nuevo los datos analíticos, tóxicos y ECOG precisados anteriormente.

Se realiza ahora una segunda reevaluación por parte del otorrinolaringólogo y nuevo estudio radiológico con TC, volviendo a cuantificar el grado de respuesta:

- **En caso de respuesta completa** iniciaremos los controles periódicos de seguimiento.
- **En caso de persistencia tumoral tras el tratamiento**, el paciente será sometido a rescate quirúrgico sobre el TP y/o sobre las metástasis ganglionares, al igual que tras la primera fase.

### **3.3.2.1. Criterios de irreseabilidad**

La aparición de la cirugía como opción terapéutica real llegados a este punto del esquema, nos obliga a hablar de criterios de irreseabilidad: estos no son estándar y varían entre cirujanos e instituciones en dependencia de la experiencia quirúrgica, la disponibilidad de equipos de cirugía reconstructiva, protésico-odontólogos y personal de soporte. Un cirujano experto considera un cáncer irreseable si tiene duda de que toda la masa tumoral va a ser resecada o de que se pueda alcanzar control local mediante RT post-operatoria. Esto dificulta la comparación entre distintos estudios ya que el límite de resecabilidad no siempre está bien definido. Factores adicionales relacionados con el paciente incluyen la edad, el estado general y la aceptación de la morbilidad operatoria. A continuación comentaremos los principales criterios de irreseabilidad para el tumor primario y las metástasis cervicales ganglionares.

#### **3.3.2.1.1. Tumor primario**

Los criterios de irreseabilidad según la localización del tumor primario adoptados fueron definidos por el Head and Neck Intergroup Trial<sup>370,332</sup> y son:

- ✓ **Hipofaringe:** tumor que supera la línea media de la pared faríngea posterior o está fijo a la columna cervical. Dado que el margen de resección tiene que ser como mínimo 2cm. aumentando en dirección caudal hasta los 4-6cm. en el segmento esofágico, las posibilidades reconstructivas son el factor limitante más importante<sup>732</sup>.

- ✓ **Laringe:** extensión directa a la musculatura adyacente o a la piel mayor de 3cm. o extensión subglótica.
- ✓ **Cavidad oral:** lesión que impide una reconstrucción funcional.
- ✓ **Base de la lengua:** tumor que afecta la raíz lingual o rechazo a glosectomía total por parte del paciente.
- ✓ **Amígdala:** tumor que afecta la región pterigoidea provocando trismus o demostrándose radiográficamente, o bien extensión del tumor más allá de la línea media, la pared faríngea o los tejidos blandos del cuello.
- ✓ Afectación de vértebras cervicales, plexo braquial, musculatura profunda del cuello, arteria carótida, extensión mediastínica, fijación a la clavícula o la base del cráneo e invasión del cávum.

La falta de adecuación médica para la resección tampoco se consideró un criterio suficiente para la selección del paciente así como el rechazo del mismo al procedimiento quirúrgico, excepto en el caso de la glosectomía total.

En nuestro caso, las cirugías más agresivas sobre el TP fueron faringo-laringectomías totales con reconstrucciones mediante colgajos musculocutáneos pediculados, técnicas recomendables en pacientes ancianos o con un estado general que no permitiría completar un tratamiento combinado con fines curativos. Es más, en pacientes con patologías pulmonares severas susceptibles de empeorar por procesos aspirativos, o enfermedades neurológicas que puedan aumentar la dificultad deglutoria, las técnicas quirúrgicas parciales constituyen una contraindicación, dejando paso a la laringo-faringectomía total, por su menor morbilidad peri y postoperatoria. En el caso de pacientes con afectación de la base de la lengua, la realización de una laringectomía ampliada dificulta la deglución postoperatoria, favorece la aparición de fístulas faringocutáneas y puede precisar de métodos reconstructivos más elaborados que el cierre aproximativo directo<sup>733</sup>.

#### **3.3.2.1.2. Vaciamientos cervicales ganglionares**

A priori no practicamos disecciones cervicales, reservándolas como cirugía de rescate tras la evaluación de la enfermedad a nivel de TP y en el cuello al completar cada una de las fases del protocolo combinado, aunque sí que inicialmente se realizaban de forma electiva después de la QTI en caso de :

- Estadios N<sub>2</sub> con buena respuesta en TP pero insuficiente en el cuello.

- Estadíos N<sub>3</sub> independientemente de la respuesta.

Los criterios de irresecabilidad en cuanto a los vaciamientos cervicales son<sup>734</sup>:

- ✓ La invasión de la musculatura prevertebral o de la fascia faringobasilar.
- ✓ Invasión de la base craneal.
- ✓ Invasión de la columna vertebral.
- ✓ La gran rapidez de crecimiento y la carcinomatosis difusa cervical debida a una rotura capsular.
- ✓ Mal estado general del paciente, independientemente de su edad.
- ✓ Los tumores que infiltran la arteria carótida tampoco suponen una contraindicación, pero debe realizarse una exéresis segmentaria de la misma y reconstrucción mediante by-pass, aunque cuando está ampliamente invadida sí se consideran irresecables.

Las metástasis adheridas a piel, aunque representan mal pronóstico no constituyen una contraindicación absoluta, ya que se puede reseca la piel afectada. Tampoco constituyen criterios de irresecabilidad la infiltración de los pares craneales X, XI y XII, que pueden seccionarse, ni la fijación a la punta de la mastoides, que puede researse.

En nuestro centro los criterios para la realización de los vaciamientos ganglionares son los siguientes<sup>735</sup>:

- Vaciamiento radical:

- Metástasis ganglionar de tamaño superior a 3cm. y más de 3 en número.
- Metástasis ganglionar en continuidad con el TP (seno piriforme).
- Cáncer de lengua.

- Vaciamiento funcional:

- Metástasis ganglionar de un CCC controlado o controlable inferior a 3cm. y en número menor a 3, no adheridos a vasos profundos.
- Cuellos clínicamente N<sub>0</sub>.

En caso de que la cirugía no sea posible por el tamaño tumoral, estado general del paciente o rechazo de la misma, se aplican tratamientos citostáticos paliativos. Los esquemas habituales de QT paliativa utilizados en nuestro centro son los siguientes:

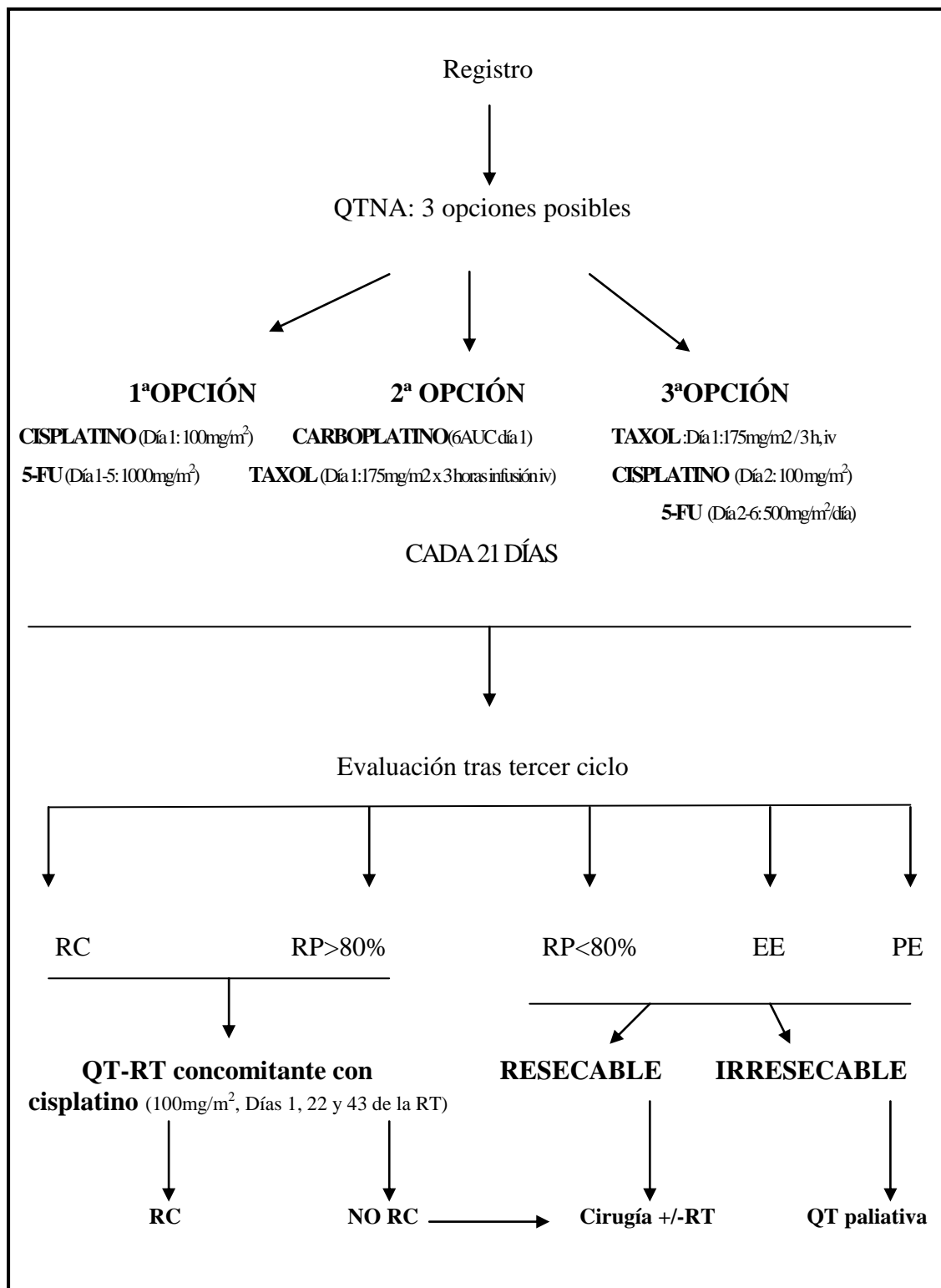
- En caso de que la recidiva se produzca con un intervalo mayor de 6 meses tras finalizar la RT, y hubiera habido una buena respuesta previa al CDDP, se utilizan combinaciones de CDDP o carboplatino asociado a taxanos o derivados de la vinca (principalmente vinorelbina).
- En caso de recidiva con un intervalo libre menor de 6 meses se aplican esquemas en monoterapia basados en Metotrexate o Vinorelbina.

### **3.3.3. Controles evolutivos**

Hay que destacar el hecho de que cada vez que se evaluaba la respuesta de un paciente al finalizar cada fase del esquema, nos basábamos en la exploración clínica, fibrolaringoscopia y TC en todos los casos, siempre en equipo, lo cual revela mayor rigurosidad que en muchos estudios, en los que esta determinación se lleva a cabo mediante una sola técnica y un único especialista, sin aunar criterios inter-observador. Los pacientes que han presentado buena respuesta al tratamiento conservador y que permanecen libres de enfermedad son controlados de la siguiente manera:

- Los primeros 6 meses cada mes por el Otorrinolaringólogo y cada tres meses por el Oncólogo médico. Se realizan controles analíticos (hemograma, bioquímica) y radiografía de tórax cada tres meses. Al final de los seis meses se realiza un TC cervical.
- Hasta los 2 años es visitado por los mismos especialistas cada tres meses, realizándose de forma alternativa una RX de tórax o un TC cervical, con la correspondiente revisión mediante fibrolaringoscopia por ORL en cada visita.
- Del 3° al 5° año se realizan visitas cada seis meses por parte de cada especialista, practicando RX de tórax y TC cervical una vez al año.
- A partir del 5° año se realiza una visita anual por cada especialista y una RX de tórax anual, manteniendo revisiones hasta los 10 años.

Figura 14: Esquema del plan de tratamiento. Cáncer faringo-laríngeo estadios III-IV.



RC: Respuesta completa; RP: Respuesta parcial; EE: Enfermedad estable; PE: Progresión de la enfermedad.

### **3.4. ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS**

Se definen como factores pronósticos aquellas variables clínicas o biológicas que se relacionan con una evolución más o menos agresiva del tumor, con implicación directa en la SG y la SLE. Estos factores predicen la evolución del paciente independientemente de la terapia que se aplique.

#### **3.4.1. Establecidos**

Son aquellos aceptados en la literatura científica y serán incluidos posteriormente en el análisis multivariante:

- Estadío T
- Estadío N

#### **3.4.2. Específicos del estudio**

- Edad
- Hábito tabáquico
- Hábito enólico
- Índice de comorbilidad
- Situación social
- Localización laringe versus hipofaringe
- Descenso porcentual  $\geq$ / $<$ 75% entre Hemoglobina basal y Hba post-QTNA
- Grado de diferenciación
- Grado nuclear
- p53
- Ki-67
- Respuesta a la QTNA

### **3.5. MATERIAL UTILIZADO**

#### **3.5.1. Listado de pacientes**

Inicialmente recopilamos todos los pacientes presentados en el Comité de Tumores de Cabeza y Cuello entre los años 1997 y 2002. De estos seleccionamos los carcinomas escamosos de laringe e hipofaringe con ausencia de extensión a otras regiones anatómicas, estadíos III y IV, que cumplieran las condiciones enumeradas en el apartado 3.1. La fecha de cierre del estudio en cuanto a factores pronósticos fue el 15 de marzo de 2004, aunque la última actualización en términos

de supervivencia se realizó el 15 de noviembre de 2004 con el fin de ampliar unos meses el seguimiento.

### **3.5.2. Recogida de datos**

Elaboramos tres hojas de recogida de datos en virtud de los parámetros que consideramos fundamentales y útiles para realizar el estudio de factores pronósticos. Todas son anexadas al final de nuestro trabajo.

Una de ellas (*Anexo I*) contenía los datos clínicos procedentes del historial médico de cada paciente desde su diagnóstico hasta la fecha de fin de seguimiento (1 de noviembre de 2004), que fueron minuciosamente revisados en el Departamento de Archivos y Documentación clínica de nuestro hospital.

La otra hoja (*Anexo II*) recogía los datos anatomopatológicos obtenidos del estudio de cada una de las muestras de biopsia.

También anexamos el formulario en el que nos basamos para determinar la comorbilidad de cada paciente. (*Anexo III*).

Los datos obtenidos de los tres anexos se introdujeron en una base de datos estadística dentro del programa SPSS versión 11.0 para su posterior análisis e interpretación.

Definiremos a continuación los siguientes parámetros:

- ***Supervivencia Global (SG)***: tiempo en meses desde la toma de biopsia hasta la fecha de éxitus por cualquier causa o hasta la fecha de última visita en caso de no fallecimiento en el momento de cierre.
- ***Supervivencia Global Específica (SGE)***: tiempo en meses desde la toma de biopsia hasta la fecha de éxitus exclusivamente por el tumor inicial o hasta la fecha de la última visita en caso de no fallecimiento.
- ***Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE)***: tiempo en meses desde el fin del tratamiento hasta la fecha de recidiva tumoral, en caso de haberla, o hasta la última visita si no la ha habido. Dentro de este parámetro hemos distinguido:
  1. ***SLEt (SLE respecto al TP)***: SLE considerando exclusivamente el tumor inicial, es decir hasta la recidiva loco-regional o a distancia sin tener en cuenta segundos TP.



2. **SLEn (SLE respecto a neoplasia):** Hemos definido esta variable debido al porcentaje nada desdeñable de segundos TP. Es la SLE considerando tanto la posible recidiva a cualquier nivel del TP como la aparición de segundos TP.

### **3.5.3. Procedimiento anatomopatológico**

Todas las muestras titulares obtenidas para el diagnóstico rutinario se encuentran almacenadas en el Servicio de Anatomía Patológica. Cada biopsia ha seguido los mismos pasos de fijación e inclusión: en primer lugar se sumerge la muestra en una solución de formaldehído tamponado al 10% durante un mínimo de 24 horas; al tratarse de piezas inferiores a 2,5 cm se procesan en su totalidad. El segundo paso es la inserción en cassetes plásticos diseñados al efecto, para, a continuación, introducirlos en el procesador automático de tejidos que deshidrata las muestras y les aplica un primer baño de parafina. Para el corte con el microtomo es necesario incluir totalmente la pieza en parafina, que al enfriarse en una placa fría a -5°C, se endurece y permite realizar secciones de una micra. Al finalizar el proceso se sitúan las láminas sobre portaobjetos con el fin de realizar las técnicas de tinción más adecuadas.

En nuestro estudio hemos utilizado los bloques de parafina almacenados, realizando nuevos cortes usando portaobjetos especiales para teñirlos con la técnica habitual de H-E y por medio de IHQ, estudiar la proteína reguladora del ciclo celular p53, así como el marcador de proliferación Ki-67.

El grado de diferenciación se determinó siguiendo los criterios de la World Health Organization: Grado 1 o bien diferenciado, Grado 2 o medianamente diferenciado y Grado 3 o mal diferenciado.

La proteína p53 es una fosfoproteína nuclear. La forma salvaje de p53 está presente en una gran variedad de células normales, pero al tener una vida media muy corta sólo se detecta durante unos pocos minutos. Las mutaciones somáticas del gen p53 son circunstancias muy frecuentes en el desarrollo de las neoplasias humanas, y dado que la proteína mutada p53 es mucho más estable que el tipo salvaje, la proteína mutada se acumula en niveles más altos. Por esta razón es por la que para nuestra investigación hemos usado un anticuerpo monoclonal que marca ambos tipos de proteínas. Si la tinción era levemente positiva se interpreta como una posible acumulación del tipo salvaje de la proteína en respuesta al daño del

ADN. En contraste, cuando la tinción es fuerte en la mayor parte de las células, se asocia a mutación<sup>628,629</sup>. Las especificaciones técnicas del anticuerpo usado son: Clon: DO-7; Isotipo: IgG2b, kappa; Inmunogen: proteína p53 recombinante humana tipo salvaje. (Dako, Glostrup, Denmark).

El antígeno Ki-67 es una proteína nuclear definida por su reactividad con el anticuerpo monoclonal del clon Ki-67. Se han definido dos isoformas de 345 y 395 kDa. El antígeno Ki-67 se expresa durante las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2 y M) pero está ausente en las fases de reposo (G0). El antígeno se degrada rápidamente cuando la célula entra en estado no proliferativo, y no hay expresión de Ki-67 durante los procesos de reparación de ADN. Para su determinación se elige el área tumoral más intensamente teñida para el antígeno Ki-67 seleccionada a pocos aumentos (x100). Luego, se cuentan los núcleos positivamente teñidos entre 4000 núcleos a una magnificación alta (de 400 aumentos) y la tasa de núcleos positivamente teñidos se determina en forma de porcentaje. La mayor parte de los estudios acerca del valor pronóstico del Ki-67 se realizan en series de cáncer de mama<sup>736</sup> y fijan el punto de corte para considerar la positividad para el Ki-67 en 20%, estableciendo como positivas aquellas muestras que lo superen y negativas las que no. Es importante saber que en la hiperplasia simple, con un epitelio laríngeo normal, las células de la capa basal se tiñen intensamente para PCNA y Ki-67, ya que se trata de una capa de recambio normal. En cambio, en una hiperplasia atípica y en las neoplasias, el número de células positivas aumenta en la parte suprabasal del epitelio, debido a la mayor proliferación a ese nivel<sup>737</sup>. Por esto hemos seleccionado de las muestras aquellas zonas que no corresponden al epitelio basal, para valorar realmente la proliferación anormal activa. Las características técnicas del reactivo empleado en nuestro estudio son: Clon: MIB-1; Isotipo: IgG1, Kappa; Inmunógeno: péptido humano recombinante correspondiente a un fragmento de 1002bp Ki-67 cDNA. (Dako, Glostrup, Denmark)

### **3.6. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA**

Son objetivos del estudio los siguientes:

- Análisis de supervivencia
- Análisis de factores pronósticos

Para llevarlo a cabo se han recogido las siguientes variables:

- Variables de tiempo de supervivencia: SG, SGE, SLE, (SLEt y SLEn).
- Eventos: Exitus, exitus por el tumor a estudio, recidiva y segundos TP.
- Variables de respuesta a QTNA: Presencia de respuesta objetiva (RC o RP) o de respuesta completa (RC).
- Variables pronósticas.

### **3.6.1. Estadística descriptiva**

Estudiamos las distintas variables usando tablas de frecuencias y gráficos, calculando medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (desviación típica y rango) para las variables cuantitativas.

### **3.6.2. Análisis pronóstico de supervivencia**

#### **3.6.2.1. Análisis univariante. Kaplan Meier**

El objetivo de este análisis es determinar qué variables influyen o modifican el riesgo de padecer tres eventos: evento exitus, evento exitus por tumor inicial y evento recaída de la enfermedad (recidiva), considerando el tiempo transcurrido en meses desde la fecha de diagnóstico hasta la aparición del evento fatal (exitus), exitus por tumor inicial o del evento no fatal (recidiva) si lo ha habido, o hasta que se terminó el tiempo de seguimiento sin haberse producido el fallo, o dejó de tener información acerca del paciente (casos censurados).

Para ello se ha utilizado un conjunto de técnicas estadísticas denominadas “Análisis de Supervivencia”, que son de tipo no paramétrico, ya que únicamente se pretende contrastar cómo se modifica el riesgo de fallo por efecto de variables externas, y no se dispone de información acerca de la distribución que sigue dicho riesgo. En todo caso y de forma intuitiva se examinarán los gráficos (función de supervivencia y función de riesgo acumulado estimados) que proporcionarán una idea aproximada de cómo evoluciona el riesgo en función del tiempo transcurrido desde que se inició el seguimiento.

Realizamos un análisis de supervivencia siguiendo el método de Kaplan-Meier<sup>738</sup> para determinar qué variables influyen o modifican el riesgo de padecer el evento fatal (muerte) o no fatal (recidiva), midiendo este tiempo en meses desde el

diagnóstico del paciente hasta que se produce el evento, hasta que cerramos el estudio o hasta que se dejó de tener información del paciente (casos censurados).

Se ha procedido a analizar de forma puramente descriptiva la función de supervivencia y la función de riesgo acumulado (estimador producto límite de Kaplan-Meier), contrastando si la función de riesgo es diferente en función de la presencia de ciertos factores (estudio bivariante); para ello se ha utilizado el estimador producto límite de Kaplan-Meier, haciendo el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank)<sup>739</sup> por parejas de grupos. En el siguiente apartado se utilizará el modelo de riesgo proporcional de Cox (más conocido como regresión de Cox), para estimar un modelo que analice la influencia de las covariables sobre el riesgo de aparición de complicaciones de forma conjunta.

Para llevar a cabo los contrastes en las covariables de tipo cuantitativo se han agrupado en intervalos, tal y como se hizo en el análisis descriptivo.

En el presente informe para las variables no significativas únicamente se incluyen resultados numéricos, y para las significativas también el gráfico de supervivencia. Como resultados numéricos se presenta, para cada variable, el contraste de si la función de riesgo es diferente en función de los distintos valores o grupos de la variable. Sin embargo, se han realizado los gráficos de supervivencia con objeto de comprobar la hipótesis de riesgo proporcional que exige el contraste. Esta hipótesis implica que las curvas de supervivencia de los distintos grupos no se cruzan, pero no es condición suficiente, para contrastar su validez se deben representar los logaritmos de los estimadores de la función de riesgo acumulado en ambos grupos, y si es cierta se deberían observar dos líneas aproximadamente paralelas; aunque estos gráficos tampoco se presentan en el trabajo, se han contrastado.

### **3.6.2.2. Análisis multivariante. Regresión de Cox**

Hemos realizado dos regresiones de Cox de riesgo proporcional para contrastar el efecto simultáneo de las variables que en el análisis de Kaplan-Meier resultan significativas para el riesgo de evento muerte y recidiva por cáncer de laringe-hipofaringe.

El modelo de regresión de Cox que se pretende ajustar es el siguiente:

$$h(t) = [h_0(t)] \cdot e^{(B_1X_1+B_2X_2+\dots+B_pX_p)}$$

Este modelo implica que la función de riesgo  $h(t)$ , viene dada por una función de riesgo base  $h_0(t)$  (que depende del tiempo y es común a todos los individuos), y por un factor ( $\exp(B_1X_1 + \dots + B_pX_p)$ ) que depende del valor que tomen las covariables (y no del tiempo).

Las estimaciones de los coeficientes son los valores de B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación se debe realizar con  $\exp(B)$ , que indica el ratio entre las funciones de riesgo de las personas que tienen la característica y las que no la tienen.

El modelo de regresión de Cox exige, tal y como se puede apreciar por la ecuación, que el ratio entre riesgos sea constante en el tiempo y que el efecto de las covariables sobre la función de riesgo sea log-lineal, lo cual se ha comprobado en el modelo, y es factible.

Tras probar diferentes algoritmos de construcción del modelo, se ha seleccionado un modelo elaborado mediante un método de selección hacia atrás, basándose para encontrar un buen modelo, en el cociente del logaritmo de verosimilitudes. Se crea primero el modelo máximo, es decir, el modelo con el máximo número de variables dependientes que pueden ser incluidas en la ecuación y se elimina en cada paso la variable con una significación del estadístico de Wald menor, siempre que esa variable no sea de confusión. El algoritmo termina cuando todas las variables tienen una significación del estadístico de Wald menor 0,05. El modelo se ha calculado con los datos comunes a las variables que han salido más influyentes, y no de todas analizadas, con objeto de no perder más información.

### **3.7. SUSTRATO INFORMÁTICO**

Se han utilizado los paquetes estadísticos:

- SOLO para Windows.
- BMDP Dynamic v.7.0 (ambos de la compañía BMDP Statistical Software Inc.)<sup>740</sup>
- SPSS v.11.0 (SPSS Inc).

# **Resultados**

## **4. RESULTADOS**

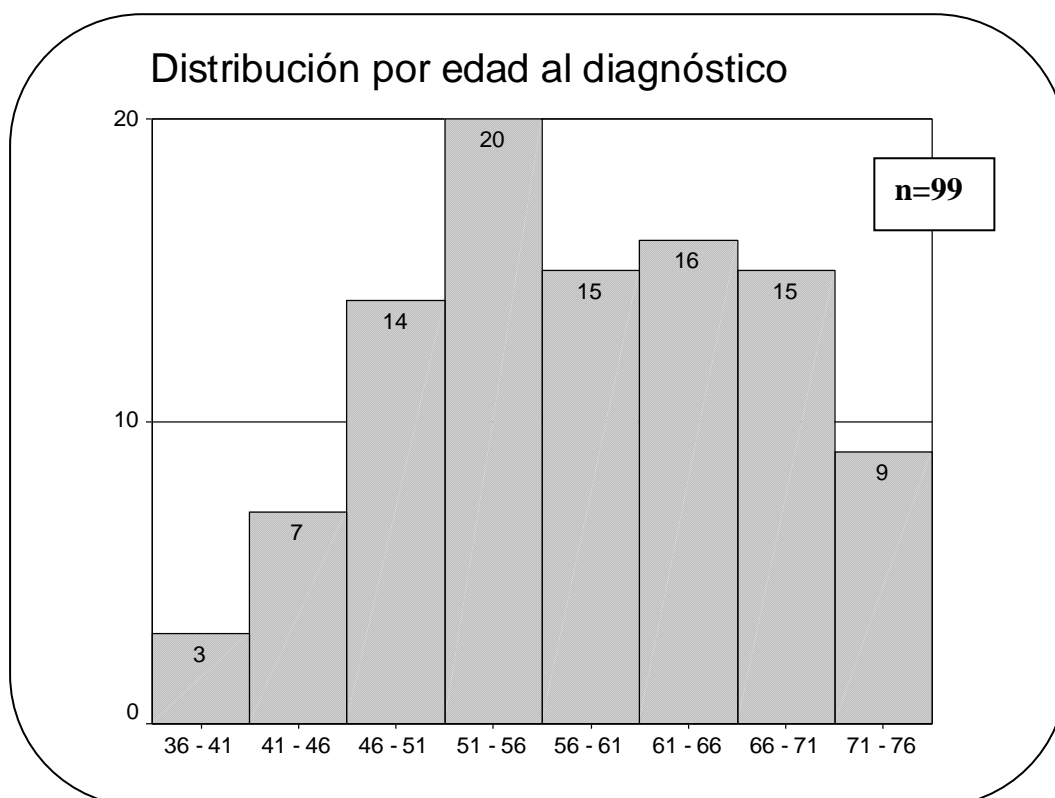
### **4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

#### **4.1.1. Características de los pacientes**

##### **4.1.1.1. Edad al diagnóstico**

La edad de los 99 pacientes incluidos en el estudio oscilaba entre los 38 y 76 años, coincidiendo los valores de la media y la mediana en 58 años, mientras que la moda fue de 68 años.

*Figura 15: Distribución por edades*



##### **4.1.1.2. Sexo**

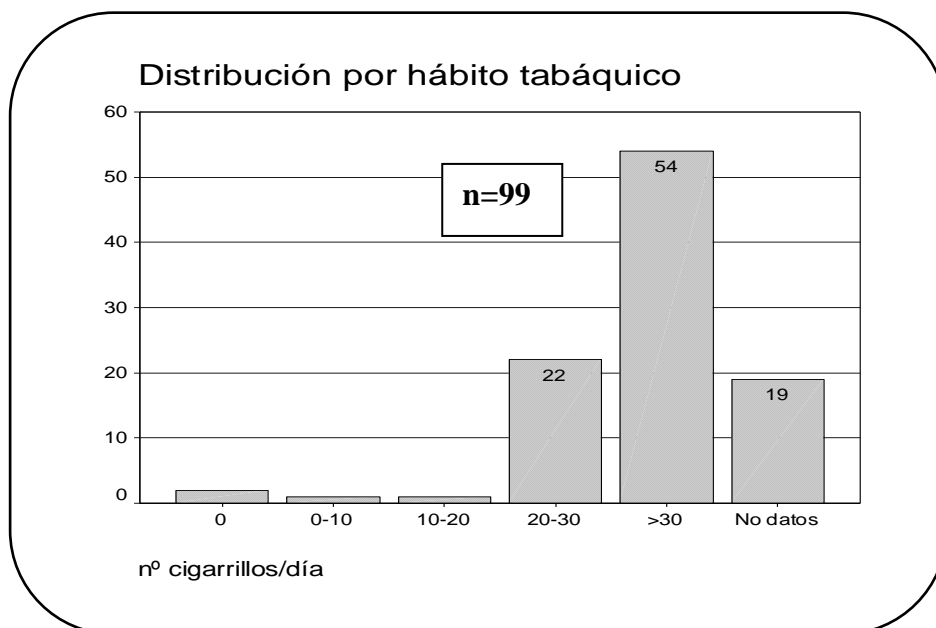
Nuestra serie constaba de 97 hombres (98.12%) y 2 mujeres (1.98%).

##### **4.1.1.3. Factores de riesgo**

###### **4.1.1.3.1. Tabaco**

Sólo el 2% de los pacientes no eran fumadores, mientras que el 67.5% fumaba más de 30 cigarrillos al día y el 27.5% entre 20 y 30 cigarrillos al día. Así, el 90% eran fumadores moderados-severos, consumiendo más de 20 cigarrillos al día. Expresamos, no obstante, en el gráfico los datos en frecuencias absolutas.

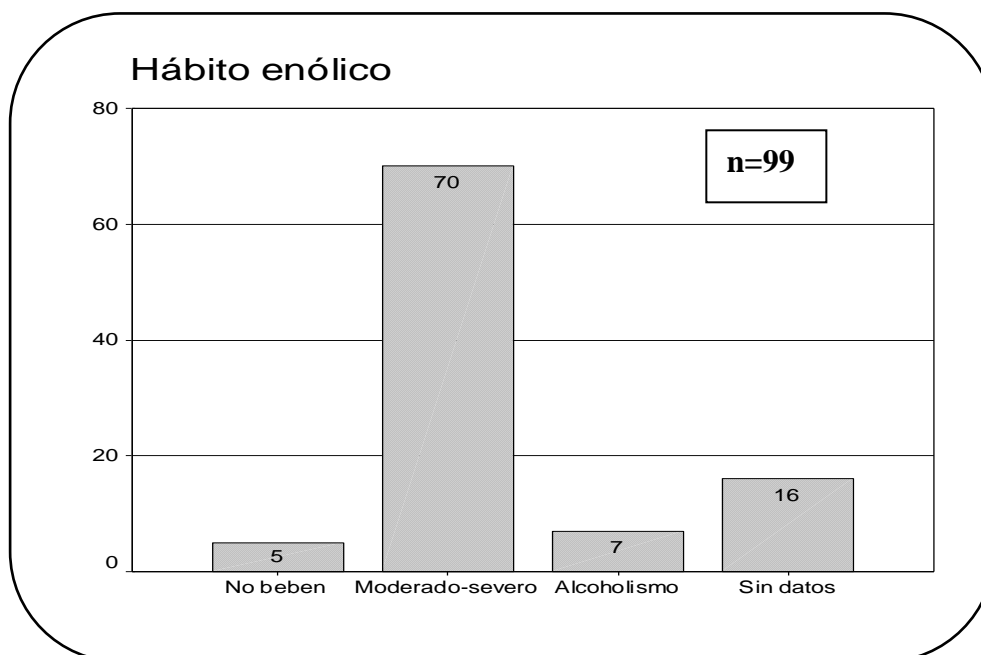
Figura 16: Distribución según el hábito tabáquico



#### 4.1.1.3.2. Alcohol

El 83.8% de los pacientes consumían alcohol en grado moderado-severo. El 8.7% padecían alcoholismo y el 7.5% eran abstemios. Expresamos, no obstante, en el gráfico los datos en frecuencias absolutas.

Figura 17: Hábito enólico

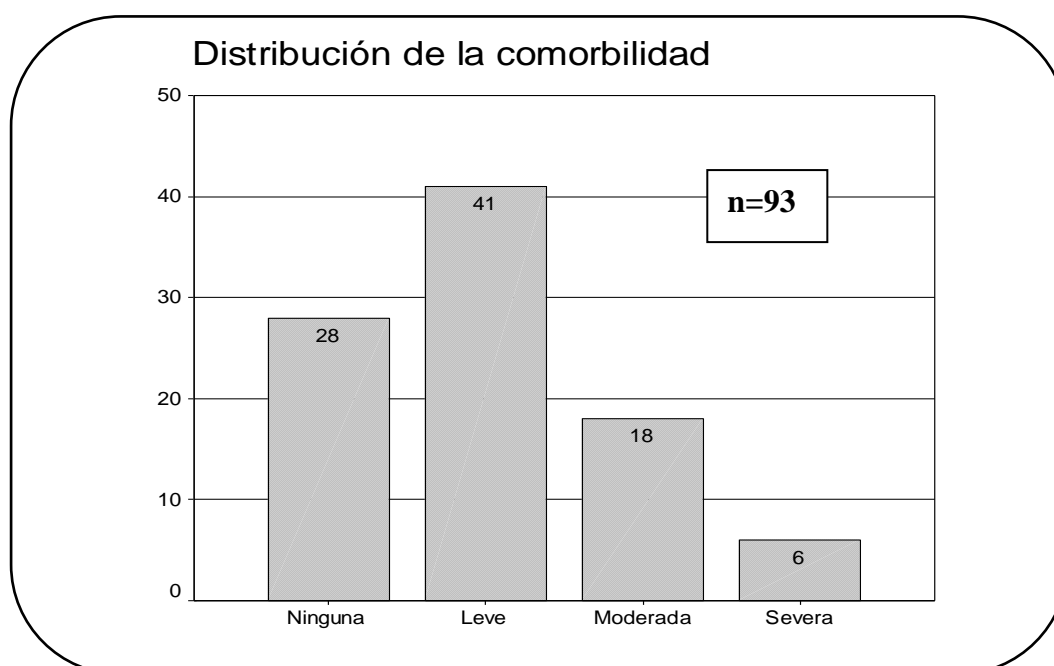




#### 4.1.1.4. Comorbilidad

Según explicamos en “Pacientes y métodos” calculamos el índice de comorbilidad de cada paciente, detectando comorbilidad leve en el 42% de los casos, moderada en el 19% y severa en el 9%. El 29% no presentaban ningún grado de comorbilidad. Expresamos, no obstante, en el gráfico los datos en frecuencias absolutas.

*Figura 18: Distribución de la comorbilidad*



#### 4.1.1.5. Situación social

El 80% de los pacientes disfrutaba de una situación social calificada como “adaptada” y se consideró la situación social de “inadaptada” en el 20% de los casos.

#### 4.1.2. Diagnóstico

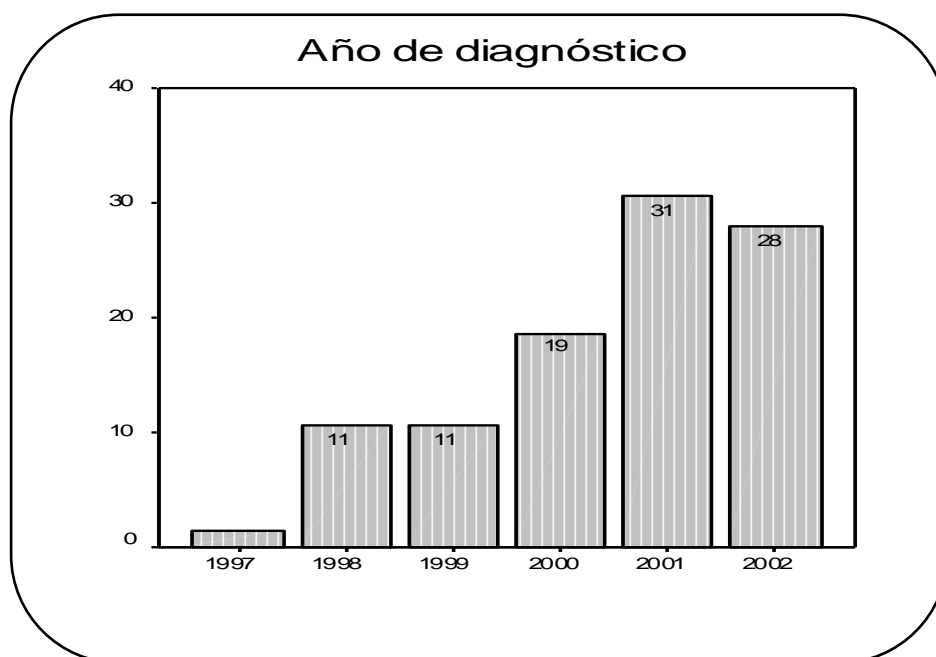
Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante biopsia del TP mediante laringoscopia directa bajo anestesia general, o en caso de tumores accesibles por su tamaño y localización, el diagnóstico se hizo en la misma consulta bajo anestesia local.

#### 4.1.2.1. Fecha de diagnóstico

La mayor parte de los casos (58 casos, 77.4%) incluidos en el estudio fueron diagnosticados entre los años 2000 y 2002. El 22.7% fueron diagnosticados entre 1997 y 1999 (17 casos). La distribución exacta según el año de diagnóstico fue:

- ✓ 1997: 1 (1.3%)
- ✓ 1998: 8 (10.7%)
- ✓ 1999: 8 (10.7%)
- ✓ 2000: 14 (18.7%)
- ✓ 2001: 23 (30.7%)
- ✓ 2002: 21 (28%)

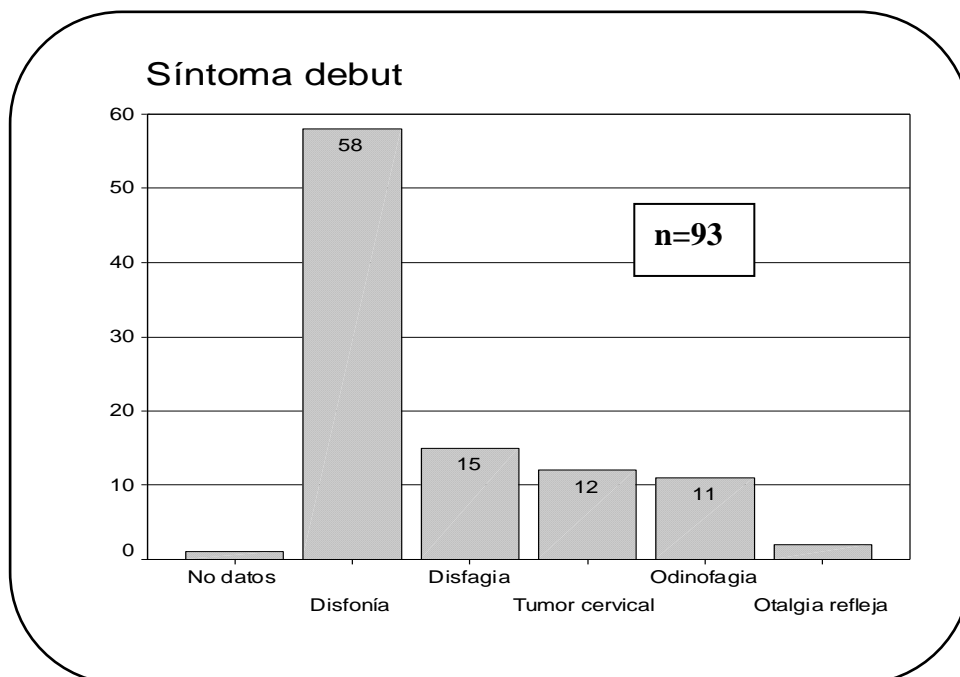
*Figura 19: Distribución según el año de diagnóstico*



#### 4.1.2.2. Síntoma debut y duración hasta el diagnóstico

El síntoma de presentación más frecuente fue la disfonía (58.8%), seguido de disfagia (15.5%), tumor cervical (12.4%), odinofagia (11.3%) y otalgia refleja (2.1%).

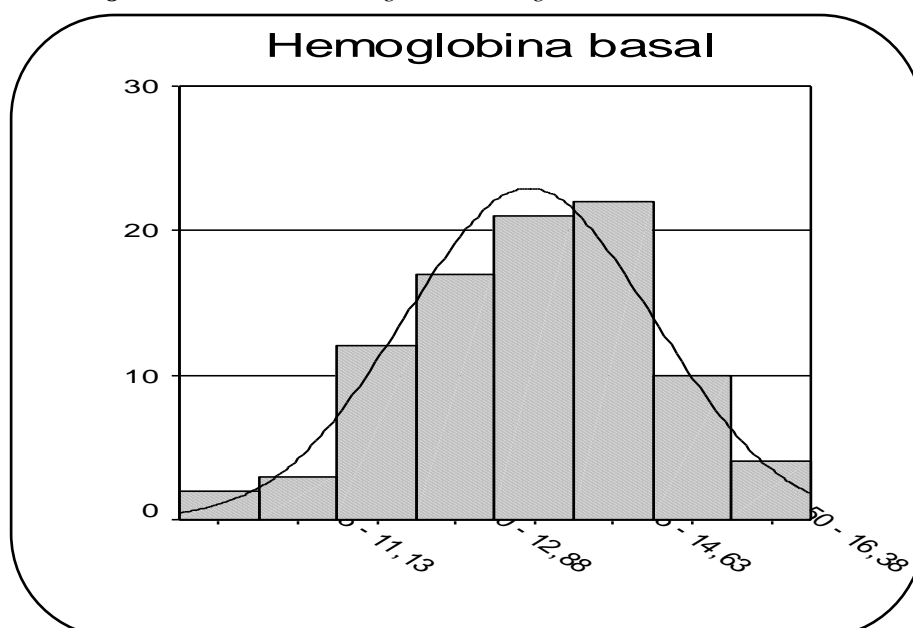
Figura 20: Síntoma debut



#### 4.1.2.3. Valores de hemoglobina al diagnóstico

Los niveles de hemoglobina en el momento del diagnóstico oscilaron entre 10.7 y 16.9g/dl. El valor medio fue de 14.12g/dl, la mediana de 14.3g/dl y la moda de 15g/dl. El 60% presentaban valores de hemoglobina al diagnóstico entre 12.8-15.5g/dl.

Figura 21: Niveles de hemoglobina al diagnóstico

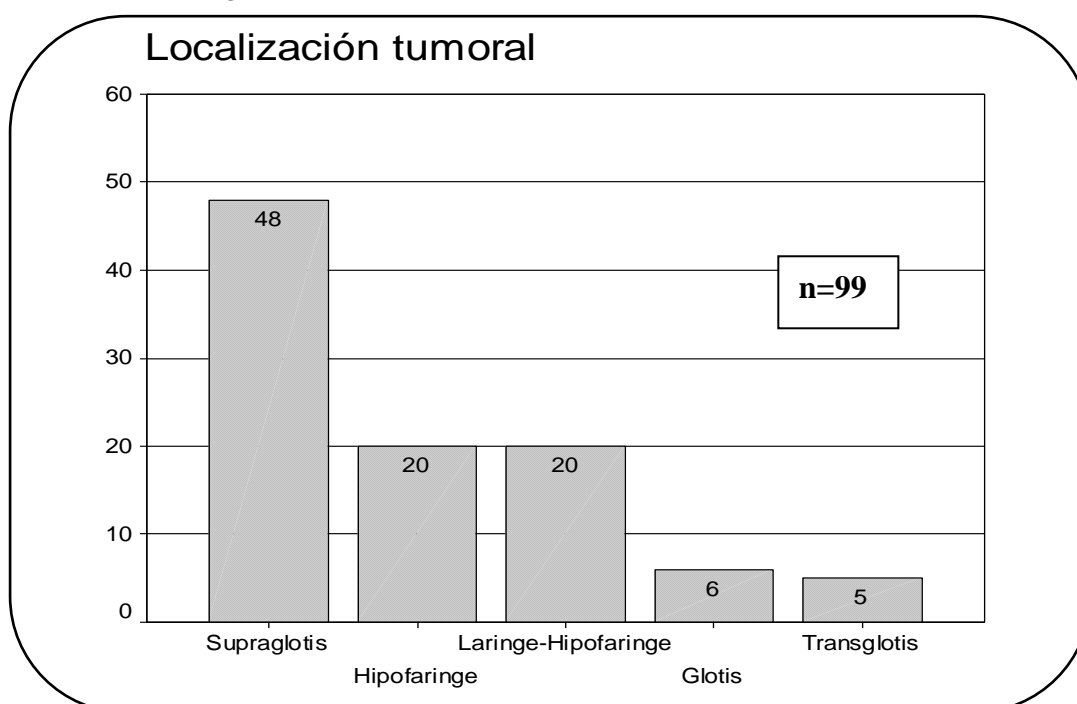


### 4.1.3. Características del tumor

#### 4.1.3.1. Localización tumoral

En nuestra serie el 48% de los pacientes padecían tumores de localización supraglótica, siendo ésta la más frecuente. El orden decreciente en frecuencias fue el siguiente: hipofaringe (21%), afección conjunta de laringe e hipofaringe (20%), glotis (6%) y tumores tranaglóticos (5%).

*Figura 22: Localización tumoral*



En un intento de establecer el origen del tumor, discerniendo únicamente entre laringe e hipofaringe, el balance fue a favor de los tumores laríngeos (60%), con respecto a los de origen en hipofaringe (40%). En los casos en los que ambas regiones estuvieran afectadas a la vez se estableció la región de origen mediante la descripción realizada por el Otorrinolaringólogo de la laringoscopia directa o indirecta.

## 4.1.3.2. Estadío T

Su distribución queda reflejada de la siguiente manera:

*Tabla 17: Distribución según estadío T*

Estadío T		
	Frecuencia	%
<b>T<sub>2</sub></b>	4	4,0%
<b>T<sub>3</sub></b>	52	52,5%
<b>T<sub>4</sub></b>	43	43,4%

## 4.1.3.3. Estadío N

La distribución de los pacientes según el estadío ganglionar fue la siguiente:

*Tabla 18: Distribución según estadío N*

N-clínico		
	Frecuencia	%
<b>N<sub>0</sub></b>	29	29,3%
<b>N<sub>1</sub></b>	17	17,2%
<b>N<sub>2a</sub></b>	5	5,1%
<b>N<sub>2b</sub></b>	18	18,2%
<b>N<sub>2c</sub></b>	20	20,2%
<b>N<sub>3</sub></b>	10	10,1%

Así, el 43.5% de los pacientes presentaban estadío N<sub>2</sub> al diagnóstico, seguido del 29.3% N<sub>0</sub>, 17.2% N<sub>1</sub> y 10.1% N<sub>3</sub>.

*Tabla 19: Tabla de contingencia T-N*

	T			Total
	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	
<b>N<sub>0</sub></b>		24 (24.2%)	5 (5.1%)	29 (29.3%)
<b>N<sub>1</sub></b>	1 (1%)	10 (10.1%)	6 (6.1%)	17 (17.2%)
<b>N<sub>2</sub></b>	3 (3%)	16 (16.2%)	24 (24.2%)	43 (43.4%)
<b>N<sub>3</sub></b>		2 (2%)	8 (8.1%)	10 (10.1%)
<b>Total</b>	4 (4%)	52 (52.5%)	43 (43.4%)	99 (100%)

#### 4.1.3.4. Estadificación TNM

El 36% de los pacientes de nuestra serie presentaba un estadio global III y el 63% un estadio global IV.

#### 4.1.3.5. Grado de diferenciación histológica

La mayoría de los tumores eran medianamente diferenciados (47%), seguido de los mal diferenciados (43%) y a distancia de los bien diferenciados (10%).

