

TESIS DOCTORAL

IMPLICACIONES TERAPEUTICAS DE LA QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO INTEGRADO DEI CANCER FARINGO-LARINGEO.

AUTOR: JOSE ANTONIO BRANDARIZ CASTELO

DIRECTOR: PROF. JUAN JOSE ALVAREZ VICENT

D. JUAN JOSE ALVAREZ VICENT, catedrático de otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la universidad Complutense de madrid,

I N F O R M A: que la Tesis Doctoral titulada "Implicaciones terapéuticas de la quimioterapia en el tratamiento integrado del cáncer faringo-laríngeo" ha sido realizada bajo mi dirección por D. JOSE ANTONIO BRANDARIZ CASTELO, y que dicha memoria reúne las características necesarias para su presentación como Tesis Doctoral.

Madrid, 6 de mayo de 1996

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Alvarez Vicent', written in a cursive style.

Fdo. Juan Jose Alvarez Vicent

Dña. MARIA ROSA VILAS DIAS, Profesor Titular de la facultad de Medicina y Directora del departamento de Cirugía II de la Universidad Complutense de Madrid,

I N F O R M A: que la Tesis Doctoral titulada "Implicaciones terapéuticas de la quimioterapia en el tratamiento integrado del cáncer faringo-laríngeo" realizada por D. JOSE ANTONIO BRANDARIZ CASTELO, bajo la dirección del Profesor D. JUAN JOSE ALVAREZ VICENT, ha sido considerada por el Consejo de Departamento para ser presentada ante el Tribunal Calificador.

Y para que conste y obre los efectos oportunos, firmo el presente certificado.

Madrid, 6 de mayo de 1996

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Rosa Vilas', is written over a horizontal line.

Fdo. M^a Rosa Vilas Díaz

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Juan Jose Alvarez Vicent, por el ejemplo y el estímulo constante que ha significado su apasionada dedicación a la oncología de cabeza y cuello, de la cual quiero destacar dos aspectos: la difícil, y en ocasiones ingrata labor, de discernir la utilidad de las innovaciones y tendencias terapéuticas, cuando éstas no han superado aún el riguroso y prolongado exámen de la experiencia, y la tenacidad para ofrecer al enfermo el tratamiento menos mutilante posible.

Al Dr. Carlos Domingo Carrasco y la Sra. Marisa Sotillos por haber contribuido a la ingrata tarea de revisar historias clínicas para elaborar una base de datos.

A mi esposa e hijos, por compartir y comprender el prolongado tiempo que he dedicado a este trabajo en los días de descanso.

INDICE

1.	INTRODUCCION	5
2.	BIOLOGIA DEL CANCER DE CABEZA Y CUELLO	
	1. Ciclo Celular	9
	2. Oncogenes y Genes supresores	14
	3. Marcadores de Proliferación	18
	4. Marcadores tumorales	21
3.	AGENTES QUIMIOTERAPICOS	
	1. Hipótesis de acción de los qimioterápicos	22
	2. Mecanismos de resistencia	23
	3. Clasificación farmacológica	29
	4. Valoración de la respuesta	34
4.	ESTUDIOS CLINICOS	
	1. Diseño de los estudios experimentales	36
	2. Resultados de los principales estudios	41
	3. Conservación funcional	62
5.	FACTORES PRONOSTICOS	
	1. Factores pronósticos de respuesta	67
	2. Factores asociados a la supervivencia	71
6.	MATERIAL Y METODOS	
	1. Selección de casos	79
	2. Descripción de la población	80
	3. Grupo Control y Grupo Quimioterapia	93
7.	RESULTADOS	
	1. Respuesta a quimioterapia	100
	2. Factores relacionados con la respuesta	101
	3. Duración del tratamiento quimioterápico	107
	4. Operabilidad	108
	5. Secuencia terapéutica	110
	6. Tratamiento conservador	111
	7. Recidivas	117
	8. Supervivencia	119
	9. Comparación del Grupo Control y Quimioterapia.....	124
8.	DISCUSION	131
9.	CONCLUSIONES	138
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	141

LISTA DE ABREVIACIONES

CECC: Carcinomas Epidermoides de Cabeza y Cuello.