*Tabla 20: Grado de diferenciación tumoral*

<b>Grado diferenciación</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Bien diferenciado</b>	9	10,0%
<b>Medio diferenciado</b>	42	46,7%
<b>Mal diferenciado</b>	39	43,3%
<b>Sin datos</b>	9	10,0%

Hay 9p en los que no se pudo determinar el grado de diferenciación: 5p por haber sido diagnosticados en otros hospitales del país aunque se trataran en Zaragoza, y 4p por ausencia de la biopsia inicial diagnóstica, teniendo solamente las muestras correspondientes a los vaciamientos ganglionares.

#### 4.1.3.6. Grado nuclear

El mayor porcentaje de tumores fue calificado de alto grado nuclear (47.8%), seguido de los medio (40%) y los de bajo (12.2%). Carecíamos de los datos de 9p.

*Tabla 21: Distribución según el grado nuclear*

	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Bajo grado</b>	11	11,1
<b>Medio grado</b>	36	36,4
<b>Alto grado</b>	43	43,4
<b>Sin datos</b>	9	9,1

#### 4.1.3.7. p53

La mitad de los pacientes (51.1%) fueron negativos para p53 (<5% de células positivas). La otra mitad de los pacientes presentó una positividad variable como aparece en la tabla expuesta a continuación. Carecemos de los datos de siete pacientes.

*Tabla 22: Porcentaje de positividad a p53*

<b>% de células positivas a p53</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>&lt;5%</b>	47	51,1%
<b>5-25%</b>	11	12,0%
<b>25-50%</b>	8	8,7%
<b>50-75%</b>	15	16,3%
<b>&gt;75%</b>	11	12,0%
<b>Sin datos</b>	7	7.1%

La positividad a p53 se considera cuando supera el 5% de células positivas. Así, el 51.1% fueron negativas para p53 y 48.9% positivas a p53.

#### 4.1.3.8. Ki-67

Estableciendo 25%, como punto de corte de positividad a Ki-67, el 27.2% de los pacientes fueron negativos para él. Carecemos de los datos de siete pacientes.

*Tabla 23: Distribución de positividad a Ki-67*

<b>Positividad a Ki-67</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>&lt;5%</b>	7	7,6%
<b>5-25%</b>	18	19,6%
<b>25-50%</b>	43	46,7%
<b>50-75%</b>	19	20,7%
<b>&gt;75%</b>	5	5,4%
<b>Sin datos</b>	7	7,1%

#### 4.1.4. Quimioterapia neoadyuvante

##### 4.1.4.1. Esquema de tratamiento

El esquema de tratamiento empleado con mayor frecuencia fue el esquema Al-Sarraf (56.6%) de los pacientes. El resto de los esquemas se distribuyen como se muestra a continuación:

*Tabla 24: Esquemas empleados en QTNA*

	QT neoadyuvante	
	Frecuencia	%
TAX-CDDP-5FU	36	36,4%
CDDP-5FU	56	56,6%
CARBO-5FU	3	3,0%
CARBO-TAX	4	4,0%

##### 4.1.4.2. Número de ciclos recibidos y reducción de dosis

La media de los ciclos recibidos fue de 2.96, la mediana y la moda de 3. El rango osciló entre 1 y 6. Esquematizamos la razón del amplio rango de ciclos de QTNA:

- Un paciente recibe 6 ciclos porque tras administrar el primero se descubren metástasis óseas y pulmonares, continuando una QT paliativa.
- El paciente que sólo recibe un ciclo de QT fallece pues no acude a administrarse los demás ciclos y se considera una pérdida de seguimiento.
- De los 6 pacientes que recibieron 2 ciclos:
  - ✓ dos de ellos fueron no colaboradores y no acudieron al resto del tratamiento;
  - ✓ se interrumpió el tratamiento en una mujer por toxicidad en forma de mucositis, encontrándose en el momento del cierre del estudio viva con enfermedad en forma de recidiva regional a los 8 meses de completar la QT-RT concomitante;
  - ✓ otro enfermo presentó una toxicidad en forma de celulitis necrotizante facial y sepsis fatal;



- ✓ el quinto paciente padecía un tumor inoperable, nunca llegó a estar libre de enfermedad y se negó a recibir el tercer ciclo de QTNA pasando directamente a QT-RT concomitante y aceptando la cirugía meses después de detectar su recidiva, muriendo tras la intervención;
- ✓ por último, el sexto paciente apenas respondió tras dos ciclos y presentó elevada toxicidad, por lo que se intervino del TP y el cuello, muriendo posteriormente de un segundo TP tras haberle administrado QT de segunda línea con paclitaxel.

La mayoría (84.7%) recibieron el esquema completo de QTNA. No hubo reducción de dosis en 78p (82.1%) y sí en 17p (17.9%). Carecemos de los datos de 4p.

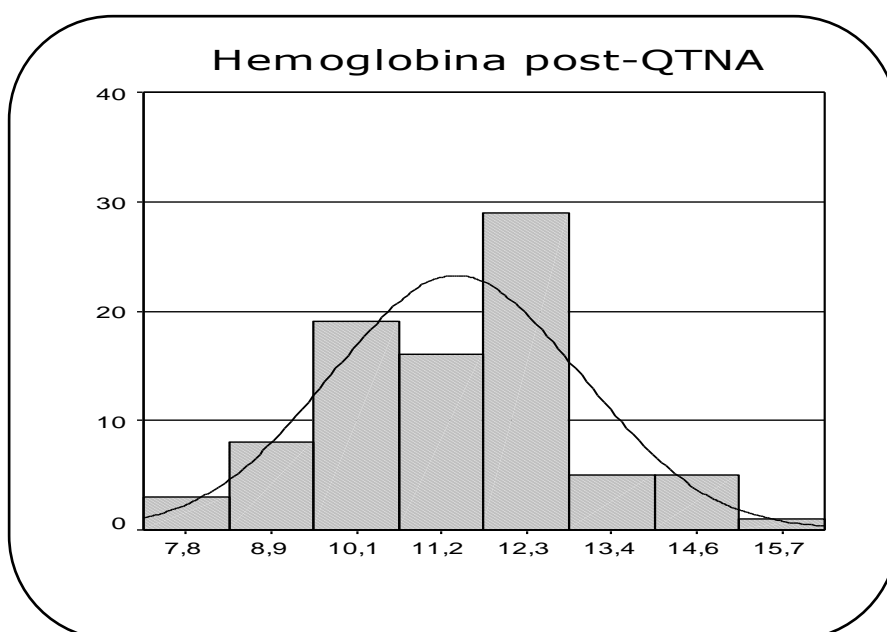
**Tabla 25:** Ciclos administrados en QTNA

nº ciclos QT neoadyuvante		
	Frecuencia	%
<b>1</b>	3	3,1%
<b>2</b>	6	6,1%
<b>3</b>	83	84,7%
<b>4</b>	5	5,1%
<b>6</b>	1	1,0%

#### 4.1.4.3. Valores de hemoglobina tras la QTNA

La media fue de 11.37g/dl, la mediana de 11.35g/dl y la moda de 10.2g/dl. El rango osciló entre 7.4-16.1g/dl. El 62.4% de los pacientes tenía valores de Hba menores a 12g/dl y el 37.6% mayores a 12g/dl. El descenso medio de hemoglobina (Hb basal-Hba post QTNA) fue de 2.69g/dl.

**Figura 23:** Niveles de Hemoglobina tras la QTNA



#### 4.1.5. Evaluación de la respuesta

Exponemos a continuación por una parte la respuesta combinada en T y N y la respuesta global después de la QTNA.

*Tabla 26: Distribución de la respuesta en T y N a la QTNA*

		<b>RESPUESTA EN N</b>				
<b>RESPUESTA EN T</b>		<b>R. completa y parcial &gt;80%</b>	<b>R. parcial &lt;80%</b>	<b>Enfermedad estable</b>	<b>Progresión</b>	<b>No evaluable</b>
	<b>R. completa y parcial &gt;80%</b>	50	11			5
	<b>R. parcial &lt;80%</b>	4	6	1		7
	<b>Enfermedad estable</b>		1	4	1	3
	<b>Progresión</b>				1	
	<b>No evaluable</b>					2

*Tabla 27: Distribución de la respuesta global tras la QTNA*

<b>RESPUESTA GLOBAL</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>RESPUESTA &gt;80%</b>	57	59,4%
<b>RESPUESTA &lt;80%</b>	27	28,1%
<b>Resp. menor/Enf. Estable</b>	8	8,3%
<b>PROGRESIÓN</b>	2	2,1%
<b>NO EVALUABLE</b>	2	2,1%

#### 4.1.6. Quimio-radioterapia concomitante

##### 4.1.6.1. Esquema de tratamiento

De los 63 pacientes que recibieron QT-RT concomitante, 52 (52.6%) recibieron CDDP cada 3 semanas y 11 (11.3%) recibieron Carboplatino 2AUC semanal. Treinta y cuatro pacientes (35%) no recibieron QT concomitante. En la *Tabla 28* se precisan los motivos por los que no llegaron a recibir QTRT concomitante. Veinticinco de los 31 pacientes que hacen respuestas incompletas a uno u otro nivel son sometidos a cirugía.

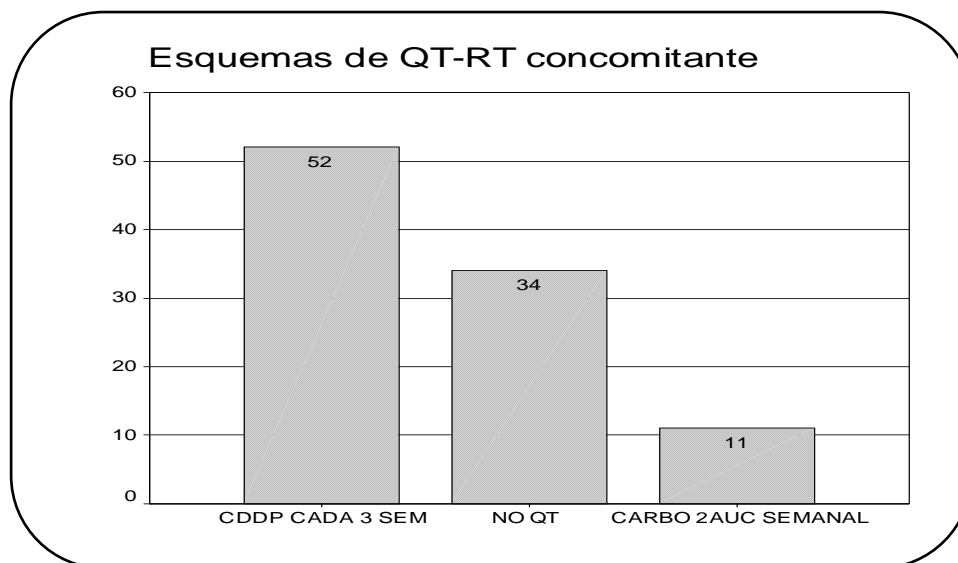
Tabla 28: Causas de no aplicación de QT-RT concomitante

RCTP+RPN	RPTP+RCN	RPTPyN	RPTP+N <sub>0</sub>	Toxicidad	Muerte	Pérdidas seguimiento
4	2	13	9	3	1	2

RC: Respuesta completa; RP: Respuesta parcial; TP: Tumor primario; N: Adenopatías

- De los 6p que hacen respuesta completa en TP y parcial ganglionar:
  - 2p son sometidos a vaciamiento ganglionar seguido de QT+RT concomitante. Los dos fallecieron, 1p por metástasis a distancia y otro por un segundo TP de pulmón.
  - 3p se someten a vaciamiento ganglionar y luego reciben sólo RT, de los cuales 1p está muerto y los otros 2p viven sin enfermedad.
  - 1p se opera del cuello y TP y recibe RT postoperatoria, muriendo después por un 2° TP de esófago.
- De los 3p que presentan toxicidad:
  - 1p muere antes de iniciar la QT-RT concomitante
  - 1p recibe exclusivamente RT por una anemia muy importante
  - 1p se interviene del TP y cuello recidivando localmente y presentando un 2° TP en pulmón, falleciendo después.
- De los 34p que no recibieron QT-RT concomitante:
  - 19p llevan sólo RT post-cirugía
  - 7p no reciben tratamiento complementario tras la cirugía
  - 7p nunca llegan a estar libres de enfermedad, pasando 6p a cuidados paliativos y otro sufre toxicidad mortal.

Figura 24: Esquemas de QT-RT concomitante



#### 4.1.6.2. Número de ciclos recibidos

De los 63p que recibieron QT-RT concomitante, 52p recibieron CDDP, 29 recibieron 2 ciclos, 22 recibieron 3 ciclos y uno inicia este esquema, pero tras el primer ciclo sufre ototoxicidad y es preciso continuar con tres ciclos de carboplatino (*Tabla 29*).

Tabla 29: Ciclos de QT-RT con CDDP

Nº ciclos	Frecuencia
2	29
3	22

De los 11 pacientes que recibieron Carboplatino en la QT-RT concomitante, el rango de ciclos fue 2-8, la mediana de 6 ciclos, la media de 4.9 ciclos y la moda de 4 ciclos. La distribución fue como sigue:

Tabla 30: Nº ciclos de carboplatino

Nº de ciclos	Frecuencia
2	3
3	1
4	1
6	3
7	2
8	1

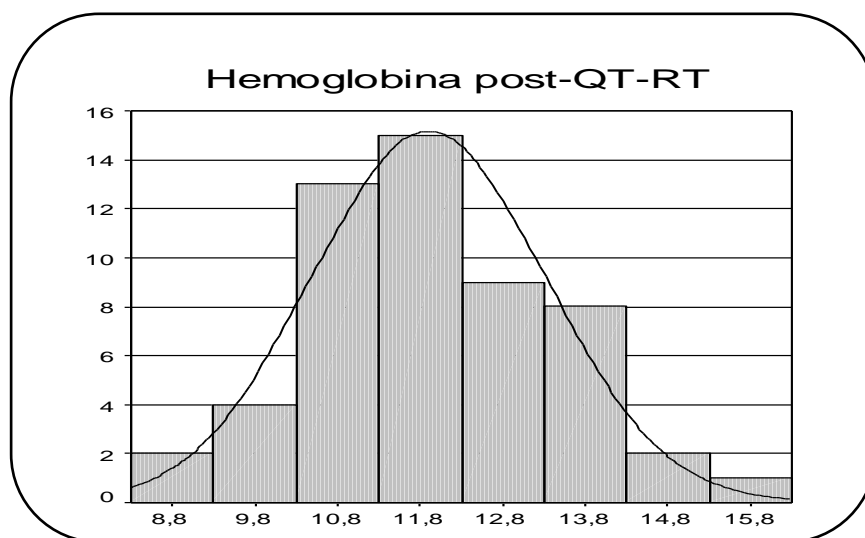
#### 4.1.6.3. Intervalo desde el fin de la QTNA hasta el fin de QT-RT concomitante

La media fue de 3.02 meses, la moda de 3 y el rango osciló entre 1.5 y 6 meses.

#### 4.1.6.4. Valores de hemoglobina tras la QT-RT concomitante

El rango osciló entre 8.3-15.8g/dl. La media fue de 11.85g/dl , la mediana 11.7 y la moda de 11.6g/dl.

*Figura 25: Valores de Hemoglobina tras QT-RT concomitante*



#### 4.1.7. Evaluación de la respuesta

La distribución de la respuesta a la QT-RT concomitante fue la siguiente:

*Tabla 31: Respuesta final a la QT-RT*

Respuesta final		
	Frecuencia	%
<b>Respuesta completa</b>	60	88,2%
<b>Enfermedad estable/Progresión</b>	2	2,9%
<b>No evaluable</b>	6	8,8%

#### 4.1.8. Cirugía tras la QTNA

Fueron intervenidos 30 pacientes tras la QTNA, de los cuales en 13 se actuó sobre el TP y las metástasis ganglionares, en 11 sobre las metástasis ganglionares solo y en 6 sobre el TP solo.

#### **4.1.9. Cirugía tras la QT-RT**

Fueron intervenidos 10 pacientes tras la QT-RT, de los cuales 6 lo fueron del TP y las metástasis ganglionares, 3 sólo de las metástasis ganglionares y 1 del TP. En todos los casos se trató de cirugía de la recidiva y no hubo ninguna cirugía programada. El tiempo transcurrido desde el fin de la QT-RT hasta la cirugía osciló entre 5 y 30 meses, siendo la media de 14.88 meses.

##### **4.1.9.1. Tratamientos tras la cirugía**

En total, en algún momento del tratamiento, 7p fueron intervenidos exclusivamente del TP, 14 exclusivamente de las metástasis ganglionares y 19 de ambos.

- ✓ De los siete sometidos a cirugía del TP:
  - 4 no llevaron ningún tratamiento posterior, de los cuales:
    - 1 está vivo sin enfermedad
    - 3 fallecen: 2p por el TP y 1p por un 2º TP de pulmón
  - 3 recibieron RT, de los cuales:
    - 2 están vivos sin enfermedad
    - 1 muere por el TP
- ✓ De los 14 intervenidos de las metástasis ganglionares:
  - 5 no llevaron ningún tratamiento:
    - 2 están vivos sin enfermedad y 3 fallecieron por su TP
  - 6 recibieron RT postoperatoria:
    - 4 están vivos sin enfermedad y 2 fallecieron por su TP
  - 2 recibieron QT-RT y murieron ambos, 1p por TP y otro por TP y 2º TP
  - 1 recibió QT, estando vivo con enfermedad
- ✓ De los 19 intervenidos del TP y las metástasis ganglionares:
  - 7 no llevaron tratamiento:
    - 1 está vivo con un 2º TP de pulmón y 6 fallecieron
  - 11 llevaron RT ulterior:
    - 4 están vivos sin enfermedad
    - 7 fallecieron: 3p por el TP, 3 por segundos TP (2p pulmón y 1p esófago) y 1p por TP y 2º TP a la vez
  - 1 recibió QT-RT y falleció por su TP

Así, de todos los pacientes sometidos a algún tipo de rescate quirúrgico, independientemente del tratamiento posterior, 15 (37.5%) permanecen vivos en el momento de cierre del estudio.

#### 4.1.10. Recidiva/Progresión

En total fueron 46 enfermos los que presentaron algún tipo de recidiva/progresión, incluyendo: recidivas locales, ganglionares, metástasis a distancia, segundos TP, y pacientes que no responden nada o lo hacen de manera insuficiente a la QT de inducción o a la concomitante, sin llegar a estar libres de enfermedad en ningún momento. La distribución queda como sigue:

*Tabla 32: Distribución según el tipo de recidiva*

Recidiva	Frecuencia	Status
LOCAL	14	11 † 1 VSE 1 VCE 1 V+2°TP
GANGLIONAR	3	1 † 1 VSE 1 VCE
NUNCA LIBRE DE ENFERMEDAD	8	8 †
METASTASIS A DISTANCIA	3	2 † 1 VCE
REGIONAL+DISTANCIA	2	2 VCE
2° TUMOR PRIMARIO	5	5 † (4 pulmón y 1 suelo de boca)
LOCO-REGIONAL	9	9 † (1 TP+ 2° TP)
LOCAL + 2° TP	2	2 † (1 pulmón 1 esófago)

†: Muertos; VSE: Vivo sin enfermedad; VCE: Vivo con enfermedad.

##### 4.1.10.1. Tratamiento de la recidiva/progresión

Consideramos todos los tipos de recidivas, metástasis a distancia, segundos TP, y pacientes que nunca llegan a estar libres de enfermedad. El tratamiento incluyó la cirugía del TP y/o metástasis ganglionares, QT paliativa y tratamiento sintomático.

Tabla 33: Tratamiento de la recidiva

Tratamiento aplicado	Frecuencia
CIRUGIA SOLO TP	3
CIRUGÍA SÓLO N	8
CIRUGÍA TP Y N	9
QT PALIATIVA	12
TTO SINTOMÁTICO	13
NO PRECISADO	1

Los esquemas con QT paliativa fueron los siguientes:

- ✓ 4 pacientes carboplatino + Vinorelbina
- ✓ 2 pacientes CDDP + Vinorelbina
- ✓ 1 paciente Paclitaxel
- ✓ 1 paciente carboplatino + paclitaxel
- ✓ 1 paciente gemcitabina
- ✓ 1 paciente no precisado

#### 4.1.11. Conservación de órgano

Conservan órgano al final del tratamiento 66p (72.5%) y no lo hacen 25p (27.5%).

Tabla 34: Proporción de conservación de órgano

	Frecuencia	% Válido
No conservan órgano	25	27,5
Sí conservan órgano	66	72,5
Total	91	100,0

#### 4.1.12. Seguimiento

Contamos con todos los datos actualizados de 98 de los 99 pacientes. Logramos averiguar la fecha de fallecimiento de las 3 pérdidas de seguimiento mediante el Registro Civil de la Comunidad Autónoma de Aragón.

El cierre del estudio en lo que a factores pronósticos se refiere tuvo lugar el 15 de marzo de 2004, pero la última actualización en términos de supervivencia, con el fin de alargar el seguimiento unos meses fue el 1 de noviembre de 2004. Así, la mediana de seguimiento fue de 24 meses (rango 0-76 meses) en la serie total y de 28 meses (rango 3-76) para los pacientes que completaron el tratamiento.



#### **4.1.13. Distribución de factores pronósticos y predictivos de respuesta**

Presentamos a continuación (*Tabla 35*) la tabla de distribución de las variables pronósticas y predictivas de respuesta tal y como se utilizaron posteriormente para el análisis estadístico inferencial en relación con la supervivencia y la respuesta.

Estas son las variables utilizadas en el estudio de factores pronósticos:

- Edad
- Hábito tabáquico
- Hábito enólico
- Índice de comorbilidad
- Situación social
- T
- N
- Estadío global
- Localización tumoral
- Respuesta a QTNA
- Grado de diferenciación
- Grado nuclear
- P53
- Ki-67

Se consideraron variables de respuesta (dependientes):

- Respuesta objetiva (parcial o completa) frente a no respuesta.  
Respuesta completa frente a todas las demás posibilidades de respuesta.

Tabla 35: Distribución general de las variables pronósticas y predictivas analizadas

VARIABLES		Frecuencia	%
<b>Edad</b>	<55 años	39	41.9
	55-65 años	30	32.3
	>65 años	24	25.8
<b>Tabaco</b>	<30 cig/día	25	26.9
	>30 cig/día	49	52.7
	No realizado	19	20.4
<b>Alcohol</b>	Nada-moderado	47	50.5
	Severo-Alcoholismo	29	31.2
	No realizado	17	18.3
<b>Situación social</b>	Adaptado	65	69.9
	Inadaptado	14	15.1
	No realizado	14	15.1
<b>Comorbilidad</b>	Ninguna	28	30.1
	Leve	40	43
	Moderada	18	19.4
	Severa	6	6.5
	No realizado	1	1.1
<b>T</b>	T <sub>2</sub> – T <sub>3</sub>	55	59.1
	T <sub>4</sub>	38	40.9
<b>N</b>	N <sub>0</sub> -N <sub>1</sub>	44	47.3
	N <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	49	52.7
<b>Estadío global</b>	III	36	38.7
	IV	57	61.3
<b>Hba. basal</b>	<12.6	15	15.2
	>12.6	77	77.8
	No realizado	7	7.1
<b>Localización</b>	Laringe	56	60.2
	Hipofaringe	37	39.8
<b>Grado diferenciación</b>	Poco	37	39.8
	Moderado	39	41.9
	Bien	9	9.7
	No realizado	8	8.6
<b>P53</b>	<5%	44	47.3
	>5%	42	45.2
	No realizado	7	7.5
<b>Ki-67</b>	<25%	24	25.8
	>25%	62	66.7
	No realizado	7	7.5
<b>Respuesta a QTNA</b>	Sí (>80%)	58	62.4
	No(<80%)	34	36.6
	No realizado	1	1.1

## 4.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

### 4.2.1. Evolución y curvas de supervivencia

Actualizando los datos de supervivencia el 1 de noviembre de 2004, la mediana de seguimiento fue de 24 meses (rango 0-76) en la serie total y de 28 meses (rango 3-76) para los pacientes que completaron tratamiento, siendo la situación en este momento:

*Tabla 36: Situación vital de los pacientes a los 24 meses de seguimiento*

SITUACIÓN	VITAL	N	%
VIVOS (52p)	Sin enfermedad	46p	49.4
	Con enfermedad	Recidiva TP: 5p	5.3%
		2° primario: 1p	1.7%
EXITUS (41p)	Por tumor inicial	32p	34.4%
	Otras causas	2° primario: 7p	7.5%
		Otras: 2p	2.1%

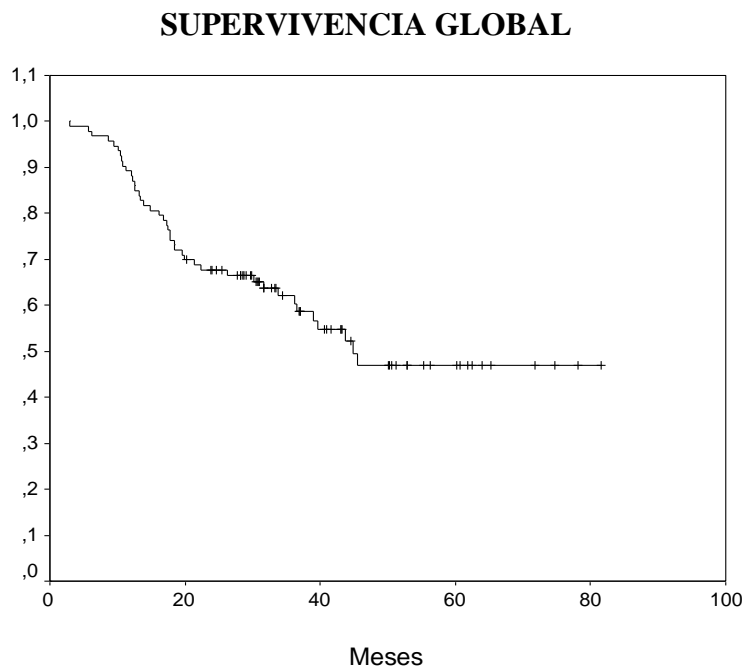
- ✓ De los 46p vivos y libres de enfermedad dos tuvieron recidiva de su TP y fueron rescatados con cirugía, estando vivos a los 9 y 18 meses tras la recidiva.
- ✓ De los 6p vivos con enfermedad, 5p tienen recidiva de su TP y 1p tiene un segundo TP de pulmón.
- ✓ De los 32p fallecidos por su TP, 8p no completaron el tratamiento y 23p sí lo completaron pero presentaron persistencia o recidiva tras el mismo. 2p que presentaron recidiva también sufrían un segundo TP de pulmón.
- ✓ 9p murieron por otras causas:
  - 7p por segundos TP (pulmón:5p, esófago:1p y suelo de boca:1p).
  - 2p por otras causas (Infarto agudo de miocardio y neumonía años después del tratamiento, respectivamente).

**Supervivencia global de la serie:** Se han considerado dos eventos diferentes a la hora de describir la SG:

- Fallecimiento por cualquier causa: SG propiamente dicha.
- Fallecimiento por el tumor inicial: SG específica (SGE).

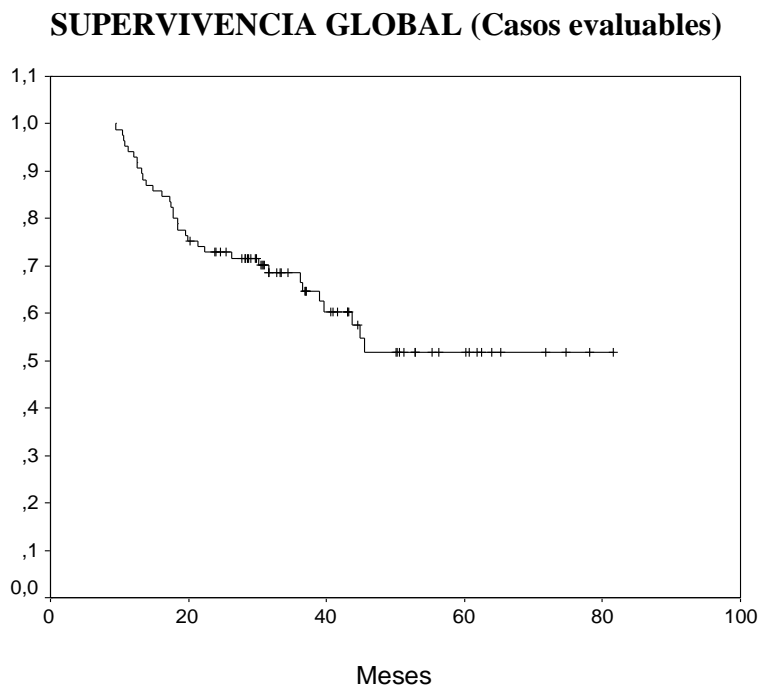
La mediana de SG de toda la serie es de 45 meses. La supervivencia actuarial calculada a 2.5 años es de 61.8% (IC 95% 51.4-72.2).

**Figura 26:** Supervivencia global de la serie completa



La mediana de SG sin tener en cuenta los pacientes que no llegaron a completar el tratamiento todavía no se ha alcanzado. La SG actuarial calculada a 2.5 años es de 68.1% (IC 95% 57.7-78.5).

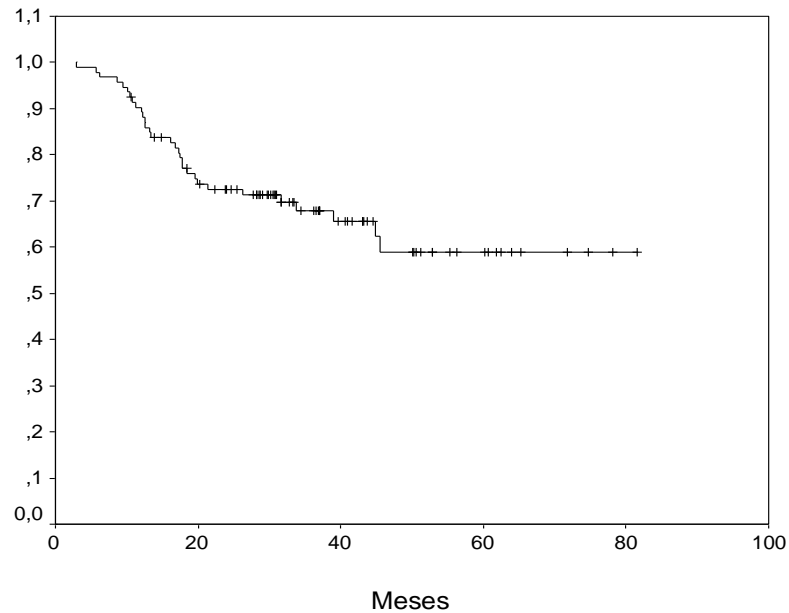
**Figura 27:** Supervivencia global (evaluables)



**Supervivencia global específica:** La mediana de SGE no se ha alcanzado tampoco. La SGE actuarial calculada a 2.5 años es de 67.8% (IC 95% 57.6-78.0).

*Figura 28: Supervivencia global causa-específica*

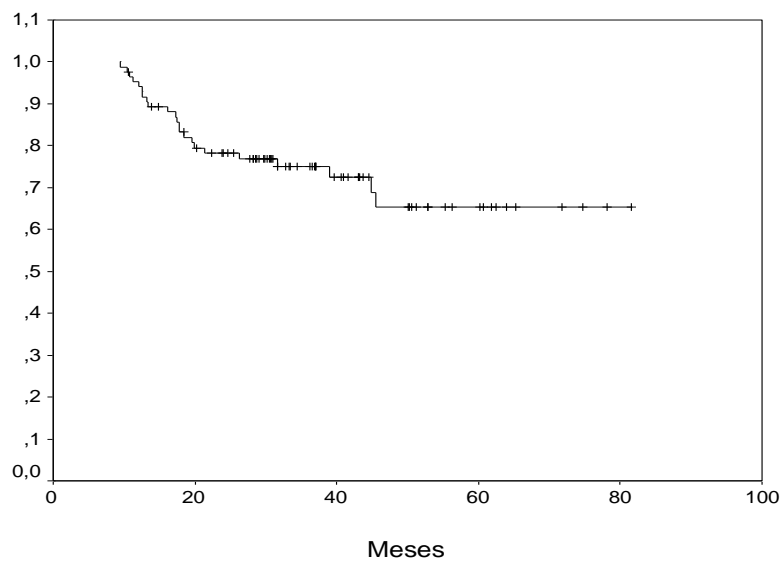
**SUPERVIVENCIA GLOBAL ESPECÍFICA**



La mediana de SG específica sin tener en cuenta los pacientes que no llegaron a completar el tratamiento todavía no se ha alcanzado. La SGE actuarial calculada a 2.5 años en este subgrupo es de 74.8% (IC 95% 64.9-84.6).

*Figura 29: Supervivencia global causa-específica (evaluables)*

**SUPERVIVENCIA GLOBAL ESPECÍFICA  
(Casos evaluables)**



**Supervivencia libre de enfermedad:** No se han tenido en cuenta en este cálculo los pacientes que no llegaron a completar el tratamiento, ya que nunca llegaron a estar libres de enfermedad.

Se han considerado dos eventos diferentes a la hora de describir la SLE:

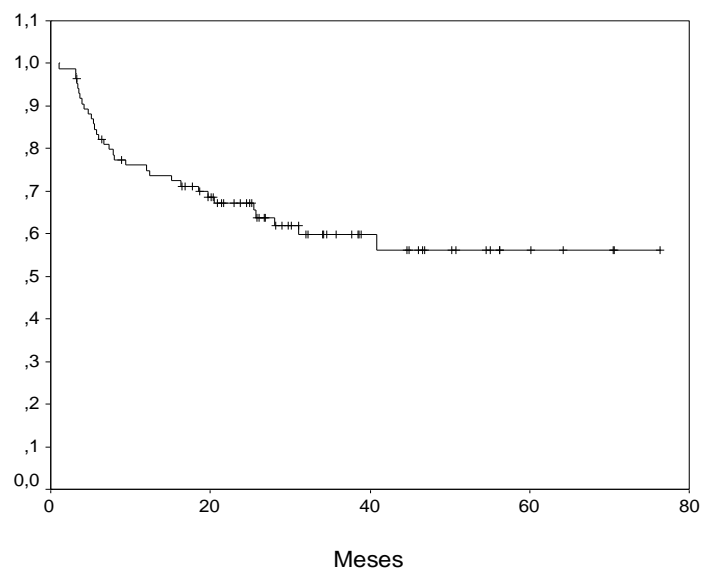
- Recidiva del tumor inicial loco-regional o a distancia únicamente: Supervivencia libre de recidiva del tumor inicial (SLEt).
- Recidiva del tumor inicial o la aparición de un segundo tumor primario no relacionado con el inicial: Supervivencia libre de neoplasia (SLEn).

Supervivencia libre de recidiva del tumor inicial:

No se ha alcanzado la mediana de supervivencia considerándola de esta forma. Se ha calculado la SLEt actuarial a 2.5 años que es de 59.2% (IC 95% 47.4-71.0).

*Figura 30: Supervivencia libre de recidiva del tumor inicial*

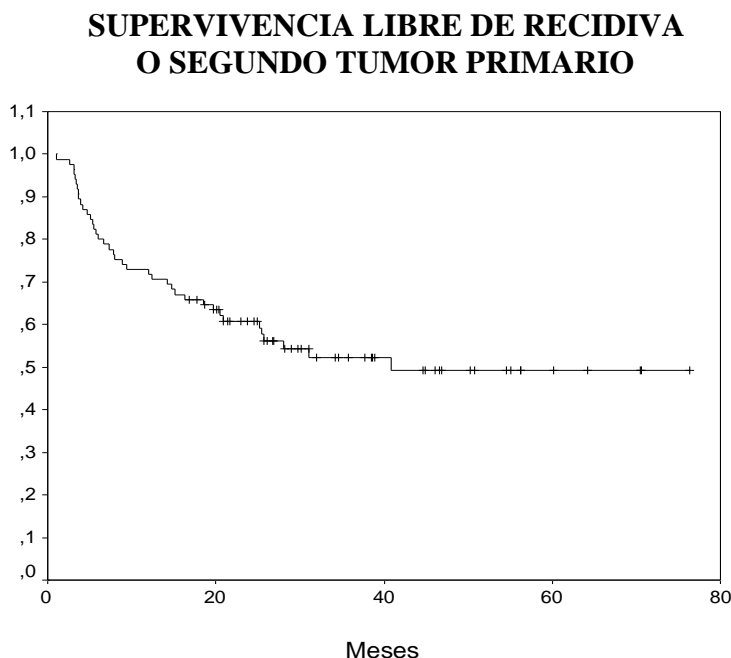
**SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA DEL TUMOR INICIAL**



Supervivencia libre de neoplasia: La mediana de supervivencia son 41 meses. Se ha calculado la SLEn actuarial a 2.5 años que es de 51.6%(IC 95% 39.9-63.4).

Posteriormente en el estudio de factores pronósticos se ha considerado siempre la SLEt a la hora de hablar de la SLE en general.

*Figura 31: Supervivencia libre de recidiva o segundo tumor primario*



#### 4.2.2. Análisis de factores pronósticos

Se ha llevado el análisis según se describe en el apartado de “*Pacientes y métodos*”. Para llevar a cabo los contrastes en las covariables de tipo cuantitativo se han agrupado en intervalos, tal y como se hizo en el análisis descriptivo.

##### 4.2.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

###### 4.2.2.1.1. Grupos de edad

###### Supervivencia global

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Edad ( $\leq 45$ ; 45-55;  $> 55$  años) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Para hacer este contraste se ha tenido en cuenta que son tres grupos ordenados de menor a mayor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, se

concluye que no hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=0,01; p-valor= 0,9356).

### **Supervivencia global específica**

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Edad ( $\leq 45$ ; 45-55;  $> 55$  años) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Para hacer este contraste se ha tenido en cuenta que son tres grupos ordenados de menor a mayor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, se concluye que no hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=0,09; p-valor= 0,7618).

Para conseguir una distribución más balanceada, establecimos otros puntos de corte para la edad ( $\leq 50$ ; 50-60;  $> 60$  años). A pesar de ello, según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier se aprecia que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, se concluye que no hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=0,33; p-valor= 0,5671).

### **Supervivencia libre de enfermedad**

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Edad ( $\leq 45$ ; 45-55;  $> 55$  años) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recidiva. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Para hacer este contraste se ha tenido en cuenta que son tres grupos ordenados de menor a mayor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, se concluye que no hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=1,62; p-valor= 0,2028).

Al igual que en el caso de la supervivencia global, consiguiendo una población más balanceada con los puntos de corte de edad  $\leq 50$ ; 50-60;  $> 60$ , se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo

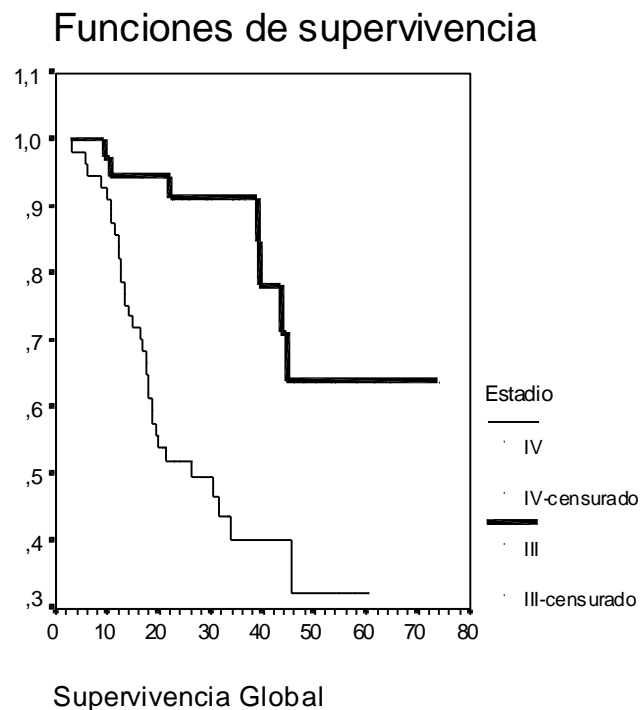


de supervivencia de recidiva. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional con el contraste de Mantel-Haenszel suponiendo tendencia lineal, se concluye que no hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=1,10; p-valor=0,2932).

#### 4.2.2.1.2. Estadío global

##### Supervivencia global

Figura 32: SG según estadío global

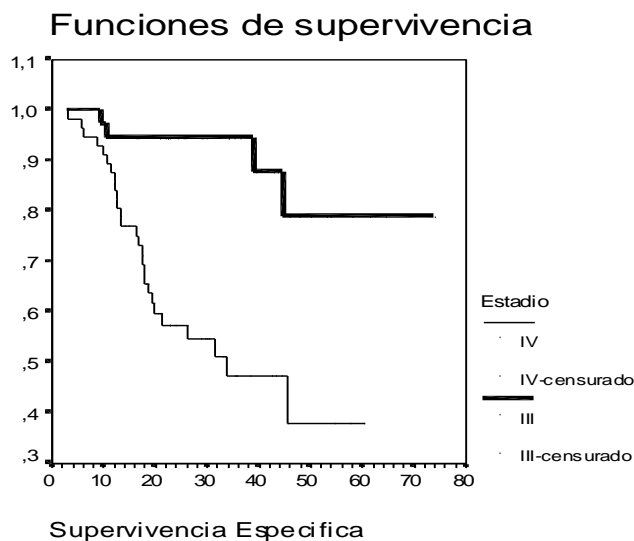


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Estadío (III o IV) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=14,24; p-valor= 0,0002). Según el estimador producto-límite de Kaplan-Meier, la curva de supervivencia es inferior para el grupo de estadío IV, es decir este grupo presentan un riesgo mayor de muerte.

### Supervivencia global específica

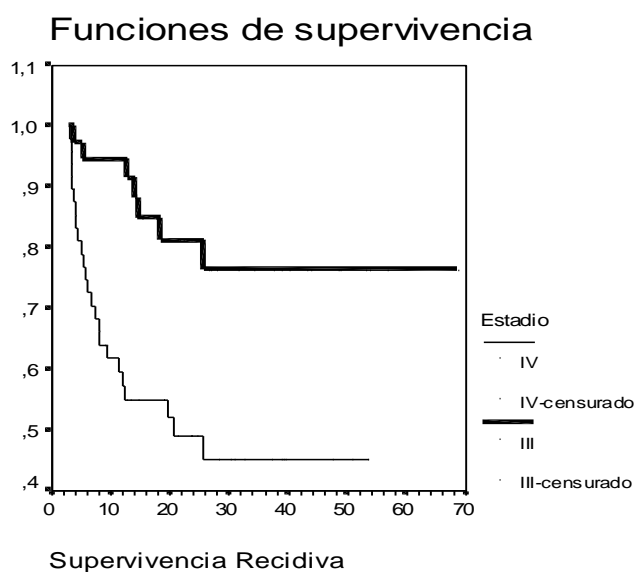
Figura 33: SGE según estadio global



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Estadio (III o IV) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional utilizando el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), se concluye que hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=14,66; p-valor= 0,0001). En el gráfico de las curvas de supervivencia según el estimador de Kaplan-Meier, la curva de supervivencia es inferior para el grupo de estadio IV, es decir este grupo presenta un riesgo mayor.

### Supervivencia libre de enfermedad

Figura 34: SLE según estadio global



En el gráfico de las curvas de supervivencia se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recidiva. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=9,82; p-valor= 0,0017). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia según el estimador producto-límite de Kaplan-Meier, la curva de supervivencia es inferior para el grupo de estadio IV, es decir este grupo presenta un riesgo mayor.

#### **4.2.2.1.3. Tamaño tumoral “T”**

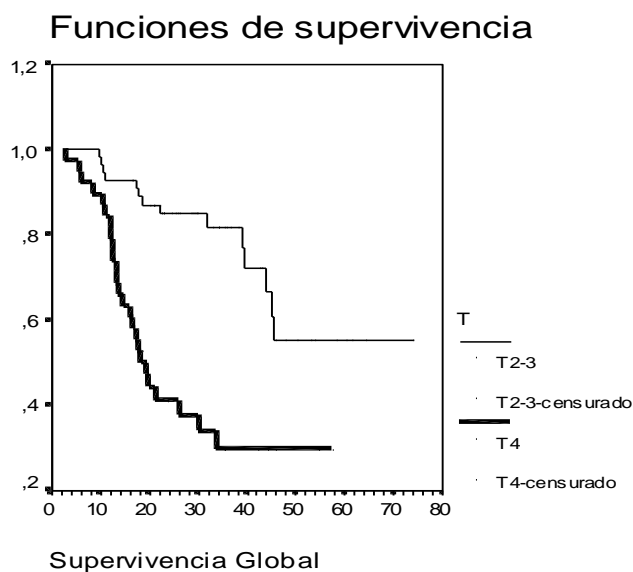
##### **Supervivencia global**

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Factor T ( $T_2$ ;  $T_3$ ;  $T_4$ ) se aprecia que entre los grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor y se ha tenido en cuenta que son tres grupos ordenados de menor a mayor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), se concluye que hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=15,88; p-valor= 0,0001). En el gráfico de las curvas de supervivencia, la curva de supervivencia va más abajo según valores más altos de factor T, es decir cuánto mayor es el grado de factor T se presenta un riesgo mayor.

Al existir pocos datos en la categoría  $T_2$  esto puede provocar que los resultados no sean fiables. Además como tiene un comportamiento similar a  $T_3$  se va a realizar el análisis agrupando  $T_2$  y  $T_3$ .

Figura 35: SG según estadio T



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Factor T ( $T_2$ - $T_3$ ;  $T_4$ ) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia.

Usamos de nuevo el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional, concluyendo que hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=18,96; p-valor= 0,0000). La curva de supervivencia es inferior para el grupo  $T_4$ , es decir este grupo presentan un riesgo mayor.

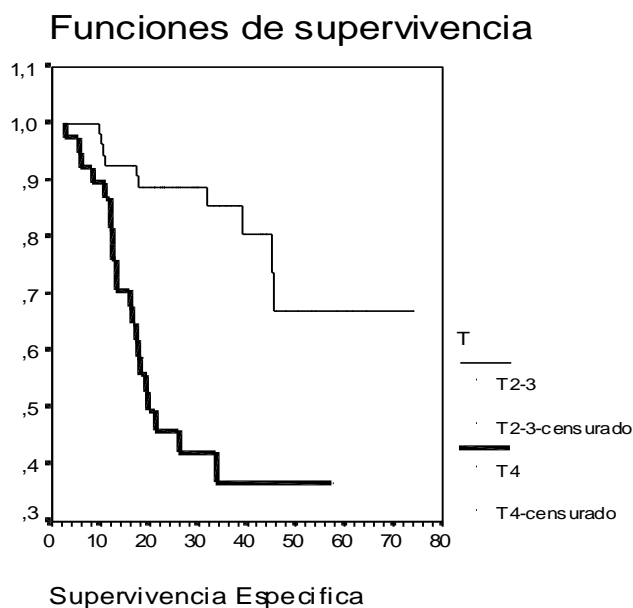
### Supervivencia global específica

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Factor T ( $T_2$ ;  $T_3$ ;  $T_4$ ) se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica.

Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, se concluye que hay diferencias significativas entre los tres grupos a nivel poblacional (estadístico=16,90; p-valor= 0,0000). En las curvas de supervivencia según el estimador producto-límite de Kaplan-Meier, la curva de supervivencia va más abajo según valores más altos de factor T, es decir cuánto mayor es el grado de factor T el riesgo es mayor.

De nuevo analizaremos los datos agrupando  $T_2$  y  $T_3$  versus  $T_4$ , por los pocos datos en la clase  $T_2$ .

Figura 36: SGE según estadio T



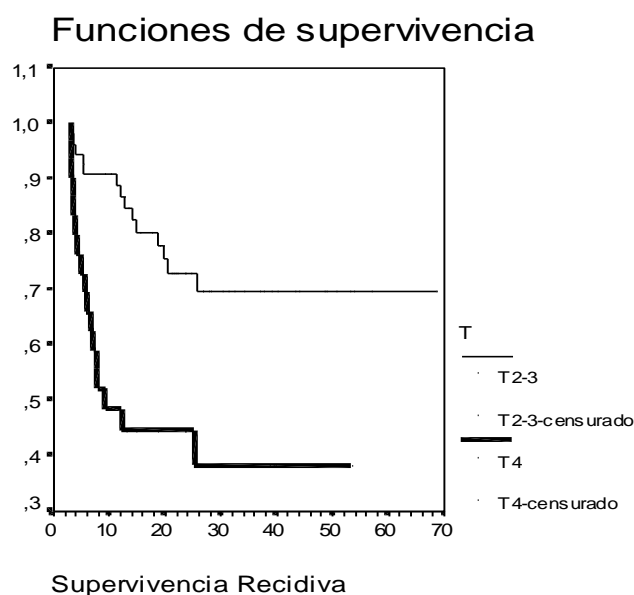
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación productolímite de Kaplan-Meier por Factor T ( $T_2$ - $T_3$ ;  $T_4$ ) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica.

Utilizando el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluimos que hay diferencias significativas entre los dos grupos a nivel poblacional (estadístico=17,77; p-valor= 0,0000). Según el estimador productolímite de Kaplan-Meier, la curva de supervivencia es inferior para el grupo  $T_4$ , es decir este grupo presenta un riesgo mayor.