QT: Quimioterapia

NR: No Respuesta.

PS: Performance Status

PT: Progresión Tumoral.

RC: Respuesta Completa.

RP: Respuesta Parcial.

RT: Radioterapia

1. INTRODUCCION

El cáncer de faringe y laringe representa aproximadamente el 5% del total de neoplasias malignas, y el 25% de los tumores de vías aero-digestivas superiores, lo que supone aproximadamente unos 7000 nuevos casos anuales en España. La tasa de mortalidad específica por cáncer de laringe aumenta progresivamente, pasando del 2.61 por 100.000 habitantes en 1951 al 4.73 en 1983⁽¹⁾. Los avances terapéuticos de los últimos 30 años han repercutido con mas intensidad en mejorar la calidad de vida de los pacientes que en incrementar sustancialmente la supervivencia.

La cirugía y la radioterapia, solas o combinadas, son los métodos terapéuticos locales utilizados tradicionalmente en el tratamiento curativo de los Carcinomas Epidermoides de Cabeza y Cuello (CECC). En estadios precoz (T1N0 y T2N0) los resultados pueden considerarse satisfactorios con ambos tratamientos (curación superior al 80%), pero en tumores avanzados la radioterapia sola obtiene peores resultados que la cirugía, y normalmente solo se utiliza de forma complementaria con la misma. No obstante los resultados son insatisfactorios y las posibilidades de aumentar la eficacia parecen estancadas. Las recidivas locoregionales son la principal causa de fracaso, entre el 50-60%, seguida de las metástasis a distancia entre 20-30%⁽²⁾, aunque en autopsias sistemáticas se han podido demostrar metastasis subclínicas en el 40-57% de los casos⁽³⁾.

La radioterapia adyuvante puede ser administrada de forma pre-operatoria o post-operatoria. El objetivo de la administración preoperatoria, a dosis parciales, es la

disminución del volumen tumoral para posibilitar la resección de lesiones inoperables, o aumentar las posibilidades de márgenes negativos en tumores muy extensos. Sin embargo, en dos estudios randomizados conducidos por la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) con seguimiento prolongado, este esquema ha demostrado peor control local que la administración convencional postoperatoria^(4,5). Además, esta última secuencia tiene la ventaja de adecuar la radioterapia a los hallazgos patológicos⁽⁶⁾. Utilizada como tratamiento único se han investigado otros esquemas de fraccionamiento además del clásico de administración continua (5 días a la semana en 6-7 semanas). La administración *hiperfraccionada*, dividiendo la dosis diaria en 2-3 fracciones, tiene por objeto bloquear los mecanismos reparadores celulares que actúan entre dos dosis diarias, y especialmente durante el descanso de fin de semana, admitiendo dosis totales más elevadas. Otra forma de fraccionamiento es la *aceleración*, o acortamiento del tiempo total de duración, que también disminuiría la proliferación celular, aunque a costa de aumentar la toxicidad local. La administración con *curso interrumpido* (split-course radiotherapy) introduce un periodo de reposo de 3-4 semanas para permitir la recuperación de tejidos normales y aumentar la reoxigenación tumoral y la radiosensibilidad. Los estudios conducidos por la RTOG para valorar este esquema no han demostrado mayor efectividad respecto a la administración continua⁽⁷⁾, aunque hay estudios no concluidos que combinan las nuevas formas de fraccionamiento y aceleración que podrían confirmar un aumento del control tumoral local⁽⁸⁾. La oxigenación de las células tumorales es uno de los factores que influye en la radio-sensibilidad, por lo que se han desarrollado métodos para mejorar la hipoxia tumoral, mediante la respiración de oxígeno, o el aumento de la sensibilización de las células hipóxicas mediante compuestos nitromidazólicos (misonidazol)⁽⁹⁾. En ambos casos no se ha probado un aumento de la eficacia⁽⁷⁾.