### **Supervivencia libre de enfermedad**

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación productolímite de Kaplan-Meier por Factor T ( $T_2$ ;  $T_3$ ;  $T_4$ ) se aprecia que entre los grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recidiva. Suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor y teniendo en cuenta que son tres grupos ordenados de menor a mayor, con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), se concluye que hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=9,50; p-valor= 0,0021). Cuanto mayor es el grado de factor T se presenta un riesgo mayor.

Figura 37: SLE según estadio T



Si analizamos en un mismo grupo  $T_2$ - $T_3$  y en otro  $T_4$ , se aprecia que entre ambos grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recidiva. A nivel poblacional hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=11,50; p-valor= 0,0007). En el gráfico se observa que la curva de supervivencia es inferior para el grupo  $T_4$ , es decir este grupo presenta un riesgo mayor.

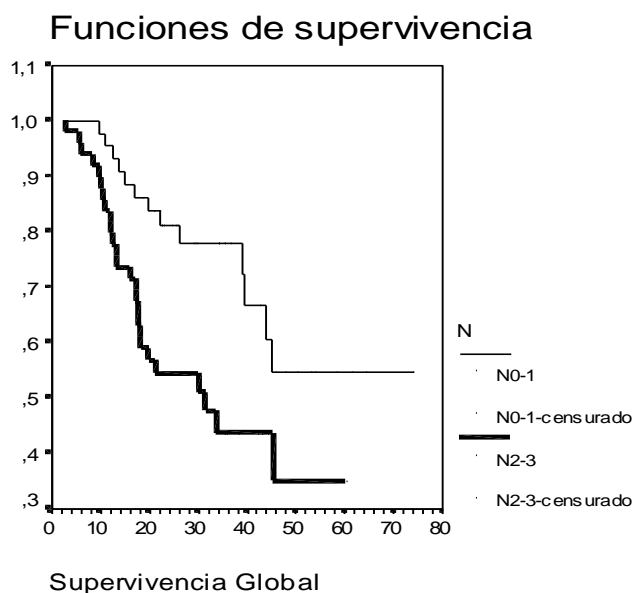
#### 4.2.2.1.4. Estadío ganglionar “N”

##### Supervivencia global

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Factor N ( $N_0$ ;  $N_1$ ;  $N_2$ ;  $N_3$ ) se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia. A nivel poblacional con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, se concluye que hay diferencias significativas entre los cuatro grupos (estadístico=9,36; p-valor= 0,0022). El riesgo es mayor cuanto mayor es el grado del factor N.

Al existir pocos datos en la categoría  $N_3$  los resultados pueden no ser fiables. Por tanto, se va a realizar el análisis agrupando  $N_0 / N_1$  por un lado, y  $N_2 / N_3$ .

Figura 38: SG según estadio N



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Factor N ( $N_0$ - $N_1$ ;  $N_2$ - $N_3$ ) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia.

A nivel poblacional hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=6,86; p-valor= 0,0088). El grupo de mayor riesgo es el  $N_2$ - $N_3$ , como se puede observar al presentar una curva de supervivencia inferior.

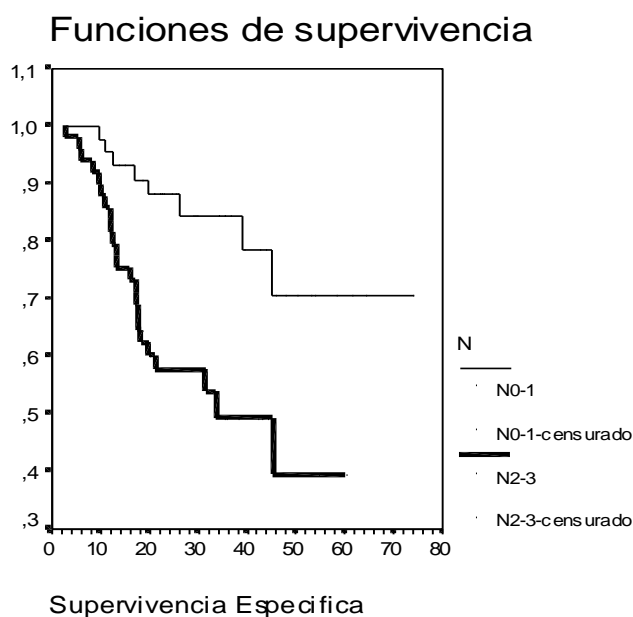
### Supervivencia global específica

Según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Factor N ( $N_0$ ;  $N_1$ ;  $N_2$ ;  $N_3$ ) se aprecia que existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica.

Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, se concluye que a nivel poblacional hay diferencias significativas entre los cuatro grupos (estadístico=10,25; p-valor= 0,0014). La curva de supervivencia va más abajo según aumenta el factor N; es decir, cuánto mayor es el grado de factor N el riesgo es mayor.

También realizamos el análisis agrupando  $N_0$  /  $N_1$  por un lado, y  $N_2$  /  $N_3$  por otro.

Figura 39: SGE según estadio N



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Factor N ( $N_0$ - $N_1$ ;  $N_2$ - $N_3$ ) se aprecia que entre ambos grupos existen diferencias en la supervivencia específica. A nivel poblacional también hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=9,71; p-valor= 0,0018).

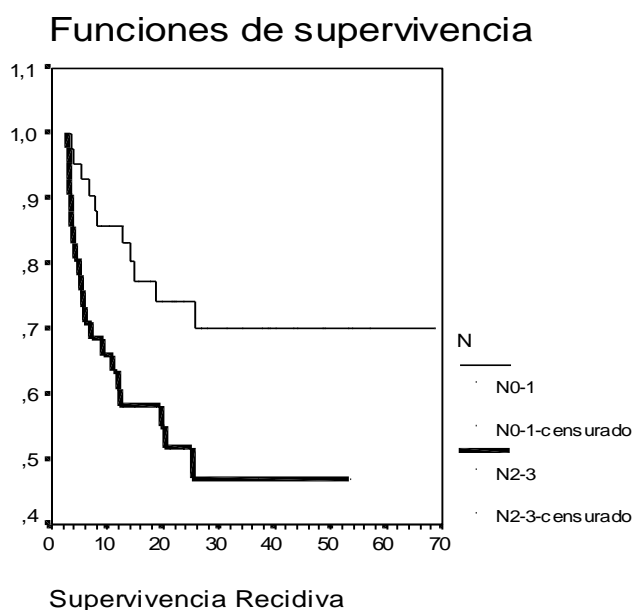
### Supervivencia libre de enfermedad

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación de Kaplan-Meier por Factor N ( $N_0$ ;  $N_1$ ;  $N_2$ ;  $N_3$ ) se aprecia que entre los grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recidiva. A nivel poblacional, con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) y suponiendo tendencia lineal, se concluye que hay diferencias significativas entre los cuatro grupos (estadístico=5,99; p-valor= 0,0144).

Analizaremos los datos agrupando  $N_0$  /  $N_1$  por un lado, y  $N_2$  /  $N_3$  por otro.



Figura 40: SLE según estadio N

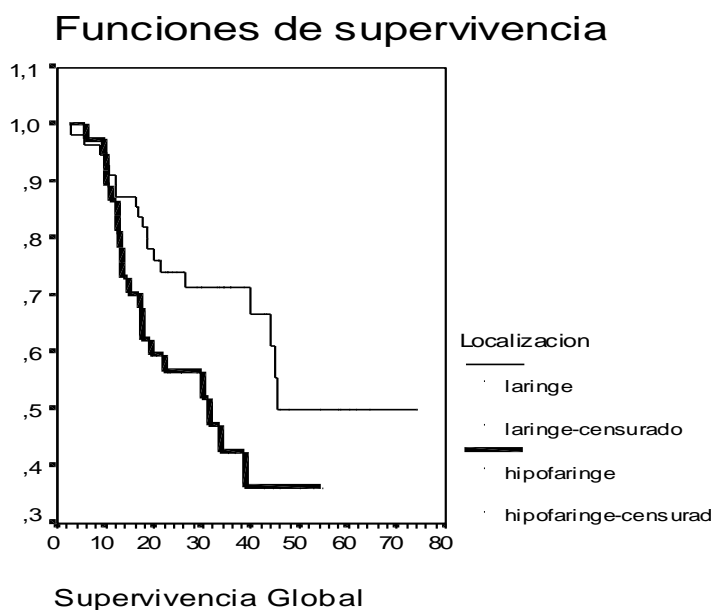


En el gráfico de las curvas de supervivencia según Kaplan-Meier por Factor N ( $N_0-N_1$ ;  $N_2-N_3$ ) se comprueba que entre ambos grupos existen diferencias en la supervivencia hasta la recidiva. A nivel poblacional también las hay (estadístico=5,30; p-valor= 0,0213). La curva de supervivencia es inferior para el grupo  $N_2-N_3$ , es decir, este grupo presenta un riesgo mayor.

#### 4.2.2.1.5. Localización tumoral

##### Supervivencia global

Figura 41: SG según localización tumoral



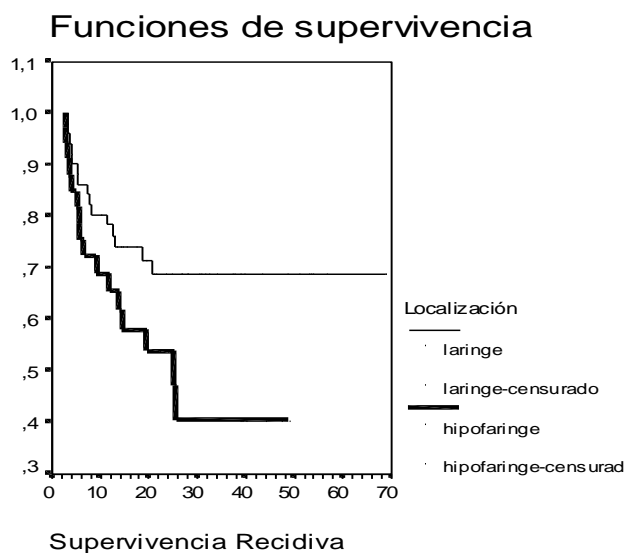
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Localización (laringe o hipofaringe) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos existen ligeras diferencias en el tiempo de supervivencia. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=3,93; p-valor= 0,0473), aunque según el p-valor las diferencias son moderadas. En el gráfico de las curvas de supervivencia según el estimador producto-límite de Kaplan-Meier, la curva de supervivencia es inferior para el grupo de localización hipofaringe, es decir este grupo presenta un riesgo mayor.

### **Supervivencia global específica**

Según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier se aprecia que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica. A nivel poblacional tampoco las hay (estadístico=1,89; p-valor= 0,1690).

### **Supervivencia libre de enfermedad**

*Figura 42: SLE según localización tumoral*



En las curvas de supervivencia según Kaplan-Meier se aprecia que entre ambos grupos no existen diferencias claras en la supervivencia hasta la recidiva. Utilizando el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), se concluye que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=3,56; p-valor= 0,0592),

aunque el p-valor está muy próximo al punto crítico, por lo que se puede intuir una tendencia a una supervivencia hasta la recidiva menor en los pacientes afectos de cáncer de hipofaringe.

#### 4.2.2.1.6. Hábito tabáquico

##### Supervivencia global

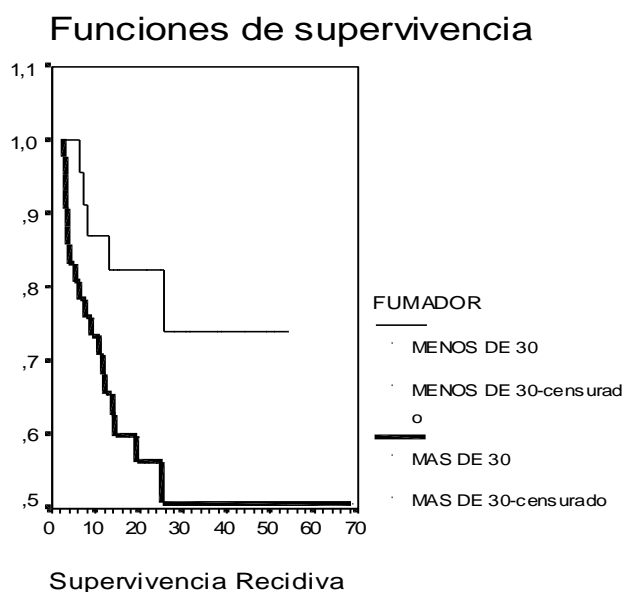
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Fumador (más o menos de 30 cigarrillos por día) se aprecia descriptivamente si entre ambos grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia, puesto que el significado de cada punto de las curvas es la probabilidad de que un paciente supere los meses que se indican en el eje X sin haber padecido el evento exitus. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=2,56; p-valor= 0,1096).

##### Supervivencia global específica

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier se aprecia que no existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica. Al extrapolar esta conclusión a nivel poblacional no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=1,23; p-valor= 0,2665).

##### Supervivencia libre de enfermedad

*Figura 43: SLE según hábito tabáquico*

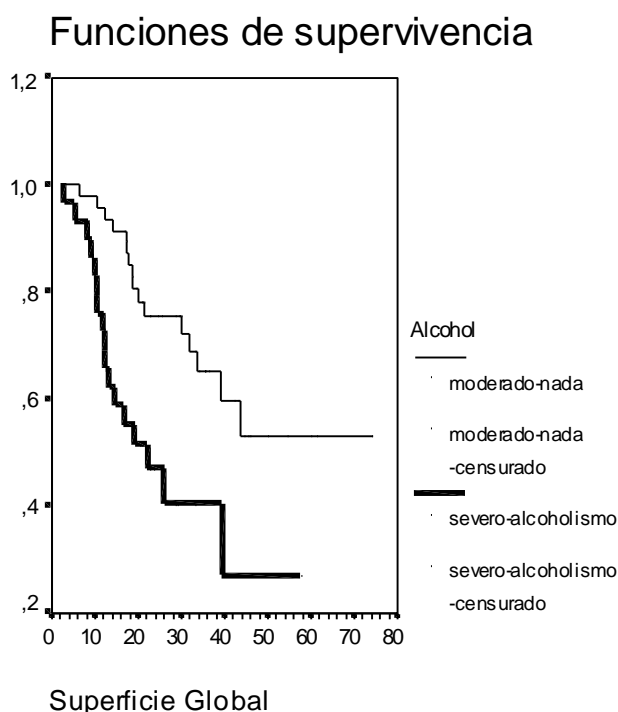


Tampoco existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recidiva a nivel de nuestra muestra para la variable Fumador. Al extrapolar esta conclusión a nivel poblacional concluimos que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=3,46; p-valor= 0,0628), aunque el p-valor no se aleja mucho del punto crítico, por lo que se observa una tendencia a menor supervivencia hasta la recidiva en los fumadores de más de 30 cigarrillos al día.

**4.2.2.1.7. Hábito enólico**

**Supervivencia global**

*Figura 44: SG según hábito enólico*



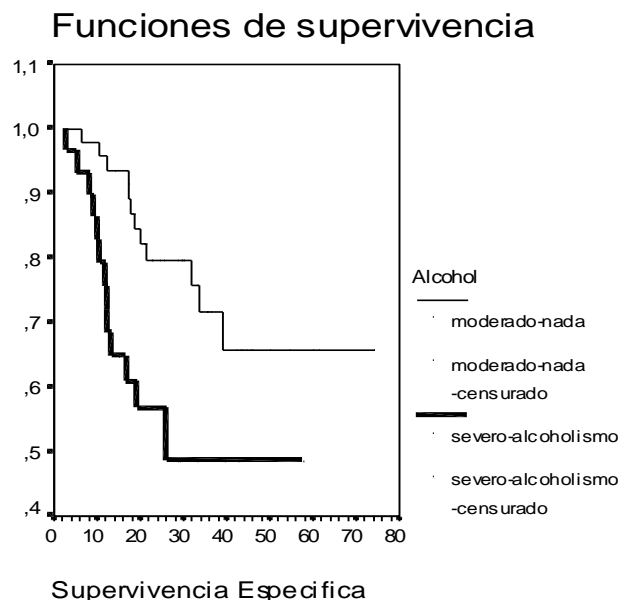
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Alcohol (nada/moderado o severo/alcoholismo) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=8,89; p-valor= 0,0029). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia según el estimador producto-límite de Kaplan-Meier, la curva de supervivencia es inferior para el

grupo de consumo de alcohol severo y alcoholismo, es decir este grupo presenta un riesgo mayor.

### Supervivencia global específica

Figura 45: SGE según hábito enólico



En el gráfico de las curvas de supervivencia según Kaplan-Meier por Alcohol (nada/moderado o severo/alcoholismo) se aprecia que existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica. A nivel poblacional también hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=6,13; p-valor= 0,0133). La curva de supervivencia es inferior para el grupo de consumo severo y alcoholismo, presentando un riesgo mayor.

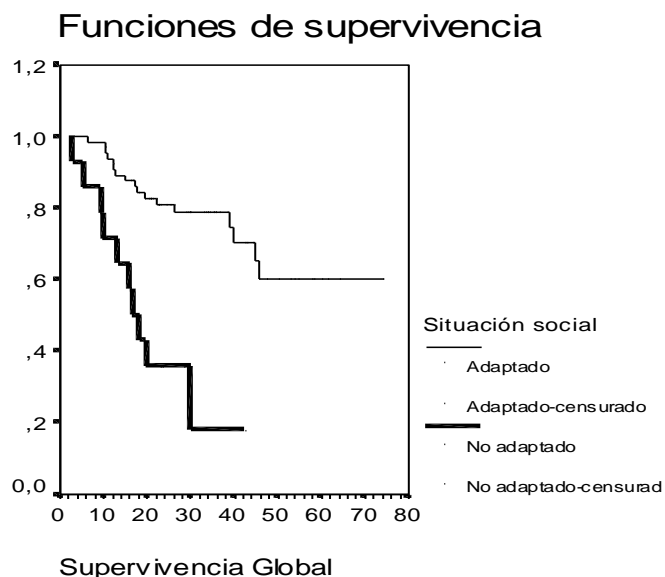
### Supervivencia libre de enfermedad

Según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Alcohol (nada/moderado o severo/alcoholismo) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia de recidiva y tampoco a nivel poblacional utilizando el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), por lo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=1,79; p-valor= 0,1815).

4.2.2.1.8. Situación social

Supervivencia global

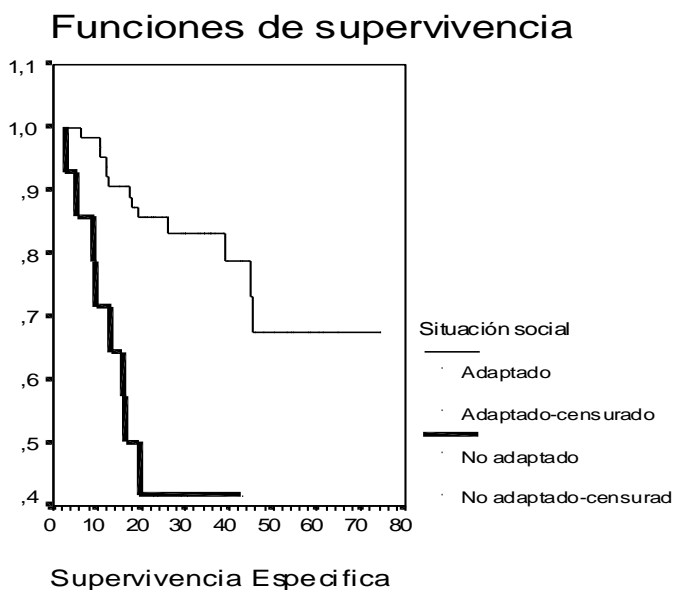
Figura 46: SG según situación social



En las curvas de supervivencia se aprecia que existen diferencias en el tiempo de supervivencia entre los dos grupos. Utilizando el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluimos que hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=17,82; p-valor= 0,0000) a nivel poblacional. En las curvas de supervivencia según Kaplan-Meier, la curva de supervivencia es muy inferior para el grupo “no adaptado”, por lo que presentan un riesgo mucho mayor.

Supervivencia global específica

Figura 47: SGE según situación social



En el gráfico de las curvas de supervivencia según Kaplan-Meier por Situación Social (adaptado o no adaptado) se aprecia que entre ambos grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica. A nivel poblacional hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=14,22; p-valor= 0,0002). La curva de supervivencia es inferior para el grupo de situación social no adaptado, presentando pues, un riesgo mayor.

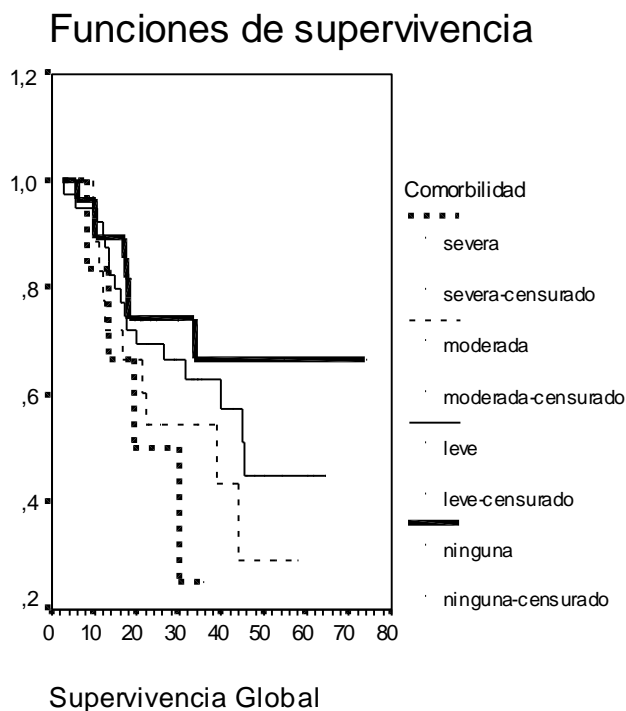
**Supervivencia libre de enfermedad**

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Situación Social (adaptado o no adaptado) se aprecia que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia de recidiva, hallazgo que se mantiene al extrapolar mediante el contraste de Mantel-Haenszel a nivel poblacional (estadístico=2,65; p-valor= 0,1036).

**4.2.2.1.9. Comorbilidad**

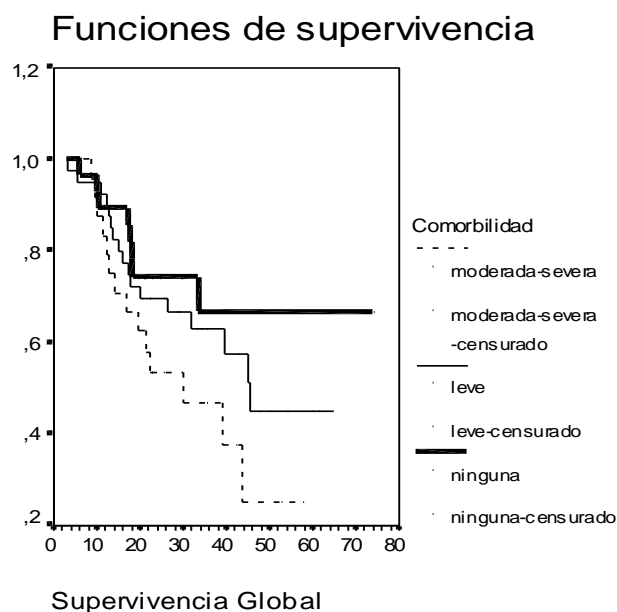
**Supervivencia global**

*Figura 48: SG según comorbilidad (4 categorías)*



Si dividimos en cuatro categorías la variable “Comorbilidad” (ninguna, leve, moderada y severa) en el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Comorbilidad, se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Para hacer este contraste se ha tenido en cuenta que son cuatro grupos ordenados de menor a mayor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, se concluye que hay diferencias significativas entre los cuatro grupos (estadístico=4,43; p-valor= 0,0353). Se observa en las curvas de supervivencia, que la supervivencia es tanto más inferior cuanto mayores son los niveles de comorbilidad; es decir, cuanto mayor es la comorbilidad el riesgo es mayor.

**Figura 49:** SG según comorbilidad (3 categorías)



Si dividimos la misma variable en 3 categorías (severa-moderada; leve; ninguna) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia. A nivel poblacional tampoco hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=3,78; p-valor= 0,0517), aunque el p\_valor no se aleja excesivamente del punto crítico. En resumen, podemos concluir que parece existir una tendencia de riesgo mayor a valores más altos de comorbilidad; quizá con más datos de comorbilidad severa se obtendrían resultados concluyentes.



### **Supervivencia global específica**

En el gráfico de las curvas de supervivencia se aprecia que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica. A nivel poblacional suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor se concluye que no hay diferencias significativas entre los cuatro grupos (estadístico=2,08; p-valor= 0,1494).

Si dividimos la misma variable en 3 categorías (severa-moderada; leve; ninguna) tampoco hay diferencias significativas entre los dos grupos a nivel poblacional (estadístico=1,38; p-valor= 0,2406).

### **Supervivencia libre de enfermedad**

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Comorbilidad (severa; moderada; leve; ninguna) entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia recidiva. A nivel poblacional se concluye que no hay diferencias significativas entre los cuatro grupos (estadístico=0,36; p-valor= 0,5470).

Si dividimos la misma variable en 3 categorías (severa-moderada; leve; ninguna) se aprecia que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recidiva. A nivel poblacional no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,30; p-valor= 0,5854).

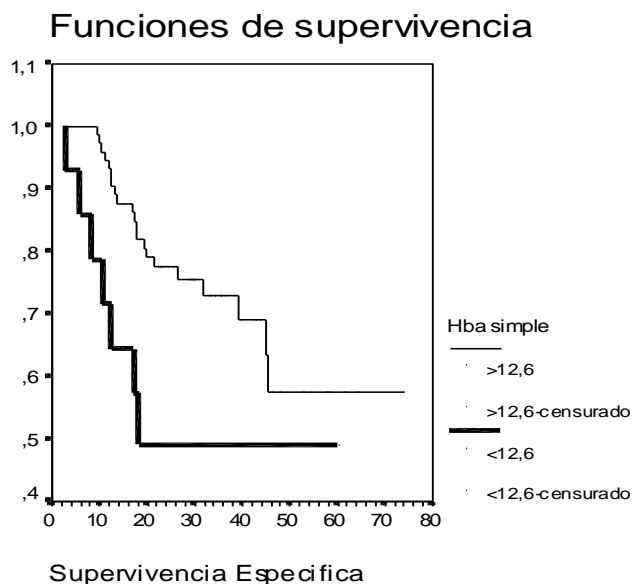
#### **4.2.2.1.10. Hemoglobina basal**

##### **Supervivencia global**

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Hba simple (<12,6 o >12,6) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia, lo cual también se comprueba a nivel poblacional (estadístico=1,59; p-valor= 0,2069).

## Supervivencia global específica

Figura 50: SGE según Hba basal



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier se aprecia que entre ambos grupos no existen diferencias claras en el tiempo de supervivencia específica. A nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel, concluyendo que tampoco las hay (estadístico=3,62; p-valor= 0,0572), aunque el p-valor se encuentra muy próximo al punto crítico.

## Supervivencia libre de enfermedad

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Hba simple (<12,6 o >12,6) se aprecia que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia de recidiva y usando el contraste de Mantel-Haenszel para extrapolar a nivel poblacional no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,77; p-valor= 0,3802).

### 4.2.2.1.11. Cambio porcentual entre hemoglobina basal y hemoglobina post-QTNA

#### Supervivencia global

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Cambio Porcentual entre Hba basal y post-QTNA

(<75% o >75%) se aprecia que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia.

Extrapolando esta conclusión a nivel poblacional se concluye que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=1,11; p-valor= 0,2925).

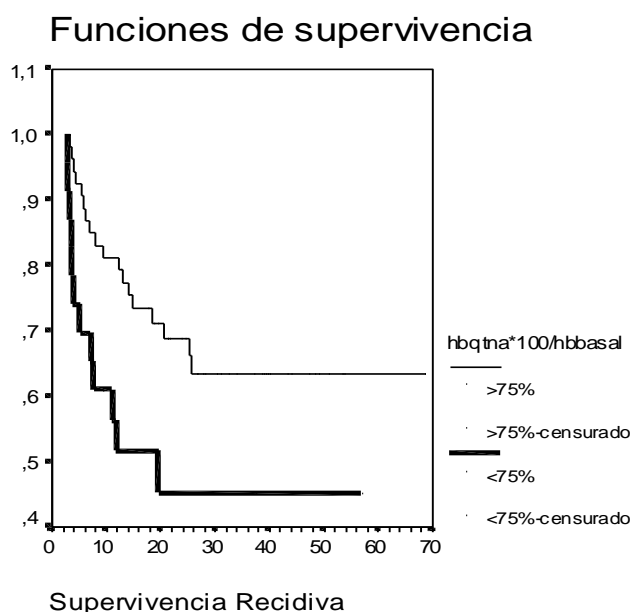
**Supervivencia global específica**

Según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Cambio Porcentual entre Hba basal y post-QTNA se observa que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica.

A nivel poblacional concluimos que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,84; p-valor= 0,3605).

**Supervivencia libre de enfermedad**

*Figura 51: SLE según cambio porcentual de Hba*

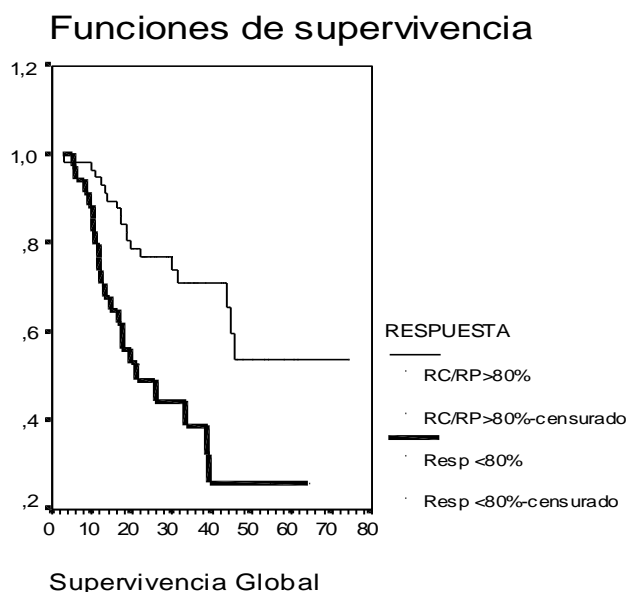


En cambio, en el gráfico de las curvas de supervivencia según Kaplan-Meier por Cambio Porcentual Hbaqtna (<75% o >75%) se aprecia que entre ambos grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recidiva, lo cual se corrobora a nivel poblacional (estadístico=4,46; p-valor= 0,0347). Tal y como observamos en el gráfico de las curvas de supervivencia según el estimador producto-límite de Kaplan-Meier, la curva de supervivencia es inferior para el grupo en el que el cambio porcentual entre la Hba basal y la Hba post-QTNA es <75%, es decir este grupo presenta un riesgo mayor.

4.2.2.1.12. Respuesta a QTNA

Supervivencia global

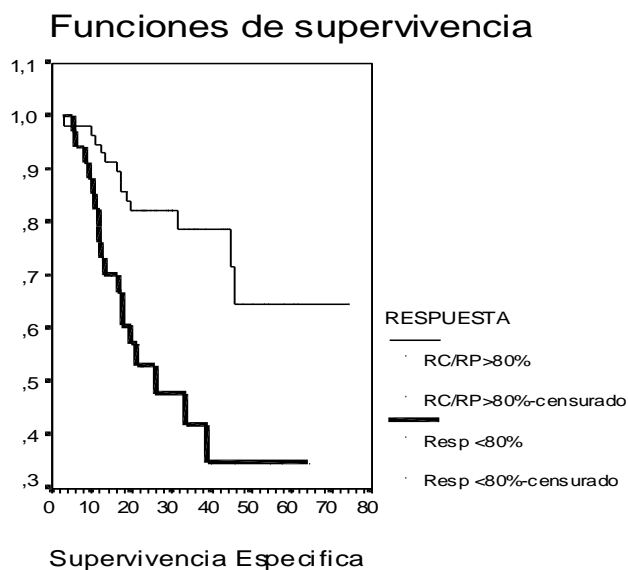
Figura 52: SG según respuesta a QTNA



Según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier se aprecia que entre ambos grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia. Utilizando el contraste de Mantel-Haenszel, se concluye que también las hay a nivel poblacional (estadístico=10,37; p-valor= 0,0013). La curva de supervivencia es inferior para el grupo de “No Respuesta”; es decir, este grupo presenta un riesgo mayor.

Supervivencia global específica

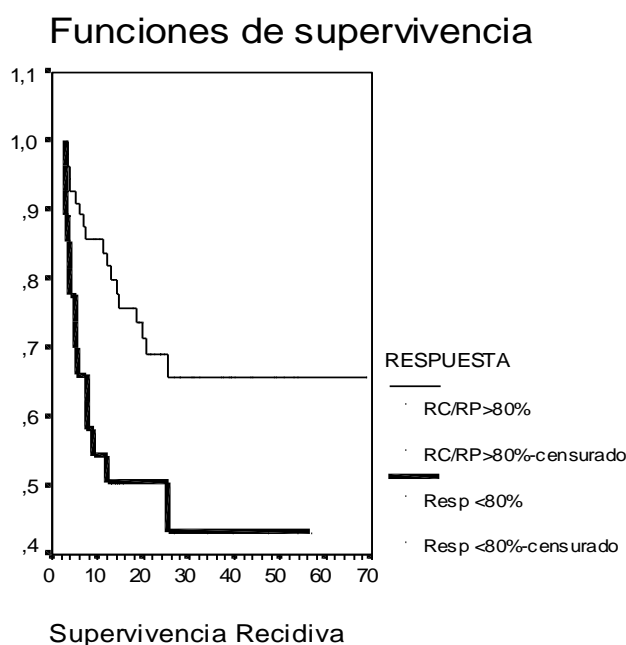
Figura 53: SGE según respuesta a QTNA



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Respuesta al Tratamiento se aprecia que entre ambos grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica. También a nivel poblacional hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=10,67; p-valor= 0,0011). En el gráfico de las curvas de supervivencia según el estimador producto-límite de Kaplan-Meier, la curva es inferior para el grupo de “No Respuesta”; es decir, este grupo presenta un riesgo mayor.

**Supervivencia libre de enfermedad**

*Figura 54: SLE según respuesta a QTNA*



En las curvas de supervivencia según Kaplan-Meier, se aprecia que entre los grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recidiva. A nivel poblacional, mediante el contraste de Mantel-Haenszel, se comprueba que también existen estas diferencias (estadístico=6,10; p-valor= 0,0135). La curva de supervivencia es inferior para el grupo de “No Respuesta”, siendo el grupo de mayor riesgo.

#### 4.2.2.1.13. Grado de diferenciación

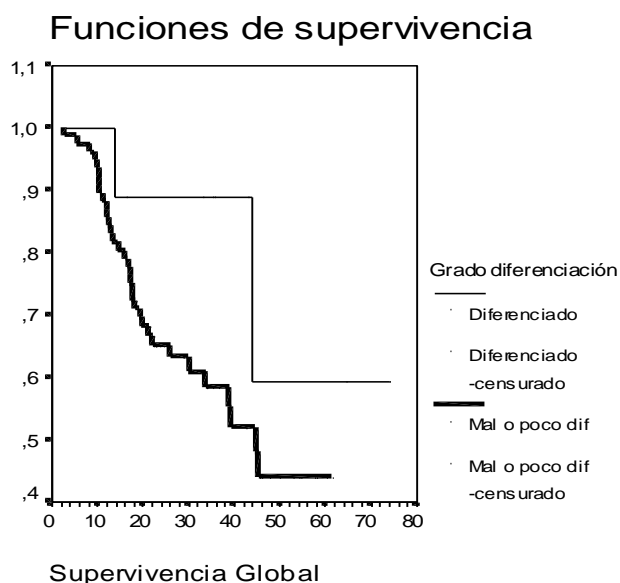
En cuanto a la relación entre el grado de diferenciación y la respuesta sí/no no era significativa en nuestro grupo, pero sí el 77% de los bien diferenciados hacía respuesta completa, frente al 60% de los medianamente diferenciados y el 56% de los mal diferenciados que hacían respuesta completa.

#### Supervivencia global

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Grado Diferenciación (Bien; Mediano; Mal diferenciado) se aprecia que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia. A nivel poblacional, con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, se concluye que no hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=2,79; p-valor= 0,0947).

Al tener un comportamiento similar las categorías “Mal” y “Medianamente diferenciado” se va a realizar el análisis agrupándolas en una sola (“Mal o poco diferenciado”) por un lado y “Bien diferenciado” por otro.

Figura 55: SG según grado de diferenciación



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Grado Diferenciación (Bien; Mediano-Mal diferenciado) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen

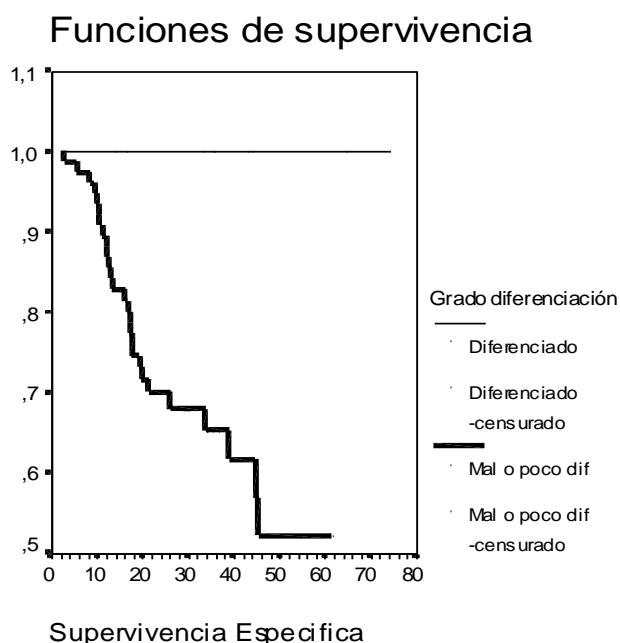
diferencias en el tiempo de supervivencia. A nivel poblacional se comprueba que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=1,64; p-valor=0,1996).

Los pocos datos existentes en la categoría “Bien diferenciado” puede provocar que los resultados no sean fiables.

**Supervivencia global específica**

Como en el caso de la supervivencia global, para el análisis del grado de diferenciación, hemos agrupado y analizado en una misma categoría los casos “Mal y medianamente diferenciados” dado su comportamiento similar.

*Figura 56: SGE según grado de diferenciación*



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Grado Diferenciación (Bien; Mediano-Mal diferenciado) se aprecia descriptivamente que entre los grupos pueden existir diferencias en el tiempo de supervivencia. A nivel poblacional que hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=3,85; p-valor= 0,0496), aunque el p-valor está rozando el punto crítico. Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la curva de supervivencia es inferior para el grupo de grado de diferenciación “mal o poco”, presentando, pues, un riesgo mayor. Quizá con más datos de “Bien diferenciado” se obtuviesen resultados más concluyentes.

### **Supervivencia libre de enfermedad**

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Grado Diferenciación (Bien; Mediano-Mal diferenciado) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia de recidiva. Tampoco hay diferencias a nivel poblacional entre los dos grupos (estadístico=2,00; p-valor= 0,1572). No restamos importancia una vez más a los pocos datos en la categoría “Bien diferenciado”, que restan fiabilidad a los resultados.

#### **4.2.2.1.14. p53**

En nuestra serie no hay correlación entre la positividad a p53 y conservación de órgano. La proporción de pacientes con p53<5% que conservan órgano y que no conservan órgano es equiparable en el grupo de p53>5%.

#### **Supervivencia global**

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por p53 (<5%;>5%) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia.

A nivel poblacional no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,51; p-valor= 0,4759).

#### **Supervivencia global específica**

Hemos agrupado en dos categorías la positividad a p53, >5% y <5%, en función del porcentaje de células positivas para este marcador inmunohistoquímico.

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por p53 (<5%;>5%) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica. A nivel poblacional no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,00; p-valor= 0,9564).

También hemos calculado la SG teniendo en cuenta el porcentaje celular de positividad y la intensidad de tinción. Así, en el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por p53 (p53>5%+intensidad=3; resto) se aprecia que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica. A nivel poblacional tampoco



hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,06; p-valor=0,8046).

#### **Supervivencia libre de enfermedad**

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por p53 (<5%;>5%) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia recidiva. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,12; p-valor= 0,7342).

Estudiando la supervivencia hasta la recidiva según el porcentaje y la intensidad de tinción a la p53, en el gráfico de las curvas de supervivencia según p53 (p53>5%+intensidad=3; resto) se aprecia que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recidiva. Utilizando el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), se concluye que a nivel poblacional no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,03; p-valor= 0,8562).

#### **4.2.2.1.15. Ki-67**

##### **Supervivencia global**

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Ki67 (<25%;>25%) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia, lo cual también se comprueba a nivel poblacional (estadístico=0,23; p-valor= 0,6279).

##### **Supervivencia global específica**

Considerando dos categorías según la positividad celular porcentual a Ki-67 (<25%; >25%), en el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier se aprecia que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica. A nivel poblacional tampoco hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,02; p-valor= 0,9015).

Si de forma conjunta valoramos el grado de positividad celular y la intensidad de tinción, categorizando en dos grupos los pacientes con Ki-67>25% e intensidad de tinción =3, versus todos los demás, en el gráfico de las curvas de supervivencia se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica. Tampoco a nivel poblacional

se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,46; p-valor= 0,4983).

#### **Supervivencia libre de enfermedad**

Según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Ki-67 (<25%;>25 no existen diferencias entre los grupos en el tiempo de supervivencia hasta la recidiva, hallazgo que se repite a nivel poblacional, concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,07; p-valor= 0,7914).

Si de forma conjunta valoramos el grado de positividad celular y la intensidad de tinción, categorizando en dos grupos los pacientes con Ki-67>25% e intensidad de tinción =3, versus todos los demás, se aprecia que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recidiva. A nivel poblacional no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=1,68; p-valor= 0,1952).

#### **4.2.2.1.16. p53 y Ki-67**

##### **Supervivencia global**

Según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por p53/Ki-67 conjuntamente (Los dos indicando buen pronóstico: p53<5% y Ki-67<25%; p53 ó Ki-67 indicando mal pronóstico: p53>5% ó Ki-67>25%; p53 y Ki-67 indicando mal pronóstico: p53>5% y Ki-67>25%) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia. A nivel poblacional, pues, no hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=0,63; p-valor= 0,4259).

##### **Supervivencia global específica**

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier se aprecia que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha tenido en cuenta que son tres grupos ordenados de menor a mayor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, se concluye que no hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=0,01; p-valor= 0,9092).

### **Supervivencia libre de enfermedad**

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por p53/Ki-67 se aprecia que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recidiva. A nivel poblacional se concluye que no hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=0,15; p-valor= 0,6944).

#### **4.2.2.1.17. Grado nuclear**

##### **Supervivencia global**

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Grado nuclear (alto; medio; bajo) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia.

Al extrapolar esta conclusión a nivel poblacional con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, se concluye que no hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=0,03; p-valor= 0,8629).

##### **Supervivencia global específica**

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Grado nuclear (alto; medio; bajo) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia específica. A nivel poblacional no hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=0,40; p-valor= 0,5278).

##### **Supervivencia libre de enfermedad**

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Grado nuclear (alto; medio; bajo) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recidiva. A nivel poblacional tampoco hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=0,88; p-valor= 0,3482).

*Tabla 37: Resumen de factores pronósticos y su grado de significación. En negrita aparecen aquellos significativos y la supervivencia para la cual lo han sido*

FACTOR	SG	SGE	SLE
Edad (<45, 45-55, >55)	p=0.9356	p=0.7618	p=0.2028
<b>Estadío global (III, IV)</b>	<b>p=0.0002</b>	<b>p=0.0001</b>	<b>p=0.0017</b>
<b>Estadío T<sub>2-3</sub> vs T<sub>4</sub></b>	<b>p=0.0000</b>	<b>p=0.0000</b>	<b>p=0.0007</b>
<b>Estadío: N<sub>0</sub>, N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>, N<sub>3</sub></b>	<b>p=0.0022</b>	<b>p=0.0014</b>	<b>p=0.0144</b>
<b>Localización: Laringe vs Hipofaringe</b>	<b>p=0.0473</b>	p=0.1690	<b>p=0.0592</b>
Tabaco (>/<30 cig/día)	p=0.1096	p=0.2665	p=0.1815
<b>Alcohol (Nada-medio vs severo-alcoholismo)</b>	<b>p=0.0029</b>	<b>p=0.0133</b>	p=0.1815
<b>Situación social (Adaptado vs no)</b>	<b>p=0.0000</b>	<b>p=0.0002</b>	p=0.1036
<b>Comorbilidad (No, media, severa)</b>	<b>p=0.0353</b>	p=0.1494	p=0.5470
<b>Hba &gt;/&lt;12.6 g/dl</b>	p=0.2069	<b>p=0.0572</b>	p=0.3802
<b>Descenso Hba &gt;/&lt;75%</b>	p=0.2925	p=0.3605	<b>p=0.0347</b>
<b>Respuesta a QTNA (&gt;/&lt;80%)</b>	<b>p=0.0013</b>	<b>p=0.0011</b>	<b>p=0.0135</b>
<b>Grado diferenciación (mal-medio vs bien)</b>	p=0.1996	<b>p=0.0496</b>	p=0.1572
p53 >/<5%	p=0.4759	p=0.9564	p=0.7342
Ki-67 >/< 25%	p=0.6279	p=0.9015	p=0.7914
p53 + Ki-67	p=0.4259	p=0.9092	p=0.6944
Grado nuclear (alto, medio, bajo)	p=0.8629	p=0.5278	p=0.3482

#### 4.2.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX

##### 4.2.2.2.1. Supervivencia global

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué variables influyen en el riesgo de evento exitus, de forma conjunta. Tras probar diferentes algoritmos de construcción del modelo, se ha seleccionado un modelo elaborado mediante un método de selección hacia atrás. Basándose para encontrar un buen modelo en el cociente del logaritmo de verosimilitudes. Se crea primero el modelo máximo, es decir, el modelo con el máximo número de variables dependientes que pueden ser incluidas en la ecuación. Y se elimina en cada paso la variable con una significación del estadístico de Wald menor, siempre que esa variable no sea una variable de confusión. El algoritmo termina cuando todas las variables tienen una significación del estadístico de Wald menor de 0,05. El modelo se ha calculado con los datos comunes a las tres variables que han salido más influyentes, y no de todas las analizadas, con objeto de no perder más información. Las covariables de las que se pretendía estudiar la influencia han sido las detectadas como significativas con Kaplan-Meier:

*Tabla 38: Variables introducidas en análisis multivariante*

Covariable	Valor	Significado del valor
<b>Alcohol</b>	0	Nada-Moderado
	1	Severo-Alcoholismo
<b>Situación Social</b>	0	Adaptado
	1	No adaptado
<b>Localización</b>	0	Laringe
	1	Hipofaringe
<b>Estadío</b>	0	III
	1	IV
<b>Factor T</b>	0	T <sub>2</sub> – T <sub>3</sub>
	1	T <sub>4</sub>
<b>Factor N</b>	0	N <sub>0-1</sub>
	1	N <sub>2-3</sub>
<b>Respuesta a tratamiento (Resp si/no)</b>	0	Resp >80%
	1	Resp <80%
<b>Comorbilidad</b>	0	Ninguna
	1	Leve
	2	Moderada
	3	Severa

También se han analizado variables que aunque no son significativas en Kaplan-Meier, no se alejan mucho del punto crítico, como: Hba basal (continua) y Grado de Diferenciación (dicotómica).

La primera labor realizada ha sido eliminar del modelo las variables Alcohol y Situación Social, debido a que faltaban datos de varios pacientes en estas variables. Considerando todas las variables, únicamente se disponían de 55 casos para realizar la regresión logística sobre los 93 casos totales. Con estos 55 casos, además de perder mucha información, se alteraba la significación de las variables en estudio. Por otra parte, la Comorbilidad está relacionada con el consumo de alcohol y Situación Social, y de esta variable se disponían datos de 92 casos. Por todo, se ha considerado más conveniente no tener en cuenta el Alcohol y Situación Social, y reflejar el efecto de estas variables a partir de la Comorbilidad, aunque bivariantemente son más significativas el Alcohol y Situación Social.

El modelo de regresión de Cox que se pretende ajustar es el siguiente:

$$h(t) = [h_0(t)] \cdot e^{(B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_pX_p)}$$

Este modelo implica que la función de riesgo  $h(t)$ , viene dada por una función de riesgo base  $h_0(t)$ , que depende del tiempo y es común a todos los individuos, y por un factor ( $\exp(B_1X_1 + \dots + B_pX_p)$ ) que depende del valor que tomen las covariables (y no del tiempo).

Tras analizar diversos modelos se ha llegado a la conclusión de que el que proporciona un mejor ajuste es el que incluye como covariables: estadío, respuesta a tratamiento (resp.sí/no) y comorbilidad.

Únicamente añadiremos que a partir de otros algoritmos se han elaborado otros modelos que ajustaban algo peor desde el punto de vista estadístico, y además poseían peor poder interpretativo. Como por ejemplo, el modelo elaborado a partir del algoritmo paso-a-paso hacia delante, que seleccionaba como mejor modelo únicamente el Factor T, que aunque tiene lógica, puesto que esta variable está correlacionada con el resto y resume la información del resto de variables, se quedaba pobre.

En el siguiente cuadro se muestra información más detallada acerca del modelo.

Tabla 39: Resultados del modelo de Cox multivariante para SG

Covariable	Estimación del coeficiente ( $B_i$ )	S.E. de la estimación	Sig.	Odds-ratio Exp(B)	IC (O.R.) 95%
<b>Estadío</b>	1,351	0,421	0,001	3,862	1,692-8,814
<b>Respuesta sí/no</b>	0,821	0,324	0,011	2,272	1,203-4,289
<b>Comorbilidad</b>	0,440	0,181	0,015	1,552	1,088-2,214

Las estimaciones de los coeficientes son los valores B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación, no obstante, se debe llevar a cabo con  $\exp(B_i)$  que indica el ratio entre las funciones de riesgo de las personas que tienen la característica frente a aquellas que no la tienen.

Los pacientes con Estadío IV incrementan el riesgo de exitus 3,862 veces sobre los pacientes con Estadío III; los pacientes con respuesta negativa al tratamiento (<80%) poseen un riesgo de exitus 2,272 veces superior a los de respuesta positiva; por último, por cada grado de comorbilidad adicional se incrementa el riesgo de exitus en 55,2%.

Tal y como se aprecia, la variable más influyente para determinar el evento exitus es el Estadío.

El modelo de regresión de Cox exige, tal y como se puede apreciar por la ecuación, que el ratio entre riesgos sea constante a lo largo del tiempo y que el efecto de las covariables sobre la función de riesgo sea log-lineal, lo cual se ha comprobado en el modelo y es factible.

En los siguientes gráficos figuran las funciones de supervivencia estimadas con el modelo propuesto para los distintos niveles de los factores influyentes categóricos.

Figura 57: SG según estadio global en análisis multivariante

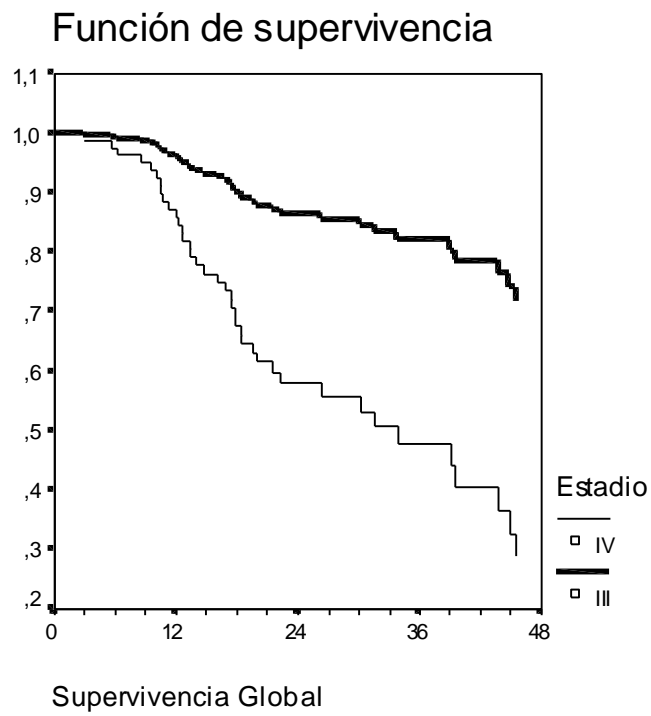


Figura 58: SG según respuesta sí/no a la QT en análisis multivariante

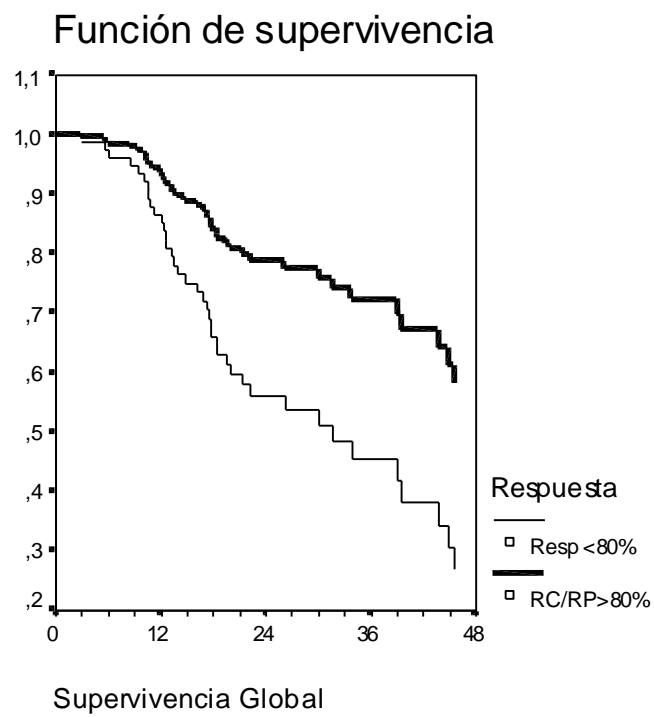
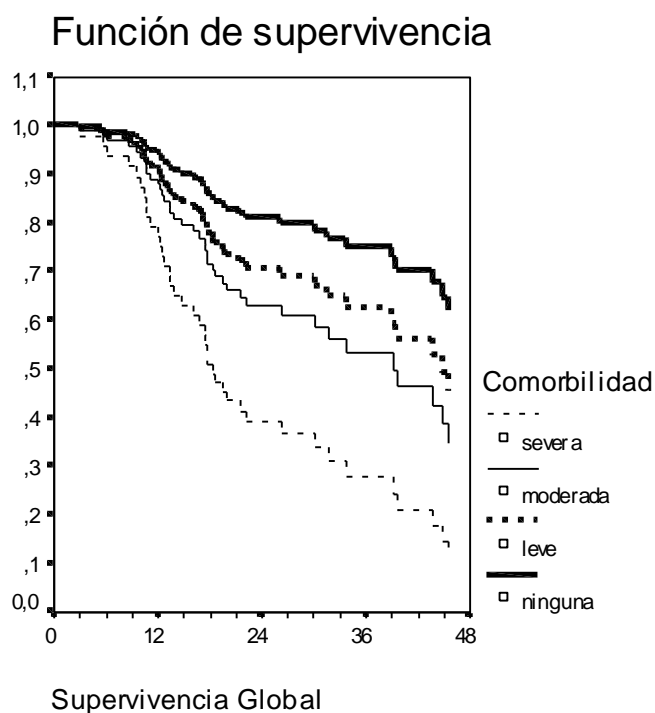




Figura 59: SG según comorbilidad en análisis multivariante



#### 4.2.2.2.2. Supervivencia global específica

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué variables influyen en el riesgo de evento exitus por tumor inicial, de forma conjunta.

Tras probar diferentes algoritmos de construcción del modelo, se ha seleccionado un modelo elaborado mediante un método de selección hacia atrás. Basándose para encontrar un buen modelo en el cociente del logaritmo de verosimilitudes. Se crea primero el modelo con el máximo número de variables dependientes que pueden ser incluidas en la ecuación y se elimina en cada paso la variable con una significación del estadístico de Wald menor, siempre que esa variable no sea una variable de confusión. El algoritmo termina cuando todas las variables tienen una significación del estadístico de Wald menor 0,10. lo modificaré para 0.05. El modelo se ha calculado con los datos comunes a las tres variables que han salido más influyentes, y no de todas analizadas, con objeto de no perder más información.

Las covariables de las que se pretendía estudiar la influencia han sido las detectadas como significativas con Kaplan-Meier.

Tabla 40: Variables introducidas en análisis multivariante para SGE

Covariable	Valor	Significado del valor
<b>Alcohol</b>	0	Nada-Moderado
	1	Severo-Alcoholismo
<b>Situación Social</b>	0	Adaptado
	1	No adaptado
<b>Estadio</b>	0	III
	1	IV
<b>Factor T</b>	0	T <sub>2</sub> – T <sub>3</sub>
	1	T <sub>4</sub>
<b>Factor N</b>	0	No
	1	Sí
<b>Respuesta a tratamiento</b>	0	Resp >80%
	1	Resp <80%
<b>Grado Diferenciación</b>	0	Bien diferenciado
	1	Mal o poco diferenciado
<b>Comorbilidad</b>	0	Ninguna
	1	Leve
	2	Moderada
	3	Severa

También se han analizado variables que aunque no son significativas en Kaplan-Meier, no se alejan mucho del punto crítico, como: HbaBasal (continua), Cambio porcentual Hba basal- Hba post-QTNA y Comorbilidad (ordinal). Al igual que para la regresión de Cox de la Supervivencia global, la primera labor ha sido eliminar del modelo las variables Alcohol y Situación Social, debido a que faltaban datos de varios pacientes en estas variables. Considerando todas las variables, únicamente se disponía de 53 casos para realizar la regresión logística sobre los 93 casos totales. Como hemos explicado, con estos 53 casos, además de perder mucha información, se alteraba la significación de las variables en estudio. Por los mismos motivos citados para la Supervivencia Global, se ha considerado más conveniente no tener en cuenta el Alcohol y Situación Social, y reflejar el efecto de estas variables a partir de la Comorbilidad, aunque bivariadamente son más significativas el Alcohol y Situación Social.

El modelo de regresión de Cox que se pretende ajustar es el siguiente:

$$h(t) = [h_0(t)] \cdot e^{(B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_pX_p)}$$

Este modelo implica que la función de riesgo  $h(t)$ , viene dada por una función de riesgo base  $h_0(t)$  (que depende del tiempo y es común a todos los individuos), y por un factor ( $\exp(B_1X_1 + \dots + B_pX_p)$ ) que depende del valor que tomen las

covariables (y no del tiempo). Tras analizar diversos modelos concluimos que el que proporciona un mejor ajuste es el que incluye como covariables: estadio, respuesta a tratamiento (resp.sí/no) y comorbilidad. A partir de otros algoritmos se han elaborado otros modelos que ajustaban algo peor estadísticamente y poseían peor poder interpretativo, como el modelo elaborado a partir del algoritmo paso-a-paso hacia delante, que seleccionaba como mejor modelo únicamente al Factor T, que aunque tiene lógica, al estar correlacionada con el resto y resumir la información de las demás variables, aportaba pocas posibilidades interpretativas. En la siguiente tabla se muestra información detallada del modelo.

**Tabla 41:** Resultados del modelo de Cox multivariante para SGE

Covariable	Estimación del coeficiente ( $B_i$ )	S.E. de la estimación	Sig.	Odds-ratio Exp(B)	IC (O.R.) 95%
<b>Estadio</b>	1,693	0,540	0,002	5,437	1,886-15,677
<b>Respuesta sí/no</b>	0,942	0,368	0,010	2,565	1,248-5,272
<b>Comorbilidad</b>	0,369	0,203	0,070	1,446	0,971-2,153

Las estimaciones de los coeficientes son los valores B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación, no obstante, se debe llevar a cabo con  $\exp(B_i)$  que indica el ratio entre las funciones de riesgo de las personas que tienen la característica a aquellas que no la tienen.

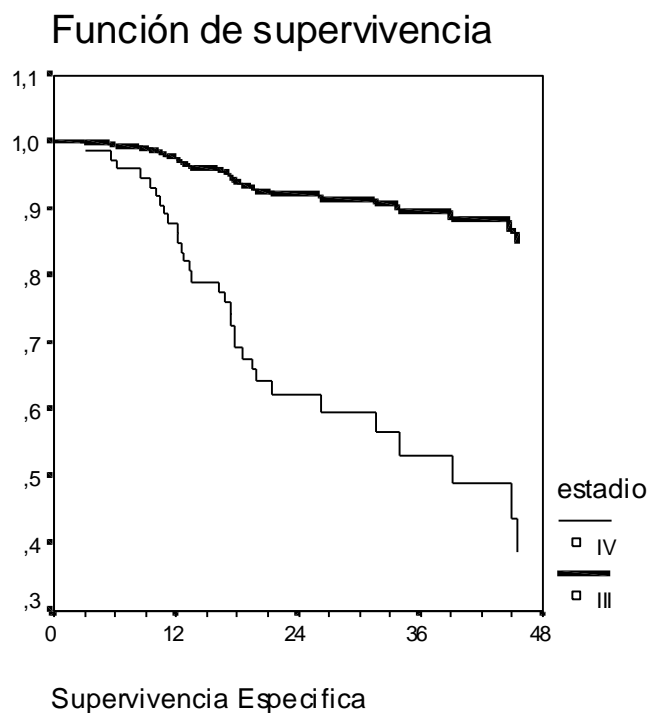
Los pacientes con Estadío IV incrementan el riesgo de exitus por tumor inicial 5,437 veces sobre los pacientes con Estadío III; los pacientes con respuesta negativa al tratamiento (<80%) poseen un riesgo de exitus por tumor inicial 2,565 veces superior a los de respuesta positiva; por último, por cada grado de comorbilidad adicional se incrementa el riesgo de exitus por tumor inicial en 44,6%.

Tal y como se aprecia, la variable más influyente para determinar el evento exitus es Estadio, y la menos influyente es Comorbilidad, que es significativa al 10% cuando el resto lo son al 5%.

El modelo de regresión de Cox exige, tal y como se puede apreciar por la ecuación, que el ratio entre riesgos sea constante a lo largo del tiempo y que el efecto de las covariables sobre la función de riesgo sea log-lineal, lo cual se ha comprobado en el modelo, y es factible.

En los siguientes gráficos figuran las funciones de supervivencia estimadas con el modelo propuesto para los distintos niveles de los factores influyentes categóricos.

**Figura 60:** SGE según estadio global en análisis multivariante



**Figura 61:** SGE según respuesta a la QT en análisis multivariante

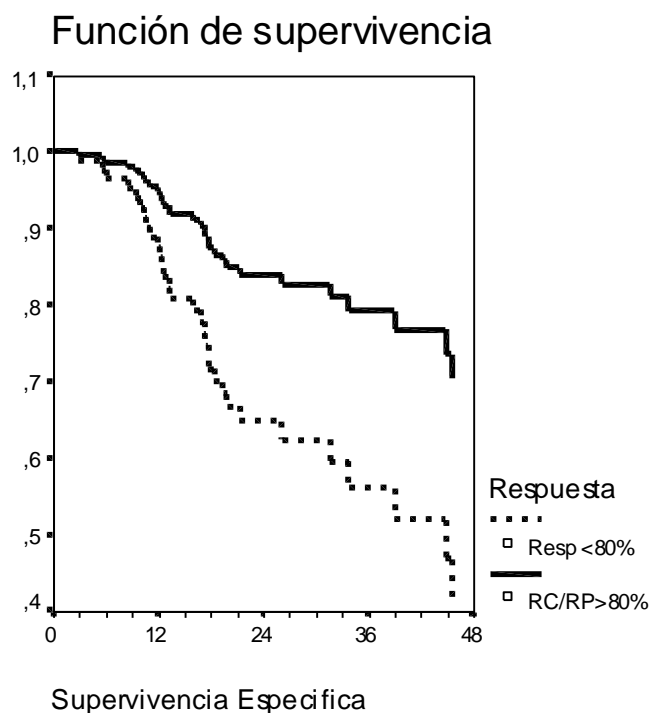
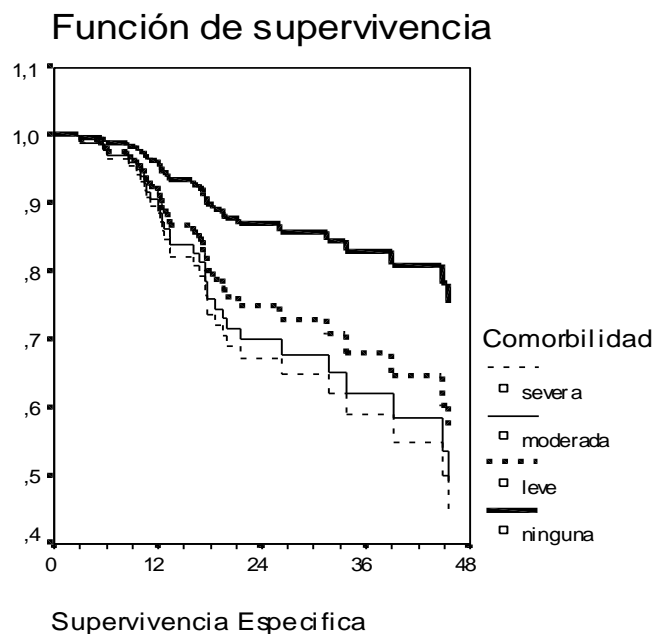


Figura 62: SGE según comorbilidad en análisis multivariante



#### 4.2.2.2.3. Supervivencia libre de enfermedad

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué variables influyen en el riesgo de evento recidiva, de forma conjunta.

Para la construcción del modelo se ha procedido como hemos explicado para la SG y SGE, seleccionando un modelo elaborado mediante un método de selección hacia atrás. El modelo se ha calculado con los datos comunes a las tres variables que han salido más influyentes, y no de todas analizadas, con objeto de no perder más información. Las covariables de las que se pretendía estudiar la influencia han sido las detectadas como significativas con Kaplan-Meier.

Tabla 42: Variables incluidas en análisis multivariante para SLE

Covariable	Valor	Significado del valor
<b>Cambio Hba Otna</b>	0	>75%
	1	<75%
<b>Estadio</b>	0	III
	1	IV
<b>Factor T</b>	0	T <sub>2</sub> – T <sub>3</sub>
	1	T <sub>4</sub>
<b>Factor N</b>	0	No
	1	Sí
<b>Respuesta a tratamiento</b> (Resp.Sí/No)	0	Resp >80%
	1	Resp <80%

También se han analizado variables que aunque no son significativas en Kaplan-Meier, no se alejan mucho del punto crítico, como: Localización Laringe/Hipofaringe y Grado Diferenciación.

El modelo de regresión de Cox que se pretende ajustar es el siguiente:

$$h(t) = [h_0(t)] \cdot e^{(B_1X_1+B_2X_2+\dots+B_pX_p)}$$

Tras analizar diversos modelos se ha llegado a la conclusión de que el que proporciona un mejor ajuste es el que incluye como covariables: estadío, respuesta a tratamiento (resp.sí/no) y cambio de hemoglobina QTNA.

Al igual que para las regresiones de Cox de evento “exitus” y “exitus por tumor inicial”, diremos que a partir de otros algoritmos se han elaborado otros modelos que ajustaban algo peor desde el punto de vista estadístico, y poseían peor poder interpretativo. Como el modelo elaborado a partir del algoritmo paso-a-paso hacia delante, que de nuevo seleccionaba como mejor modelo únicamente al Factor T, variable correlacionada con el resto y que resume la información del resto de variables, pero que no satisfacía nuestras expectativas interpretativas.

En el siguiente cuadro se muestra información más detallada acerca del modelo.

**Tabla 43:** Resultados del modelo de Cox multivariante para SLE

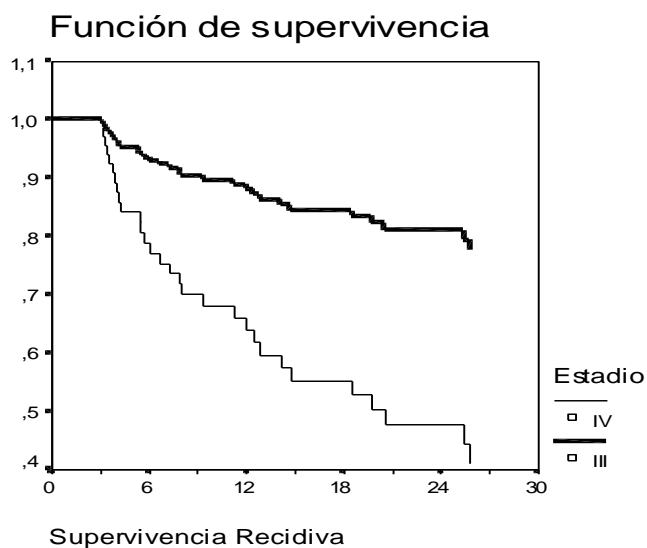
<b>Covariable</b>	<b>Estimación del coeficiente (B<sub>i</sub>)</b>	<b>S.E. de la estimación</b>	<b>Sig.</b>	<b>Odds-ratio Exp(B)</b>	<b>IC (O.R.) 95%</b>
<b>Estadío</b>	1,255	0,441	0,004	3,508	1,478-8,329
<b>Respuesta sí/no</b>	0,985	0,378	0,009	2,677	1,276-5,613
<b>Hba basal-post QTNA &lt;75%</b>	0,938	0,389	0,016	2,554	1,192-5,474

Los pacientes con Estadío IV incrementan el riesgo de recidiva 3,508 veces sobre los pacientes con Estadío III; los pacientes con respuesta negativa al tratamiento (<80%) poseen un riesgo de recidiva 2,677 veces superior a los de respuesta positiva; por último, los pacientes con cambio de Hba basal-Hba post.QTNA (<75%) poseen un riesgo de recidiva 2,554 veces superior a los de cambio >75%. El modelo de regresión de Cox exige, tal y como se puede apreciar por la ecuación, que el ratio entre riesgos sea constante a lo largo del tiempo y que

el efecto de las covariables sobre la función de riesgo sea log-lineal, lo cual se ha comprobado en el modelo y es factible.

En los siguientes gráficos figuran las funciones de supervivencia estimadas con el modelo propuesto para los distintos niveles de los factores influyentes categóricos.

**Figura 63:** SLE según estadio global en análisis multivariante



**Figura 64:** SLE según respuesta a la QT en análisis multivariante

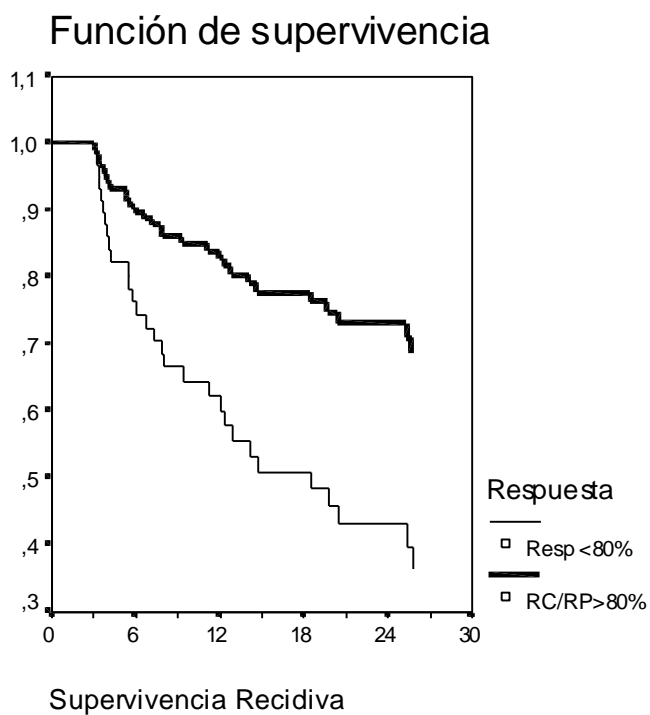
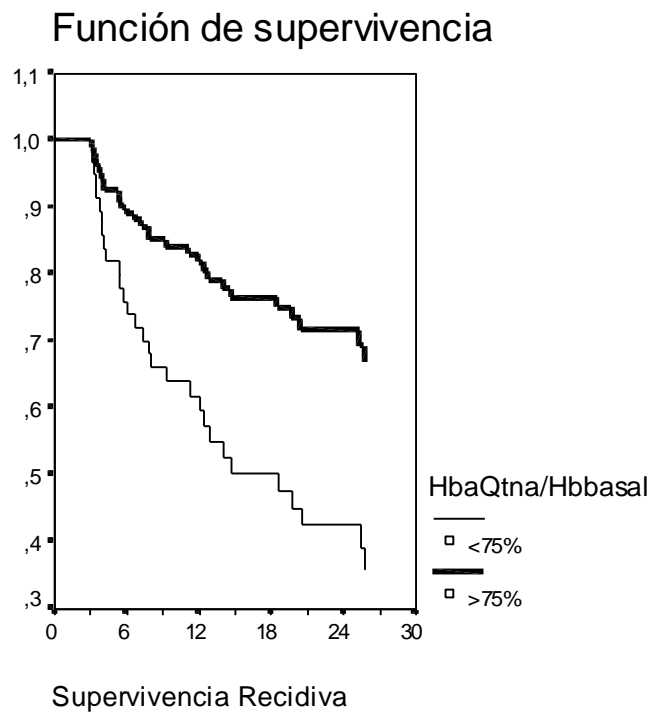


Figura 65: SLE según cambio porcentual de Hba en análisis multivariante





# *Discusión*

## **5. DISCUSIÓN**

### **5.1. DISCUSIÓN ACERCA DE LA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

La distribución por **edades** del cáncer de laringe en nuestra serie coincide con la de la población general, situándose el pico de máxima incidencia en la sexta década de la vida (media y mediana de 58 años), como aparece reflejado en los estudios epidemiológicos sobre esta enfermedad<sup>9</sup>.

En nuestra serie no se manifiesta la tendencia creciente de incidencia de cáncer faringo-laríngeo en el **sexo** femenino, que sí se ha detectado en países escandinavos y anglosajones a consecuencia del cambio en el patrón de consumo de tabaco<sup>3</sup>. Si en la actualidad se reconoce un ratio 5:1 a favor de los hombres, en nuestra serie este valor es de 31:1, lo cual quizá pueda explicarse por la menor liberalización de las mujeres de esas edades en este área geográfica.

En cuanto a **prácticas de riesgo**, el 98% de los pacientes de nuestra serie eran fumadores moderados-severos y el 92% presentaban mayor o menor hábito enólico, confirmándose como los dos principales agentes inductores del cáncer epidermoide faringo-laríngeo, hecho reconocido universalmente<sup>6,7,8</sup>.

El 80% de los pacientes disfrutaba de una **situación social** calificada como “adaptada” y se consideró “inadaptada” en el 20% de los casos. Esto probablemente supera el porcentaje de inadaptación social que habitualmente se da en nuestro medio geográfico, aunque no disponemos de datos demográficos específicos sobre este hecho. Sin embargo, creemos que este factor, inevitablemente ligado en muchos casos al hábito enólico, condiciona notablemente la evolución y el adecuado cumplimiento del plan de tratamiento.

En cuanto a la **comorbilidad**, era leve en el 42% de los casos, moderada en el 19% y severa en el 9%. El 29% no presentaba ningún grado de comorbilidad. Comparando esta proporción con la de otros autores que estudian poblaciones similares, Piccirillo<sup>711</sup> encuentra una comorbilidad severa y moderada en el 21% dentro de su serie, dato parecido al que aporta Singh<sup>719</sup> en su serie de 70 pacientes, con un 30% de casos afectos de comorbilidad severa y moderada.

En la **Tabla 44** presentamos detalladamente la comorbilidad de nuestra serie en paralelo a la hallada en el estudio que Piccirillo realizó para definir el nuevo índice de comorbilidad mencionado previamente en la “*Introducción*” de esta tesis. Se puede apreciar cómo las principales diferencias residen en la incidencia de HTA, enfermedad

péptica, enfermedad renal y pancreatitis, todas más frecuentes en nuestra serie, y la incidencia de IAM, más frecuente en la serie de Piccirillo. Todas las demás condiciones patológicas se contemplan en una proporción similar. La enfermedad péptica y la pancreatitis son probablemente más frecuentes en nuestro medio por un mayor consumo de alcohol, mientras que la incidencia de IAM es mayor en EEUU en relación con una dieta más rica en ácidos grasos saturados. En cuanto a las enfermedades renales todos nuestros casos consistían en litiasis renales, que quizá Piccirillo no ha constatado si quiera como enfermedad renal.

*Tabla 44: Correlación de comorbilidades: Nuestra serie vs Piccirillo*

	<b>NUESTRA SERIE</b>	<b>PICCIRILLO</b>
<b>Enfermedad pulmonar crónica</b>	19%	17.9%
<b>HTA</b>	<b>16%</b>	<b>0.6%</b>
<b>Enfermedad péptica</b>	<b>12%</b>	<b>5.2%</b>
<b>Enfermedad reumatológica</b>	<b>9%</b>	<b>1.7%</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	8%	7.9%
<b>Cáncer previo controlado</b>	6%	8.6%
<b>Cirrosis/enfermedad hepática crónica</b>	6%	4.1%
<b>Enfermedad vascular cerebral</b>	5%	4.6%
<b>Enfermedad renal</b>	<b>4%</b>	<b>1.6%</b>
<b>Pancreatitis</b>	<b>3%</b>	<b>0.6%</b>
<b>Enfermedad vascular periférica</b>	3%	4.3%
<b>Enfermedad psiquiátrica</b>	<b>3% (depresión)</b>	<b>0%</b>
<b>Infarto de miocardio</b>	<b>2%</b>	<b>6.7%</b>
<b>Angina</b>	2%	2.7%
<b>Cardiopatía dilatada</b>	2%	2.6%
<b>Sangrado gastrointestinal</b>	2%	1.3%
<b>Enfermedad neurológica</b>	1% (epilepsia)	2.7%
<b>Endocrinopatía</b>	1%	1.9%
<b>Linfoma</b>	1%	0%

Si comparamos la incidencia de cada patología en nuestra serie y en la población general<sup>741</sup> obtenemos las siguientes observaciones:

- **EPOC:** se presenta en el 19% de nuestros pacientes, mientras que en la población general ocurre en el 5.4%. Esto es debido al importante hábito tabáquico de los pacientes afectados de tumores faringo-laríngeos, lo cual incide en un incremento de los casos de asma, enfisema, tumores pulmonares y otras patologías a este nivel.
- **HTA:** la incidencia de HTA en nuestra serie (16%) es aproximadamente el doble que en la población general (8.71%).
- **Diabetes mellitus:** así como en la población general se da en un 3.47%, la incidencia en nuestra serie alcanza el 8%. La afectación pancreática por el alcoholismo contribuye al debut de esta enfermedad.
- **Cirrosis hepática:** el mayor consumo de alcohol en nuestros pacientes sitúa este índice en el 6% frente al 0.34% de la población general.
- **Enfermedad péptica:** también con origen en el elevado consumo de alcohol, en nuestra serie se presenta en el 12% y en la población general en el 4.22%.
- **Artrosis y afecciones reumáticas:** en nuestra serie es del 9% y en la población general del 15.61%, diferencia que se justifica porque estas patologías se dan en personas de mayor edad a las de nuestro grupo.
- **Enfermedades cardiológicas:** en nuestra serie es del 6% incluyendo cardiopatía isquémica y no isquémica; en España la incidencia es del 4.29%. Pensamos que dado el hábito enólico de esta población sufre cardiopatía dilatada con más frecuencia que la población general.
- **Alteraciones circulatorias:** los porcentajes en este caso son un 3% en nuestra serie y un 9.51% en la población española.
- **Epilepsia:** la incidencia es similar en nuestro grupo (1%) y en la población general (0.49%).
- **Depresión, afecciones nerviosas y del sueño:** en nuestra serie sólo había un 3% de casos de depresión; en la población general estas tres entidades suponen el 8.42%.

De todo lo anterior se puede deducir que nos enfrentamos a una población especialmente condicionada por una mayor incidencia de comorbilidad, que supera notablemente a la población general, tratándose, además, de comorbilidades altamente

influyentes en términos de supervivencia y asociadas en gran parte a los factores etiológicos que generan estas neoplasias. Estos datos explican en gran medida los altos porcentajes de falta de cumplimiento del programa de tratamiento y la alta prevalencia de segundos tumores.

En lo referente a la **prevalencia de la anemia**, no hay muchos estudios disponibles al respecto de la distribución de hemoglobina en una población aleatoria de pacientes con CCC, ya que un determinado rango de Hba se convierte en criterio de selección en la mayor parte de los trabajos, con objeto de estudiar sus variaciones en relación a distintos factores externos. En nuestra serie, los niveles de hemoglobina en el momento del diagnóstico fueron muy similares a los encontrados en otras publicaciones y oscilaron entre 10.7-16.9g/dl. El valor medio fue de 14.12g/dl, valor coincidente con la serie de Dunphy<sup>497</sup>. Si estratificamos los niveles de hemoglobina en >/< de 12g/dl, el 10.2% de los pacientes tenía una Hba basal<12g/dl y el 89.8%>12g/dl, valores muy parecidos a los de Harrison<sup>464</sup> (16% Hb<12g/dl y 84%>12g/dl).

Tras la QTNA, el 62.4% de los pacientes tenían valores de Hba menores a 12g/dl y el 37.6% mayores a 12g/dl. Teniendo en cuenta que la serie de Harrison<sup>464</sup> fue sometida a RT, el 32% tenía una Hba<12g/dl. La media fue de 11.37g/dl en nuestra serie tras la QTNA, muy similar a la de Dunphy<sup>497</sup> (10.9g/dl), ésta sí tratada con QT con paclitaxel y Carboplatino.

El descenso medio de hemoglobina en nuestra serie (Hba basal-Hba post QTNA) fue de 2.69 g/dl, para Harrison<sup>464</sup> de 1.8 g/dl y para Dunphy<sup>497</sup> de 3.5 g/dl.

*Tabla 45: Distribución de Hba basal, post QTNA y descenso de Hba*

	<b>Nuestra serie</b>	<b>Harrison (RT)</b>	<b>Dunphy (QTI)</b>
<b>Media Hba basal</b>	14.12 g/dl		14.12 g/dl
<b>Hba basal &gt;/&lt;12 g/dl</b>	<12 g/dl=10.2% >12 g/dl=89.8%	<12=16% >12=84%	
<b>Hba post tratamiento</b>	11.37 g/dl		10.9 g/dl
<b>Hba post tratamiento</b>	<12 g/dl=62.4% >12 g/dl=37.6%	<12 g/dl=32% >12 g/dl=68%	
<b>Descenso medio (Hb basal-Hb post-tto)</b>	2.69 g/dl	1.8 g/dl	3.5 g/dl

En vista de los datos presentados se puede deducir que la QT produce mayor anemización que la RT, ya que una de las toxicidades más graves y común a todos los cistotáticos, es la mielosupresión. Aquí queda reflejado el interés que supone valorar la caída de hemoglobina en términos de descenso medio porcentual en lugar de en valores

absolutos, no sólo para poder efectuar comparaciones entre los estudios, sino también para valorar realmente la repercusión de ese descenso, que va ligada a la hemoglobinemia original.

En lo referente a la **localización tumoral**, la distribución de nuestra serie es la misma que la que se presenta habitualmente en España, siendo la supraglotis la más frecuentemente afectada (48%), seguida de hipofaringe, afección conjunta de laringe e hipofaringe y glotis (6%), proporción compartida por países como Finlandia<sup>16</sup> (67% supraglóticos vs 32% glóticos) y Yugoslavia<sup>17</sup> (62% supraglóticos vs 35% glóticos). El aparente mayor porcentaje de tumores glóticos en estos dos países se debe a que no se incluye la hipofaringe para su cálculo. En países anglosajones, Alemania, EEUU<sup>18</sup> y Suecia<sup>19</sup> la frecuencia se invierte a favor de los cánceres glóticos. Estas diferencias pueden explicarse por el mayor efecto del alcohol sobre el cáncer supraglótico que sobre el glótico<sup>19,23,24,25</sup>, siendo España un país donde el consumo diario de alcohol de baja graduación constituía un hecho social habitual en la época a la que pertenecen los pacientes de nuestra serie, más aún que el tabaco, al que principalmente se le atribuyen lesiones orales y glóticas.

El vínculo **genético** en el cáncer faringo-laríngeo es aún débil, aunque se estudian posibles factores hereditarios favorecedores<sup>33-37</sup>. En nuestra serie sólo un paciente presenta un entorno llamativo por contar con familiares de primer grado diagnosticados de cáncer de laringe, estómago, hígado, colon y mama.

En cuanto al **síntoma de inicio**, la disfonía fue el más frecuente (58%) seguido de disfagia, tumor cervical, odinofagia y otalgia refleja. Este es el orden descrito clásicamente en los tratados de ORL<sup>742</sup> ya que los tumores supraglóticos no suelen producir síntomas precoces y muchas veces es la extensión hacia las cuerdas vocales lo que revela la existencia del tumor. En cambio, los tumores glóticos se detectan en estadios incipientes dada la pronta alteración en la superficie vibratoria de las cuerdas vocales y la consecuente disfonía. Los tumores subglóticos son infrecuentes y no producen síntomas precoces, por lo que se diagnostican en estadios avanzados. Predominando en nuestra serie los tumores supraglóticos y siendo el síntoma de inicio más habitual la disfonía, deducimos que el tamaño tumoral al diagnóstico era grande, lo cual por supuesto es una característica común a todos los pacientes de esta serie, pero también conlleva unas peculiaridades poblacionales decisivas para el curso de la enfermedad, a destacar el hábito tóxico severo y la situación social desfavorable, lo cual retrasaba indefectiblemente el momento de la primera consulta.

En nuestro trabajo, el número de pacientes diagnosticados es significativamente menor en los años 1997 (1p), 1998 (8p) y 1999 (8p) que en los años subsiguientes: (2000: 14p, 2001: 23p y 2002: 21p). Esto se explica por la curva de adaptación de todos los miembros de servicios eminentemente quirúrgicos, como el de Otorrinolaringología, a tratamientos oncológicos médicos, por lo que inicialmente hubo un cierto nivel de resistencia a la adquisición del nuevo concepto de conservación de órgano y una inercia a perpetuar una modalidad de tratamiento que se había mantenido vigente no sin éxito en manos experimentadas sobre esta patología durante años.

En cuanto a la **distribución por estadíos**, el 4% de los pacientes de nuestra serie eran T<sub>2</sub>, el 52% T<sub>3</sub> y el 43% T<sub>4</sub>. Considerando exclusivamente los trabajos que englobaban pacientes con carcinoma avanzado pero resecable de cabeza y cuello, la distribución por estadío T fue bastante parecida a la nuestra en las serie de Ensley<sup>562</sup>, Sanguinetti<sup>387</sup>, Suntharalingam<sup>382</sup> y Veterans<sup>131</sup>. En la serie de Lefebvre<sup>146</sup>, la proporción estaba mucho más a favor de los T<sub>3</sub> sobre los T<sub>4</sub>.

La proporción según **estadío ganglionar** en nuestra población fue la siguiente: el 29.3% eran N<sub>0</sub>, el 17.2% eran N<sub>1</sub>, el 43.5% eran N<sub>2</sub> y el 10.1% N<sub>3</sub>. También predominaban los estadíos avanzados (N<sub>2</sub> y N<sub>3</sub>) en el estudio de Sanguinetti<sup>387</sup>, Conley<sup>382</sup>, Kies<sup>354</sup>, Vokes<sup>376</sup> y Ensley<sup>562</sup>. En cambio, Lefebvre<sup>146</sup> y Veterans<sup>131</sup> contaban con muchos más estadíos incipientes (N<sub>0-1</sub>). En la serie de Pfister<sup>351</sup> estadíos incipientes y avanzados estaban equiparados.

Globalmente, el 36% de nuestros pacientes eran estadío III y el 63% estadío IV. Esta proporción fue similar en los estudios de Sanguinetti<sup>387</sup>, Kramer<sup>145</sup> y Vokes<sup>376</sup>, aunque en éste último el porcentaje de estadíos IV era mucho mayor. En cambio Bradford<sup>531</sup> y Veterans<sup>131</sup> tenían una distribución muy similar entre ambos estadíos.

Por tanto, sabiendo que en nuestro trabajo hemos incluido sólo pacientes en estadíos avanzados, dentro de la serie predominan los estadíos IV y N<sub>2</sub>, lo cual es decisivo en términos de supervivencia como veremos más adelante.

Realizamos el **diagnóstico** en todos los pacientes mediante biopsia del TP, en la mayor parte de los casos bajo anestesia general y sólo en aquellos pacientes con masa tumoral accesible y colaboración suficiente se hizo con anestesia local en la misma consulta. Ésta es la forma universalmente difundida para la toma de muestras en los tumores faringo-laríngeos.

El **estudio de extensión** supone la realización de un TC de cabeza y cuello y una placa simple de tórax, dado que el índice de metástasis a distancia es infrecuente y otras

pruebas como la  $\gamma$ -grafía ósea sólo inducen a falsos positivos en la mayor parte de los casos y retrasan el inicio del tratamiento.

Los hallazgos **analíticos** hematológicos y bioquímicos basales eran compatibles con los de la población general, exceptuando los casos de alcoholismo crónico y malnutrición consecutiva.

Todos los tumores fueron carcinomas epidermoides. De ellos, el 47% eran medianamente diferenciados, seguidos de los mal diferenciados (43%) y a distancia de los bien diferenciados (10%). En las series revisadas en la literatura también predomina la **diferenciación** moderada sobre los otros dos grupos<sup>453,562,636,693</sup>. Los tumores supraglóticos y de hipofaringe suelen ser mal diferenciados y en los carcinomas glóticos la diferenciación suele ser buena<sup>63</sup>. En nuestra serie predominó el grado de diferenciación moderado en todas las categorías.

Las **tinciones inmunohistoquímicas** no se hacen rutinariamente en nuestro hospital, por lo que no podemos establecer ninguna correlación entre esta serie y otros pacientes de nuestro centro, ya que fueron realizadas exclusivamente para nuestro estudio. La mitad de los casos (51.1%) fueron negativos para p53 (<5% de células positivas). La otra mitad de los pacientes presentó una positividad variable. Esta proporción cercana al 50% se comprueba en otros estudios<sup>636,637,658,743</sup>.

En cuanto a la tinción frente a Ki-67, el 27.2% de nuestros pacientes fueron negativos para este marcador de proliferación. En cambio, Raybaud-Diogene<sup>636</sup> encuentra una positividad en su serie que alcanza el 47%. En los demás estudios el grado de positividad se expresa en relación con los estadios, encontrando una correlación entre estadios ganglionares y globales más elevados y un mayor índice de positividad a Ki-67<sup>693,695</sup>. Como se puede apreciar en las **Tablas 46 y 47**, no se observa tal correlación en nuestra serie, porque aunque aparentemente hay un mayor porcentaje de positividad en los estadios IV que en los III, se debe a la mayor proporción de estadios IV. De igual manera sucede con el estadio N<sub>2</sub>.



**Tabla 46:** Relación positividad Ki-67 y estadio global en nuestra serie

% positividad Ki-67	Estadio global		Total
	III	IV	
<25%	10 (41.7%)	14 (58.3%)	24
>25%	25 (40.3%)	37 (59.7%)	62

**Tabla 47:** Relación positividad Ki-67 y estadio ganglionar en nuestra serie

	Estadio ganglionar				Total
	N0	N1	N2	N3	
<25% positiv. Ki-67	8 (33.3%)	3 (12.5%)	10 (41.7%)	3 (12.5%)	24
>25% positiv. Ki-67	19 (30.6%)	13 (21%)	27 (43.5%)	3 (4.8%)	62

En cuanto a los **esquemas de tratamiento de QTNA**, el empleado con mayor frecuencia en nuestro centro fue el esquema Al-Sarraf, seguido de la combinación CDDP+5-FU+paclitaxel, carboplatino+5-FU y carboplatino+paclitaxel. Estos cuatro esquemas son considerados óptimos por contener derivados del platino<sup>301</sup>, que son los citostáticos más activos en el CCC. La adicción de paclitaxel tuvo lugar durante la participación en un ensayo multicéntrico aleatorizado fase III acerca de la efectividad de los taxanos en términos de supervivencia y respuesta, dentro de un esquema conservador de órgano. El tratamiento inductor con QT se cumplió en el 82.1% de los pacientes sin reducción alguna de dosis.

Es necesario aclarar que esta tesis no tiene por objeto valorar las diferencias en respuesta, toxicidad o supervivencia entre los distintos esquemas quimioterápicos, dado el carácter retrospectivo de la misma, la necesidad de grupos de tratamiento mucho más numerosos y homogéneos, así como de un diseño específico para tal fin.

En cuanto al **número de ciclos recibidos**, la mediana es de 3, que es lo estandarizado en la mayoría de los trabajos publicados.

Antes de iniciar el comentario sobre nuestros resultados dejaremos constancia de que en ningún momento hemos omitido un solo paciente del análisis, por muy

desfavorable que fuera el caso desde un inicio, hecho que jamás se da en la mayoría de los estudios.

El mejor método para valorar la **respuesta a la QTNA** es la comparación entre la exploración radiológica mediante TC y la clínica mediante fibroscopia por el Otorrinolaringólogo antes y después del tratamiento con QTNA, practicándose ambas de rutina en nuestro hospital y encontrando una alta correlación entre ellas cuando se cifraba la respuesta en completa o mayor del 80%, menor del 80%, falta de respuesta o progresión de la enfermedad, tanto en el cuello como en el tumor primario, lo cual es una garantía de calidad del estudio.

En cuanto a la respuesta global a la QTNA, ésta era completa o mayor del 80% en el 59.4% de los casos, parcial o menor al 80% en el 28.1%, estable en el 8.3%, y había progresión en el 2.1% de los casos, lo cual se corresponde con la mayor parte de los estudios que emplean el esquema CDDP + 5-FU<sup>132,301,302,304,319</sup>. Otros autores prueban diferentes combinaciones de fármacos, encontrando tasas de respuesta algo mayores, como Lin<sup>322</sup>, que alternó semanalmente cisplatino, 5-FU y bleomicina con metotrexato y epirubicina durante 8-12 semanas, alcanzando respuesta en el 92% de los pacientes, el 55% completas; este trabajo en concreto constituye un esquema aislado que se aparta de la línea de actuación general, pero autores como Hitt<sup>352</sup> innovan mediante esquemas más factibles de generalizarse, como taxol+CDDP+5-FU, obteniendo mejores respuestas que con el esquema clásico.

En cuanto al **esquema de QT-RT**, nosotros empleamos CDDP (100mg/m<sup>2</sup>) los días 1, 22 y 43 de la RT, la cual es aplicada a dosis totales (66-70 Gy sobre TP y 50 Gy en cadenas ganglionares), recibiendo 2 Gy por sesión y día, completando aproximadamente 30 sesiones repartidas en 6 semanas de tratamiento, 5 días a la semana. Aunque se han empleado esquemas muy variados, con agentes aislados diferentes al CDDP<sup>330-333</sup> o con varios agentes combinados<sup>188,189,335,336,337,343</sup>, el más generalizado ha sido el nuestro desde los inicios de la QT-RT concomitante, por la mayor parte de autores<sup>328,329,334</sup>, aunque algunos emplearan dosis y esquema de administración algo distintos<sup>327</sup>.

La **respuesta a la QT-RT** fue completa en nuestra serie en el 88.2% de los pacientes que la recibieron. El 2.9% de los enfermos presentaron enfermedad estable-progresión y el 8.8% fueron no evaluables. Si lo comparamos con otros estudios que utilizan el mismo esquema de QT-RT, la tasa de respuestas completas fue mayor en el nuestro, pero en ellos la QT-RT no estaba precedida de QTI (71% Marcial<sup>328</sup>; 77%

Adelstein<sup>329</sup>; 78% Forastiere<sup>345</sup>). Aunque indirecto, éste es un dato que una vez más apoya la intuición de muchos investigadores de que la aplicación de QT en sus dos modalidades (neoadyuvante y concomitante) sobre un mismo paciente puede mejorar los resultados terapéuticos, ya que la segunda parte del tratamiento, que es la más efectiva al aunar los efectos citostáticos y radioterápicos, se administra en condiciones óptimas, sobre un terreno que ha reducido previamente su volumen en más del 80%.

La **cirugía de rescate** clásicamente ha sido el tratamiento inicial cuando no hay una respuesta suficiente al tratamiento conservador o cuando aparece una recidiva<sup>404,405</sup>.

Ésta fue también nuestra política de tratamiento, al ser intervenidos 30 pacientes tras la QTNA, de los cuales en 13 se actuó sobre el TP y las metástasis ganglionares, en 11 sólo sobre las metástasis ganglionares y en 6 sólo sobre el TP. Tras la QT-RT fueron intervenidos 10 pacientes, de los cuales 6 lo fueron del TP y las metástasis ganglionares, 3 sólo de las metástasis ganglionares y 1 del TP. En ningún caso se trató de cirugía programada. De todos los pacientes intervenidos, independientemente del tratamiento previo, recibieron RT post-cirugía 20 pacientes, no siguieron ningún tratamiento 16p, 3p llevaron QT-RT y 1p sólo QT. Así, de todos los pacientes sometidos a algún tipo de rescate quirúrgico, independientemente del tratamiento posterior, 15 (37.5%) permanecen vivos en el momento de cierre del estudio.

En los casos de **recidiva/progresión**, incluyendo los pacientes que nunca llegaron a estar libres de enfermedad y los que presentaron segundos TP, el tratamiento mayormente aplicado fue la cirugía, (9p sobre TP y N; 3p sólo sobre TP; 8p sólo sobre N), seguido en frecuencia por tratamiento sintomático (13p) y QT paliativa (12p). Las cirugías practicadas sobre el TP fueron siempre radicales, sin poder preservar órgano, ya que ése es el tratamiento inicialmente indicado para estadíos avanzados, mientras que 12p fueron vaciados bilateralmente y 20 homolateralmente, intentando ser conservadores.