La cirugía, sola o combinada con la radioterapia, continúa siendo el tratamiento de elección en tumores avanzados operables y en tumores recidivantes radiados previamente

(cirugía de rescate) cuando la resecabilidad es posible. Los avances en el campo quirúrgico se observan especialmente en el desarrollo de nuevas técnicas reconstructivas, mediante el empleo de colgajos libres con microanatomosis vascular y en la difusión de técnicas quirúrgicas parciales o conservadoras que no habían sido ampliamente aceptadas, como es el caso de la laringuectomía horizontal supraglótica. En tumores poco avanzados el empleo del LASER posibilita la resección endoscópica de muchos tumores T1 y T2, con mejores resultados funcionales, estéticos y económicos que la cirugía por vía externa, y con resultados oncológicos similares. El tratamiento quirúrgico de las cadenas ganglionares sigue conservando su utilidad en las adenopatías metastásicas y su valor profiláctico en los cuellos N0. Actualmente, después de 30 años desde que Suarez publicara su técnica del vaciamiento ganglionar y Bocca la difundiera en USA, la cirugía ganglionar funcional (o conservadora) se esta imponiendo en el tratamiento de los cuellos N0 y N>0, siempre que el nervio espinal, la vena yugular o el músculo ECM no estén directamente infiltrados por la masa tumoral⁽¹⁰⁾. El tratamiento bilateral simultáneo del cuello utilizando la técnica radical es excepcional por la morbilidad que supone, por lo que en tumores de línea media (supraglotis, orofaringe), en muchos de los estudios randomizados que se comentaran posteriormente, era frecuente no tratar profilacticamente el cuello por la imposibilidad de determinar el lado en riesgo de metástasis. Los cuellos N0 clínicos tratados con vaciamiento ganglionar funcional tienen una frecuencia de recidivas ganglionares del 3.9%, frente al 11% de los cuellos no tratados y al 8% de los tratados con radioterapia. Las recidivas en los casos N2-N3 tratados con cirugía y radioterapia combinadas es del 8% (datos propios no publicados).

En relación al tumor primitivo los recursos quirúrgicos varían según la localización. Los tumores supraglóticos que se extienden al espacio pre-epiglótico (T3), y en ocasiones a la base de lengua (T4), pueden ser tratados mediante laringuectomía supraglótica horizontal conservando todas las funciones laríngeas y sin disminuir la seguridad oncológica. La infiltración del nivel glótico o subglótico limita las posibilidades de técnicas

conservadoras pero aún puede conservarse la fonación mediante la laringuectomía near-total de Pearson⁽¹¹⁾. Los tumores avanzados de orofaringe con frecuencia son considerados inoperables, tanto por la escasa seguridad oncológica de los márgenes como por los defectos funcionales y estéticos que depara la cirugía de esta zona. La reconstrucción mediante colgajos pediculados o libres posibilita en algunos casos seleccionados la resección total de la lengua o la hemimandibulectomía, pero a costa de un deterioro funcional y estético importante. De forma similar los tumores avanzados de hipofaringe requieren frecuentemente la extirpación total de la laringe, y en algunos casos, de la faringe (laringofaringuectomía total) con reconstrucciones complejas (transposición gástrica e injertos de yeyuno).

La quimioterapia, limitada en un principio al tratamiento paliativo de las recidivas, ha evolucionado notablemente en las dos últimas décadas debido especialmente al desarrollo de fármacos más eficaces, aunque su inclusión como parte del tratamiento primario de los tumores de cabeza y cuello aun no esta completamente definida, ni es aceptada por todos. La cirugía y la radioterapia enfocan el tratamiento en el control loco-regional, y solo la quimioterapia puede actuar también de forma sistémica, sobre los depósitos metastásicos. Sin embargo, los estudios realizados hasta ahora en CECC no son tan satisfactorios como en tumores de otras localizaciones, posiblemente por las características de este tipo de pacientes de hábitos tóxicos prolongados, mal estado nutricional y frecuente patología concomitante⁽¹²⁾. No obstante, nuevos agentes y nuevas modalidades de tratamiento combinado ofrecen resultados alentadores, al menos en pacientes seleccionados.

2. BIOLOGIA DEL CANCER DE CABEZA Y CUELLO

1. CICLO CELULAR

La biología molecular del cáncer tiene un interés clínico esencial para conocer aspectos relacionados con la evolución y la respuesta terapéutica individual que presentan pacientes con el mismo tipo de tumor y en estadios similares. Esta revisión, que pretende ser mas práctica que exhaustiva, estará enfocada en los tumores de cabeza y cuello.