Aunque es muy difícil establecer comparaciones entre los distintos trabajos, dada la heterogeneidad de las muestras tanto en características de los pacientes, como en esquemas terapéuticos empleados y tiempos de seguimiento, nuestros resultados son bastante congruentes con los de autores como León<sup>408</sup>, y Goodwin<sup>406</sup>, quienes en su meta-análisis comunican tasas de supervivencia a los 5 años en pacientes rescatados quirúrgicamente del 46% y 39% respectivamente. Chan<sup>269</sup> logra un control a los 3 años del 66%, en pacientes previamente tratados con RT radical exclusiva; De Crevoisier<sup>438</sup> alcanza tasas del 43% a los 4 años y Haraf -Chung<sup>433</sup> del 50% a los 3 años, ambos sobre

pacientes sometidos a cirugía de rescate y re-irradiación; Grandi<sup>411</sup> y Krol<sup>399</sup> obtenían supervivencias del 35% y 31% respectivamente con cirugía y/o RT de rescate en CCC. Por todo ello podemos decir que en nuestras manos se logra un aceptable control (~40% a los 2 años) de los pacientes sometidos a rescate quirúrgico, considerando que se trata de casos complicados y estadíos muy avanzados, encontrándose nuestros resultados dentro de los comunicados en la literatura científica para este tipo de pacientes.

Las recurrencias aisladas en el cuello son mucho menos frecuentes que las que aparecen tanto a nivel primario como en sitios alejados del cuello. En nuestra serie ocurrieron en el 3% de nuestros pacientes, dato acorde con otros estudios<sup>395-398</sup>, que las sitúan en un 5%.

La tasa de recurrencias locales (12%) también se encuentra dentro de lo esperado<sup>131</sup>, superando como hemos mencionado anteriormente a las metástasis ganglionares como primer sitio de recaída. Si valoramos los resultados del meta-análisis de Pignon<sup>313</sup>, que abarca 70 ensayos randomizados acerca del papel de la QT en el CCC, es llamativa la diferencia entre su índice de recurrencia loco-regional (25%) y el nuestro (9%). Esto se explicaría porque él incluye cánceres de cavidad oral y orofaringe, con más tendencia a este tipo de recidiva que los faringo-laríngeos. Este hecho también podría ser responsable de su mayor índice (14%) de metástasis a distancia en relación a los nuestros (3%). La tasa de segundos primarios entre Pignon (9%) y nuestra serie (5%) no difiere demasiado y son coincidentes los casos en los que coexiste recidiva loco-regional y metástasis a distancia (3%). Así, nuestro patrón de recidivas a todos los niveles se corresponde completamente con lo publicado hasta ahora y en el caso de las metástasis loco-regionales incluso lo mejora.

Una opción que se está planteando actualmente en los casos de recidiva/progresión, es la re-irradiación. En nuestra serie sólo dos pacientes, que no respondieron a la QT-RT pero sí la completaron, fueron intervenidos de vaciamiento ganglionar exclusivamente y a continuación re-irradiados. Uno de ellos se comprobó irreseccable y falleció posteriormente a pesar de la re-irradiación y el otro está vivo en la actualidad. Nosotros no usamos la re-irradiación sistemáticamente y cuando lo hacemos no es a dosis completas como en la RT inicial, puesto que no deja de ser un tratamiento experimental, aun con resultados esperanzadores, que mejoran al ir precedida de cirugía de debulking<sup>432-439</sup>, y cuando se combina con QT. Insistimos, no obstante, en que ni la re-irradiación ni la QT consiguen todavía mejor control de la enfermedad recurrente que

la cirugía, por lo que deben ser aplicadas dentro de ensayos controlados si quieren ser planteadas como primera opción terapéutica llegados a este punto crítico.

Los esquemas de QT paliativa que administramos a nuestros pacientes fueron:

- ✓ Carboplatino + Vinorelbina (4 pacientes)
- ✓ CDDP + Vinorelbina (2 pacientes)
- ✓ Taxol (1 paciente)
- ✓ Carboplatino + taxol (1 paciente)
- ✓ Gemcitabina (1 paciente)
- ✓ No precisado (1 paciente)

A pesar de que el esquema más aceptado de QT paliativa es la infusión continua de CDDP + 5-FU, con tasas de respuesta mejores que la monoquimioterapia<sup>301,420,421</sup>, se puede comprobar que nosotros nos apartamos de lo estandarizado, porque cuando llegan a esta situación la mayoría de los pacientes ya habían sido tratados con el esquema de CDDP-FU, y por lo tanto era previsible un mayor índice de resistencias a estos fármacos.

**Seguimiento:** Hemos conseguido un seguimiento actualizado en 98 de los 99 pacientes, lo cual es bastante satisfactorio dada la dificultad que entraña recoger retrospectivamente los datos clínicos y anatomopatológicos en un hospital aún no informatizado en los primeros años en los que se reclutaron pacientes para este trabajo. Alcanzamos una mediana de seguimiento de 24 meses, (rango 0-76 meses), en la serie total y una mediana de 28 meses (rango 3-76) para los pacientes que llegaron a completar el tratamiento. No es un periodo muy largo, pero las conclusiones ya son orientativas y coherentes con la realidad clínica diaria y constituyen una aceptable valoración preliminar.

**Causas de muerte:** 32p fallecieron por el tumor primario. Cinco pacientes murieron por cáncer de pulmón, 1p por cáncer de esófago y 1p por cáncer de suelo de boca, cánceres todos ellos en estrecha relación con la adicción al tabaco y alcohol. Un paciente murió por infarto de miocardio y otro por neumonía complicada dos años después de acabar el tratamiento y haber estado libre de enfermedad.

**Supervivencia general de la serie:** Señalaremos que en nuestra serie el 63% de los pacientes son estadíos IV, y el 10% tenían un especial mal pronóstico al tratarse de estadíos N<sub>3</sub>; además, el 8.6% nunca estuvieron libres de enfermedad y no llegaron a completar tratamiento. Todos estos pacientes fueron incluidos en todo momento en el análisis de supervivencia, ya que nuestro objetivo era valorar los resultados de toda una

población tratada mediante este esquema en un periodo determinado de tiempo, sin sesgos de selección. En la mayoría de los estudios con los que comparamos nuestros resultados se excluyen los pacientes con tumores irresecables de entrada y aquellos que no llegan a cumplir el tratamiento. Nuestros datos de supervivencia actuarial están presentados a los 2.5 años.

La **SG** en los estudios sobre QT-RT concomitante oscila entre el 20-68%<sup>131,164,189,290,329,342,343</sup>. En nuestra serie la SG es del 61.8% para toda la población y si consideramos exclusivamente los pacientes que completaron el tratamiento es del 68.1%, siendo estos datos acordes con los de los trabajos que obtienen mejores resultados. En cambio, los estudios sobre QT y RT secuenciales exclusivamente aportan unos resultados considerablemente peores (16-43%)<sup>313,342,343</sup>.

No se presentan en la literatura resultados de **SGE**. Para nuestra serie completa fue del 67.8% y del 74.8% para los pacientes que completaron tratamiento. La mediana de SGE no se ha alcanzado aún para ninguno de los dos grupos.

Debido al no desdeñable número de segundos TP, y debido a nuestro afán de presentar objetivamente todos nuestros resultados, hemos tenido que considerar la **SLE** en dos vertientes: referida exclusivamente al tumor inicial (59.2%) e incluyendo segundos tumores (51.6%). Cualquiera de estos datos fue mejor que los comunicados en la literatura (11-37%)<sup>290,343</sup>.

En vista de lo anterior, creemos que la combinación de QTNA, QT-RT concomitante y cirugía optimiza los resultados en términos de supervivencia, a pesar de ser la nuestra una serie retrospectiva que incluye casos que otros autores excluirían del análisis.

- ✓ **Preservación de laringe:** Conservan órgano al final del tratamiento 67p (72.1%) y no lo hacen 26p (27.9%). Este porcentaje es algo mayor al conseguido en el estudio Veterans<sup>131</sup> con QT-RT concomitante, (66% a los 2 años) y menor al de otros autores con el mismo esquema y tiempo de seguimiento (88%)<sup>345</sup>. Los resultados del ensayo RTOG 91-11<sup>317</sup>, fueron aún mejores logrando a los 5 años un 85% de preservación laríngea con tratamiento concomitante y un 71% con tratamiento secuencial QT-RT. Nuestra tasa de preservación laríngea es bastante satisfactoria sobre todo si reflexionamos sobre tres cosas:

- El dato que ofrecemos es un porcentaje sobre la muestra total, teniendo en cuenta que una fracción importante de pacientes no completan tratamiento alguno que pueda considerarse curativo.
- En los trabajos que tomamos como referencia predominan los estadios resecables mientras que en el nuestro una proporción no desdeñable de tumores eran irresecables de inicio. Si excluyéramos los pacientes “nunca libres de enfermedad” el porcentaje mejoraría sensiblemente.
- El carácter novedoso del esquema supuso para todo el equipo médico un importante cambio conceptual y un esfuerzo coordinativo que creemos todavía no estaba completamente logrado en este momento, por lo que pensamos que en series futuras los resultados serán aún mejores.

## 5.2. COMENTARIOS AL ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS

Existen una serie de factores invariablemente reconocidos como pronósticos en el cáncer de laringe e hipofaringe tratado con QT, RT o cirugía, que se podrían considerar como los factores clásicos y que principalmente están relacionados con el propio tumor: tamaño tumoral, metástasis ganglionares, estadio global y localización. Con el objetivo de adelantarnos al curso de la enfermedad, investigamos nuevos factores que permitan identificar los casos que precisen un enfoque más agresivo o vigilancia más estrecha.

El **estadio T** es uno de los factores pronósticos clásicos reconocido en multitud de estudios<sup>534-537</sup> y está claramente establecida su correlación con todo tipo de tratamientos<sup>451,452,538,539</sup>. Para nosotros también es un factor pronóstico significativo para SG, SGE y SLE en análisis univariante. Esta significación se mantiene en análisis multivariante en las tres categorías si consideramos el factor T intrínseco en el estadio global, ya que el estadio global fue significativo a nivel multivariante en nuestra serie.

El **estadio ganglionar** es otro de los grandes clásicos. Varios autores<sup>531,546</sup> lo han identificado como factor pronóstico independiente y significativo de SG y SLE en análisis multivariante. Para nosotros fue un factor pronóstico claramente significativo para SG, SGE y SLE. Al igual que el estadio T, al estar incluido en el estadio global se podría considerar un factor pronóstico significativo en análisis multivariante.

El **estadio global** es analizado en la literatura científica con menos frecuencia que el estadio T o N separadamente, convirtiéndose para algunos autores<sup>531</sup> en factor pronóstico sólo en pacientes tratados con RT o cirugía con enfermedad limitada y no en pacientes con enfermedad avanzada que reciben QT de inducción. Esto puede deberse

a la heterogeneidad de los pacientes en estadio III y IV, en cuanto a localización tumoral y diversas combinaciones de los estadios T y N. Para nosotros el estadio global fue un fuerte factor pronóstico con un alto nivel de significación en análisis uni y multivariante para SG, SGE y SLE, de forma que los pacientes con Estadio IV incrementan el riesgo de:

- ✓ Exitus: 3,862 veces sobre los pacientes con Estadio III,
- ✓ Exitus por tumor inicial: 5,437 veces sobre los pacientes con Estadio III,
- ✓ Recidiva: 3,508 veces sobre los pacientes con Estadio III.

Además resulta lógico que siendo el estadio T y N factores pronósticos claramente significativos en las tres categorías de supervivencia, el estadio global, resumen de ambas variables, lo sea también. Seguramente, al tratarse nuestra serie de una muestra limitada a localizaciones laringo-hipofaríngeas, las diferencias en relación con el estadio sean más acusadas.

**La localización anatómica** predice la evolución clínica, el patrón de diseminación y la accesibilidad quirúrgica. En el tracto faringo-laríngeo los tumores de hipofaringe, sobre todo los de seno piriforme, son los que presentan unos resultados más desfavorables<sup>527,528</sup>. En nuestra serie la localización anatómica, considerada como “laringe vs hipofaringe”, fue un factor pronóstico significativo en análisis univariante para SG y SLE, aunque el punto crítico estaba en el límite de la significación. Estos datos son corroborados por varios estudios<sup>303,529,530</sup> y refutados por otros<sup>451,452</sup>.

El valor pronóstico del **grado de diferenciación** en el CCC tratado con QT es controvertido, pudiendo encontrar todo tipo de resultados al respecto<sup>303,451,452,559,560</sup>. Los tumores más diferenciados se asocian con una tasa menor de recurrencia tumoral, y, por tanto, los escasos o moderadamente diferenciados tienen más riesgo de recidiva, aunque estos últimos sean más susceptibles de presentar respuestas completas a la QTNA<sup>531</sup>. Sólo en pacientes que han alcanzado respuesta completa sí se han observado diferencias en cuanto a la supervivencia según el grado histológico tumoral, que es mucho mayor en los tumores bien diferenciados<sup>562</sup>. Para nosotros el grado de diferenciación sólo fue factor pronóstico significativo en análisis univariante para SGE, y no para SLE como sería esperable según lo anteriormente expuesto, aunque los pocos casos que constituían el grupo “bien diferenciado” pueden haber influido en los resultados. En resumen, no parece que podamos encontrar en el grado de diferenciación un factor pronóstico consistente, aunque sí nos debe orientar a un seguimiento más cercano de aquellos tumores poco diferenciados, que pueden tener una



evolución más tórpida a pesar de una, a veces, sorprendente respuesta inicial, no debiendo dejar ningún cabo suelto en el tratamiento de estos pacientes.

**El consumo de tabaco** parece aumentar el riesgo de segundos tumores primarios y disminuye la supervivencia por este mecanismo, siendo por tanto factor pronóstico de SG según varios trabajos<sup>451,456</sup>. No obstante, un estudio prospectivo más reciente y diseñado con este fin<sup>455</sup>, asocia el consumo de tabaco no sólo con un significativo aumento del riesgo de muerte global (SG), sino también con el riesgo de muerte debido a la enfermedad (SGE) y el riesgo de recurrencia (SLE), constituyéndose como factor pronóstico en los tres niveles. Sin embargo, la ventaja significativa en supervivencia conferida por la abstinencia de tabaco se redujo tras ajustar por comorbilidades médicas, alcoholismo y severidad de los síntomas asociados al cáncer. En nuestra serie el tabaquismo sólo rozó la significación ( $p=0.06$ ) para SLE en análisis univariante.

En cuanto al **alcohol**, hay pocos estudios acerca de su vinculación con la respuesta al tratamiento y la supervivencia. Wolf<sup>451</sup> no encontró relación al evaluar sobre 282 pacientes el impacto del consumo de alcohol en la respuesta a la QT. En cambio, el abuso continuo de alcohol y tabaco aumenta, según él, un 10-40% el riesgo de segundos carcinomas y disminuye de este modo la supervivencia. Para nosotros el consumo de alcohol fue también pronóstico en términos de SG y de SGE, y en cambio no lo fue de SLE, en análisis univariante. Esto se debe a que en nuestra población el consumo de alcohol invariablemente conlleva una situación social adversa y una serie de comorbilidades que, aparte de la enfermedad que nos interesa, condicionan una disminución de la SG y SGE, sin influir en el tiempo hasta la recidiva. De hecho, creemos que parte del papel como factor pronóstico del alcohol se debe a la asociación de estas condiciones. Así, Piccirillo<sup>711</sup> reconoce que probablemente el carácter retrospectivo de su estudio supuso filiar un aparente menor consumo de alcohol siendo ésta la causa de su insuficiente peso estadístico para incluirlo como una variable más a valorar, aunque cree que es decisivo en el pronóstico.

**La comorbilidad** tiene un enorme valor pronóstico, y de hecho fue bautizada inicialmente como “comorbilidad pronóstica”<sup>708</sup>. Varios autores<sup>706,709,710</sup> han demostrado en distintos trabajos la repercusión de un mal estado general en la respuesta a la QT y en la supervivencia, sin faltar opiniones contrarias al respecto<sup>451</sup>. Pero el hecho de que la comorbilidad mantuviera su impacto en la supervivencia y en la evaluación de la efectividad del tratamiento al controlar el factor pronóstico por excelencia, que es el estadiaje TNM, hace que debamos plantearnos su inclusión de

manera rutinaria en la valoración general de los pacientes para programar los tratamientos individualmente<sup>708,711-714</sup>. Es reconocido por varios autores su fuerte valor como factor pronóstico independiente, mediante análisis multivariante, de SG, SGE y SLE. El mecanismo por el que parece que llega a influir de manera tan decisiva en estos tres parámetros parece residir en el condicionamiento del comportamiento tumoral, alterando la respuesta del huésped al cáncer<sup>716,720,722</sup> en la que estarían involucrados todos los sistemas del organismo, desempeñando probablemente la inmunidad un papel decisivo, de forma que estos pacientes presentan mayor riesgo de muerte no sólo por las enfermedades coexistentes que padecen, sino también por su cáncer faringo-laríngeo. Aunque este trabajo no está diseñado con el fin de estudiar factores predictivos de respuesta, por nuestra experiencia pensamos que los pacientes con un grado de comorbilidad moderado-alto presentan una menor respuesta a tratamientos combinados, redundando negativamente en su supervivencia. Para Piccirillo<sup>722</sup> el riesgo de muerte para un paciente con comorbilidad moderada es el doble que el de un paciente sin comorbilidad. Para nosotros la comorbilidad es uno de los tres factores pronósticos independientes en análisis multivariante para SG y SGE, de forma que por cada grado de comorbilidad adicional se incrementa el riesgo de “exitus por tumor inicial” en un 44,6% y por cada grado de comorbilidad adicional se incrementa el riesgo de “exitus por cualquier causa” en un 55,2%. La mayor limitación tanto de nuestro trabajo como del de Piccirillo<sup>722</sup> reside en un seguimiento de tan sólo 2 años, y aunque la mayor parte de las recidivas y las muertes relacionadas con el cáncer suceden en los primeros 18 meses post-tratamiento, también es cierto que la influencia de la comorbilidad se ve incrementada a medida que pasa el tiempo, ya que se trata de enfermedades crónicas que empeoran progresivamente, por lo que el impacto de la mismas sería mucho mayor si el seguimiento también lo fuera, confiriendo aún más valor a este hallazgo, efectuado en un intervalo temporal menor.

No hemos encontrado claramente definida en la literatura la **situación social** como factor pronóstico. En sí misma sabemos que está directamente relacionada con otras variables tan importantes como la comorbilidad, el hábito enólico y tabáquico y de forma indirecta (relación causa-efecto), con otras como el estadío global, T, N y nivel de hemoglobina basal. En nuestra serie es un factor pronóstico significativo en análisis univariante de SG y SGE. Esto es muy razonable, ya que una situación social adversa, (soporte familiar débil, residencias alejadas del centro hospitalario, pobre educación sanitaria, etc.), generalmente implica tratamientos incompletos o

interrumpidos, de forma que estos pacientes fallecen con más frecuencia por condiciones patológicas adicionales al tumor original y presentan menor respuesta al tratamiento, por lo que si mueren por el TP se debe a una falta de respuesta; en cambio, una situación social desfavorable no condiciona de forma significativa la SLE ni, por tanto, la incidencia de recidivas.

Aunque la **hemoglobina basal** no es un universalmente reconocido factor pronóstico, sí se acepta que la anemia puede provocar hipoxia tumoral y tener un efecto negativo en los resultados de la RT y la QT<sup>483</sup>. Así, existen muchos estudios que demuestran una fuerte relación con el control loco-regional y la supervivencia, siendo estos mejores cuando los niveles de Hba son normales<sup>464-467,473-475,477,478</sup>. Un nivel de Hba basal menor de 11g/dl se ha definido como un predictor de pobre oxigenación tumoral más fuerte que el estadio, el volumen tumoral y el hábito tabáquico<sup>469</sup>.

Todo esto explica por qué la administración de EPO se ha convertido en el elemento estrella de la investigación en este campo, habiéndose demostrado mejores tasas de respuesta completa, control loco-regional y supervivencia en pacientes que recibieron EPO, igualando o superando a los que inicialmente tenían una Hba normal (>14.5g/dl) y en detrimento de aquellos con bajos niveles de Hba que no reciben EPO<sup>512-514</sup>. En nuestra serie los niveles de Hba basal no constituyeron un factor pronóstico ni para SG ni para SLE y el nivel de significación estaba en el límite para la SGE situando el punto de corte en 12.6g/dl. En cambio, si valoramos el cambio porcentual de Hba, observamos que éste sí representa un factor pronóstico significativo de SLE, siendo mayor el riesgo de recidiva en pacientes en los que se produce un descenso de Hba del 75% o más, desde el inicio del tratamiento hasta finalizar la QTNA. Por tanto, dada la dificultad que supone establecer un punto de corte universal para clasificar el nivel de Hba basal en “bajo o alto” hemos definido el descenso porcentual, al ser ésta una variable que relaciona dos valores absolutos y es más representativa que un valor aislado. El descenso mayor al 75% confiere una resistencia a tratamientos combinados y condiciona para nosotros una menor SLE.

Creemos que esta forma de evaluar la anemia en el contexto de este tipo de tratamiento, aporta una información novedosa y adicional a lo que son las cifras aisladas de Hba antes y después del mismo. El cambio porcentual en los niveles de Hba, hace referencia al grado de anemización generado por el tratamiento con respecto a la situación basal de cada paciente. No es lo mismo descender dos puntos partiendo de 16g/dl que partiendo de 10g/dl. En el primer caso el grado de anemización es

mucho menor (12.5% respecto del basal) que en el segundo (20% del basal), a pesar de haber bajado lo mismo en cifras absolutas. El hecho de que este cambio porcentual sea significativo incluso en análisis multivariante, superando en valor pronóstico a cualquier otra medición del grado de anemia, hace que nuestros resultados puedan ser tenidos en consideración de cara a nuevos estudios sobre anemia en CCC tratado con QT, y nos obligan a plantearnos la necesidad de un protocolo, a buen seguro sencillo ya que el descenso de Hba casi siempre es moderado, para controlar sistemáticamente esta variable y mejorar las respuestas al tratamiento y la supervivencia.

La **respuesta a la QTNA** es un buen factor pronóstico en sí misma siendo para algunos autores el mayor determinante de SG<sup>302,543</sup>. Los pacientes que responden a ella presentan una mayor SLE y SG y parece que este grupo de enfermos puede prescindir de la cirugía con mayor frecuencia, apareciendo así el concepto de conservación de órgano<sup>132,706</sup>. Es importante la respuesta tumoral después del primer ciclo de tratamiento ya que los pacientes que llegan a hacer una respuesta completa suelen haber hecho una remisión parcial ya en el primer ciclo de QT, mientras que los que no responden a éste probablemente no consigan siquiera respuesta parcial de su enfermedad. Incluso algunos autores piensan que este grupo de pacientes no debería recibir más ciclos. La respuesta completa a la QTI es el factor más importante a la hora de predecir la supervivencia según la mayor parte de los trabajos<sup>454,457,706</sup>.

Otro punto importante es que los pacientes que alcanzan respuesta completa pueden preservar órgano sin comprometer la supervivencia. Dada la fuerte correlación entre la magnitud de la respuesta a la QTI y el control loco-regional y la supervivencia después de la cirugía o de la RT, varios trabajos han demostrado prospectivamente que los pacientes que alcanzan una respuesta completa con la QTI pueden ser tratados sólo con RT o con cirugía, sin que se produzca una disminución en el control loco-regional de la enfermedad. Así, parece haber suficientes datos que sugieren que la respuesta completa tras la QTI no sólo predice aquellos pacientes que van a sobrevivir más, sino que también selecciona a los que pueden eludir cirugías mutiladoras sin disminuir su esperanza de vida<sup>530,707</sup>. Destacaremos, además, la rigurosidad con la que se evaluó la respuesta a la QT en todos los pacientes, mediante exploración clínica, fibrolaringoscopia y TC, en consenso entre varios especialistas, hecho no tan común en muchos trabajos, lo cual respalda aún más la validez de nuestros hallazgos.

El hecho de que la **p53** no se determine de forma rutinaria en las biopsias de CCC en la mayor parte de los centros, es indicativo de que no se encuentra al mismo nivel

que otros factores pronósticos clásicos y de que no existe consenso universal al respecto. Predominan, no obstante, los trabajos que le otorgan un cierto valor pronóstico<sup>453,623,637,644</sup> y predictivo de respuesta a quimio y radioterapia<sup>55,623</sup>. Shiga<sup>453</sup> comunica una resistencia a la QT en términos de SG aunque no de SLE. Para algunos autores<sup>623,643</sup> puede ser un indicador de agresividad de la enfermedad y repercutir en la conservación de órgano. Incluso en el ámbito del tratamiento quirúrgico, varios estudios<sup>645-648</sup> reconocen una peor evolución de los tumores con sobreexpresión de p53. También se ha encontrado<sup>611,649-651</sup> una fuerte correlación entre la sobreexpresión de p53 y las recurrencias. Pero también hay posturas opuestas, no sólo no identificándolo como factor pronóstico<sup>653,654,663,664</sup>, sino comunicando precisamente lo contrario: mayor supervivencia en pacientes que sobreexpresan p53, tanto en CCC como otros cánceres, ya que la inactivación de la p53 potenciaría la sensibilidad a varios fármacos y a la RT<sup>655-658,661,662</sup>.

Ante tal heterogeneidad de resultados, no nos ha sorprendido encontrar en nuestra serie una falta de significación de la p53 en cuanto a SG, SGE o SLE, a pesar de ser una muestra homogénea en características poblacionales, tumorales y terapéuticas.

Algo similar sucede con **el marcador de proliferación Ki-67**. Hay autores que no asocian un valor elevado de Ki-67 con un peor pronóstico<sup>685</sup> y otros sí<sup>686-688</sup> al conllevar mayor incidencia de metástasis cervicales o recidivas<sup>694,695</sup>.

La asociación “*Ki-67 < 20% - falta de expresión de p53*” ha sido identificada como predictora de mala respuesta a RT, mientras que en caso de “*Ki-67 > 20% - expresión de p53*” la respuesta sería buena, utilizando análisis multivariante<sup>636,698</sup>. Posiblemente esto sea así porque los tumores de crecimiento rápido son más sensibles a la RT que los que crecen despacio<sup>699</sup>. Otros autores no encuentran relación entre el nivel de Ki-67 y la respuesta a la RT<sup>691</sup>.

Sí se ha asociado un alto nivel de proliferación con peores resultados postquirúrgicos<sup>678,691,693,695,701,702</sup>, incluso estableciendo el índice Ki-67 como variable independiente para determinar el pronóstico a largo plazo, llegando a recomendar su determinación sistemática para identificar los tumores más agresivos<sup>703</sup>.

Creemos que dado el carácter de nuestros resultados y la discrepancia de opiniones en la literatura médica, ninguno de los factores inmunohistoquímicos analizados merece su determinación rutinaria en un futuro, al no haber proporcionado hasta el momento una información pronóstica clara, consistente y generalizada dentro del tratamiento combinado del cáncer avanzado faringo-laríngeo. Si bien es cierto que

la población en la que se realiza este análisis no es la habitualmente seleccionada en estudios de factores pronósticos por haber recibido un tratamiento aún no completamente estandarizado. No obstante, nuestra aportación es novedosa en cuanto que nuestros resultados se refieren a una población muy homogéneamente tratada, a la cual hemos de circunscribirlos, donde habitualmente no se conoce la repercusión de estos factores en la supervivencia.

Finalmente, y a modo de reflexión, diremos que aunque el cáncer de cabeza y cuello comparte los factores pronósticos clásicos con la mayoría de los tumores malignos de la economía, el paciente afecto de un cáncer faringo-laríngeo presenta unas peculiaridades de mayor peso específico que lo distinguen enormemente de pacientes con otras stirpes tumorales. Es por ello que en este terreno no debemos permitir que la complejidad del proceso patológico en sí mismo y las variadas opciones terapéuticas que hoy en día se nos brindan, nos hagan olvidar al paciente en su globalidad, obviando toda la constelación de condicionantes negativos circundantes que pueden ser determinantes de un desenlace desfavorable, de un fracaso terapéutico, como son la comorbilidad, el entorno social, el estado nutricional, las conductas adictivas, etc., polarizándonos a la práctica de la “medicina del tumor” en lugar de la “medicina del paciente”, como consecuencia negativa de la superespecialización que se persigue actualmente en todos los campos de la ciencia.

---

# *Conclusiones*

## **6. CONCLUSIONES**

- La población aragonesa afecta de cáncer faringo-laríngeo presenta unas características clínico- epidemiológicas análogas a las de la población española que sufre esta enfermedad y difiere de la forma esperada de otras poblaciones europeas y de la americana.
- El abordaje multidisciplinar y coordinado del tratamiento del Cáncer de Cabeza y Cuello aporta beneficios en términos de preservación de órgano, respuesta al tratamiento, supervivencia y calidad de vida, comparado con el tratamiento clásico basado en la Cirugía y Radioterapia.
- La adicción de Quimioterapia al tratamiento clásico en sus dos modalidades (neoadyuvante y concomitante con Radioterapia) es factible en un mismo paciente, mejorando las posibilidades de preservar órgano, sin detrimento en la supervivencia.
- La respuesta a la Quimioterapia Neoadyuvante es un factor pronóstico independiente de mejor Supervivencia Global, Supervivencia Global Específica y Supervivencia Libre de Enfermedad, que además puede condicionar la indicación de diferentes tratamientos locales (Cirugía o QT-RT concomitante).
- Los factores pronósticos clásicos (tamaño tumoral, metástasis ganglionares, estadio global y localización), siguen teniendo validez cuando se aplican tratamientos combinados.
- El carácter de factor pronóstico independiente de Supervivencia Libre de Enfermedad del descenso porcentual de la hemoglobina tras la QTNA es una aportación novedosa de nuestro trabajo sobre el papel de la anemia en el pronóstico, y que apunta la importancia del control (aparentemente sencillo) de este factor, con el objeto de lograr máximas respuestas a los tratamientos y evitar recidivas.
- La proteína p53 y el marcador de proliferación Ki-67 no presentan valor pronóstico alguno en nuestra serie, por lo que no vemos por el momento justificada su determinación rutinaria en pacientes tratados con esquemas multimodales de Quimio-Radioterapia.
- El consumo de alcohol es un factor pronóstico de Supervivencia Global y Supervivencia Global Específica, aunque no independiente, mientras que el



hábito tabáquico, a pesar de ser un importante factor de riesgo, no parece condicionar la supervivencia en nuestra serie.

- La comorbilidad es un factor pronóstico independiente de Supervivencia Global y Supervivencia Global Específica, que se perfila de elevado peso en el Cáncer de Cabeza y Cuello. Nuestra serie confirma este hallazgo previamente descrito. Creemos que este factor gradúa con un mismo sistema el terreno tumoral y el terreno huésped pudiendo condicionar notablemente decisiones relacionadas con el tipo de tratamiento, al carácter ambulatorio o no del mismo, el seguimiento más o menos próximo, etc., siendo, probablemente en un futuro próximo, de obligada determinación como complemento imprescindible al sistema TNM.
- La situación social es otra variable nunca antes considerada en estudios de factores pronósticos en Cáncer de Cabeza y Cuello, que probablemente influye de forma idéntica al alcohol en la Supervivencia Global y Supervivencia Global Específica. Este dato constituye también una información novedosa de nuestro trabajo.
- El valor pronóstico constatado en variables como son el consumo de alcohol, la situación social y la comorbilidad, nos lleva a concluir que el paciente con Cáncer de Cabeza y Cuello ha de considerarse en todo momento de forma global y, por lo tanto, cualquier tratamiento oncológico debe ser planeado considerando prioritariamente las características socio-sanitarias de estos pacientes, que deben ser objetivadas mediante estadificación por formularios estandarizados, si queremos mejorar nuestros resultados terapéuticos.

***REFERENCIAS***

***BIBLIOGRÁFICAS***

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Instituto Nacional de Estadística. Movimiento natural de la población española. Año 1980. Tomo III. Madrid.
2. Martínez-García C. Aproximación a la epidemiología del cáncer en España. Ed. Jims. Barcelona 1988: 1948.
3. López-Abente C, Escolar A, Errozola M y cols. Atlas del cáncer en España. Ed. Vitoria-Gasteiz, 1984.
4. Atabek U, Mohit-Tabatabai MA, Raina S y cols. Lung cancer in patients with head and neck cancer. *Am J Surg* 1986; 434-438.
5. Shibuya H, Hisamitsu S, Shioiri S y cols. Multiple primary cancer risk in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1987; 60:3083-3086.
6. Clayton L, Byrd W. The African-American cancer crisis. *J Health Care Poor Underserved* 1993;4:830.
7. Krajina Z, Kucar Z, Zanic-Carnelutti V. Epidemiology of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 1975; 85:11.
8. Iwai H, Koike Y. Primary laryngoplasty. *Laryngoscope* 1975; 85:929.
9. Lowry W. Alcoholism in cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1975; 85:1275.
10. Austen D. Larynx. En: Schottenfeld P, Aumeni J, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia: WB Saunders, 1982:554.
11. Iwamoto H. An epidemiological study of laryngeal cancer in Japan (1960-1969). *Laryngoscope* 1975;85:1162.
12. Lynch P. Warts and cancer. *Am J Dermatopathol* 1982;4:55.
13. Spitz M, Fvegers J, Goepfert H, Hong W, Newell G. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Cancer* 1988;61:203.
14. Segi M. Age-adjusted death rates for cancer for selected sites in 46 countries in 1977. Tokyo: Segi Institute for Cancer Epidemiology, 1982:13.
15. Wynder E, Bross I, Day E. Epidemiological approach to the etiology of cancer of the larynx. *JAMA* 1956;160:1384.
16. Wynder E, Hultberg S, Jacobsson F, Bross I. Environmental factors in cancer of the upper alimentary tract. *Cancer* 1957;10:470.
17. Higginson J, Terracini B, Agthe C. Nutrition and cancer: ingestion of foodborne carcinogens. En: Schottenfeld D, ed. *Cancer epidemiology and prevention*. Springfield, IL: Charles C Thomas Publisher, 1975:177.
18. Larsson L, Sandstrom A, Westling P. Relationship of phenomenon: Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. *Cancer Res* 1975;3:3308.
19. Goolden A. Radiation cancer of the pharynx. *BMJ* 1951;2:1110.

20. Graham S, Mettlin C, Marshall J. Dietary factors in the epidemiology of cancer of the larynx. *Am J Epidemiol* 1981;113:675.
21. Ramadan M, Morton R, Stell P, Phawah P. Epidemiology of laryngeal cancer. *Clin Otolaryngol* 1982;7:417.
22. Pietramtoni L, Fior R. Clinical and surgical problems of cancer of the larynx and hypopharynx. *Acta Otolaryngol* 1958;142:1.
23. Lauerma S. Treatment of laryngeal cancer: a study of 638 cases. *Acta Otolaryngol* 1967;225:140.
24. Wynder E. Toward the prevention of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 1975;85:1190.
25. Doyle D, Henderson L, LeJeune F. Changes in human papillomavirus typing of recurrent respiratory papillomatosis progressing to malignant neoplasm. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:1273.
26. Kashima H, Kutcher M, Keswsi T. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma, leukoplakia, lichen planus and clinically normal epithelium of the oral cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:55.
27. Martensson B. Indications for transconiscopy. En: Alberti P, Bryce D, eds. *Workshops from the Centennial Conference on Laryngeal Cancer*. East Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts, 1976:668.
28. Fouret P, Dabit D, Sibony M. Expression of p53 protein related to the presence of human papillomavirus infection in precancerous lesions of the larynx. *Am J Pathol* 1995;146:599.
29. Hiranandani L. Panel on epidemiology and etiology of laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 1975;85:1197.
30. Somers KD, Cartwright SL, Shechter GL. Amplification of the int-2 gene in human head and neck squamous cell carcinomas. *Oncogene*, 1990;5:915-920.
31. Howley P. The human papillomaviruses. *Arch Pathol Lab Med* 1982;106:429.
32. Morrison M. Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;99:370.
33. Koufman J, Burke A. Etiology of laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 1997;30:14.
34. Foulkes WD, Brunet JS, Kowalski LP. Family history is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil: a case control study. *Int J Cancer* 1995;63:769.
35. Jeffries S, Eeles R, Goldgar D, et al. The role of genetic factors in predisposition to squamous cell cancer of the head and neck. *Br J Cancer* 1999;79(5/6):865.
36. Cheng L, Sturgis EM, Eicher SA, et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and risk of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Int J Cancer* 1999;84:220.
37. Morita S, Yano M, Tsujinaka T, et al. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and susceptibility to head-and-neck squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1999;80:685.
38. Cloos J, Nieuwenhuis EJ, Boomsma DI, et al. Inherited susceptibility to bleomycin-induced chromatid breaks in cultured peripheral blood lymphocytes. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1125.

39. Wang LE, Sturgis EM, Eicher SA, et al. Mutagen sensitivity to benzo(a)pyrene diol epoxide and the risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 1998;4:1773.
40. Van Dyke DL, Worsham MJ, Benninger MS, et al. Recurrent cytogenetic abnormalities in squamous cell carcinomas of the head and neck region. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;9:192.
41. Cowan JM, Beckett MA, Weichselbaum RR. Chromosome changes characterizing in vitro response to radiation in human squamous cell carcinoma lines. *Cancer Res* 1993;53:5542.
42. Brzoska PM, Levin NA, Fu KK, et al. Frequent novel DNA copy number increase in squamous cell head and neck tumors. *Cancer Res* 1995;55:3055.
43. Berenson JR, Yan J, Micke RA. Frequent amplification of the bcl-1 locus in head and neck squamous cell carcinomas. *Oncogene* 1989;4:1111.
44. Anwar K, Nakakuki K, Naiki H, Inuzuka M. "Ras gene mutations and HPV infection are common in human laryngeal carcinoma". *Int J Cancer*, 1993; 53:22-28.
45. Field JK, Spandidos DA, Stell PM, et al: Elevated expresión of the c-myc oncoprotein correlates with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinoma". *Oncogene*, 1989, 4(1):463-468.
46. Scambia G, Panici PB, Battaglia F, et al:"Receptors for epidermal growth factor and steroid hormones in primary laryngeal tumors". *Cancer* 1991,67:1347-1351.
47. Kearsley JH, Leonard JH, Walsh MD, Wright GR:"A comparison of EGFR and c-erbB2 oncogene expression in head and neck squamous cell carcinomas". *Pathology*, 1991;23:189-194.
48. Ishitoya J, Toriyama M, Oguchi N, et al:"Gene amplification and overexpression of EGFR in squamous cell carcinomas of the head and neck". *Br J Cancer*, 1989;59:559-562.
49. Leonard JH, Kearsley JH, Chenevix-Trench G, Hayward NK:"Análisis of gene amplification in head and neck squamous cell carcinoma". *Int J Cancer* 1991;48:511-515.
50. Wong DT, Biswas DK. Expresión of c-erbB protooncogene during dimethylbenzanthracene-induced tumorigenesis in hamster cheek pouch. *Oncogene*, 1987, 2:67-72.
51. Boyle JO, Koch W, Hruban RH, et al. The incidence of p53 mutations increases with progression of head and neck cancer. *Cancer Res* 1993;53:4477.
52. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 Mutation in human cancers. *Science* 1991;253:49-53.
53. Somers K, Merrick MA, Lopez ME, Incognito LS, Schechter GL, Casey G. Frequent p53 mutations in head and neck cancer. *Cancer Res* 1992;52:5997-6000.
54. Hartwell LH, Kastan MB. Cell cycle control and cancer. *Science* 1994;266:1821.
55. Koch WM, Brennan JA, Zahurak M, et al. p53 mutation and locoregional treatment failure in head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1580.
56. Van der Riet P, Nawroz H, Hruban RH, et al. Frequent loss of chromosome 9p21-22 early in head and neck cancer progression. *Cancer Res* 1994;54:1156-8;
57. Cairns P, Polascik TJ, Eby Y, et al. Frequency of homozygous deletion at p16/CDKN2 in primary human tumours. *Nat Genet* 1995;11:210-2.

58. Reed A, Califano J, Cairns P, et al. High frequency of p16CDKN2/MTS-1/INK4A inactivation in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 1996;56:3630.
59. Sidransky D. Molecular biology of head and neck tumors. En: "Principles and Practice in Oncology". 6<sup>th</sup> Edition. Pp 789-796.
60. Schwartz MR. Pathology of laryngeal tumors. En: Thawley, Panje, Batsakis, Lindberg, "Comprehensive management of head and neck tumors". WB Saunders Company, Philadelphia 1999. Vol. 2. Cap. 46:pp.950-959.
61. Miller AH, Batsakis JG: Premalignant laryngeal lesions, carcinoma in situ, superficial carcinoma: Definition and management. Centennial Conference on Laryngeal Cancer. *Can J Otolaryngol* 3:515-575, 1974.
62. Shanmugaratnam K, Sobin LH: Histological Typing of tumors of the upper respiratory tract and ear, 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag, 1991.
63. Batsakis JG, Hybels R, Crissman JD, et al: The pathology of head and neck tumors: Verrucous carcinoma. Part 15. *Head Neck Surg* 5: 29-38, 1982.
64. Fliss DM, Noble-Topham SE, McLachlin CM, et al: Laryngeal verrucous carcinoma: A clinicopathologic study and detection of human papillomavirus using polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 104: 146-152,1994.
65. Demian SDE, Bushkin EL, Echevarria RA: Perineural invasión and anaplastic transformation of verrucous carcinoma. *Cancer* 32:395-401, 1973.
66. Hjslet P, Nielsen P, Palvio P. Premalignant lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol* 1989; 107:130.
67. Luna M, Tortoledo M. Verrucous carcinoma. En: Gnepp DR, ed. *Pathology of the head and neck*. New York: Churchill Livingstone, 1988:497.
68. Shapsay S, Hong W, Fried M. Simultaneous carcinomas of the esophagus and upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980;88:373.
69. TNM Classification of Malignat Tumours, 6th edition. Wiley-Liss, New York, 2002.
70. Pressman JJ, Simon MB, Monell C:Anatomic studies related to the dissemination of cancer of the larynx. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 64:628-638;1960.
71. Tucker GF, Smith HR: A histological demonstration of the development of laryngeal connective tissue compartment. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 66:308-318,1962.
72. Olofsson J: Growth and spread of laryngeal carcinoma. *Can J Otolaryngol* 3:446-459,1974.
73. Freeland AP, van Nostrand AWP: The applied anatomy of the anterior commissure and subglottis. *Can J Otolaryngol* 4:644-659,1975.
74. Silver CE. Anatomía quirúrgica de la laringe. En: Silver CE, "Cirugía del cancer de laringe y estructuras anexas". Ed. Toray, Barcelona 1985. Cap.2: pp.21.
75. Gallo A, Mocetti P, De Vincentiis M, et al: Neoplastic infiltration of laryngeal cartilages: Histochemical study. *Laryngoscope* 102:891-895,1992.

76. Kirchner J, Cornog J, Holmes R. Transglottic cancer: its growth and spread within the larynx. *Arch Otolaryngol* 1974;99:247.
77. Micheau C, Luboinski B, Sancho H, Cachin Y. Modes of invasion of cancer of the larynx: a statistical, histological, and radioclinical analysis of 120 cases. *Cancer* 1976;38:346.
78. Kirchner J. One hundred laryngeal cancer studies by serial section. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1969;78:689.
79. Ogura J, Sessions D, Spector G. Conservation surgery for epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx. *Laryngoscope* 1975;85:1808.
80. Levendag P, Vikram B, Sessions R. The problem of neck relapse in early stage supraglottic cancer: results of different treatment modalities for the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1621.
81. Kirchner J, Owen J. Five hundred cancers of the larynx and pyriform sinus. *Laryngoscope* 1977;87:1288.
82. Hansen H. Supraglottic carcinoma of the aryepiglottis fold. *Laryngoscope* 1975;85:1667.
83. Ogura J, Biller H, Wette R. Elective neck dissection for pharyngeal and laryngeal cancers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971;80:646.
84. Biller H, Davis W, Ogura J. Delayed contralateral cervical metastasis with laryngeal and laryngopharyngeal cancers. *Laryngoscope* 1971;81:1499.
85. Lindberg R. Distribution of cervical lymph nodes from squamous cell carcinoma of upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972;29:1446.
86. Som M. Conservation surgery for carcinoma of the supraglottis. *J Laryngol Otol* 1970;84:655.
87. Morton R, Ferguson C, Lambie N, Whitlock R. Rumor thickness in early tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:717.
88. Novo JJ, Videgaín G. Modalidades de extensión del carcinoma laríngeo. En: Novo JJ, Videgaín J, Videgaín G, Aguirregaviria JJ. "Tratamiento conservador en el carcinoma de laringe". Ed. Universidad del País Vasco, Bilbao 2001. Cap. 2: pp.29-30.
89. Lawson W, Biller H, Suen J. Cancer of the larynx. En: Myers G, Suen J, eds. *Cancer of the head and neck*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1989:533.
90. Kirchner J, Fischer J. Anterior commissure cancer. En: Alberti P, Bryce D, eds. *Workshops from the Centennial Conference on Laryngeal Cancer*. East Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts, 1976:679.
91. Jesse R, Lindberg R, Horiot J. Vocal cord cancer with anterior commissure extension: choice of treatment. *Am J Surg* 1971;122:437.
92. Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, et al: The role of radiation therapy in laryngeal cancer. *CA Cancer J Clin* 40:150-165, 1990.
93. Foote RL, Olsen KD, Buskirk SJ, et al: Laryngectomy alone for T· glottic cancer. *Head Neck* 16:406-412,1994.

94. McGravan MH, Bauer WC, Ogura JH: The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. *Cancer* 14: 55-66, 1961.
95. Cunningham M, Catlin D. Cancer of the pharyngeal wall. *Cancer* 1967;20:1859; Harrison D. Pathology of hypopharyngeal cancer in relation to surgical management. *J Laryngol Otol* 1970;84:349.
96. Harrison D. Pathology of hypopharyngeal cancer in relation to surgical management. *J Laryngol Otol* 1970;84:349.
97. Harrison D. Significance and means by which laryngeal cancer invades thyroid cartilage. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;93:392.
98. Kirchner J, Owen J. Five hundred cancers of the larynx and pyriform sinus. *Laryngoscope* 1977; 87:1288.
99. Guillaumondegui O, Meoz-Mendez R, Jesse R. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the pharyngeal walls. *Am J Surg* 1978;136:474.
100. McGavarvan M, Bauer W, Spjut H. Carcinoma of the pyriform sinus. *Arch Otolaryngol* 1963;78:826.
101. Ogura J, Jurema H, Watson R. Partial laryngopharyngectomy and neck dissection for pyriform sinus cancer. *Laryngoscope* 1960;70:1399.
102. Byers R, Wolf P, Ballantyne A. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 1988;10:160.
103. Ballantyne A. Methods of repair after surgery for cancer of the pharyngeal wall, post cricoid area, and cervical esophagus. *Am J Surg* 1971;122:482.
104. Marks J, Freeman R, Lee F, Ogura J. Pharyngeal wall cancer: an analysis of treatment results, complications, and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;4:587.
105. Merino O, Landberg R, Fletcher C. An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1977;40:1415.
106. Sidransky D. Nucleic acid-based methods for the detection of cancer. *Science* 1997;278:1054-9.
107. Spafford MF, Koch WM, Reed AL, et al. Detection of head and neck squamous cell carcinoma among exfoliated oral mucosal cells by microsatellite analysis. *Clin Cancer Res* 2001;7:607-12.
108. Sanchez-Cespedes M, Esteller M, Wu L, et al. Gene promoter hypermethylation in tumors and serum of head and neck cancer patients. *Cancer Res* 2000;60:892-5.
109. Rosas SLB, Koch W, da Costa Carvalho MG, et al. Promoter hypermethylation patterns of p16, O6-methylguanine-DNA-methyltransferase, and death-associated protein kinase in tumors and saliva of head and neck cancer patients. *Cancer Res* 2001;61:939-42.
110. Hirano M. Structure of the vocal fold in normal and disease states. En: Ludlow C, O'Connell H, eds. *Proceedings of the Conference on the Assessment of Vocal Pathology*. Report no. 11. Rockville, MD: American Speech and Hearing Association, 1981:11.



111. Castelijns J, Gerristen G, Kaiser M, et al. Invasion of laryngeal cartilage by cancer: comparison of CT to MR. *Radiology* 1989;167:199. Y Anderson H, Maisel R, Cantrell R. Isolated laryngeal lymphoma. *Laryngoscope* 1976;86:1251.
112. Sako K, Pradier RN, Marchetta FC, Pickren JW. Fallibility of palpation in the diagnosis of lymph node metastases to cervical nodes. *Surg Gynaecol Obstet* 1964;118:989-990.
113. Kau RJ, Alesiou C, Stimmer H, Arnold W. Diagnostic procedures for detection of lymph node metastases in cancer of the larynx. *J Oto Rhino Layngol* 62:199-203.
114. Knappe M, Louw M, Gregor RT. Ultrasonography-guided fine-needle-aspiration for the assesment of cervical metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126,1091-1096.
115. Yuasa K, Kawazu T, Kunitake N, Uehara S, Omagari J, Yoshiura K, Nakayama E, Kanda S. Sonography for the detection of cervical lymph node metastases among patients with tongue cancer: criteria for early detection and assesment of follow-up examination intervals. *Am J Neuroradiol* 2000; 21:1127-1132.
116. Franca C, Levin-Plotnik D, Sehgal V, Chen RT, Ramsey RG. Use of three-dimensional spiral computed tomography imaging for staging and surgical planning of head and neck cancer. *J Digital Imag* 2000; 13:24-32.
117. Hoffman HT, Quets J, Toshiaki T, Funk GF, McCulloch TM, Graham SM, Robinson RA, Shuster ME, Yuh WT. Functional magnetic resonance imaging using iron oxide particles in characterizing head and neck adenopathy. *Laryngoscope* 2000; 110:1425-1430.
118. Anzai Y, Carroll WR, Quint DJ, Bradford CR, Minoshima S, Wolf GT, Wahl RL. Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-(F-18) fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses. *Radiology* 1996; 200:135-141.
119. Lapela M, Grenman R, Kurki T, Joensuu H, Leskinen S, Lindholm P, Haarparanta M, Ruotsalainen U, Minn H. Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and 2-(F-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995:197:205-211.
120. Foehrenbach H, Conessa C, Maszelin P, et al. Positron emission tomography in head and neck oncology. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2001 Dec; 118(6):365-72.
121. De Boer JR, van der Laan BF, Pruijm J, et al. Carbon 11 tyrosine PET for visualization and protein synthesis rate assessment of laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002. Sept;29(9):1182-7.
122. Henze M, Mohammed A, Mier W, et al. Pretreatment evaluation of carcinomas of the hypopharynx and larynx with 18FDG, 123I alpha-methyl-L-tyrosine (IMIT) and 99mTc-hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002 Mar;29(3):324-30.
123. Zhou DJ, Casey G, Cline MJ. Amplification of human int-2 in breast cancers and squamous carcinomas. *Oncogene* 1988;2:279-82.
124. Somers KD, Cartwright SL, Schechter GL. Amplification of the int-2 gene in human head and neck squamous cell carcinomas. *Oncogene* 1990;5:915-20.
125. Merritt WD, Weissler MC, Turk BF, Gilmer TM. Oncogene amplification in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch tolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:1394-8.

126. Berenson JR, Yang J, Mickel RA. Frequent amplification of the bcl-1 locus in head and neck squamous cell carcinomas. *Oncogene* 1989;4:1111-6.
127. Brennan JA, Mao L, Hruban RH, et al. Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1995;332:429-35.
128. Partridge M, Li SR, Pateromichelakis S, et al. Detection of minimal residual cancer to investigate why oral tumors recur despite seemingly adequate treatment. *Clin Cancer Res* 2000;6:2718-25.
129. Leong PP, Rezaei B, Koch WM, et al. Distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:972-7.
130. Califano J, Leong PL, Koch WM, Eisenberger CF, Sidransky D, Westra WH. Second esophageal tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma: an assessment of clonal relationships. *Clin Cancer Res* 1999;5:1862-7.
131. Wolf G, Hong W, Fisher SG.:The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 13: 1685-1690.
132. Jacobs C, Goffinet DR., Goffinet L, et al: Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment advanced resectable head and neck cancer. A report from the Northern California Oncology Group. *Cancer* 60:1178-1183,1987.
133. Sessions RB, Harrison LB, Forastiere AA. Tumors of the larynx and hypopharynx. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Principles and Practice of Oncology*. 6<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2001. Chapter 30. pp 861-886.
134. Armstrong J, Pfister D, Strong E, et al. The management of the clinically positive neck as part of a larynx preservation approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:759.
135. Muzaffar K. Therapeutic selective neck dissection: a 25-year review. *Laryngoscope* 2003 Sep;113(9):1460-5.
136. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 38 (2): 123-7, 2003. Efficacy of selective neck dissection: a review of 123 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the head and neck.
137. Chepeha DB, Hoff PT, Taylor RJ, et al. Selective neck dissection for the treatment of neck metastasis from squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 112(3):434-8, 2002.
138. Million R, Cassisi N. Radical irradiation for carcinoma of the pyriform sinus. *Laryngoscope* 1981;91:439.
139. Vandenbrouck C, Eschwege F, DeLaRochfordiere A. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: retrospective study of 351 cases treated at the Institut Roussy. *Head Neck Surg* 1987;10:4.
140. Itami J, Uno T, Aruga M, Ode S. Local control of pyriform sinus cancer treated by radiation therapy alone. *Acta Oncológica* 1997;36:389.
141. Bataini P, Brugere J, Vernier J. Results of radical radiotherapy treatment of carcinoma of the pyriform sinus: experience of the Institute Curie. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 1982;8:1276.

142. Shah N, Saunders MI, Dische S. A pilot study of postoperative CHART and CHARTWEL in head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 12(6):392-6, 2000.
143. Mendenhall; Donald P, Haves H, Dhalival R. Combined treatment for pyriform sinus cancer using postoperative irradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980;88:738.
144. Hong W, Dimery I, Kramer A. The role of induction chemotherapy in the treatment of advanced head and neck cancer. En: Salmon S, ed. *Adjuvant therapy of cancer*, 5<sup>th</sup> ed. Orlando FL: Grune & Stratton, 1987:79.
145. Kramer S, Gelber R, Snow J. Combined radiation therapy in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg* 1987;10:19.
146. Lefebvre J, Chevalier D, Luboninski B., et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer. Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:890.
147. Mahe M, Peuvrel P, Bergerot P, et al. Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy versus chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:295.
148. Harrison D, Thompson A. Pharyngolaryngoesophagectomy with pharyngogastric anastomosis for cancer of the hypopharynx. *Head Neck Surg* 1986;8:418.
149. Meoz-Mendez R, Fletcher G, Guillaumondegui O, Peters L. Análisis of the results of irradiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the pharyngeal walls. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;4:579.
150. Wang CC. Treatment of glottic carcinoma by megavoltage radiation. *Am J Roentgen* 1974; 120:157-161.
151. Salvajoli JV, Morioka H, Trippe N, Kowalski LP. A randomized trial of neoadjuvant vs concomitant chemotherapy vs radiotherapy alone in the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992;249(4):211-5.
152. Dobrowsky, Poulsen, MacKenzie, FuKK, Jonson, Schmidt-Ulrich; Wang CC, Blitzer PH, Suit HD: Twice a day radiation therapy for cancer of the head and neck. *Cancer* 55:2100-2104, 1985.
153. Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, et al: Dose-response for local control with hyperfractionated radiation therapy in advanced carcinomas of the upper aerodigestive tracts: Preliminary report of Radiation Therapy Oncology Group, Protocol 83-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 515-521, 1990.
154. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al: Concomitant boost radiotherapy schedule in the treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 1339-1345, 1990.
155. Dische S, Saunders M, Barrett A, et al: A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck. *Radiother Oncol* 44:123-136, 1997.

156. Fu KK, O'Sullivan JM, Hollywood DP, Cody N, Dillon J, Buckney S, Moriarty MJ, Armstrong JG. Accelerated radiation therapy, seven fractions per week, for advanced head and neck cancer: a feasibility study. *J Clin Oncol* 2002;14(3):236-40.
157. Bradley PJ, Morgan DA. Radiotherapy of advanced laryngeal cancer using three small fractions daily. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991; 104(6):838-41.
158. Schmidt-Ullrich RK, Johnson CR, Wazer DE, et al. Accelerated superfractionated irradiation for advanced carcinoma of the head and neck: concomitant boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(3):563-8.
159. Guedea F, de Vega M, Craven-Bartle J. Cambios de fraccionamiento en radioterapia de tumores de la esfera ORL. *Oncología* 1990; 14:13-21.
160. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T. Hiperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25:231-240.
161. Datta NR, Choudhry AD, Gupta S, et al: Twice a day versus once a day radiation therapy in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 17:132-133, 1989 (Suppl 1) (abstr).
162. Pinto LHJ, Canary PCV, Araujo CM, et al: Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stages III and IV oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:557-562, 1991.
163. Cummings B, O'Sullivan B, Keane T et al. 5-year results of 4 week/twice daily radiation schedule. The Toronto Trial. *Rad Oncol* 2000;56 (suppl 1):S8.
164. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(1):7-16, 2000.
165. Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, et al. Accelerated fractionation compared to conventional fractionation improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancer: results of the EORTC 22951 randomized trial. *Rad Oncol* 1997; 44:111-121.
166. Bernier J, Horiot JC, Van den Bogaert, et al. EORTC update of the head and neck cancer altered fractionation phase III trials. *Rad Oncol* 2000; 56 (suppl 1):S8.
167. Grau C, Overgaard J, Hansen H, et al. Acute and late normal tissue reactions following accelerated radiotherapy for head and neck cancer. Results from DAHANCA-7. *Rad Oncol* 2000; 56 (Suppl 1):S12.
168. Hlniak A, Gwiazdowska B, Szutkowski Z, et al. Radiotherapy of the laryngeal cancer. The estimation of the therapeutic gain and the enhancement of toxicity by the one-week shortening of the treatment time. Results of the randomized phase III multicenter trial. *Rad Oncol* 2000; 56(suppl.1):S5.
169. Ang KK, Trotti A, Garden AS, et al. Impact of risk factors and total time for combined surgery and radiotherapy on the outcome of patients with advanced head and neck cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999; 45 (suppl 3):199.

170. Skaladowski K, Maciejewski B, Golen M, et al. Randomized clinical trial on 7-days continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer-report on 3-year tumor control and normal tissue toxicity. *Rad Oncol* 2000;55:101-110.
171. Mazon JJ: Interstitial re-irradiation for recurrent and/or persistent head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 1987; 13:1261.
172. Dobrowsky W, Naudé J. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancer. *Rad Oncol* 2000; 57:119-124.
173. Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou. Bourhis J, Lapeyre M, Rives M, Tortochaux J, Bourdin S, Lasaulnier F, et al. Very accelerated radiotherapy in NSC: results of the GORTEC 94-02 randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:412a.
174. Trans Tasmanian Radiotherapy Oncology Group. Denham J, Poulsen M, Lamb DS, et al. The TROG 91.01 randomized controlled trial addressing the question of accelerated fractionation. *Rad Oncol* 2000; 56(suppl 1): S7.
175. Pajak TF, Chang C, Tupchong L, Stetz J Hyperfractionated photon radiation therapy in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and sinuses, using radiation therapy as the only planned modality: (preliminary report) by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13(1):41-7, 1987).
176. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, et al: Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomised intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 16:1310-1317, 1998.
177. Browman GP, Cripps C, Hodson DI, et al: Placebo-controlled randomised trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 12: 2648-2653, 1994.
178. Dewitt L: Combined treatment of radiation and cis-diamminedichloroplatinum: a review of experimental and clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 13:403-426, 1987.
179. Fu KK, Philips TL: Biologic rationale of combine radiotherapy and chemotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 5: 725-736, 1991.
180. Forastiere AA, Belliveau JF, Goren MP, et al: Pharmacokinetic and toxicity evaluation of five-day continuous infusion versus intermittent bolus cisdiamminedichloroplatinum in head and neck cancer patients. *Cancer Res* 48: 3869-3874, 1988.
181. Schwahofer JH, Croojimans RP, Hoogenhout J, et al: Effectiveness in inhibition of recovery of cell recovery of cell survival by cisplatin and carboplatin: Influence of treatment séquence. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 20: 1235-1241, 1991.
182. Skov K, MacPhail S: Interaction of platinum drugs with clinically relevant x-ray doses in mammalian cells: A comparison of cisplatin, carboplatin, iproplatin, and tetraplatin. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 20:221-225, 1991.
183. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al: Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 18(7): 1458-1464, 2000.

- 184.** Suit HD: Potential for improving survival rates for the cancer patient by increasing the efficacy of treatment of the primary lesion. *Cancer* 50: 1227-1234, 1982.
- 185.** Suit HD: The scope of the problem of primary tumor control. *Cancer* 61: 2141-2147, 1998; Suit HD: Local control and patient survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 653-660, 1992.
- 186.** Huguenin P, Glanzmann C, Taussky D, et al: Hyperfractionated radiotherapy and simultaneous cisplatin for stage Iii and IV carcinomas of the head and neck: Long term results including functional outcome. *Strahlenther Onkol* 174: 397-402, 1998.
- 187.** Sailer SL, Weissler MC, Melin SA, et al: Toxicity and preliminary results from a trial of hyperfractionated radiation with or without simultaneous 5-fluorouracil-cisplatin in advanced head and neck carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 2:38-40, 1992.
- 188.** Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al: Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 338: 1798-1804, 1998.
- 189.** Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomised multicenter study. *J Clin Oncol* 16: 1318-1324, 1998.
- 190.** Vokes EE, Mick R, Kies MS, et al: Pharmacodynamics of fluorouracil based induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 14: 1663-1671, 1996.
- 191.** Robins KT, Kumar P, Regine WF, et al: Efficacy of targeted supradose cisplatin and concomitant radiation therapy for advanced head and neck cancer: The Memphis experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 263-271, 1997.
- 192.** Jackson SM, Weir LM, Hay JH, Tsang VH, Durham JS. A randomised trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 43(1):39-46, 1997.
- 193.** Wiernik G, Alcock CJ, Bates TD, et al. Final report on the second British Institute of Radiology fractionation study: short versus long overall treatment times for radiotherapy of carcinoma of the laryngopharynx. *Br J Radiol* 64(759):232-41, 1991.
- 194.** Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, et al. A randomised trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Radiother Oncol* 2001; 60(2):113-122.
- 195.** Morris MM, Schmidt-Ullrich RK, DiNardo L, et al. Accelerated superfractionated radiotherapy with concomitant boost for locally advanced head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(4):918-28.
- 196.** Johnson CR, Schmidt-Ullrich RK, Wazer DE. Concomitant boost technique using accelerated superfractionated radiation therapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1992; 69(11):2749-54.
- 197.** McKenzie R, Balogh J, Choo R, Franssen E. Accelerated radiotherapy with delayed concomitant boost in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45(3):589-95, 1999.

198. Fountzilias G, Athanassiadis A, Nikolaou A, et al. Accelerated bifractionated radiation with concurrent cisplatin administration in locally advanced head and neck cancer: a feasibility study. *Tumori* 83(4):735-9, 1997.
199. Maciejewski B, Skladowski K, Pilecki B, et al. Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer: preliminary report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 1996;40:137-45.
200. Overgaard J, Sand Hansen H, Sapru W, et al. Conventional radiotherapy as the primary treatment of squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: a randomized multicenter study of 5 versus 6 fractions per week – preliminary report from DAHANCA 6 and 7 trial. *Radiother Oncol* 1996;40:Suppl 1:S31.
201. Lee DJ, Cosmatos D, Marcial VA, et al. Results of an RTOG phase III trial (RTOG 85-27) comparing radiotherapy plus etanidazole with radiotherapy alone for locally advanced head and neck carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:567-76.
202. Van den Bogaert W, van der Schueren E, Horiot JC, et al. Early results of the EORTC randomized clinical trial on multiple fractions per day (MFD) and misonidazole in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:587-91.
203. Lee D, Pajak T, Stetz J, Order SE, Weissberg JB, Fischer JJ. A phase I/II study of the hypoxic cell sensitizer misonidazole as an adjunct to high fractional dose radiotherapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a RTOG randomized study (#79-04). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:465-70.
204. Peters LJ, Rischin D, Hicks RJ, Hughes PG, Sizeland AM. Extraordinary tumor control in phase I trial of concurrent tirapazamine cisplatin and radiotherapy for far advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:Suppl:148-9. abstract.
205. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:3-11.
206. Stevens KR Jr, Britsch A, Moss WT. High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:687-98.
207. Weppelmann B, Wheeler RH, Peters G, et al. Treatment of recurrent head and neck cancer with 5-fluorouracil, hydroxyurea, and reirradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:1051-6.
208. Ang KK. Radiation injury to the central nervous system: clinical features and prevention. En: Meyer JL, ed. *Radiation injury: advances in management and prevention*. Basel, Switzerland: Karger, 1999:145-54.
209. Vokes EE, Haraf DJ, Brockstein BE, Weichselbaum RR. Paclitaxel, 5-fluorouracil, hydroxyurea, and concomitant radiation therapy for poor-prognosis head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:Suppl 1:70-6.
210. Traserra J. Principios terapéuticos del cáncer de laringe. En: Abelló P, Traserra J. “Otorrinolaringología”. Ed. Doyma. Barcelona, 1992. Vol. IV. Cap. 18. Pp:569-577.

211. Smeele LE, Leemans CR, Langendijk JA; et al. Positive surgical margins in neck dissection specimens in patients with head and neck squamous cell carcinoma and the effect of radiotherapy. *Head Neck* 2000; 22(6):559-63.
212. Regine WF, Valentino J, Sloan DA, Patel P, Pittard MQ, Kenady DE, Mohiuddin M. Postoperative radiation therapy for primary vs recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a comparative analysis. *Head Neck* 21(6):554-9, 1999.
213. Huang J, Barbera L, Brouwers M, et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003. 21(3):555-63.
214. Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T, Wydmanski J, Tarnawski R, Maciejewski B. Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(2):399-412, 2003.
215. Ravasz LA, Slootweg PJ, Hordijk GJ, Smit F, van der Tweel I. The status of the resection margin as a prognostic factor in the treatment of head and neck carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 19(7):314-8, 1991.
216. Zelefsky MJ, Harrison LB; Fas DE, Armstrong JG, Shah JP, Strong EW. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25(1):17-21, 1993.
217. Ampil FL, Caldito G, Ghali GE, Nathan CA. Postoperative radiotherapy for insecure or positive surgical margins in head and neck cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 61(4):425-9, 2003.
218. Trotti A, Klotch D, Endicott J, Ridley M, Greenberg H. A prospective trial of accelerated radiotherapy in the postoperative treatment of high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26(1):13-21, 1993.
219. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51(3):571-8, 2001.
220. Antognoni P, Bignardi M, Richetti A, Corvo R, Sormani M, Gabriele P, Sanguinetti G. Accelerated Versus Conventional Fractionated Postoperative Radiotherapy for Advanced Head and Neck cancer: results of a multicenter phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(2):S154, 2003.
221. Saunders MI Phase III Randomized Study of Adjuvant Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy Versus Conventional Radiotherapy in Patients With Head and Neck Cancer. ID: MRC-CHO3, EU-20121, ISRCTN-62576956.
222. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schveitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 36(5):999-1004, 1996.
223. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Eng J Med*. 350(19):1937-1944.



- 224.** Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Eng J Med* 350(19):1945-1952.
- 225.** Wang ZH, Million RR, Mendenhall WM, Parsons JT, Cassisi NJ. Treatment with preoperative irradiation and surgery of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 64(1):32-8, 1989.
- 226.** Shikama N, Sasaki S, Nishikawa A, et al. Risk factors for local-regional recurrence following preoperative radiation therapy and surgery for head and neck cancer (stage II-IVB). *Radiology* 228(3):789-94, 2003.
- 227.** Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, Marcial VA, et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03.
- 228.** Spriano G, Antognoni P, Piantanida R, et al. Conservative management of T1-T2N0 supraglottic cancer. *Am J Otolaryngol* 1997;18:299.
- 229.** Mendenhall W, Parsons J, Mancuso A, Stringer S, Cassisi N. Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx: an alternative to surgery. *Head Neck* 1996;18:24.
- 230.** Wang C, Nakfoor B, Spiro I, Martins P. Role of accelerated fractionated irradiation for supraglottic carcinoma. *Cer J Sci Am* 1997;3:88.
- 231.** Fletcher G, Lindberg R, Hamberger H, et al. Reasons for irradiation failure in squamous cell carcinoma of the larynx. *Laryngoscope* 1975; 85:85-87.
- 232.** Adamopoulos G, Yotakis I, Apostolopoulos K, et al. Supraglottic laryngectomy. *J Laryngol Otol* 1997;111:730.
- 233.** Rider WD, Harwood AR. Cancer of the larynx. The Toronto philosophy of management in 231. head cancer. *J Otolaryngol* 1982; 11-22.
- 234.** Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, et al. T1,T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy: A multivariate analysis of variables potentially influencing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 605-611.
- 235.** Harwood A, Hawkins N, Beale F, Ridder W, et al. Management of advanced glottic cancer: a 10 years review of the Toronto experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:899-904.
- 236.** Van den Voguert W, Ostyn F, Van der Schueren E, et al. The primary treatment of advanced vocal cord cancer: Laryngectomy or Radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 329-334.
- 237.** Terhaard CH, Karin AB, Hoogenraad WJ, Tjho-Heslinga R, et al. Local control in T3 laryngeal cancer treated with radical radiotherapy, time-dose relationship-the concept of nominal standard dose and linear quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991;20:207-214.
- 238.** Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, et al. Stage T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx: A comparison of laryngectomy and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:725-732.

239. Spector GJ, Sessions DG, Emani B, Simpson J, et al. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: A non randomized comparison of the therapeutic modalities and long term results. *Laryngoscope* 1995;105:397-406.
240. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, Cassis NJ, et al. Squamous cell carcinoma of the pharyngeal wall treated with irradiation. *Radiother Oncol* 1988;11:205-212.
241. Chenal C, Julienne V, Fleury F, Desprez P, et al. Radiotherapy and curietherapy of squamous cell carcinoma of the posterior pharyngeal wall. *Bull Cancer Radiother* 1996; 83:54-59.
242. Alonso JM. Conservative surgery of cancer of the larynx. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1947; 51:633-642.
243. Jako GJ. Laser surgery of the vocal cords: an experimental study with carbon dioxide lasers on dogs. *Laryngoscope* 1972; 82:2204-2216.
244. Zeitels SM, Vaughan CW, Domanowsky GF. Endoscopic management of early supraglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:951-956.
245. Steiner W. Experience in endoscopic laser surgery of malignant tumors of the upper aerodigestive tract. *Adv Otol Rhinol Laryngol* 1988; 39:135-144.
246. Spriano G, Piantanida R. Oncological and functional results of supraglottic laryngectomy: the italian experience. En: Shah JP, Johnson JT; eds. *Proceedings 4<sup>th</sup> International Conference on Head and neck cancer*. Society of Head and neck Surgeons 1996;339-349.
247. Pearson BW, Woods RD, Hartman DE. Extended hemilaryngectomy for T3 glottic carcinoma with preservation of speech and swallowing. *Laryngoscope* 1980; 90:1950-1961.
248. Pearson BW. Subtotal laryngectomy. *Laryngoscope* 1981;91:1904-1912.
249. Spiro RH, Alfonso AE, Farr HW, Strong EW. Cervical node metastasis from epidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Am J Surg* 1974;138:562-567.
250. Snow GB, Patel P, Leemans CR, Tiwari R. Management of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992;249:187-194.
251. Bocca E. Critical análisis of the techniques and value of neck dissection. *Uovo Arch It Otol* 1976; 4:151-158.
252. De Santo LE, Magriña C. The second side of the neck supraglottic carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;102:351-361.
253. De Santo, Bocca, y Levendag P, Sessions R, Vikram B, Strong E, et al. The problem of neck relapse in early stage supraglottic larynx cancer. *Cancer* 1989;63:345-348.
254. Suárez C, Llorente JL, Núñez F, Díaz C. Neck dissection with or without postoperative radiotherapy in supraglottic carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109:3-9.
255. Snow BG, Balm JM, Arendse JW, Karim ABMF, Bartelink H, Waal I, Tiwari RM. Prognostic factors in neck node metastasis. En: *Cancer of the neck. Evaluation and treatment*. Larson DL, Ballantyne AJ, Gullamondegui OM, eds. Macmillan Publishing Company, New York 1986; 53-63.

- 256.** Kleinsasser O. Surgical treatment of carcinoma of the larynx and hypopharynx in Tumor of the larynx and hypopharynx. Thieme Medical Publishers Inc Ed Stuttgart, 1988; 157-234.
- 257.** Muscatello L, Laccourreye O, Biacabe B, Hans S, Ménard M, Brasnu D. Laryngofissure and cordectomy for glottic carcinoma limited to the mid third of the mobile true vocal cord. *Laryngoscope* 1997; 107:1507-1510.
- 258.** McGravan MH, Spjut HJ, Ogura JH. Laryngofissure in the treatment of laryngeal carcinoma: a critical analysis of success and failure. *Laryngoscope* 1953; 69:44-53.
- 259.** Biller HF, Lawson W. Bilateral vertical partial laryngectomy for bilateral vocal cord carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90:489-491.
- 260.** Neel HB, Devine KD, De Santo LW. Laryngofissure and cordectomy for early glottic carcinoma: outcome in 182 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980;88:79-84.
- 261.** Zanarte M, Giovanni A, Gras R, Bonnefille E, Robert D, Cannoni M. La laryngectomie frontale antérieure reconstructive. Résultats á long-terme dans les T2 du plan glottique. *Ann Otolaryngol Chir Cervico-fac* 1995;112:205-210.
- 262.** Koper DP, van den Broek P, Manni JJ, Tiwari RM, Strong GB. Partial vertical laryngectomy for recurrent glottic carcinoma. *Clin Otolaryngol* 1995; 20:167-170.
- 263.** Piquet JJ, Desaulty A, Decroix G. Crico-hyoido-epiglottopexie. Technique opératoire et résultats fonctionnels. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1974;91:681-689.
- 264.** Chevalier D, Laccourreye O, Brasnu D, Laccourrey H, Piquet JJ. Cricohyoidoepiglottopexy for glottic carcinoma with fixation or impaired motion of the true vocal cord: 5-year oncologic results with 112 patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:364-369.
- 265.** Mabanta SR, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ. Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes. *Head Neck* 1999; 21(7):591-4.
- 266.** Somerset JD, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. Planned postradiotherapy bilateral neck dissection for head and neck cancer. *Am J Otolaryngol* 2001;22(6):383-6.
- 267.** Verschuur HP, Keus RB, Hilgers FJ, Balm AJ, Gregor RT. Preservation of function by radiotherapy of small primary carcinomas preceded by neck dissection for extensive nodal metastases of the head and neck. *Head Neck* 18(3):277-82, 1996.
- 268.** Leemans CR, Reid CB, Tiwari R, Snow GB. Neck dissection for advanced lymph node metastasis before definitive radiotherapy for primary carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 110(7):1210-4, 2000.
- 269.** Chan AW, Ancukiewicz M, Carballo N, Montgomery W, Wang CC. The role of postradiotherapy neck dissection in supraglottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50(2):367-75, 2001.
- 270.** Byers RM, Clayman GL, McGill D, Andrews T, Kare RP, Roberts DB, Goepfert H. Selective neck dissections for squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: patterns of regional failure. *Head Neck* 21(6):499-505, 1999.
- 271.** Pellitteri PK, Robbins KT, Neuman T. Expanded application of selective neck dissection with regard to nodal status. *Head Neck* 19(4):260-5, 1997.

- 272.** Gavilan J, Prim MP, De Diego JI, Hardisson D, Pozuelo A. Postoperative radiotherapy in patients with positive nodes after functional neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109(9):844-8, 2000.
- 273.** Cooper JS, Pajak TJ, Forastiere A, Jacobs J, Fu KK, Ang KK, Laramore GE, Al-Sarraf M. Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on RTOG 85-03 and 88-24: targets for postoperative radiochemotherapy? *Head Neck* 20(7):588-94,1998.
- 274.** Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. Landmark article Sept.21, 1946: Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukaemia and certain allied and miscellaneous disorders. By Louis S. Goodman, Maxwell M. Wintrobe, William Dameshek, Morton J. Goodman, Alfred Gilman and Margaret T. McLennan. *Jama* 1984;251:2255-61.
- 275.** Jesé RH, Goepfert H, Lindberg RD, Jonson RH. Combined intra-arterial infusion and radiotherapy for the treatment of advanced cancer of the head and neck. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1969;105:20-5.
- 276.** Suzuki Y, Miyake H, Sakai M, Inuyama Y, Matsukawa J. Bleomycin in malignant tumors of head and neck. *Keio J Med* 1969;18:153-62.
- 277.** Friedman M, Daly JF. The treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck with methotrexate and irradiation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1967;99:289-301.
- 278.** Kligerman MM, Hellman S, Bertino JR, Von Essen CF. Sequential chemotherapy and radiotherapy. Preliminary results of clinical trial with methotrexate in head and neck cancer. *Radiology* 1966;86:247-50.
- 279.** Higby DJ, Wallace HJ, Albert DJ, Holland JF. Diaminodichloroplatinum: a phase I study showing responses in testicular and other tumors. *Cancer* 1974;33:1219-5.
- 280.** Wittes RE, Brescia F, Young CW, Magill GB, Golbey RB, Krakoff IH. Combination chemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum (II) and bleomycin in tumors of the head and neck. *Oncology*. 1975; 32: 202-7.
- 281.** Al-Sarraf M, Pajak TF, Marcial VA, et al: Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: An RTOG study. *Cancer* 59:259-265, 1987.
- 282.** Tobias JS, Smith BJ, Blackman G, et al: Concurrent daily cisplatin and radiotherapy in locally advanced squamous carcinoma of the head and neck and bronchus. *Radiother Oncol* 9:263-268, 1987.
- 283.** Spaulding M, Fisher S, Wolf G. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12:1592-1599.
- 284.** Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol* 1998;34:224.

- 285.** Lefebvre JL, Wolf G, Luboninski B. Metaanalysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACHNC): larynx preservation using neoadjuvant chemotherapy in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Am Soc Clin Oncol* 1998;17:382a.
- 286.** Lewin F, Damber L, Jonson H, Andersson T, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-FU in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized trial. *Radiother Oncol* 1997;43:23-28.
- 287.** Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, Zorat PL, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Nat Cancer Inst* 1994;86:265-272.
- 288.** Merlano M, Vitale V, Rosso R, Benasso M et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1992;327:1115-1121.
- 289.** Taylor SG, Murthy AK, Vannetzel JM, Colin P, et al. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:385-395.
- 290.** Snchiz F, Milla A, Torner J, Bonet F, et al. Single fraction per day versus two fractions per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1347-1350.
- 291.** Chu E, DeVita V. *Physician's Cancer Chemotherapy Drug Manual*. Ed:Novartis. 2002. United States. pp:99-103.
- 292.** Scatena CD, Stewart ZA; Mays D, et al. Mitotic phosphorylation of Bcl-2 during normal cell cycle progression and Taxol-induced growth arrest. *J Biol Chem* 1998;274:30777-30784.
- 293.** Dorr RT. Pharmacology of the taxanes. *Pharmacotherapy* 1997;17(Suppl):96-104.
- 294.** Herscher LL, Cook J. Taxanes as radiosensitizers for head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 1999;11:183-186.
- 295.** Wanebo HJ, Chougule P, Ready N, et al. Preoperative Paclitaxel, carboplatin and radiation therapy in advanced head and neck cancer (Stage III and IV). *Semin Radiat Oncol* 1999;9:77-84.
- 296.** Dreyfuss AI, Clark JR; Norris CM, et al. Docetaxel:an active drug for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1996;14:1672-1678.
- 297.** Schoffski P, Catimel G, Planting AST, et al. Docetaxel and cisplatin: an active regimen in patients with locally advanced, recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Results of a phase II study of the EORTC Early Clinical Studies Group. *Ann Oncol* 1999;10:119-122.
- 298.** Colevas AD, Busse PM, Norris CM, et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, fluorouracil and leucovorin for squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase I-II trial. *J Clin Oncol* 1998;16:1331-1339.
- 299.** Koukourakis MI, Bizakis JG, Skoulakis CE, et al. Combined irinotecan, docetaxel and conventionally fractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. A phase I dose escalation study. *Anticancer Res* 1999;19:2309-2310.

- 300.** Vokes E: Induction chemotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer: a concept with continuing promise. 2003 American Society of Clinical Oncology. pp294-299.
- 301.** Rooney M, Kish J, Jacobs J, et al: Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120 hour 5 FU infusion and cisplatin. *Cancer* 55: 1123-1128,1985.
- 302.** Kies MS, Gordon LI, Hauck WW, et al: Analysis of complete responders after initial treatment with chemotherapy in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93: 199-205,1985.
- 303.** Hill BT, Price LA, MacRae K: Importance of primary site in assessing chemotherapy response and 7 year survival data in advanced squamous cell carcinomas of the head and neck treated with initial combination chemotherapy without cisplatin. *J Clin Oncol* 4:1340-1347,1986.
- 304.** Vokes EE, Moran WJ, Mick R, et al: Neoadjuvant and adjuvant methotrexate, cisplatin and fluorouracil in multimodal therapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 4:838-845,1989.
- 305.** Kish et al; De Andres L, Brunet J, Lopez-Pousa A, Burges J, Vega M, Taberero J, mesia R, Lopez J. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and fluorouracil in patients with stage IV-M0 head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1493-1500.
- 306.** Harari PM: Why has induction chemotherapy for advanced head and neck cancer become a United States community standard of practice? *J Clin Oncol* 5:1-3,1987.
- 307.** Forastiere AA: Randomized trials of induction chemotherapy. A critical review. *Hematol Oncol Clin North Am* 5:725-736,1991.
- 308.** Jacobs C, Makuch R: Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with resectable head and neck cancer: A subset analysis of the Head and Neck Contracts Program. *J Clin Oncol* 8: 838-847,1990.
- 309.** Laramore GE, Scott CB, Al-Sarraf M, et al: Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: Report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:705-713, 1992.
- 310.** Schuller DE, Metch B, Stein DW, et al: Preoperative chemotherapy in advanced resectable head and neck cancer: Final report of the Southwest Oncology Group. *Laryngoscope* 98: 1205-1211,1988; Lefebvre JL, Chjevalier, 1996.
- 311.** El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: a meta-analysis of prospective and randomised trials. *J Clin Oncol* 1996, 14 (3):838-847.
- 312.** Munro AJ: An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 71:83-91,1995.
- 313.** Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. MACH-NC Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analysis of updated individual data. *Lancet* 2000; 355(18): 949-955.
- 314.** Stell PM, Rawson NS: Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 61:779-787,1990.

- 315.** Pignon J, Baujat B, Hill C, et al: Locally advanced head and neck cancer: Meta-analysis of updated individual data. *Euro Ca Conf (ECCO-11)* 37:S135,2001.
- 316.** Tannock IF, Cummings BJ: Neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: No way to preserve a larynx. *J Clin Oncol* 10:343-345,1992.
- 317.** Forastiere A, Berkey B, Maor M, et al: Phase III trial to preserve the larynx: induction chemotherapy and radiotherapy versus concomitant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone. *Intergroup Trial R91-11. Pro Am Soc Clin Oncol* 20:21, 2001.
- 318.** Vokes EE. Induction chemotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer: a concept with continuing promise. En: *ASCO Educational Book*. (Pp: 294-299). Ed: Lippincott-Williams and Wilkins, Baltimore 2002.
- 319.** Kish J, Weaver A, Jacobs J, et al. Cisplatin and 5-FU infusión in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. *Cancer* 1984;53:1819.
- 320.** Hong W, O'Donoghue G, Sheetz S. Sequential response patterns to chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer: potential impact of treatment in advanced laryngeal cancer. *Prog Clin Biol Res* 1985; 210:191.
- 321.** Adelstein DJ. Induction chemotherapy in head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13:689.
- 322.** Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Wong DYK. High rate of clinical complete response to weekly outpatient neoadjuvant chemotherapy in oral carcinoma patients using a new regimen of cisplatin, 5-Fu and bleomycin alternating with mehotrexate and epirubicin. *Cancer* 1999;85:1430-1438.
- 323.** Hitt R, Paz\_Ares L, Brandariz A, et al. Induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin and 5FU for squamous cell carcinoma of the head and neck: long- term results of a phase II trial. *Ann Oncol* 2002 Oct; 13(10): 1665-73.
- 324.** Posner MR, Clisson B, Frenette G, et al: Multicenter phase I-II trial of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 19:1096-1104, 2001.
- 325.** Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, et al: Phase II trial of docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 17:2503-3511,1999.
- 326.** Arcangelli G, Nervi C, Righini R, et al. Combined radiatio and drugs: the effect of intra-arterial chemotherapy followed by radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1983;1:101-107.
- 327.** Haselow RE, Warshaw MG, Oken MM, et al: Radiation alone versus radiation with weekly low dose cis-platinum in unresectable cancer of the head and neck, in Fee WE Jr, Goepfert H, Johns ME, et al (eds): *Head and Neck Cancer, Vol. II*. Philadelphia, PA, Lippincott, 1990, pp 279-281.
- 328.** Marcial VA, Pajak TF, Mohiuddin M, et al: Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 66:1861-1868, 1990.

- 329.** Adelstein DJ, Kalish LA, Adams GL, et al: Concurrent radiation therapy and chemotherapy for locally unresectable squamous cell head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group pilot study. *J Clin Oncol* 11:2136-2142, 1993.
- 330.** Lo TCM, Wiley AL Jr, Anfeld FJ, et al: Combined radiation therapy and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A randomized study. *Am J Roentgenol* 126:229-235, 1976.
- 331.** Sanchiz F, Milla A, Torner J, et al: Single fraction per day versus two fractions per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:1347-1350, 1990.
- 332.** Fu KK, Phillips TL, Silverberg IJ, et al: Combined radiotherapy and chemotherapy with bleomycin and methotrexate for advanced inoperable head and neck cancer: Update of a Northern California Oncology Group randomized trial. *J Clin Oncol* 5:1410-1418, 1987.
- 333.** Dobrowsky W, Naude J, Widder J, et al: Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:803-806, 1998.
- 334.** Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, et al: Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: A prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 43:29-37, 1997.
- 335.** Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, et al: A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: Preliminary results. *Head Neck* 19:567-575, 1997.
- 336.** Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al: Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 91:2081-2086, 1999.
- 337.** Adelstein DJ, Adams GL, Li Y, et al. A phase II comparison of standard radiation therapy versus RT plus concurrent DDP and 5-Fu in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer: an intergroup study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000.
- 338.** Mantovani G, Macciò A, Massa E, et al. Phase II study of induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer: clinical response and organ/function preservation. *Oncology Rep* 1999;6:1425-1430.
- 339.** Athanasiadis I, Taylor S, Vokes EE, et al: Phase II study of induction and adjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 79:588-594, 1997.
- 340.** Fu KK: Combined-modality therapy for head and neck cancer. *Oncology* 11:1781-1796, 1997.
- 341.** A randomised trial of combined multidrug chemotherapy and radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. An interim report from the SECOG participants. South-East Co-operative Oncology Group. *Eur J Surg Oncol* 1986;12:289-295.



- 342.** Adelstein D, Sharan V, Earle A, Shah A, Vlastou C, Haria C, Damm C, Carter S, Hines J. Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer. *Cancer* 1990; 65:1685-1691.
- 343.** Pinnaro P, Cercato M, Giannarelli D, Carlini P, Del Vecchio M, Ambesi Impiombato F, Marzetti F, Milella M, Cognetti F. A randomized phase II study comparing sequential versus simultaneous chemo-radiotherapy in patients with unresectable locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Annals of Oncology* 1994; 5:513-519.
- 344.** Buffoli A, Morrica B, Frata P, La Face B. Chemo-radiotherapy in advanced head and neck tumors. Personal experience. *Radiol Med (Torino)* 1992;83:636-40.
- 345.** Forastiere A, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Eng J Med* 349(22):2091-2098, 2003.
- 346.** Bauchaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu G, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:999-1004.
- 347.** Al-Sarraf M, Pajak TF, Byhardt RW, et al: Postoperative radiotherapy with concurrent cisplatin appears to improve locoregional control of advanced, resectable head and neck cancers: RTOG 88-24. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:777-782,1997.
- 348.** Clark J, Busse P, Norris C, Andersen J, Dreyfuss A, Rossi R, Poulin M, Colevas A, Tishler R, et al. Induction chemotherapy with cisplatin, fluorouracil and high-dose leucovorin for squamous cell carcinoma of the head and neck: Long-term results. *J Clin Oncol* 1997; 15:3100-3110.
- 349.** Papadimitrakopoulou v, Dimery I, Lee J, Perez C, Hong W, Lippman S. Cisplatin, fluorouracil, and L-Leucovorin induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancer: the MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer J.* 1997;3:92-99.
- 350.** Vokes E, Schilsky R, Weichselbaum R, Kozloff M, Panje W. Induction chemotherapy with cisplatin, fluorouracil and high-dose leucovorin for locally advanced head and neck cancer: A clinical and pharmacologic analysis. *J Clin Oncol* 1990; 8:241-247.
- 351.** Pfister D, Bajorin D, Motzer R, et al. Cisplatin, fluorouracil, and leucovorin. Increased toxicity without improved response in squamous cell head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1994; 120:89-95.
- 352.** Hitt R, López-Pousa M, Rodríguez J, Martínez J, Cervantes J, Carles E, López C, Pena Q, Miquel L, Paz-Ares. Phase III study comparing cisplatin & 5-FU versus cisplatin, 5-FU and paclitaxel as induction therapy in locally advanced head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: page 496, 2003 (abstract 1997).
- 353.** Vokes EE, Kies M, Haraf DJ, et al concomitant chemoradiotherapy as primary therapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1652-1661.
- 354.** Kies MS, Haraf DJ, Rosen F, et al: Concomitant infusional paclitaxel and fluorouracil, oral hydroxyurea, and hyperfractionated radiation for locally advanced squamous head and neck cancer. *J Clin Oncol* 19;1961-1969, 2001.

- 355.** Rosen F, Haraf D, Kies MS, et al: Multicenter randomized phase II study of paclitaxel (1 hour H infusion), fluorouracil hydroxyurea and concomitant twice daily radiation with or without erythropoietin for advanced head and neck cancer. *Clin Ca Res* (in press).
- 356.** Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, et al: Maximizing local control and organ preservation in stage IV squamous cell head and neck cancer with hyperfractionated radiation and concurrent chemotherapy. *J Clin Oncol* 20:1405-1410,2002.
- 357.** Leyvraz S, Pasche P, Bauer J, et al. Rapidly alternating chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy in the management of locally advanced head and neck carcinoma; Four year results of a phase I/II study. *J Clin Oncol* 1994;12:1876.
- 358.** Glicksman AS, Wanebo HJ, Slotman G, et al Concurrent platinum base chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy with late intensification in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:721-729.
- 359.** Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2000; 88:876-883.
- 360.** Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation versus concomitant chemotherapy and radiation for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;15:2081-2086.
- 361.** Vokes EE, Stenson K, Rosen F, et al: Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea chemoradiotherapy: Curative and organ preserving therapy for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 21:320-326,2003.
- 362.** Machtay M, Rosenthal DI, Herschock D, et al: Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: A University of Pennsylvania Phase II Trial. *J Clin Oncol* 20:3964-3971,2002.
- 363.** Merlano M, Benasso M, Corvo R, et al. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:583-589.
- 364.** Ang K. Phase III Randomized Study of Conventional Versus Accelerated Radiotherapy and Concurrent Cisplatin in Patients With Stage III or IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ID: RTOG-H-0129, RTOG-DEV-1069.
- 365.** Kim DH, Khuri F, Ganly I, et al. A phase II trial of ONYX-015, a selectively replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:389a.
- 366.** Wheeler RH, Spencer S, Burchsbaum D, Robert F. Monoclonal antibodies as potentiators of radiotherapy and chemotherapy in the management of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 1999;11:187-190.
- 367.** Robert F, Ezequiel M, Spencer S, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(13):3234-3243.

- 368.** Cohen EE, Rosen F, Dekker A, Bajda C, et al. Phase II study of ZD1839 (Iressa) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:225a,2002(abstract 899).
- 369.** Senzer NN, Soulieres D, Siu L, et al: Phase II evaluation of OSI-774, a potent oral antagonist of the EGFR-TK in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Amer Soc Clin Onc* 2001, 6 (abstract).
- 370.** Forastiere A, Goepfert H, Goffinet D, et al. NCCN practice guidelines for head and neck cancer. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology* 1998; 88 : 890-899.
- 371.** Forastiere AA. Overview of platinum chemotherapy in head and neck cancer. *Seminars in Oncology* 1994;21(5):Suppl 12:20-27.
- 372.** Posner MR, Colevas AD, Tishler RB . The role of induction chemotherapy in the curative treatment of squamous cell cancer of the head and neck. *Seminars in Oncology* 2000;27(4) Suppl 8:13-24.
- 373.** Kies MS, Haraf DJ, Athanasiadis I, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for advanced head and neck cancer: improved disease control and survival. *J Clin Oncol* 1998; 16:2715-2721.
- 374.** Harari PM, Cleary JF, Hartig GK. Evolving patterns of practice regarding the use of chemoradiation for advanced head and neck cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:226a(abstr 903).
- 375.** Forastiere AA, Trotti A. Radiotherapy and concurrent chemotherapy: a strategy that improves locoregional control and survival in oropharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(24):2065.2066.
- 376.** Vokes EE, Haraf DJ, Kies MS. The use of concurrent chemotherapy radiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *Seminars in oncology* 2000; 27(4)Suppl 8:34-38.
- 377.** Haffty BG. Concurrent chemoradiation in the treatment of head and neck cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1999; 13(4):719-742.
- 378.** Haffty BG, Son YH, Rose P, et al. Chemotherapy as and adjunct to radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: results of the mitomycin randomized trials. *J Clin Oncol* 1997; 15(1):268-276.
- 379.** Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 1;21(1):92-8.
- 380.** Weissler ML, Melin S, Sailer SL, et al. Simultaneous chemoradiation in the treatment of advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1992; 118:806-810.
- 381.** Chougule p, Wanebo M, Akerley W, et al. Concurrent paclitaxel, carboplatin and radiotherapy in advanced head and neck cancers: a phase II study-preliminary results. *Seminars Oncol* 1997;24(6) Suppl 19:57-6.

- 382.** Conley B, Jacobs M, Suntharalingam M, et al. A pilot trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiotherapy for unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Seminars Oncol* 1997;24(11) Suppl 2:78-80.
- 383.** Rosen FR, Haraf D, Brackstein B, et al. Multicenter randomized phase III study of 1 hour infusion paclitaxel, fluorouracil and hydroxyurea with concomitant hyperfractionated radiotherapy with or without erythropoietin for advanced head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:226a(abstr 902).
- 384.** Haraf DJ, Vokes EE, Panje WR, Ewichselbaum RR. Survival and análisis of failure following hydroxyurea, 5-FU and concomitant radiation therapy in poor prognosis head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 1991; 14:419-422.
- 385.** Vokes EE, Panje WR, Schilsky RL, et al. Hydroxyurea, fluorouracil and concomitant radiotherapy in poor prognosis head and neck cancer: a phase I-II study. *J Clin Oncol* 1989;7:762-768.
- 386.** Boyd TS, Jarari PM, Tannehill SP, et al. Planned post radiotherapy neck dissection in patients with advanced head and neck cancer. *Head Neck* 1998;20(2):132.137.
- 387.** Sanguinetti G, Corvo R, Sormani MP, et al. Chemotherapy alternated with radiotherapy in the treatment of advanced head and neck carcinoma: predictive factors of outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(1):139-47.
- 388.** Narraban K, Crane CH, Kleid S, Hughes PG, Peters LJ. Planned neck dissection as an adjunct to the management of patients with advanced neck disease treated with definitive radiotherapy: for some or for all? *Head Neck* 1999;21(3):223-228.
- 389.** Eisbruch A, Schewach D, Urba S, et al. Phase I trial of radiation concurrent with low dose gemcitabine for head and neck cancer: high mucosal and pharyngeal toxicity. *Pro Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:386a(abstr 1377).
- 390.** Regine WF, Valentino J, Arnold SM, et al. High-dose intra-arterial cisplatin boost with hyperfractionated radiation therapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2001; 19(14):3333-3339.
- 391.** Clayman GL, el-Naggar AK, Lippman SM, et al. Adenovirus-mediated p53 gene transfer in patients with advanced recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:2221-2232.
- 392.** Goodwin WJ, Esser D, Clayman G, et al. Randomized phase II study of intratumoral injection of two dosing schedules using a replication-deficient adenovirus carrying the p53 gene (ADSCMV-p53) in patients with recurrent/refractory head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:445a (abstr 1717).
- 393.** Bradford C. Predictive factors in head and neck cancer. *Hematology Oncology Clinics of North America* 1999; 13(4):777-785; Brennan JA, Mao L, Hruban RH, et al. Molecular assessment of histopathologic staging. *N Engl J Med* 1995.

- 394.** Million R, Cassisi N, Clark J: Cancer of the head and neck. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberbbg SA (eds): Cancer: Principles and practice of Oncology. Philadelphia, PA, Lippincott, 1989, pp 488-590.
- 395.** Pearlman RW. Treatment outcome in recurrent head and neck cancer. *Arch Surg* 1979; 114:39-42.
- 396.** Khafif RA, Gelbfish GA, Attie JN, Tepper P, Zingale R. Thirty-year experience with 457 radical neck dissections in cancer of the mouth, pharynx, and larynx. *Am J Surg* 1989;158:303-307.
- 397.** Sisson GA. The philosophy underlying the treatment of recurrent cancer of the head and neck. *Otolaryngol Clin N Am* 1974; 7:153-161.
- 398.** Kohal WA, Neifeld JP, Eisert DR, Terz JJ, Lawrence Jr W. Management of locoregional recurrent oropharyngeal carcinoma. *Am J surg* 1983;146:436-438.
- 399.** Krol BJ, Righi PD, Paydarfar JA, Cheng ET, Smith RM, Lai DC, Bhargava V, Piccirillo JF; Hayes JT, Lue AJ, Scher RL, Weisberger EC, Wilson KM, Tran LE, Rizk N, Pellitteri PK, Terris DJ. Factors related to outcome of salvage therapy for isolated cervical recurrence of squamous cell carcinoma in the previously treated neck: A multiinstitutional study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123:368-376.
- 400.** Schwartz GJ, Mehta RH, Wenig BL, Shaligram C, Portugal LG. Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck* 2000; 22:34-41.
- 401.** Pivot X, Niyikiza C, Poissonnet G, et al. Clinical prognostic factors for patients with recurrent head and neck cancer: implications for randomized trials. *Oncology* 2001; 61:197-204.
- 402.** Smit M, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB. Pain as a sign of recurrent disease in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2001; 23:372-375.
- 403.** Wong JK, Wood RE, McLean M. Pain preceding recurrent head and neck cancer. *J Orofacial Pain* 1998; 12:52-59.
- 404.** Williams R: Recurrent head and neck cancer: The results of treatment. *Br J Surg* 61: 691-697,1974.
- 405.** Ridge J: Squamous cell cancer of the head and neck: Surgical treatment of local and regional recurrence. *Semin Oncol* 20: 419-429, 1993.
- 406.** Goodwin WJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do ends justify means? *Laryngoscope* 2000; 110:1-18.
- 407.** Bernier J, Bataini JP. Regional outcome in oropharyngeal and pharyngolaryngeal cancer treated with high dose per fraction radiotherapy. Analysis of neck disease response of 1646 cases. *Radiother Oncol* 1986; 6:87-103.
- 408.** León X, Gañán L, Costey M, Kolanczak K, Orús C, Quer M. Recidivas ganglionares aisladas en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003; 54:710-717.
- 409.** Andersen PE, Cambronero E, Shaha AS, Sha JP. The extent of neck disease after regional failure during observation of the N0 neck. *Am J Surg* 1996; 172: 689-691.
- 410.** Kowalski LP. Results of salvage treatment of the neck in patients with oral cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:58-62.

411. Grandi C, Mingardo M, Guzzo M, Licitra L, Podrecca S, Molinari R. Salvage surgery of cervical recurrences after neck dissection or radiotherapy. *Head Neck* 1993; 15: 292-295.
412. Bollet MA, Lapeyre M, Marchal C, Hoffstetter S, Peiffert D, Cornes PGS, et al. Cervical lymph node relapses of the head and neck squamous cell carcinoma: Is brachithrapy a therapeutic option? *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 2001; 51: 1305-1312.
413. Yuen AP, Wei WI, Lam LK, Ho WK, Kwong D. Results of surgical salvage of locoregional recurrence of carcinoma of the tongue after radiotherapy failure. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 779-782.
414. Yen KL, Hsu LP, Sheen TS, Chang YL, Hsu MM. Salvage neck dissection for cervical recurrence of nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123:725-729.
415. Kokal WA, Neifeld JP, Eisert DR, Terz JJ, Lawrence W. Management of locoregional recurrent oropharyngeal carcinoma. *Am J Surg* 1983; 146:436-438.
416. Jacobs C, Meyers F, Hendrickson C, et al: A randomized phase III study of cisplatin with or without methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: A Northern California Oncology Group study. *Cancer* 52: 1563-1569, 1983.
417. Forastiere AA, Neuberg D, Taylor SG, et al: Phase II evaluation of Taxol in advanced head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology group trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 15:181-184,1993.
418. Pinto HA, Jacobs C: Chemotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 5: 667-685, 1991.
419. Garofalo M, Haraf D. Re-irradiation of recurrent and second primary head and neck cancers. En: *ASCO Educational Book*. (Pp: 578-584),Ed: Lippincott-Williams and Wilkins, Baltimore 2002.
420. Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. *Semin Oncol* 1994;21:311-9.
421. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1245-51.
422. Meyskens FL Jr. Coming of age -- the chemoprevention of cancer. *N Engl J Med* 1990;323:825-7.
423. Mashberg A. Erythroplasia vs. leukoplakia in the diagnosis of early asymptomatic oral squamous carcinoma. *N Engl J Med* 1977;297:109-10; Shklar G. Oral leukoplakia. *N Engl J Med* 1986;315:1544-6.
424. Smith MA, Parkinson DR, Cheson BD, Friedman MA. Retinoids in cancer therapy. *J Clin Oncol* 1992;10:839-64.
425. Lippman SM, Hong WK. Retinoid chemoprevention of upper aerodigestive tract carcinogenesis. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Important advances in oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992:93-107.

- 426.** Hong WK, Endicott J, Itri LM, et al. 13-cis-Retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med* 1986;315:1501-5.
- 427.** Lippman SM, Batsakis JG, Toth BB, et al. Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. *N Engl J Med* 1993;328:15-20.
- 428.** Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1990;323:795-801.
- 429.** Wang CC, McIntyre J: Re-irradiation of laryngeal carcinoma: Techniques and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26:783-785,1993.
- 430.** Weichselbaum RR, Beckett MA, Schwartz JL, et al; Radioresistant tumor cells are present in head and neck carcinomas that recur after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 15:575-579,1988.
- 431.** Emami B, Bignardi M, Spector GJ, et al: Re-Irradiation of recurrent head and neck cancers. *Laryngoscope* 97:85-88,1987.
- 432.** Haraf DJ, Weichselbaum RR, Vokes EE: Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: A potentially curable disease. *Ann Oncol* 7:913-918,1996.
- 433.** Haraf DJ, Chung K, Stenson M, et al: High dose re-irradiation with concomitant chemotherapy for local/regionally recurrent head and neck cancer (NHC): Results in 48 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:413 a,2000(abstr 1630).
- 434.** Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, et al: Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:377-385, 2001.
- 435.** Spencer SA, Harris J, Wheeler Rh, et al. RTOG 96-10:Re-irradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with sauamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:1299-1304,2001.
- 436.** Spencer SA, Wheeler, Peters GE, et al: Concomitant chemotherapy and re-irradiation as management for recurrent cancer of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 22:1-5, 1999.
- 437.** Gandia D, Wibault P, Guillot T, et al: Simultaneous chemoradiotherapy as salvage treatment in locoregional recurrences of squamous cell head and neck cancer. *Head Neck* 15:8-15, 1993.
- 438.** De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, et al: Full-dose re-irradiation for unresectable head and neck carcinoma: Experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 16:3556-3562, 1998.
- 439.** Weppelmann B, Wheeler RH, Peters GE, et al: Treatment of recurrent head and neck cancer with 5-fluorouracil, hydroxyurea and re-irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22:1051-1056,1992.
- 440.** Wang CC: Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma: Treatment techniques and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:953-956, 1987.
- 441.** Puthawasa AA, Syed AM: Interstitial re-irradiation for recurrent and/or persistent head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 1987; 13:1113-1114.
- 442.** Housset M, Barrett JM, Brunel p, et al: Split course interstitial brachytherapy with a source shift: the results of a new technique for salvage irradiation in recurrent inoperable cervical

- lymphadenopathy greater than or equal to 4 cm diameter in 23 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22:1071-1074.
- 443.** Levendag PC, Meeuwis CA, Visser AG: Reirradiation of recurrent head and neck cancers: external and/or interstitial radiation therapy. *Radiother Oncol* 1992; 23: 6-15.
- 444.** Lee DJ, Liberman FZ, Park RI, et al: Intraoperative I-125 seed implantation for extensive recurrent head and neck carcinomas. *Radiology* 1991; 178:879-882.
- 445.** Housset M, Delanian S, et al: Salvage split course brachytherapy for tonsil and soft palate carcinoma: treatment techniques and results. *Laryngoscope* 1994; 104:359-363.
- 446.** Fontanesi J, Hetzler D, Ross J: Effect of dose rate on local control and complications in the irradiation of head and neck tumors with interstitial iridium-192. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 1989; 17:365-369.
- 447.** Pomp J, Levendag PC, van Putten WL: Re-irradiation of recurrent tumors in the head and neck. *Am J Clin Oncol* 11:543-549, 1988.
- 448.** Langlois D, Exchwege F, Krfamar A, et al: Re-irradiation of head and neck cancers: Presentation of 35 cases treated at the Gustave Roussy Institute. *Radiother Oncol* 3:27-33, 1985.
- 449.** Stell PM: Time to recurrence of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 13:277-281, 1991.
- 450.** Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A. Surgical management of recurrent tumor in the neck. *Acta Otolaryngol* 2002;122:121-126.
- 451.** Wolf GT, Makuch RW, Baker SR. Predictive factors for tumor response to preoperative chemotherapy in patients with head and neck squamous carcinoma. *Cancer*, 1984;54:2869-2877.
- 452.** Hong WK, Popkin J, Bromer R et al. Adjuvant chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck cancer: Survival data at three years. En: Jones SE, Salmon SE (eds). *Adjuvant therapy of cancer IV*. New York, Grune & Stratton, 1984:127-134.
- 453.** Shiga H, Heath E, Rasmussen A, et al. Prognostic value of p53, glutathione 2-Transferase  $\pi$ , and Thymidylate synthase for neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in head and neck cancer. *Clin Can Res*, 5:4097-4104, 1999.
- 454.** Cognetti F, Pinnaro P, Ruggeri EM et al. Prognostic factors for chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck squamous cell cancer. *J Clin Oncol*, 1989;7:829-837.
- 455.** Pytynia KB, Grant JR, Etzel CJ, Roberts DB, Wei Q, Sturgis EM; MD Anderson Cancer Center, Houston, Matched-pair analysis of survival of nonsmokers and smokers with squamous cell carcinoma of the head and neck. *TX Proc Am Soc Clin Oncol* 22: page 503, 2003 (abstr 2024).
- 456.** Laccourreye O, Veivers FD, Hans S, Brasnu FD, Garcia D, Laccourreye FL. Metachronous second primary cancers after successful partial laryngectomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002 Mar;111(3 Pt 1):204-9.
- 457.** Davis RK, Stoker K, Harker G, et al. Prognostic indicators in head and neck cancer patients receiving combined therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:1443-1445.



- 458.** Strome M, Clark J, Freid M et al. The prognostic implications of defining natural killer cell function and T-cells subsets in patients with squamous cell carcinoma. En: Fee W, Goepfert H, Jones M et al (eds). *Head and neck Cancer*. Philadelphia, BC Decker, 1990:89-93.
- 459.** Schantz SB, Goepfert TH. Multimodal therapy in distant metastasis: The impact of natural killer cell activity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1987; 113:1207-1213.
- 460.** Katz AE. Immunologic staging of patients with carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*, 1983; 93:445-463.
- 461.** Schantz SB, Liu FJ. An immunologic profile of young adults with head and neck cancer. *Cancer*, 1989;64:361-366.
- 462.** Schantz SP, Savage HE, Raez T et al. Immunologic determinants of head and neck cancer response to induction chemotherapy. *J Clin Oncol*, 1989; 7:857-865.
- 463.** Dimery IW, Hong WK. Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1993;35:95-111.
- 464.** Harrison LB, Shasha D, Homel P. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiotherapy: prognostic significance and treatment. *Oncology* 2002; 63(suppl 2): 11-18.
- 465.** Sasha D: The negative impact of anemia on radiotherapy and chemoradiation outcomes. *Semin Hematol* 2001; 38(3 suppl 7):8-15.
- 466.** Kumar P: Tumor hypoxia and anemia: impact on the efficacy of radiation therapy. *Semin Hematol* 2000; 37 (4 suppl 6):4-8.
- 467.** Dunst J: Hemoglobin level and anemia in radiation oncology: prognostic impact and therapeutic implications. *Semin Oncol* 2000; 27(2 suppl 4):4-8,16-17.
- 468.** Bove JR. Transfusion-associated hepatitis and AIDS. *N Engl J Med* 1987; 317:242-245.
- 469.** Becker A, Stadler P, Lavey RS, Hansgen G, Kuhnt T, Lautenschlager C, Feldmann HJ, Molls M, Dunst J: Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 2000; 46: 459-466.
- 470.** Movsas B, Champman JD, B Greenberg RE, Horwitz EM, Pinover WH, Hanlon AL, Stobbe C, Hanks GE: Increasing levels of hypoxia in human prostate carcinoma correlate significantly with increasing clinical stage and age: an Eppendorf pO<sub>2</sub> study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (3 suppl): 202.
- 471.** Brizel DM, Dodge RK, Clough RW, Dewhirst MW: Oxygenation of head and neck cancer: changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiother Oncol* 1999; 53: 113-117.
- 472.** Höckel M, Vorndran B, Schlenger K, Baussmann E, Knapstein PG: Tumor oxygenation: a new predictive parameter in locally advanced cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 51:141-149.
- 473.** Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, Scher RL, Dewhirst MW: Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 1997;38(2):285-289.

- 474.** Gatenby RA, Kessler HB, Rosenblum JS, Coia LR, Moldofsky PJ, Hartz WH, Broder GJ: Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:831-838.
- 475.** Nordmark M, Overgaard M, Overgaard J: Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 1996; 41: 31-39.
- 476.** Warde P, O'Sullivan B, Bristow RG, Panzarella T, Keane TJ, Gullane PJ, Witterick IP, Payne D, Liu FF, McLean M, Waldron J, Cummings BJ: T1/T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: the influence of pretreatment hemoglobin on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:347-353.
- 477.** Fein DA, Lee WR, Hanlon AL, Ridge JA, Langer CJ, Curran WJ Jr, coia LR: Pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2077-2083.
- 478.** Lee WR, Berkey B, Marcial V, Fu KK, Cooper JS, Vikram B, Coia LR, Rotman M, Ortiz H: Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary análisis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:1069-1075.
- 479.** Van Acht MJ, Hermans J, Boks DE, Leer JW: The prognostic value of hemoglobin and a decrease in hemoglobin during radiotherapy in laryngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 1992; 23:229-235.
- 480.** Groopman JE: Fatigue in cancer and HIV(AIDS). *Oncology (Huntingt)* 1998; 12:335-344.
- 481.** Sabbatini P: Contribution of anemia to fatigue in the cancer patient. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14(11A) 69-71.
- 482.** Sobrero A, Puglisi F, Guglielmi A, Belvedere O, Aprile G, Ramello M, Grossi F: Fatigue: a main component of anemia symptomatology. *Semin Oncol* 2001; 28(2 suppl 8):15-18.
- 483.** Thomas G. Raising hemoglobin: an opportunity for increasing survival? *Oncology* 2002; 63(suppl 2):19-28.
- 484.** Weirnik PH, Schewartz EL, Strauman JJ, Dutcher JP, Lipton RB, Paietta E, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer Res* 1987; 47:2486-93.
- 485.** Donehower RC, Rowinsky EK, Grochow LB, Longnecker SM, Ettinger DS. Phase I trial of taxol in patients with advanced cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 1171-7.
- 486.** Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel. *Semin Oncol* 1993; 20(4) (Suppl 3):1-15.
- 487.** Speilmann M. Taxol in patients with metastatic breast carcinoma who have failed prior chemotherapy: interim results of a multinational study. *Oncology* 1994; 51(Suppl 1):25-8.
- 488.** Gianni L, Munzone E, Capri G, Villani F, Spreafico C, Tarenzi E, et al. Paclitaxel in metastatic breast cancer: a trial of two doses by a 3-hour infusion in patients with disease recurrence after prior therapy with anthracyclines. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(15):1169-75.
- 489.** Canetta R, Rozenzweig M, Carter SK. Carboplatin: the clinical spectrum to date. *Cancer Treat Rev* 1985; 12(Suppl A): 125-36.

490. Evans BD, Raju KS, Calvert AH, Harland SJ, Wiltshaw E. Phase II study of JM8, a new platinum analog in advanced ovarian carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1983; 67(11):997-1001.
491. Hasewaga I, Tanaka K. Serum erythropoietin levels in gynecologic cancer patients during cisplatin combination chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1992; 46:65-8.
492. Miller CB, Platanius LC, Mills SR, Zahurak MI, Ratain MJ, Ettinger DS, et al. phase I-II trial of erythropoietin in the treatment of cisplatin-associated anemia. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:98-103.
493. Medenica R, Huischart T. Erythropoietin prevents anemia in chemotherapy cancer patients (abstrct 698). *Blood* 1990;76:154.
494. Cascinu S, Fedeli A, Luzi Fedeli S, Catalano G. Cisplatin-associated anaemia treated with subcutaneous erythropoietin. A pilot study. *Br J Cancer* 1993; 67:156-8.
495. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, O'Dwyer PJ, McAleer CA, Bonjo CA, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival análisis. *J Clin Oncol* 1995; 13(8):1860-70.
496. Minster JR, Dunleavy TL, Dunphy FR, Boyd JH, Varvares MA, MCDonough EM, et al. Erythropoietin- A cost effective alternative to transfusions in patients with advanced head and neck cancers undergoing chemotherapy? *Proc Am Soc Hematology, Blood* 1995; 86(10)(Suppl 1):700.
497. Dunphy F, Dunleavy T, Harrison B, et al. Erythropoietin reduces anemia and transfusions after chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. *Cancer* 1997; 79(8):1623-1628.
498. Rudat V, Dietz A, Schramm O, et al. Prognostic impact of total tumor volume and haemoglobin concentration on the outcome of patients with advanced head and neck cancer after concomitant boost radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 1999; 53(2): 119-25.
499. MacRae R, Shyr Y, Jhonson D, Choy H. Declining hemoglobin during chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell luna cancer is significant. *Radiother Oncol* 2002; 64(1):37-40.
500. Canaday DJ, Regine WF, Mohiuddin M, et al. Significance of pre-treatment haemoglobin level in patients with T1 glottic cancer. *Radiat Oncol Investig* 1999; 7(1):42-8.
501. Chua DT, Sham JS, Choy DT. Prognostic impact of haemoglobin levels on treatment outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with sequential chemoradiotherapy or radiotherapy alone. *Cancer* 2004; 101(2):307-16.
502. Oblak I, Strojjan P, Zakotnik B, Budihna M, Smid L. Hemoglobin as a factor influencing the outcome in inoperable oropharyngeal carcinoma treated by concomitant radiochemotherapy. *Neoplasma* 2003; 50(6): 452-8.
503. Dietz A, Rudat V, Conradt C, et al. Prognostic value of hemoglobin level for primary radiochemotherapy of head-neck carcinomas. *HNO* 2000; 48(9):655-64.
504. Wagner W, Hermann R, Hartlapp, et al. prognostic value of haemoglobin concentrations in patients with advanced head and neck cancer treated with combined radiochemotherapy and surgery. *Strahlenther Onkol* 2000; 176(2): 73-80.

- 505.** Haffty BG, Hurley R, Peters LJ: Radiation therapy with hyperbaric oxygen at 4 atmospheres pressure in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a randomized clinical trial. *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 341-347.
- 506.** Martínez A, Cabezon M, Fuentes C, Espiñeira M, Perez M, Serdio J, Artazkoz J, Gil J, Borque C, Villar A: Hyperfractionated chemoradiotherapy with carbogen breathing for advanced cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(3 suppl): 377.
- 507.** Krantz SB, Goldwasser E: Specific binding of erythropoietin to spleen cells infected with the anemia strain of Friend virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 7574-7578.
- 508.** Lavey RS, Dempsey WH: Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:1147-1152.
- 509.** Dunsenbery KE, McGuire WA, Holt PJ, Carson LF, Fowler JM, Twigg LB, Potish RA: Erythropoietin increases hemoglobin during radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:1079-1084.
- 510.** Sweeney PJ, Nicolae D, Ignacio L, Chen L, Roach M 3<sup>rd</sup>, Wara W, Marcus KC, Vijayakumar S: Effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: final report of a randomised, open-labelled, phase II trial. *Br J Cancer* 1998; 77:1996-2002.
- 511.** Sasha D, George M, Harrison LB: Once-weekly dosing of epoetin alfa increases hemoglobin and improves quality of life in anemic cancer patients receiving radiation therapy either concurrently or sequentially with chemotherapy. Presented at the 42nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, CA, Dec.2000.
- 512.** Glasser CM, Millesi W, Kornek GV, Lang S, Schüll B, Klug K, Wanshitz F, Lavey RS. Impact of hemoglobin level and use of recombinant human erythropoietin on response to neoadjuvant chemoradiation therapy, tumor control, and survival in patients with oral or oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (3 suppl):149.
- 513.** Glasser CM, Millesi W, Kornek GV, Lang S, Schüll B, Watzinger F, Selzer E, Lavey RS: Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:705-715.
- 514.** Littlewood TJ. The impact of hemoglobin levels on treatment outcomes in patients with cancer. *Semin Oncol* 2001; 28(suppl 8):49-53.
- 515.** Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Eingham LH: Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19:2875-2882.
- 516.** Sakanaka M, Wen TC, Matsuda S, Masuda S, Morishita E, Nagao M, Sasaki R: In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:4635-4640.

- 517.** Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, Agnello D, de Lanerolle NC, Cerami C, Itri LM, Cerami A: Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:10526-10631.
- 518.** Henke M, Laszig R, Rube U, Haase KD, Schilcher B, Mose S, Beer KT, Burger U, Dougherty C, Frommhold H. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-1260.
- 519.** Vaupel P, Schelenger K, Knoop C, Hockel M. Oxygenation of human tumors: evaluation of tissue oxygen distribution in breast cancers by computerized O<sub>2</sub> tension measurements. *Cancer Res* 1991; 51:3316-52.
- 520.** Gray LH, Conger AD, Ebert M. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 1953;26:638-48.
- 521.** Krantz SB. Erythropoietin. *Blood* 1991; 77:419-434; Koury MJ, Bondurant MC. The molecular mechanism of erythropoietin action. *Eur J Biochem* 1992; 210:649-63.
- 522.** Marti HH, Gassmann M, Wenger RH, et al. Detection of erythropoietin in human liquor: intrinsic erythropoietin production in the brain. *Kidney Int* 1997; 51:416-18.
- 523.** Acs G, Acs P, Beckwith SM, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* 2001; 61:3561-65.
- 524.** Arcasoy MO, Amin K, Karayal AF, et al. Functional significance of erythropoietin receptor expression in breast cancer. *Lab Invest* 2002; 82:911-18.
- 525.** Yasuda Y, Fujita Y, Matsuo T, et al. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. *Carcinogenesis* 2003; 24:1021-29).
- 526.** Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercaemmen E, Rapoport B. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:2865-74.
- 527.** Stell PM. Prognosis in laryngeal carcinoma: Tumour factors. *Clin Otolaryngol* 1990;15:69-81.
- 528.** Gavilán J, Gavilán C, Manos-Pujol y Herraiz J. Discriminant analysis in predicting survival of patients with cancer of the larynx or hypopharynx. *Clin Otolaryngol* 1987;12:331-335.
- 529.** Bertino JR, Bostas B, Capizzi RL. The role of chemotherapy in the management of cancer of the head and neck: A review. *Cancer*, 1975; 36:752-758.
- 530.** Spaulding MB, Vasquez J, Khan A et al. A nontoxic adjuvant treatment for advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol*, 1983; 109:789-791.
- 531.** Bradford CF, Wolf GT, Carey TE, et al. Predictive markers for response to chemotherapy, organ preservation, and survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:534.
- 532.** Jons KR, Lodge-Rigal RD, Reddick RL et al. Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell cancer of the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg*, 1992;118:483-485.

- 533.** Ravasz LA, Slootweg PJ, Horkijk GJ, et al. The status of the resection margin as a prognostic factor in the treatment of head and neck carcinoma. *J Cranio-Max Fac Surg.* 1991; 19:314-318.
- 534.** Hermans R, Van den Bogaert W, Rijnders A, Baert A. Value of CT as outcome predictor of supraglottic squamous cell carcinoma treated by definitive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:755.
- 535.** Pameijer F, Mancuso A, Mendenhall W, et al. Evaluation of pretreatment computed tomography as a predictor of local control in T1/T2 pyriform sinus carcinoma treated with definitive radiotherapy. *Head Neck* 1998;20:159.
- 536.** Shah J, Shaha A, Spiro R, Strong E. Carcinoma of the hypopharynx. *Am J Surg* 1976;132:439.
- 537.** Mancuso A, Mukherji S, Schmalfuss I, et al. Preradiotherapy computed tomography as predictor of local control in supraglottic carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:631.
- 538.** Willat DJ, Jackson SR, Macornck MS, Lubsen H, et al. Vocal cord paralysis and tumor length in staging post cricoid cancer. *Eur J Surg Oncol* 1987;13:131-137.
- 539.** Kish JA, Ensley JF, Weaver A, et al. Improvement in complete response rate to induction adjuvant chemotherapy for advanced squamous carcinoma of the head and neck. En: Jones SE, Salmon SE (eds). *Adjuvant therapy of cancer IV.* New York, Grune & Stratton 1984:107-115.
- 540.** Jones AS, Stell Pm. Is laterally important in neck node metastases in head and neck cancer? *Clin Otolaryngol*, 1991; 16:261-265.
- 541.** Snow GB, Annyas AA, Van Slooten EA et al. Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol*, 1982;7:185-192.
- 542.** Cachin Y. Cancers of the head and neck: Prognostic factors and criteria of response to treatment. *Cancer Therapy: Prognostic factors and criteria of response.* (Ed. MJ Staquet). Raven Press, New York, 1975:353-366.
- 543.** Clark JR, Fallon BG, Dreyfuss AT et al. Chemotherapeutic strategies in the multidisciplinary treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol*, 1988; 15(Suppl 3):35-44.
- 544.** Dreyfuss AI, Clark JR, Wright JE, et al. Continuous infusion high-dose leucovorin with 5-fluorouracil and cisplatin for untreated stage IV carcinoma of the head and neck. *Ann Intern Med*, 1990;112:167-172.
- 545.** Sham JS, Choy D. Prognostic value of paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma on local control and short term survival. *Head & Neck*, 1991;13:298-310.
- 546.** Matsuo J, Patel S, Snehal G, et al. Clinical nodal stage is an independently significant predictor of distant failure in patients with squamous cell carcinoma of the larynx. *Ann Surg*, 238 (3), 412-422, 2003.
- 547.** Spector GJ. Distant metastases from laryngeal and hypopharyngeal cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001; 63:224-228.
- 548.** Jakobsen J, Hansen O, Jorgensen KE, et al. Lymph node metastases from laryngeal and pharyngeal carcinomas-calculation of burden of metastasis and its impact on prognosis. *Acta Oncol* 1998;37:489-493.

- 549.** Vikram B, Strong EW, Shah JP, et al. Failure at distant sites following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg.* 1984; 6: 730-733.
- 550.** Calhoun KH, Fulmer P, Weiss R, et al. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 1994; 104:1199-1205.
- 551.** Kotwall C, Sako K, Razack MS, et al. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg* 1987; 154:439-442.
- 552.** Leemans CR, Tiwari R, Nauta JP, et al. Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. *Cancer*, 1993; 71:452-456.
- 553.** Alvi A, Johnson Jt. Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer. *Head Neck.* 1997;19:500-505.
- 554.** Zoller M, Goodman ML, Cummings CW. Guidelines for prognosis in head and neck cancer with nodal metastasis. *Laryngoscope*, 1978;88:135-140.
- 555.** Richard JM, Sancho-Garnier H, Micheau C et al. Prognostic factors in cervical lymph node metastasis in upper respiratory and digestive tract carcinomas: Study of 1713 cases during a 15 year period. *Laryngoscope*, 1987; 97:97-10.
- 556.** Brasilino DC. Quantitative análisis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck* 1998;20:16-21.
- 557.** Myers JN, Greengberg JS, Mo V, et al. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 2001; 92:3030-3036.
- 558.** Broders AC: Carcinoma: Grading and practical application. *Arch Pathol*, 1926;2:376-381.
- 559.** Ensley JF, Kish JA, Weaver AA et al. The correlation of specific variables of tumor differentiation with response rate and survival in patients with advanced head and neck cancer treated with induction chemotherapy. *Cancer*, 1988; 63:1487-1492.
- 560.** Zatterstrom UK, Wennerberg J, Ewers SB, et al. Prognostic factors in head and neck cancer. Histologic grading, DNA ploidy, and nodal status. *Head & Neck*, 1991; 13: 477-487.
- 561.** Fortin A, Couture C, Doucet R, et al. Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancers? *J Clin Oncol* 2001; 19:4107-4116.
- 562.** Ensley JF, Crissman J, Kish J et al. The impact of conventional morphologic analysis on response rates and survival in patients with advanced head and neck cancers treated initially with cisplatin-containing combination chemotherapy. *Cancer* 1986;57:711-717.
- 563.** Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT: Tumor response, toxicity and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma: The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 12:1592-1599,1994.
- 564.** Snyderman CH, Heo DS, Jonson JT et al. Functional and phenotypic analysis of lymphocytes in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991; 117:899-905.
- 565.** Gallo O, Libonati GA, Gallina E et al. Langerhans cells related to prognosis in patients with laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991;117:1007-1010.

- 566.** Goldsmith MM, Belchis DA, Cresson DH et al. The importance of the eosinophil in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1992;106:27-33.
- 567.** Johnston PG, Mick R, Recant W, et al: Thymidilate synthase expresión and response to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 89:308-313,1997.
- 568.** Cheradame S, Etienne MC, Formento P, et al:Tumoral-reduced folates and clinical resistance to fluorouracil-based treatment in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 15:2604-1610,1997.
- 569.** Kokal WA, Gardine RL, Sheibanie K et al. Tumor DNA content as a prognostic indicator of squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Am J Surg*, 1988;956:276-280.
- 570.** Ensley JF, Maciorowskiz P, Pietraszkiewicz H et al. Prospective correlation of cytotoxic response and DNA content parameters in advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1990;9:671.
- 571.** Cooke LD, Cooke TG, Bootz F et al. Ploidy as a prognostic indicator in end stage squamous cell carcinoma of the head and neck region treated with cisplatinum. *Br J Cancer*, 1990;61:759-762.
- 572.** Burgio DL, Jacobs JR, Maciorowski Z et al. DNA ploidy of primary and metastatic squamous cell head and neck cancers. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg*, 1992;118:185-187.
- 573.** Walter MA, Peters GE, Peiper SC:”Predicting radioresistance in early glottic squamous cell carcinoma by DNA content”. *Ann Otol Laryngol* 1991;100:523-528.
- 574.** Westerbeek HA, MooI WJ, Hilgers FJ, et al:”Ploidy status and the response of T1 glottic carcinoma to radiotherapy”. *Clin Otolaryngol*, 1993;18:98-101.
- 575.** Tennvall J, Wennenberg J, Wilén R, et al:”T3N0 glottic carcinoma:DNA S phase as a predictor of the outcome after radiotherapy”. *Acta Otolaryngol Stockh*, 1993;113:220-24.
- 576.** Altmannsberger M, Osborn H, Shauer A, et al: “Antibodies to different intermediate filament protein cell types. Specific markers on paraffin-embedded human tisúes”. *Lab Invest* 1981, 45:427-434.
- 577.** Yang K, Lipkin M: “AEI Cytokeratin reaction patterns in different differentiation states of squamous cell carcinoma os the esophagus”. *Am J Clin Pat* 1990;94:261-269.
- 578.** Cardesa A, Alos LL, Nadal J, et al. “Avances en anatomía patológica del carcinoma laríngeo”. En: Ponencia Oficial del XVI Congreso Nacional, 1996: 23-41.
- 579.** Choufani G, Nagy N, Saussez S, et al: “The levels of expression of galectin 1, galectin 3 and Thomsen-Friedenreich antigen and their binding sites decrease as clionical aggressiveness increases in head and neck cancers”. *Cancer* 1999 86(11):2.353-63.
- 580.** Jares P, Fernández PL,Campo E, et al: “PRAD1/Cyclin D1 gene amplification correlates with messenger RNA overexpression and tumor profression in human laryngeal carcinomas”.*Cancer Res* 1994,54(4):813-817.
- 581.** Mochón A, et al: ”Expresión del protooncogen bcl-2 en el carcinoma epidermoide de laringe”. *Acta Otorrino Esp*;48(1), 1997.
- 582.** Teicher BA, Holden SA, Kelley MJ et al. Characterization of a human squamous carcinoma cell line resistant to cis diammine dischloroplatinum II. *Cancer Res*, 1987; 47:388-393.



- 583.** Hirata S, Odajima T, Kohama G et al. Significance of glutathione S-transferase as a tumor marker in patients with oral cancer. *Cancer*, 1992; 70:2381-2387.
- 584.** Beckhardt R, Kiyokawa N, Xi L, et al. HER-2/neu oncogene characterization in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 121:1265-1270,1995.
- 585.** Langton-Webster BC, Xuan JA, Brink JR, Salomon DS. Development of resistance to cisplatin is associated with decreased expression of the gp185c-erbB-2 protein and alterations in growth properties and responses to therapy in an ovarian tumor cell line. *Cell Growth Differ*, 5:1367-1372,1994.
- 586.** Winnier AR, Poirier MC, et al. p185c-erbB-2 signal enhances cisplatin-induced cytotoxicity in human breast carcinoma cells: Association between an oncogenic receptor tyrosine kinase and drug-induced DNA repair. *Cancer Res*, 54:3758-3765, 1994.
- 587.** Schipper JH, Frixeu VH, Beherens J et al. E-Cadherin expression in squamous cell carcinomas of head and neck: Inverse correlation with tumor dedifferentiation and lymph node metastasis. *Cancer Res*, 1991; 51:6328-6337.
- 588.** Linzer DIH, Levine AJ: "Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40 transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells". *Cell* 1979,17:43-52.
- 589.** Malkin, David: Germline p53 mutations and heritable cancer. *Annu Rev Genetics* 28:443-465,1994.
- 590.** Kastan MB, Onyekwere O, Sidransky D, Vogelstein B, Craig RW: Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res*, Dec 1;51(23 Pt1):6304-11, 1991.
- 591.** Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, Beach D, Lowe SW: Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell* 88 (5), 593-602, 1997.
- 592.** Reisman D, Elkind NB, Roy B, Beamon J, Rotter V: c-Myc trans-activates the p53 promoter through a required downstream CACGTG motif. *Cell Growth Differ* 4(2):57-65, 1993.
- 593.** Levine AJ: p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 7;88(3):323-331, 1997.
- 594.** Hupp TR, Meek DW, Midgley CA, Lane DP: Regulation of the specific DNA binding function of p53. *Cell* 27;71(5), 875-886, 1992.
- 595.** Barak Y, Juven T, Haffner R, Oren M: mdm2 expression is induced by wild type p53 activity. *EMBO J* 12(2): 461-468, 1993.
- 596.** Haupt Y, Maya R, Kazaz A, Oren M: Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature* 15;387(6630):296-299, 1997.
- 597.** Legros Y, Lacabanne V, Dágay MF, et al: Production of human p53 specific monoclonal antibodies and their use in immunohistochemical studies of tumor cells. *Bull Cancer* 80:102, 1993.
- 598.** Ahomadagbe JC, Barrois M, Fogel S, et al: High incidence of p53 alterations (mutation, deletion, overexpression) in head and neck primary tumors and metastases; absence of correlation with clinical outcome. Frequent protein overexpression in normal epithelium and in early non-invasive lesions. *Oncogene* 10: 1217-1227, 1995.

- 599.** Nylander K, Stenling R, Gustafsson H, et al: p53 expression and cell proliferation in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer* 75: 87-93, 1995.
- 600.** Seshadri R, Leong AS-Y, McCaul K, et al: Relationship between p53 gene abnormalities and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Int J Cancer* 69: 135-141, 1996.
- 601.** Nagao T, Kondo F, Sato T, et al: Immunohistochemical detection of aberrant p53 expression in hepatocellular carcinoma: correlation with cell proliferative activity indices, including mitotic index and MIB-1 immunostaining. *Hum Pathol* 26:326-333, 1995.
- 602.** Bodner SM, Minna JD, Jensen SM, et al: Expresión of mutant p53 proteins in lung cancer correlates with the clas of p53 gene mutation. *Oncogene* 7:743-749,1999.
- 603.** Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, et al: Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 332:712-717, 1995.
- 604.** Melhem MF, Law JC, el-Ashmawy L, et al: Assesment of sensitivity and specificity of immunohistochemical staining of p53 in lung and head and neck cancers. *Am J Pathol* 146:1170-1177, 1995.
- 605.** Ranasinghe Aw, Warnakulasuriya KAAS, Jonson NW. Low prevalence of expression of p53 oncoprotein in oral carcinomas form Sri Lanka associated with betel and tobacco chewing. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1993; 29B:147-150.
- 606.** Levine AJ, Perry ME, Chang A, et al: The 1993 Walter Hubert lecture: The role of p53 tumor suppressor gene in tumorigenesis. *Br J Cancer* 69:409-416, 1994.
- 607.** Cho U, Gorina S, Jeffrey P, et al: Cristal structure of a p53 tumor suppressor DNA complex: Understanding tumorigenic motations. *Science* 265:346-355, 1994.
- 608.** Ory K, Legros Y, Auguin C, et al: Análisis of the most representative tumour-derived p53 mutants reveals that changes in protein conformation are not correlated with loss of transactivation or inhibition of cell proliferation. *EMBO J* 13:3496-3504,1994.
- 609.** Nees M, Omán N, Discher H, et al. Expresión of mutated p53 occurs in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients: a posible molecular basis for the development of múltiple tumors. *Cancer Res* 1993; 53:4189-4196.
- 610.** Dolcetti R, Doglioni C, Maestro R, et al: p53 overexpression is an early event in the development of human squamous cell carcinoma of the larynx: genetic and prognostic implications. *Int J Cancer* 1993; 52:178-182.
- 611.** Warnakulasuriya KAAS, Johnson NW: Association of overexpression of p53 oncoprotein with the state of cell proliferation in oral carcinoma. *J Oral Pathol Med* 23: 246-250, 1994.
- 612.** Johnson NW. Expression of p53 mutant nuclear phosphoprotein in oral carcinoma and potentially malignant oral lesions. *J Oral Pathol Med* 1992; 21:404-408.
- 613.** Bur ME, Garb JL, et al: p53 tumor supresor oncogene expresión in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Cancer* 1994; 73:181-186.
- 614.** Gusterson BA, Anbazhagan R, Warren W, et al: "Expresión of p53 in premalignant and squamous epithelium". *Oncogene* 1991, 6(1):785-789.

- 615.** Walting DL, Gown AM, Coltrera MD. Overexpression of p53 in head and neck cancer. *Head Neck* 1992; 14:437-444.
- 616.** Pindborg JJ. *Oral Cancer and precancer*. Bristol, John Wright, 1980.
- 617.** Maestro, Boyle, Yin XY, Smith ML, Whiteside TL, Jonson JT, Herberman RB, Locker J. Abnormalities in the p53 gene in tumors and cell lines of human squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Cancer* 1993; 54:322-327.
- 618.** Maestro R, Dolcetti R, Gasparotto D, et al. "High frequency of p53 gene alterations associated with protein overexpression in human squamous cell carcinoma of the larynx". *Oncogene*, 1992;7(1):159-166.
- 619.** Maestro, Frank JL, Bur ME, Garb JL, et al. P53 tumor suppressor oncogene expression in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Cancer* 1994; 73:181-186.
- 620.** Shintani S, Yoshihama Y, Emilio AR, Matsumura T. Overexpression of p53 is an early event in the tumorigenesis of oral squamous cell carcinomas. *Anticancer Res* 1993; 15:305-308.
- 621.** Nishioka H, Hiasa Y, Hayashi I, Kitahori Y, Konishi N, Sugimura M. Immunohistochemical detection of p53 oncoprotein in human oral squamous cell carcinomas and leukoplakias: comparison with proliferating cell nuclear antigen staining and correlation with clinicopathological findings. *Oncology* 1993; 50:426-429.
- 622.** Rever R, Conradt C, Omán N, et al: TP53 DNA contact mutations are selectively associated with allelic loss and have a strong clinical impact in head and neck cancer. *Oncogene* 16:1671-1679, 1998.
- 623.** Temam S, Flahault A, Perie S, et al: p53 gene status as a predictor of tumor response to induction chemotherapy of patients with locoregionally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 18:385-394, 2000.
- 624.** Forastiere AA, Shank D, Neuberg D, et al: Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial (PA390). *Cancer* 82:2270-2274, 1998.
- 625.** Perego P, Giarola M, Righetti S, et al. Association between cisplatin resistance and mutation of p53 gene and reduced bax expression in ovarian carcinoma cell systems. *Cancer Res*, 56:556-562,1996.
- 626.** Rusch V, Klimstra D, Venkatraman E, et al. Aberrant p53 expression predicts clinical resistance to cisplatin-based chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Res*, 55:5038-5042,1995.
- 627.** Nelson WG, Kastan MB. DNA strand breaks: The DNA template alterations that trigger p53-dependent DNA damage response pathways. *Mol Cell Biol*, 14:1815-1823,1994.
- 628.** Lane DP, Benichou S:p53: Oncogene or anti-oncogene? *Genes Dev* 4:1-8, 1990.
- 629.** Levine AJ, Momand J, Finlay CA: The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 351:453-456, 1991.
- 630.** Maity A, McKenna WG, Muschel RJ: The molecular basis for cell cycle delays following ionizing radiation: A review. *Radiother Oncol* 31:1-13, 1994.

- 631.** Lee JM, Bernstein A: p53 mutations increase resistance to ionizing radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:5742-5746, 1993.
- 632.** Lowe SW, Bodis S, McClatchey A, et al: p53 status and the efficacy of cancer therapy in vivo. *Science* 266: 807-810, 1994.
- 633.** Stal O, Askmalm MS, Wingren S, et al: p53 expression and the result of adjuvant therapy of breast cancer. *Acta Oncol* 34; 767-770, 1995.
- 634.** Lane PD: p53, guardian of the genome. *Nature* 358: 15-16, 1992.
- 635.** Murnane JP: Cell cycle regulation in response to DNA damage in mammalian cells: A historical perspective. *Cancer Metastasis Rev* 14: 17-29, 1995.
- 636.** Raybaud-Diogenè H, Fortin A, Morency R, Roy J, Monteil RA, Têtu B. Markers of radioresistance in squamous cell carcinomas of the head and neck: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 1030-1038.
- 637.** Osman I, Sherman E, Singh B, et al. Alteration of p53 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck: impact on treatment outcome in patients treated with larynx preservation intent. *J Clin Oncol*, 20(13):2980-2990,2002.
- 638.** Gottxhlich S, Maune S, Preugschat J, et al: p53 analysis of laryngeal cancer in exon 4 to 9. *Anticancer Res* 20: 2613-2616, 2000.
- 639.** Morawski K, Gabriel A, Namyslowski G, et al: Clinical application of proliferating cell nuclear antigen, oncoprotein p53 and tumor front grading analysis in patients operated on for laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 256:378-383,1999.
- 640.** Nakashima S, Natsugoe S, Matsumoto M, et al: Expresión of p53 and p21 is useful for the prediction of preoperative chemotherapeutic effects in esophageal carcinoma. *Anticancer Res* 20:1933-1937,2000.
- 641.** Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al:erbB-2, p53 and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90:1346-1360,1998.
- 642.** Warnakullasuriya S, Jia C, Johnson N, et al:p53 and P-glycoprotein expresión are significant prognostic markers in advanced head and neck cancer treated with chemo/radiotherapy. *J Pathol* 191:33-38, 2000.
- 643.** Bradford CR, Zhu S, Wolf GT, et al: Overexpression of p53 predicts organ preservation using induction chemotherapy and radiation in patients with advanced laryngeal cancer: Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113:408-412, 1995.
- 644.** Bradford CR, Zhu S, Poore J et al: p53 mutation as a prognostic marker in advanced laryngeal carcinoma: Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Cooperative Study Group. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123:605-609, 1997.
- 645.** Allred DC, Clark GM, Elledge R, et al: Association of p53 protein expresión with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:200-206, 1993.

- 646.** Drobnjak M, Latres E, Pollack D, et al: Prognostic implications of p53 nuclear overexpression and high proliferation index of Ki-67 in adult soft tissue sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 86: 549-554, 1994.
- 647.** Fontanini G, Bigini D, Vignati S, et al: p53 expression in non small cell lung cancer: Clinical and biological correlations. *Anticancer Res* 13: 737-742, 1993.
- 648.** Ebina M, Steinberg SM, Mulshine JL, et al: Relationship of p53 overexpression and up regulation of proliferating cell nuclear antigen with the clinica course of non-small-cell lung cancer. *Cancer Res* 54: 2496-2503, 1994.
- 649.** Field JK, Malliri A, Butt SA. P53 overexpression in end stage squamous cell carcinoma of the head and neck: correlates with a very poor clinical outcome. *Int J Oncol* 1993; 3:431-435.
- 650.** Langdon JD, Partridge M. Expression of the tumor supresor gene p53 in oral cancer. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 1992; 30:214-220.
- 651.** Brachman DG, Graves D, Vokes E, et al. Occurrence of p53 gene deletions and human papilloma virus infection in human head and neck cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 4832-4836.
- 652.** Gluckman JL, Stambrook PL, Pavelic ZP. Prognostic significance of p53 protein accumulation in early stage T1 oral cavity cancer. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1994; 30B: 281.
- 653.** Matthews JB, Scully C, Jovanovic A, Van der Waal I, Yeudall WA, Prime SS. Relationship of tobacco/alcohol use to p53 expression in patients with lingual squamous cell carcinomas. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1993; 29B:285-289.
- 654.** Frank JL, Bur ME, Garb JL, et al. P53 tumor supresor oncogene expression in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Cancer* 1994; 73:181-186.
- 655.** Sauter ER, Ridge JA, Gordon J, Eisenberg BL. P53 overexpression correlates with increased survival in patients with squamous carcinoma of the tongue base. *Am J Surg* 1992; 164: 651-653.
- 656.** McLaren R, Kuzu I, Dunnill M, et al: The relationship of p53 immunostaining to survival in carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 66: 735-738, 1992.
- 657.** Lipponen P, Aaltomaa S, Syrjänen S, et al: p53 protein expression in breast cancer as related to histopathological characteristics and prognosis. *Int J Cancer* 55:51-56, 1993.
- 658.** Hirvikovski P, Kumpulainen E, Virtaniemi J, et al. P53 expression and cell proliferation as prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15(9): 3111-3120.
- 659.** Yin XY, Smith ML, Whiteside TL, Jonson JT, Herberman RB, Locker J. Abnormalities in the p53 gene in tumors and cell lines of human squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Cancer* 1993; 54:322-327.
- 660.** Hogmo A, Munck-Wikland E, Kuylenstierna R, Lindholm J, Auer G. Nuclear DNA content and p53 immunostaining in oral squamous cell carcinom-an análisis of a consecutive 10 year material. *Int J Oncol* 1994; 5:915-920.
- 661.** Hawkins DS, Demers GW, Galloway DA:Inactivation of p53 enhances sensitivity to múltiple chemotherapeutic agents. *Cancer Res* 56: 892-898, 1996.
- 662.** Servomaa K, Kiuru A, Grénman R, et al: P53 mutations associated with increased sensitivity to ionizing radiation in human head and neck cancer cell lines. *Cell Prolif* 29: 219-230, 1996.

- 663.** Tomasino RM, Morello V, Bazan V, et al. P53 expression in stage III-IV squamous cell carcinoma of the larynx: An immunohistochemical study related to clinico-pathological, flow-cytometric DNA analysis and prognosis. *Int J Oncol* 5: 9495-500, 1994.
- 664.** Nadal A, Campo E, Pinto J, et al: p53 expression in normal, dysplastic and neoplastic laryngeal epithelium. Absence of correlation with prognostic factors. *J Pathol* 175; 181-188, 1995.
- 665.** Evan G, Littlewood T: A matter of life and cell death. *Science* 281:1317-1322,1998.
- 666.** De Stanchina E, McCurrach ME, Zindy F, et al: E1Asignaling to p53 involves the p19(ARF)tumor supresor. *Genes Dev* 12:2434-2442, 1998.
- 667.** Zindy F, Eischen CM, Randle DH, et al:Myc signaling via the ARF tumor supresor regulates p53-dependent apoptosis and immortalization. *Genes Dev* 12:2424-2433,1998.
- 668.** Liu TJ, el-Naggar AK, McDonnell TJ, et al: Apoptosis induction mediated by wild-type p53 adenoviral gene transfer in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 55:3117-3122, 1995.
- 669.** Pirollo KF, Hao Z, Rait A, et al: p53 mediated sensitization of squamous cell carcinoma of the head and neck to radiotherapy. *Oncogene* 14:1735-1746, 1997.
- 670.** Phase III Randomized Study of Cisplatin and Fluorouracil With or Without Ad5CMV-p53 Gene Therapy (INGN 201) in Patients With Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (T302).
- 671.** Phase III Randomized Study of Ad5CMV-p53 Gene Therapy (INGN 201) Versus Methotrexate in Patients With Refractory Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (T301).
- 672.** Fan GK, Fujieda S, Sunaga H, Tsuzuki H, Ito N, Saito H:”Expression of protein p27 is associated with progresión and prognosis in laryngeal cancer”. *Laryngoscope* 109(5):815-820,1999.
- 673.** Dobros W, Rys J, Niezabitowski A, Olszewski E. The prognostic value of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in the advanced cancer of larynx. *Auris Nasus Larynx* 1998; 25(3):295-301.
- 674.** Liu M, Lawson G, Delos M, et al. Prognostic value of cell proliferation markers, tumour supresor proteins and cell adhesión molecules in primary squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260(1):28-34.
- 675.** Jones AS, Roland NJ, Caslin AW, et al. A comparison of cellular proliferation markers in squamous cell carcinoma of the hed and neck. *J Laryngol Otol* 1994;108(10):859-64.
- 676.** Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle análisis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunology*, 1984; 131:1710-1715.
- 677.** Gerdes J, Lelle RJ, Pickartz H: Growth fractions in breast cancers determined in situ with monoclonal antiody Ki-67. *J Clin Pathol* 39:977-980, 1986.
- 678.** Kubota Y, Petras RE, Easley KA, et al: Ki-67 determined growth fraction versus standard staging and grading parameters in colorectal carcinoma. *Cancer* 70:2602-2609, 1992.
- 679.** Youssef EM, Matsuda T, Takada N, et al: Prognostic significance of the MIB-1 proliferation index for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 76:358-366, 1995.

- 680.** Scotlandi K, Setra M, Manara MC, et al: Clinical relevance of Ki-67 expression in bone tumors. *Cancer* 75:806-814, 1995.
- 681.** Yamanaka N, Harubuchi Y, Kataura A: The prognostic value of Ki-67 antigen in non-Hodgkin lymphoma of Waldeyer's ring and the nasal cavity. *Cancer* 70:2342-2349, 1992.
- 682.** Wintzer HO, Zipfel I, Schulte-Monting J, et al: Ki-67 immunostaining. *J Pathol* 156:161-167, 1988.
- 683.** Cole DJ, Brown CD, Crossly E, et al: Carcinoma of the cervix uteri: an assessment of the relationship of tumor proliferation to prognosis. *Br J Cancer* 65: 783-795, 1992.
- 684.** Raymond WA, Leong AS-Y, Bolt JW, et al: Growth fractions in human prostatic carcinoma determined by Ki-67 immunostaining. *J Pathol* 156:161-167, 1988.
- 685.** Roland NJ, Caslin AW, Bowie GI, et al. Has the cellular proliferation marker Ki-67 any clinical relevance in squamous cell carcinoma of the head and neck? *Clin Otolaryngol* 19: 13-18, 1994.
- 686.** Welkoborsky HJ, Hinni M, Dienes HP, et al. Predicting recurrence and survival in patients with laryngeal cancer by means of DNA cytometry, tumor front grading and proliferation markers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104:503-510.
- 687.** Whisler L, Wood B, Caldarelli D, et al. Regulators of proliferation and apoptosis in carcinoma of the larynx. *Laryngoscope* 1998; 108- 630-638.
- 688.** Lazaris A, Rigopolou A, Tseleni-Balafouta S, et al. Immuno-detection and clinico-pathological correlates of two growth regulators in laryngeal cancer. *Histol Histopathol* 2002; 17:131-138.
- 689.** Bayazit Y, Bakir K, Ucak R, Mumbuc S, Ozer E, Kanlikama M. Clinical and histopathological correlates of the proliferative activity in squamous cell laryngeal carcinoma. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2002;123(1):43-6.
- 690.** Marchetti A, Buttitta F, Pellegrini S, et al: p53 mutations and histological type of invasive breast carcinoma. *Cancer Res* 53: 4665-4669, 1993.
- 691.** Valente G, Orecchia R, Gandolfo S, et al: Can Ki-67 immuno-staining predict response to radiotherapy in oral squamous cell carcinoma? *J Clin Pathol* 47: 109-112, 1994.
- 692.** Krecicki T, Jelen M, Zalesska-Krecicka M, Szkudlarek T. Ki-67 immunostaining and prognosis in laryngeal cancer. *Clin Otolaryngol* 1998; 23(6):539-42.
- 693.** Saarihahti K, Kajanti M, Kouri M, et al. Cyclin A and Ki-67 expression as predictors for locoregional recurrence and outcome in laryngeal cancer patients treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003; 15;57(4):986-95.
- 694.** Liu M, Lawson G, Delos M, et al. Predictive value of the fraction of cancer cells immunolabeled for proliferating cell nuclear antigen or Ki-67 in biopsies of head and neck carcinomas to identify lymph node metastasis: comparison with clinical and radiologic examinations. *Head Neck* 2003; 25(4): 280-288.
- 695.** Fumic-Dunkic L, Katic V, Janjanin S, Klapan I, Simuncic A, Vcev A. Retrospective analysis of Ki-67 antigen expression in paraffin tissue blocks of laryngeal squamous cell carcinoma. *Am J Otolaryngol* 24 (2): 106-110, 2003.

- 696.** Spafford MF, Koeppel J, Pan Z, et al. Correlation of tumor markers p53, bcl-2, CD34, CD44H, CD44v6 and Ki-67 with survival and metastasis in laryngeal squamous cell cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122:627-632.
- 697.** Fortín A, Morency R et al. Markers of radioresistance in squamous cell carcinomas of the head and neck: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Clin Oncol* 1997; (15):1030-38.
- 698.** Kropveld A, Slootweg P, Blankenstein MA, et al. Ki-67 and p53 in T2 laryngeal cancer. *Laryngoscope* 1998; 108:1548-1552.
- 699.** Potten CS: A comprehensive review of the radiobiologic response of the murine (BDF1) small intestine-A review. *Int J Radiat Biol.* 58: 925-973, 1990.
- 700.** Weichselbaum RR, Beckett MA, Hallahan DE, et al: Molecular targets to overcome radioresistance. *Semin Oncol* 19: 14-20, 1992.
- 701.** Swanson SA, Brooks JJ: Proliferation markers Ki-67 and P105 in soft tissue lesions. Correlation with DNA flow cytometric characteristics. *Am J Pathol* 137: 1491-1500, 1990.
- 702.** Veronese SM, Gambacorta M, Gottardi O, et al: Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer* 71: 3926-3931, 1993.
- 703.** Valente G, Giusti U, Kerim S, Gabriele P, Motta M, Ragona R, Navone R, Palestro G. High prognostic impact of growth fraction parameters in advanced stage laryngeal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 1999; 6(2):289-293.
- 704.** Dreyfuss AI, Clark JR. Analysis of prognostic factors in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Hematol Oncol Clinics of North America*, 1991;5, n°4:701-712.
- 705.** Clark JB, Fallon RR, Weichselbaum et al. The influence of resectability response to induction chemotherapy and survival in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1985; 4:139.
- 706.** Ervin TJ, Clark JR, Weichselbaum RR et al. An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*, 1987; 5:10-20.
- 707.** Mick R, Vokes EE, Weichselbaum RR, Panje WR. Prognostic factors in advanced head and neck cancer patients undergoing multimodality therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991; 105:62-73.
- 708.** Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis.* 1974;27:387-404.
- 709.** Amer MG, Al-Sarraf M, Vaitkevicius VK. Factors that affect response to chemotherapy and survival of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer*, 1979; 43:2202-2206.
- 710.** Drelichman A, Cummings G, Al-Sarraf M. A randomized trial of the combination of cisplatin, oncovin and bleomycin versus methotrexate in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 1983; 52:399-403.
- 711.** Piccirillo JF, Wells CK, Sasaki CT, Feinstein AR. New clinical severity staging system for cancer of the larynx: five year survival rates. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994;103:83-92.



- 712.** Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69:1-33.
- 713.** Feinstein AR, Schimpff CR, Andrews JF, Wells CK. Cancer of the larynx: a new staging system and a re-appraisal of prognosis and treatment. *J Chronic Dis*. 1977;30:277-305.
- 714.** Greenfield S, Aronow HU, Elashoff RM, Watanbe D. Flaws in mortality data: the hazards of ignoring comorbid disease. *JAMA*. 1988;260:2253-2255.
- 715.** Hall SF, Rochon PA, Streiner DL, Paszt LF, Groome PA; Rohland SL. Measuring comorbidity in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2002;112(11):1988-96.
- 716.** Singh B, Bhaya M, Stern J, et al. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study. *Laryngoscope* 1997; 107(11 Pt 1):1469-75.
- 717.** Sabin SL, Rosenfeld RM, Sundaram K, Har-el G, Lucente FE. The impact of comorbidity and age with laryngeal cancer. *Ear Nose Throat* 1999;78(8):581-4.
- 718.** Paleri V, Wight RG. Applicability of the adult comorbidity evaluation-27 and the Charlson indexes to assess comorbidity by notes extraction in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer: a retrospective study. *J Laryngol Otol* 2002; 113(3):200-5.
- 719.** Singh B, Bhaya M, Zimble M et al. Impact of comorbidity on outcome of young patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 1998;20(1):1-7.
- 720.** Chen AY, Matson LK, Roberts D, Goepfert H. The significance of comorbidity in advanced laryngeal cancer. *Head Neck*, 2001;23(7):566-72.
- 721.** Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Oct;128(10):1172-9.
- 722.** Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000; 110:593-602.
- 723.** Malenka DJ, McLerran D, Roos N, Fisher ES, Wennberg JE. Using administrative data to describe case mix: a comparison with the medical record. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1027-1032.
- 724.** Melfi C, Holleman E, Arthur D, Katz B. Selecting a patient characteristics index for the prediction of medical outcomes using administrative claims data. *J Clin Epidemiol* 1995;48:917-926.
- 725.** Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-383.
- 726.** Fourquet A, Vilcoq JR, Jukien D, et al. The prognostic significance of initial nodal involvement in patients with locally advanced breast cancer treated with radical radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1984;7:118a(abstr).
- 727.** Simon R, Altman DG. Statistical aspects of prognostic factors studies in oncology. *Br J Cancer* 1994;6:979-985.
- 728.** Fouret P, Dabit D, Sibony M, et al: Expresión of p53 protein related to the presence of human papillomavirus infection in precancer lesions of the larynx. *Am J Pathol* 146:599-604, 1995.
- 729.** Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST): <http://www3.cancer.gov/dip/RECIST.htm>

- 730.** Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 31, 2003. <http://ctep.cancer.gov> Publish Date: Dec.12, 2003.
- 731.** Karnofsky, Bruchenal. Evaluation of chemotherapeutics agents, 1949, pp.199-205. SAG, Heinrich,Ganny.J Clinical Oncology , 2:I 187-193,1984.
- 732.** Díaz C. Cáncer de hipofaringe y esófago cervical. En: Oncología de cabeza y cuello. Suárez C. Ed: Ars Médica. Barcelona 2002. pp171-182.
- 733.** Alvarez C, Llorente JL. Tumores de laringe. En: Oncología de cabeza y cuello. Suárez C. Ed: Ars Médica. Barcelona 2002. pp190-196.
- 734.** Traserra J. Técnicas quirúrgicas en las adenopatías metastásicas. En:Abelló, Traserra J. “Otorrinolaringología”. Barcelona, 1992; Ed:Doyma. Pp: 611-619.
- 735.** Guerrier B, Guerrier Y. “La chirurgie cellululo-ganglionnaire du cou. Traité de technique chirurgicale ORL et cervico-faciale”. Tomo IV, 57-120,1980.
- 736.** Clark GM: Prognostic and predictive factors, in Harris jR, Lippman ME, Morrow M, et al (eds): Diseases of the breast. Philadelphia, PA, Lippincott Raven, 1996, pp469-485.
- 737.** Zidar N, Gale N, Cor A, et al: Expresión of Ki-67 antigen and proliferative cell nuclear antigen in benign and malignant epithelial lesions of the larynx. J Laryngol Otol 110: 440-445, 1996.
- 738.** Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation of incomplete observations. JAm Stat Assoc 53:457-481, 1958.
- 739.** Fleming TR, Harrington DP: Counting Processes and Survival Analysis. NewYork, NY, Wiley, 1991.
- 740.** Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer, 1981; 47:207-214.
- 741.** INE 2004; datos pertenecientes al 2003.
- 742.** Ogura JG, Thayley SE. Quistes y tumores de la laringe. En: Paparella-Shumrick, Tratado de Otorrinolaringología. Ed: Panamericana. Buenos Aires. 1982.Vol.3 (37):2495-2497.
- 743.** Costa A, Licitra L, Veneroni S, et al. Biological markers as indicators of pathological response to primary chemotherapy in oral cavity cancers. Int J Cancer (Pred Oncol): 79:619-623, 1998.

# **INDICES**

**8. INDICES****8.1. INDICE GENERAL****1. REVISIÓN DEL TEMA**

<b>1.1. EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>2</b>
<b>1.2. ETIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y GENÉTICA DEL CÁNCER FARINGO-LARÍNGEO.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2.1. Factores de riesgo.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2.1.1. Tabaco</b>	
<b>1.2.1.2. Alcohol</b>	
<b>1.2.1.3. Virus del papiloma humano</b>	
<b>1.2.1.4. Otros</b>	
<b>1.2.5. Genética y cáncer laringo-faríngeo.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2.5.1. Susceptibilidad genética</b>	
<b>1.2.5.2. Biología molecular</b>	
<b>1.2.5.2.1. Alteraciones citogenéticas</b>	
<b>1.2.5.2.2. Protooncogenes</b>	
<b>1.2.5.2.3. Genes supresores tumorales</b>	
<b>1.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA.....</b>	<b>8</b>
<b>1.4. HISTORIA NATURAL.....</b>	<b>11</b>
<b>1.4.1. Carcinoma supraglótico.....</b>	<b>14</b>
<b>1.4.2. Carcinoma glótico.....</b>	<b>15</b>
<b>1.4.3. Carcinoma subglótico.....</b>	<b>17</b>
<b>1.4.4. Carcinoma transglótico.....</b>	<b>17</b>
<b>1.4.5. Carcinoma de hipofaringe.....</b>	<b>18</b>
<b>1.5. DIAGNOSTICO Y ESTADIAJE.....</b>	<b>21</b>
<b>1.5.1. Diagnóstico.....</b>	<b>21</b>
<b>1.5.2. Estadiaje.....</b>	<b>24</b>
<b>1.6. TRATAMIENTO.....</b>	<b>26</b>
<b>1.6.1. Bases del tratamiento en laringe.....</b>	<b>28</b>

<b>1.6.2. Bases del tratamiento en hipofaringe.....</b>	<b>30</b>
<b>1.6.3. Radioterapia.....</b>	<b>32</b>
1.6.3.1. RT con intención radical.....	32
1.6.3.2. RT postoperatoria.....	39
1.6.3.3. La RT en cada localización tumoral.....	42
1.6.3.3.1. Supraglotis	
1.6.3.3.2. Glotis	
1.6.3.3.3. Hipofaringe	
<b>1.6.4. Cirugía.....</b>	<b>45</b>
1.6.4.1. Supraglotis.....	45
1.6.4.2. Glotis.....	48
1.6.4.3. Hipofaringe.....	49
1.6.4.4. Vaciamientos cervicales ganglionares.....	50
<b>1.6.5. Quimioterapia.....</b>	<b>52</b>
1.6.5.1. Citostáticos empleados en cabeza y cuello.....	56
1.6.5.2. Quimioterapia de inducción o neoadyuvante.....	60
1.6.5.3. Quimio-radioterapia concomitante.....	65
1.6.5.4. Quimio-radioterapia concomitante postoperatorias.....	73
1.6.5.5. Estrategias futuras.....	73
<b>1.6.6. Nuevas terapias biológicas.....</b>	<b>76</b>
<b>1.7. CANCER IRRESECABLE.....</b>	<b>77</b>
<b>1.8. CANCER RECURRENTE O SEGUNDO PRIMARIO.....</b>	<b>80</b>
1.8.1. El papel de la cirugía en el cáncer recurrente o segundo primario.....	81
1.8.2. La QT en el tratamiento del cáncer recurrente-segundo primario.....	84
1.8.3. La RT en el tratamiento del cáncer recurrente o segundo primario.....	85
<b>1.9.FACTORES PRONÓSTICOS.....</b>	<b>88</b>
1.9.1. Relacionados con el enfermo.....	89
1.9.1.1. Edad	
1.9.1.2. Sexo	
1.9.1.3. Abuso de tabaco y alcohol	

1.9.1.4. Factores inmunológicos	
1.9.1.5. La anemia como factor pronóstico	
1.9.2. Relacionados con la enfermedad.....	98
1.9.2.1. Localización tumoral	
1.9.2.2. Tamaño tumoral (T)	
1.9.2.3. Afectación ganglionar (N)	
1.9.2.4. Estadío global	
1.9.3. Parámetros anatomopatológicos.....	103
1.9.3.1. Grado de diferenciación	
1.9.3.2. Características del ADN tumoral	
1.9.3.3. Otros	
1.9.4. Factores moleculares.....	107
1.9.4.1. Oncogenes	
1.9.4.2. Antígenos de membrana	
1.9.4.3. Genes supresores.....	109
✓ P53	
✓ Otros	
1.9.4.4. Marcadores de proliferación.....	119
1.9.4.4.1. PCNA	
1.9.4.4.2. Ki-67	
1.9.5. Relacionados con el tratamiento.....	122
1.9.6. La comorbilidad como factor pronóstico.....	124
1.10. METODOLOGÍA EN EL ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS	
.....	129
1.10.1. Recomendaciones generales.....	130
1.10.2. Recomendaciones estadísticas.....	130
2. <u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u> .....	133
3. <u>PACIENTES Y MÉTODOS</u> .....	137

<b>3.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....</b>	<b>138</b>
<b>3.2. DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>139</b>
3.2.1. Enfoque otorrinolaringológico.....	139
3.2.2. Diagnóstico por imagen.....	142
3.2.3. Diagnóstico anatomopatológico.....	142
3.2.4. Enfoque oncológico médico.....	142
<b>3.3. TRATAMIENTO.....</b>	<b>143</b>
3.3.1. Primera fase.....	143
3.3.2. Segunda fase.....	145
3.3.2.1. Criterios de irresecabilidad	
3.3.2.1.1. Tumor primario	
3.3.2.1.2. Vaciamientos ganglionares cervicales.....	147
3.3.3. Controles evolutivos.....	149
<b>3.4. ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS.....</b>	<b>151</b>
3.4.1. Establecidos	
3.4.2. Específicos del estudio	
<b>3.5. MATERIAL UTILIZADO.....</b>	<b>151</b>
3.5.1. Listado de pacientes.....	151
3.5.2. Recogida de datos.....	152
3.5.3. Procedimiento anatomopatológico.....	153
<b>3.6. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.....</b>	<b>154</b>
3.6.1. Estadística descriptiva.....	155
3.6.2. Análisis pronóstico de supervivencia.....	155
3.6.2.1. Análisis univariante. Kaplan-Meier	
3.6.2.2. Análisis multivariante. Regresión de Cox	
<b>3.7. SUSTRATO INFORMÁTICO.....</b>	<b>157</b>
<b>4. <u>RESULTADOS</u>.....</b>	<b>158</b>
<b>4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....</b>	<b>159</b>
4.1.1. Características de los pacientes.....	159

4.1.1.1. Edad al diagnóstico	
4.1.1.2. Sexo	
4.1.1.3. Factores de riesgo	
4.1.1.3.1. Tabaco	
4.1.1.3.2. Alcohol	
4.1.1.4. Comorbilidad	
4.1.1.5. Situación social	
<b>4.1.2. Diagnóstico.....</b>	<b>161</b>
4.1.2.1. Fecha de diagnóstico	
4.1.2.2. Síntoma debut y duración hasta el diagnóstico	
4.1.2.3. Valores de hemoglobina al diagnóstico	
<b>4.1.3. Características del tumor.....</b>	<b>164</b>
4.1.3.1. Localización tumoral	
4.1.3.2. Estadío T	
4.1.3.3. Estadío N	
4.1.3.4. Estadiaje TNM	
4.1.3.5. Grado de diferenciación histológica	
4.1.3.6. Grado nuclear	
4.1.3.7. p53	
4.1.3.8. Ki-67	
<b>4.1.4. Quimioterapia neoadyuvante.....</b>	<b>168</b>
4.1.4.1. Esquema de tratamiento	
4.1.4.2. Número de ciclos recibidos y reducción de dosis	
4.1.4.3. Valores de hemoglobina tras la QTNA	
<b>4.1.5. Evaluación de la respuesta.....</b>	<b>170</b>
<b>4.1.6. Quimio-radioterapia concomitante.....</b>	<b>170</b>
4.1.6.1. Esquema de tratamiento	
4.1.6.2. Número de ciclos recibidos	
4.1.6.3. Intervalo desde el fin de la QTNA hasta el fin de QT-RT concomitante	



4.1.6.4. Valores de hemoglobina tras QT-RT concomitante	
4.1.7. Evaluación de la respuesta.....	173
4.1.8. Cirugía tras la QTNA.....	173
4.1.9. Cirugía tras la QT-RT.....	174
4.1.9.1. Tratamientos tras la cirugía	
4.1.10. Recidiva/Progresión.....	175
4.1.10.1. Tratamiento de la recidiva/progresión	
4.1.11. Conservación de órgano.....	176
4.1.12. Seguimiento.....	176
4.1.13. Distribución de factores pronósticos y predictivos de respuesta.....	177
4.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	179
4.2.1. Evolución y curvas de supervivencia.....	179
4.2.2. Análisis de factores pronósticos.....	183
4.2.2.1. Análisis univariante	
4.2.2.1.1. Grupos de edad	
4.2.2.1.2. Estadío global	
4.2.2.1.3. Estadío T	
4.2.2.1.4. Estadío N	
4.2.2.1.5. Localización tumoral	
4.2.2.1.6. Hábito tabáquico	
4.2.2.1.7. Hábito enólico	
4.2.2.1.8. Situación social	
4.2.2.1.9. Comorbilidad	
4.2.2.1.10. Hemoglobina basal	
4.2.2.1.11. Cambio porcentual entre Hba. basal y Hba. post-QTNA	
4.2.2.1.12. Respuesta a QTNA	
4.2.2.1.13. Grado de diferenciación	
4.2.2.1.14. p53	
4.2.2.1.15. Ki-67	
4.2.2.1.16. p53 y Ki-67	
4.2.2.1.17. Grado nuclear	
4.2.2.2. Análisis multivariante. Regresión de Cox.....	213

4.2.2.2.1. Supervivencia global.....	213
4.2.2.2.2. Supervivencia global específica.....	217
4.2.2.2.3. Supervivencia libre de enfermedad.....	221
<b>5. <u>DISCUSIÓN</u>.....</b>	<b>225</b>
<b>5.1. DISCUSIÓN ACERCA DE LA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....</b>	<b>226</b>
<b>5.2. COMENTARIOS AL ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS.....</b>	<b>239</b>
<b>6. <u>CONCLUSIONES</u>.....</b>	<b>247</b>
<b>7. <u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>.....</b>	<b>250</b>
<b>8. <u>INDICES</u>.....</b>	<b>299</b>
<b>8.1. INDICE GENERAL.....</b>	<b>300</b>
<b>8.2. INDICE DE TABLAS.....</b>	<b>307</b>
<b>8.3. INDICE DE GRÁFICOS.....</b>	<b>309</b>
<b>8.4. ABREVIATURAS.....</b>	<b>311</b>
<b><u>ANEXOS</u> .....</b>	<b>312</b>
<b><u>Anexo I:</u> Ficha de recogida de datos clínicos de cada paciente.....</b>	<b>313</b>
<b><u>Anexo II:</u> Ficha de datos anatomopatológicos.....</b>	<b>320</b>
<b><u>Anexo III:</u> Formulario de comorbilidad.....</b>	<b>321</b>

## 8.2. INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Variaciones geográficas en la localización del cáncer de laringe.....	3
<b>Tabla 2:</b> Principales estudios acerca de la RT radical en el CCC avanzado.....	38
<b>Tabla 3:</b> Principales estudios sobre QTI-RT versus cirugía-RT.....	55
<b>Tabla 4:</b> Recientes meta-análisis de QT + RT en CCC.....	62
<b>Tabla 5:</b> Ensayos randomizados de QTI vs QT-RT.....	70
<b>Tabla 6:</b> Estudios fase II sobre QT-RT concomitantes.....	71
<b>Tabla 7:</b> Estudios fase III sobre QT-RT versus RT sola.....	72
<b>Tabla 8:</b> Ensayos fase II de QTI con CDDP+5-FU+leucovorina.....	74
<b>Tabla 9:</b> Principales estudios sobre el tratamiento de recidivas ganglionares.....	83
<b>Tabla 10:</b> Principales estudios acerca de la re-irradiación.....	85
<b>Tabla 11:</b> Hba como factor pronóstico de supervivencia con QT-RT concomitante.....	95
<b>Tabla 12:</b> Gradación de Broders modificada.....	104
<b>Tabla 13:</b> Estudios sobre p53 como factor pronóstico y predictivo de respuesta.....	118
<b>Tabla 14:</b> Contenido de alcohol en gramos de distintas bebidas alcohólicas.....	140
<b>Tabla 15:</b> Valoración del estado general según el ECOG.....	144
<b>Tabla 16:</b> Valoración del estado general según el Índice de Karnofsky.....	145
<b>Tabla 17:</b> Distribución según estadio T.....	165
<b>Tabla 18:</b> Distribución según estadio N.....	165
<b>Tabla 19:</b> Tabla de contingencia T-N.....	165
<b>Tabla 20:</b> Grado de diferenciación histológica.....	166
<b>Tabla 21:</b> Distribución según el grado nuclear.....	166
<b>Tabla 22:</b> Porcentaje de positividad a p53.....	167
<b>Tabla 23:</b> Distribución de positividad a Ki-67.....	167
<b>Tabla 24:</b> Esquemas empleados en QTNA.....	168
<b>Tabla 25:</b> Ciclos administrados en QTNA.....	169
<b>Tabla 26:</b> Distribución de la respuesta en T y N a la QTNA.....	170
<b>Tabla 27:</b> Distribución de la respuesta global tras la QTNA.....	170
<b>Tabla 28:</b> Causas de no aplicación de QT-RT concomitante.....	171
<b>Tabla 29:</b> Ciclos de QT-RT con CDDP.....	172
<b>Tabla 30:</b> N° ciclos de carboplatino.....	172
<b>Tabla 31:</b> Respuesta final a la QT-RT.....	173
<b>Tabla 32:</b> Distribución según el tipo de recidiva.....	175

<b>Tabla 33:</b> Tratamiento de la recidiva.....	176
<b>Tabla 34:</b> Proporción de conservación de órgano.....	176
<b>Tabla 35:</b> Distribución de las variables pronósticas y predictivas analizadas.....	178
<b>Tabla 36:</b> Situación vital de los pacientes a los 24 meses de seguimiento.....	179
<b>Tabla 37:</b> Resumen de factores pronósticos y su grado de significación.....	212
<b>Tabla 38:</b> Variables introducidas en análisis multivariante.....	213
<b>Tabla 39:</b> Resultados del modelo de Cox multivariante para SG.....	215
<b>Tabla 40:</b> Variables introducidas en análisis multivariante para SGE.....	218
<b>Tabla 41:</b> Resultados del modelo de Cox multivariante para SGE.....	219
<b>Tabla 42:</b> Variables incluidas en análisis multivariante para SLE.....	221
<b>Tabla 43:</b> Resultados del modelo de Cox multivariante para SLE.....	222
<b>Tabla 44:</b> Correlación de comorbilidades: Nuestra serie vs Piccirillo.....	227
<b>Tabla 45:</b> Distribución de Hba basal, post QTNA y descenso de Hba.....	229
<b>Tabla 46:</b> Relación positividad Ki-67 y estadio global en nuestra serie.....	233
<b>Tabla 47:</b> Relación positividad Ki-67 y estadio ganglionar en nuestra serie.....	233

## 8.3. INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Modelo de progresión genética para el CCC.....	7
<b>Figura 2:</b> Grados de displasia epitelial.....	10
<b>Figura 3:</b> Barreras anatómicas defensivas de la laringe.....	13
<b>Figura 4:</b> Diseminación del cáncer desde la región supraglótica.....	15
<b>Figura 5:</b> Diseminación del cáncer desde la región glótica.....	17
<b>Figura 6:</b> Corte histológico a nivel de hipofaringe.....	19
<b>Figura 7:</b> Drenaje linfático del cáncer de hipofaringe.....	20
<b>Figura 8:</b> Dosis de RT para matar células en función del nivel de oxigenación.....	92
<b>Figura 9:</b> SLE en cáncer glótico y supraglótico según nivel de hemoglobina.....	93
<b>Figura 10:</b> Prevalencia de anemia en distintos cánceres durante la RT.....	94
<b>Figura 11:</b> Descenso medio de hemoglobina en distintos cánceres durante la RT.....	94
<b>Figura 12 :</b> Señales que activan la p53.....	112
<b>Figura 13:</b> Relación entre supervivencia y comorbilidad.....	128
<b>Figura 14:</b> Esquema del plan de tratamiento.....	150
<b>Figura 15:</b> Distribución por edades.....	159
<b>Figura 16:</b> Distribución según el hábito tabáquico.....	160
<b>Figura 17:</b> Hábito enólico.....	160
<b>Figura 18:</b> Distribución de la comorbilidad.....	161
<b>Figura 19:</b> Distribución según el año de diagnóstico.....	162
<b>Figura 20:</b> Síntoma debut.....	163
<b>Figura 21:</b> Niveles de hemoglobina al diagnóstico.....	163
<b>Figura 22:</b> Localización tumoral.....	164
<b>Figura 23:</b> Niveles de Hemoglobina tras la QTNA.....	169
<b>Figura 24:</b> Esquemas de QT-RT concomitante.....	172
<b>Figura 25:</b> Valores de Hemoglobina tras QT-RT concomitante.....	173
<b>Figura 26:</b> Supervivencia global de la serie completa.....	180
<b>Figura 27:</b> Supervivencia global (evaluables).....	180
<b>Figura 28:</b> Supervivencia global causa-específica .....	181
<b>Figura 29:</b> Supervivencia global causa-específica (evaluables).....	181
<b>Figura 30:</b> Supervivencia libre de recidiva del tumor inicial.....	182
<b>Figura 31:</b> Supervivencia libre de recidiva o segundo tumor primario.....	183

<b>Figura 32:</b> SG según estadío global.....	185
<b>Figura 33:</b> SGE según estadío global.....	186
<b>Figura 34:</b> SLE según estadío global.....	186
<b>Figura 35:</b> SG según estadío T.....	188
<b>Figura 36:</b> SGE según estadío T.....	189
<b>Figura 37:</b> SLE según estadío T.....	190
<b>Figura 38:</b> SG según estadío N.....	191
<b>Figura 39:</b> SGE según estadío N.....	192
<b>Figura 40:</b> SLE según estadío N.....	193
<b>Figura 41:</b> SG según localización tumoral.....	193
<b>Figura 42:</b> SLE según localización tumoral.....	194
<b>Figura 43:</b> SLE según hábito tabáquico.....	195
<b>Figura 44:</b> SG según hábito enólico.....	196
<b>Figura 45:</b> SGE según hábito enólico.....	197
<b>Figura 46:</b> SG según situación social.....	198
<b>Figura 47:</b> SGE según situación social.....	198
<b>Figura 48:</b> SG según comorbilidad (4 categorías).....	199
<b>Figura 49:</b> SG según comorbilidad (3 categorías).....	200
<b>Figura 50:</b> SGE según Hba basal.....	202
<b>Figura 51:</b> SLE según cambio porcentual de Hba.....	203
<b>Figura 52:</b> SG según respuesta a QTNA.....	204
<b>Figura 53:</b> SGE según respuesta a QTNA.....	204
<b>Figura 54:</b> SLE según respuesta a QTNA.....	205
<b>Figura 55:</b> SG según grado de diferenciación.....	206
<b>Figura 56:</b> SGE según grado de diferenciación.....	207
<b>Figura 57:</b> SG según estadío global en análisis multivariante.....	216
<b>Figura 58:</b> SG según respuesta sí/no a la QT en análisis multivariante.....	216
<b>Figura 59:</b> SG según comorbilidad en análisis multivariante.....	217
<b>Figura 60:</b> SGE según estadío global en análisis multivariante.....	220
<b>Figura 61:</b> SGE según respuesta a la QT en análisis multivariante.....	220
<b>Figura 62:</b> SGE según comorbilidad en análisis multivariante.....	221
<b>Figura 63:</b> SLE según estadío global en análisis multivariante.....	223
<b>Figura 64:</b> SLE según respuesta a la QT en análisis multivariante.....	223
<b>Figura 65:</b> SLE según cambio porcentual de Hba en análisis multivariante.....	224

#### **8.4. ABREVIATURAS**

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer.

**CCC:** Carcinoma de cabeza y cuello.

**CDDP:** Cisplatino.

**ECO:** Ecografía.

**e.s.:** Estadísticamente significativo.

**5-FU:** 5-Fluorouracilo.

**EPO:** Eritropoyetina.

**GST:** Glutathion S-Transferasa.

**Hba:** Hemoglobina.

**H-E:** Hematoxilina-Eosina.

**HPV:** Virus del papiloma humano.

**LHSG:** Laringectomía horizontal supraglótica.

**LT:** Laringectomía total.

**MD:** Metástasis a distancia.

**PAAF:** Punción Aspiración con Aguja Fina.

**PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa.

**PET:** Tomografía por Emisión de Positrones.

**QT:** Quimioterapia.

**QTI:** Quimioterapia de inducción.

**QTNA:** Quimioterapia neoadyuvante.

**RM:** Resonancia Magnética.

**RT:** Radioterapia.

**SG:** Supervivencia global.

**SLE:** Supervivencia libre de enfermedad.

**TC:** Tomografía computarizada.

**TP:** Tumor primario.

**TPF:** Taxol + Cisplatino + 5-Fluorouracilo.

**UICC:** International Union Against Cancer.

**VFB:** Vaciamiento funcional bilateral.

**WHO:** World Health Organization.

# **Anexos**

- **Anexo I: Hoja de recogida de datos clínicos**
  - **Anexo II: Datos anatomopatológicos**
  - **Anexo III: Formulario de comorbilidad**



**ANEXO I: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS**

**Nº DE PACIENTE:**

**FECHA DE RECOGIDA DE DATOS:**

**NOMBRE:**

**Nº HISTORIA:**

**SEXO:**

**FECHA NACIMIENTO:**

**FECHA DIAGNÓSTICO:**

1º síntoma:

Clínico:

Radiológico:

Histológico:

**EDAD AL DIAGNÓSTICO:**

**ESTADO CIVIL:** Soltero, Casado, Divorciado, Viudo

**SITUACIÓN SOCIAL:** Vive en residencia, solo, con familia

**ANTECEDENTES:**

*Fumador:* Severo(+20), Medio(10-20), Leve(-10), No precisado, Paquetes/ año, años de fumador.

*Alcohol:* Severo(+100g), Medio(50-100), Leve(-50), no precisado

*Tumorales:* Pulmón, vía aerodigestiva sup., esófago, otros.

*Laborales:* No precisado, agricultor, industria, profesional

*Enfermedades:* DM, VIH+, respiratorias, digestivas, cardiacas, HTA

*Familiares:* Tumorales, Otros

**DATOS LABORATORIO-EXPLORACIÓN FÍSICA (BASALES):**

I. ECOG: 0,1,2,3,4,5

II. Hba

III. Hto

IV. LPMN

V. Linfocitos

VI. Plaquetas

VII. Proteínas totales

VIII. Creatinina

IX. Bilirrubina

- X. Pérdida de peso
- XI. Placa tórax
- XII. LDH

**LOCALIZACIÓN TUMOR PRIMARIO:**

Laringe  
Supraglotis  
Glottis  
Subglottis

Hipofaringe  
Cavidad oral  
Orofaringe  
Faringe posterior

Tamaño bidimensional: TP: GG: Izq (nº: Tamaño )  
Dchas. (nº Tamaño )

**ESTADÍO:**

Tis, T0, T1, T2, T3, T4  
N0, N1, N2a, N2b, N2c, N3  
M0, M1, Mx  
I, II, III, IV.

**TAC**

Fecha de TAC:

Tamaño TP:

Adenopatías: Izq. Tamaño Nº  
Dcha. Tamaño Nº  
Bilaterales  
Otros hallazgos TAC:

**AP:**

Nº de biopsia:  
Fecha de biopsia:  
Carcinoma epidermoide: Bien, Medio, Poco, Indiferenciado  
Invasión vascular:  
Invasión perineural:

**Molecular:**

**p53:** % Intensidad: 0,1,2,3 **Ki-67:** % Intensidad:  
0,1,2,3

**COMPLICACIONES:**

SNG: momento en que se usa y duración

Traqueostomía: momento y duración

**QTI (QT DE INDUCCIÓN):****Fecha de inicio tto.:**                      **Fecha último ciclo QTI:**

**Esquema:**                      Cisplatino+5FU  
    Cisplatino+5FU+Taxol

   Otros:  
    Carboplatino+5FU  
    Carboplatino+taxol

**Reducción dosis:** NO                      SI: cuantificar**Nº ciclos:**

**Toxicidad:**                      Mucositis/estomatitis (grado 1,2,3,4)  
    Pérdida de peso (kilos)  
    Neutropenia (grados 1,2,3)  
    Náuseas (grados 1,2,3)  
    Anemia  
    Alteraciones renales  
    Dermatitis  
    Infecciones  
    Otros  
    Muertes tóxicas

**Hba al fin QTI:****EPO:**    SI            NO**EVALUACIÓN DE RESPUESTA A QTI:****Fecha revisión clínica:****Fecha TAC:****TP:**    **Clínica RC(>80%)**                      **RP(<80%)**    **EE(Estado estable)**

TAC: RC(>80%)                      RP(<80%)      EE  
 GG: Clínica RC(>80%)              RP(<80%)      EE  
 TAC: RC(>80%)                      RP(<80%)      EE

**Q+R CONCOMITANTES (EN CASO DE RC):**

**Fecha inicio QTC:**

**Nª ciclos:**

**Cisplatino:**

**Carboplatino:**

**Otros:**

**RT:**

*Dosis total:*

*Volúmenes:*

*TP:*

*GG:*

*Fecha inicio RT:*

*Fecha fin RT:*

**Toxicidad:**

Mucositis/estomatitis (grado 1,2,3,4)

Pérdida de peso (kilos)

Neutropenia (grados 1,2,3)

Náuseas (grados 1,2,3)

Anemia

Alteraciones renales

Dermatitis

Infecciones

Otras

Muertes tóxicas

**Hba fin Q+R:**

**EPO:**    SI                      NO

**EVALUACIÓN DE RESPUESTA A Q+RC:**

**Fecha revisión clínica:**

**Fecha TAC:**

**TP:**    Clínica RC(>80%)              RP(<80%)      EE(Estado estable)  
 TAC: RC(>80%)                      RP(<80%)      EE

**GG:** Clínica RC(>80%)      RP(<80%)    EE  
TAC: RC(>80%)      RP(<80%)    EE

**RECIDIVA:**

**Fecha de recidiva:** Clínica      TAC  
**Local:**  
**Regional:**  
**Distancia**  
**Tto:**

**QT**

- N° esquemas:
- Esquemas:
- respuesta:

**RT**

- tipo:
- dosis:
- tto completo:si/no

**CGIA.**

- radical/paliativa.
- bordes:
- tipo:
- complicaciones:

**2º TUMOR PRIMARIO:**

**Fecha de 2º tumor primario:** Clínica      TAC

**Tto:** QT      RT      CGIA.



**N° ciclos**  
**Esquema**

**FECHA ULTIMA VISITA:**

**FECHA EXITUS:**

**CAUSA EXITUS:**    Complicación postoperatoria  
                          Enfermedad no neoplásica  
                          Otra neoplasia  
                          Recidiva:            local                    regional  
                          Metástasis a distancia  
                          Otras:

**SEGUIMIENTO (fechado):**

Vivo y libre de enfermedad  
Vivo con recidiva local  
Vivo con recidiva regional  
Vivo con metástasis a distancia  
Vivo y libre de enfermedad en estudio, pero con otra neo  
Muerto por enfermedad en estudio  
Muerto por otra causa-especificar causa  
Perdido o desaparecido

**ANEXO II: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS ANATOMOPATOLÓGICA**

- **Nombre y apellidos:**
- **Nº de Historia Clínica:**
- **Nº de Biopsia:**
- **Fecha de biopsia:**
- **Grado de diferenciación (H-E):**

**Bien                      Moderado      Poco**

- **Grado nuclear (H-E):**

**Alto                      Medio              Bajo**

- **p53:**

**% de positividad:**    <5%                      5-25%                      25-50%                      50-75%                      >75%

**Intensidad de tinción:**    0                      1                      2                      3

- **Ki-67:**

**% de positividad:**    <5%                      5-25%                      25-50%                      50-75%                      >75%

**Intensidad de tinción:**    0                      1                      2                      3



**ANEXO III:*****Hoja de Recogida de datos de Comorbilidad***

Identifique las comorbilidades médicas más importantes y gradúe su severidad usando el índice. La puntuación global de la comorbilidad se define de acuerdo a la única afección con la máxima puntuación, excepto en el caso de que haya más de dos afecciones de grado 2 en diferentes sistemas orgánicos. En este caso, la puntuación global se designará como Grado 3.

	<b>Grado 3 Descompensación Grave</b>	<b>Grado 2 Descompensación Moderada</b>	<b>Grado 1 Descompensación Leve</b>
<b>Sistema Cardiovascular</b>			
Infarto de Miocardio	IAM ≤ 6 meses	IAM hace más de 6 meses	IAM antiguo por ECG sólo, tiempo indeterminado
Angina / Enfermedad Coronaria	Angina inestable	Angina Crónica de Esfuerzo Reciente (≤ 6 meses) By-pass coronario (BPC) o Angioplastia Transluminal Percutánea (ATP) Reciente (≤ 6 months) stent coronario	Enfermedad coronaria sin síntomas evidente mediante cateterismo o mediante test de esfuerzo o ECG Angina de pecho que no requiere hospitalización BPC o ATP (>6 meses.) Stent coronario (>6 meses.)
Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)	Hospitalizado por ICC dentro de los 6 últimos meses Fracción de eyección < 20%	Hospitalizado por ICC hace más de 6 meses ICC con disnea que limita la actividad	ICC con disnea que ha respondido a tratamiento Disnea de esfuerzo Disnea paroxística nocturna
Arritmias	Arritmia ventricular ≤ 6 meses	Arritmia ventricular > 6 meses Fibrilación auricular crónica o flutter Marcapasos	Síndrome del seno enfermo
Hipertensión	Tensión Arterial Diastólica (TAD) ≥ 130 mm Hg Papiledema grave maligno u otros cambios oftalmológicos Encefalopatía	TAD 115-129 mm Hg TAD 90-114 mm Hg bajo tratamiento anti-hipertensivo Síntomas cardiovasculares secundarios: vértigo, epistaxis, cefaleas	TAD 90-114 mm Hg sin medicación anti-hipertensiva TAD < 90 mm Hg con mediación anti-hipertensiva Hipertensión, sin especificaciones
Enfermedad venosa	Embolismo pulmonar (EP) reciente (≤ 6 meses) Empleo de filtro venoso por EP	Trombosis venosa profunda (TVP) controlada con dicumarínicos o heparina Antiguo EP > 6 meses	Antigua TVP ya no tratada ni con heparina ni con dicumarínicos
Enfermedad Arterial Periférica	By-pass o amputación por gangrene por insuficiencia arterial hace < 6 meses Aneurisma torácico o abdominal no tratado (≥ 6 cm)	By-pass o amputación por gangrene por insuficiencia arterial hace > 6 meses Insuficiencia crónica	Claudicación intermitente Aneurisma torácico o abdominal no tratado (≥ 6 cm) Aneurisma torácico o abdominal reparado
<b>Sistema Respiratorio</b>			
	Insuficiencia pulmonar marcada Enfermedad pulmonar restrictiva o EPOC con disnea de reposo a pesar del tratamiento Oxigenoterapia crónica Retención de CO <sub>2</sub> (pCO <sub>2</sub> > 50 torr) pO <sub>2</sub> basal < 50 torr VEMS (< 50%)	Enfermedad pulmonar restrictiva o EPOC (bronquitis crónica, enfisema, o asma) con disnea que limita la actividad VEMS (51%-65%)	Enfermedad pulmonar restrictiva o EPOC (bronquitis crónica, enfisema, o asma) que ha respondido a tratamiento VEMS (66%-80%)
<b>Sistema Gastrointestinal</b>			
Hepático	Hipertensión portal/o hemorragia digestiva alta reciente ≤ 6 meses. (Encefalopatía, Ascitis, Ictericia con Bilirrubina total > 2)	Hepatitis crónica, cirrosis, hipertensión portal con síntomas moderados “fallo hepático compensado”	Hepatitis crónica o cirrosis sin hipertensión portal Hepatitis aguda sin cirrosis Enfermedad hepática crónica manifestada por biopsia o bilirrubina permanentemente elevada (> 3 mg/dl)

Estómago/Intestino	Úlcera recientes ≤ 6 meses precisando ≥ 6 unidades de transfusión sanguínea	Úlcera precisando cirugía o transfusión de < 6 unidades de sangre	Diagnóstico de úlcera tratado con medicamentos Síndrome de malabsorción crónica Enfermedad inflamatoria intestinal tratada con medicamentos o con complicaciones y/o cirugía
Páncreas	Pancreatitis aguda o crónica con complicaciones mayores (flemón, absceso o pseudoquiste)	Pancreatitis aguda no complicada Pancreatitis crónica con complicaciones menores (malabsorción, alteración de la tolerancia a la glucosa, o sangrado gastrointestinal)	Pancreatitis crónica sin complicaciones

<b>Afección comórbida</b>	<b>Grado 3 Descompensación Grave</b>	<b>Grado 2 Descompensación Moderada</b>	<b>Grado 1 Descompensación Leve</b>
<b>Sistema Renal</b>			
Enfermedad renal terminal	Creatinina > 3 mg% con fallo multiorgánico, shock, o sepsis Diálisis aguda	Insuficiencia renal crónica (IRC) con creatinina >3 mg% Diálisis crónica	IRC con Creatinina 2-3 mg%.
<b>Sistema Endocrino (Codifique la afección comórbida marcada con (*) en el sistema endocrino y otros si es posible)</b>			
Diabetes Mellitus	Hospitalización hace ≤ 6 meses por DKA Diabetes causando fallos orgánicos terminales Retinopatía* Neuropatía* Neuropatía* Enfermedad coronaria* Enfermedad arterial periférica*	DMID sin complicaciones DMNID mal controlada con ADO	DMNID controlada sólo con agentes orales
<b>Sistema Neurológico</b>			
Infarto	Infarto agudo con déficit neurológico significativo	Infarto antiguo con secuelas neurológicas	Infarto sin secuelas Accidente Isquémico transitorio (AIT) pasado o reciente
Demencia	Demencia grave precisando ayuda completa para las actividades diarias	Demencia moderada (no completamente auto-suficiente, necesita supervisión)	Demencia leve (puede cuidar de sí mismo)
Parálisis	Paraplejía o Hemiplejía precisando ayuda completa para las actividades diarias	Paraplejía o Hemiplejía precisando silla de ruedas, capaz de hacer algo por el cuidado personal	Paraplejía o Hemiplejía, ambulante y capaz de la mayor parte de su cuidado personal
Neuromuscular	Esclerosis múltiple (EM), Parkinson, Miastenia Gravis u otras enfermedades neuromusculares que precisan ayuda diaria completa para las actividades diarias	Esclerosis múltiple (EM), Parkinson, Miastenia Gravis u otras enfermedades neuromusculares, capaz de hacer algo por el cuidado personal	Esclerosis múltiple (EM), Parkinson, Miastenia Gravis u otras enfermedades neuromusculares, ambulante y capaz de la mayor parte de su cuidado personal
<b>Psiquiatría</b>			
	Reciente tentativa de suicidio Esquizofrenia activa	Depresión mayor o trastorno bipolar no controlado Esquizofrenia controlada con medicamentos	Depresión mayor o trastorno bipolar controlado con medicación
<b>Reumatología (Incl. Artritis Reumatoide, Lupus Sistémico, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, Polimiositis, Polimiositis reumática)</b>			
	Enfermedad del tejido conectivo con fallo orgánico secundario (renal, cardiaco, Sistema Nervioso Central)	Enfermedad del Tejido Conectivo tratada con corticoides o inmunosupresores	Enfermedad del tejido conectivo tratada con AINES o sin tratamiento
<b>Sistema inmune (El SIDA no debe ser considerado una comorbilidad para el Sarcoma de Kaposi o el Linfoma no Hodgkin)</b>			
SIDA	SIDA fulminante con Sarcoma de Kaposi, MAI, PCP (SIDA definido)	HIV+ con enfermedades definitorias de SIDA. CD4+ < 200/μL	Paciente HIV+ asintomático. HIV+ sin enfermedades definitorias de SIDA. CD4+ > 200/μL
<b>Neoplasias (Excluyendo Carcinoma Basocelular y Espinocelular cutáneos, Carcinoma in-situ, y Neoplasia Intraepitelial)</b>			

Tumores sólidos incluyendo Melanoma	Cáncer no controlado Recientemente diagnosticado pero no tratado Tumor sólido metastásico	Cualquier tumor sólido controlado sin metástasis documentadas, pero inicialmente diagnosticado y tratado dentro de los últimos 5 años	Cualquier tumor sólido controlado sin metástasis documentadas, pero inicialmente diagnosticado y traado hace más de 5 años
Leucemia y Mieloma	Recidiva Enfermedad no controlada	En remisión o Nuevo diagnóstico hace menor de 1 año Terapia crónica supresora	Historia de Leucemia o mieloma en remisión hace más de un año
Linfoma	Recidiva	En remisión o Nuevo diagnóstico hace menor de 1 año Terapia crónica supresora	Historia de linfoma en remisión hace más de un año
<b>Abuso de sustancias</b>	<b>(Debe ir acompañado de complicaciones sociales, de comportamiento o médicas)</b>		
Alcohol	Delirium tremens	Abuso activo de alcohol con complicaciones sociales, de comportamiento o médicas	Historia de abuso de alcohol pero no bebiendo actualmente
Drogas ilícitas	Síndrome agudo de Abstinencia	Abuso activo de sustancias con complicaciones sociales, de comportamiento o médicas	Historia de abuso de sustancias pero no en la actualidad
<b>Peso Corporal</b>			
Obesidad		Mórbida (Índice Masa Corporal $\geq 38$ )	