El carcinoma epidermoide, el mas frecuente de los tumores de vías aero-digestivas superiores, se desarrolla a partir de células incontroladas en un epitelio perturbado por la interacción de múltiples factores, como agentes tóxicos externos, factores genéticos, inmunológicos, etc, que alteran el equilibrio entre factores promotores e inhibidores de las células germinales, encargadas de la renovación y reparación del mismo. Este proceso reproductivo es conocido como *Ciclo Celular*, tanto en células normales como tumorales, y esta definido como el intervalo entre el punto medio de la mitosis de una célula y el punto medio de la mitosis de la célula hija derivada. En este ciclo hay una población celular en *fase no reproductiva* o Fase G-0, y una población en *fase reproductiva*, que se divide a su vez en cuatro fases (Figura 1):

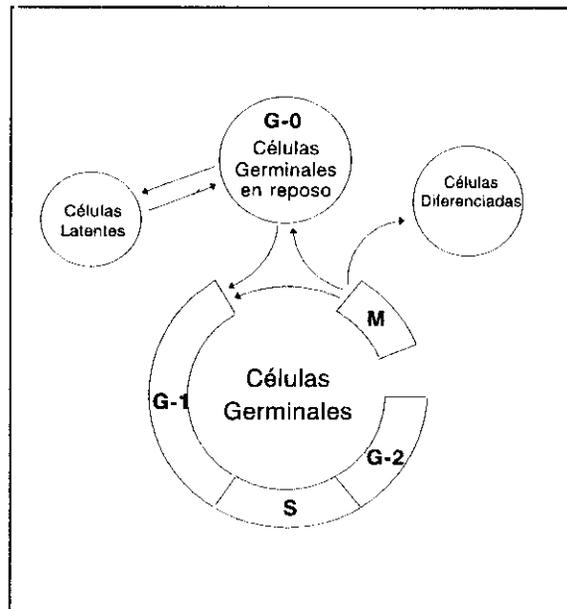


Figura 1. Ciclo celular.

FASE G-1: fase post-mitótica, con actividad ARN de síntesis proteica. Cuando esta fase se prolonga, en tejidos con baja fracción de crecimiento, se denomina Fase G-0 o de reposo reproductivo.

FASE S: se realiza la transcripción y duplicación del ADN, regulada por factores de crecimiento.

FASE G-2: pre-mitótica. Se realiza la síntesis proteica necesaria para la fase mitótica siguiente.

FASE M: segregación del material genético y división celular.

En todo momento existen en un tejido 3 tipos de células (Figura 1):

Celulas germinales. Toman parte activa en el ciclo celular, aunque una fracción permanece en estado de reposo (G-0). Tienen la capacidad de proliferar, renovarse y diferenciarse, y responden a los mecanismos de regulación. Las dos últimas propiedades se pierden parcial o totalmente en los tumores malignos. Esta población es la mas sensible a los agentes citotóxicos y a las radiaciones, y constituyen el origen de los tumores.

Celulas latentes. Estan fuera del ciclo celular pero pueden regresar a él y proliferar ante un estimulo adecuado.

Celulas diferenciadas. Estan fuera del ciclo reproductor y especializadas para realizar una función determinada. No pueden regresar al ciclo celular, salvo en etapas precoces, y su final es la muerte⁽¹³⁾.

La dinamica de cualquier población de células esta reflejada por tres indices, que estan alterados de manera particular en los diferentes tumores⁽¹⁴⁾:

a) *Duración del ciclo celular:* varia mucho entre diferentes tejidos y tumores. En la médula ósea normal dura 18 horas y en los carcinomas epidermoides 68 horas.

b) *Fracción de crecimiento:* es el porcentaje de células proliferativas de un tumor que se encuentran atravesando algún punto del ciclo celular. Varía entre distintos tumores y en periodos de un mismo tumor, y es mas elevado en las etapas precoz del mismo.

c) *Destrucción celular*: Todos los tumores pierden células por divisiones improductivas, muerte, descamación, metastasis y migración. Se calcula que alcanza el 30% en los linfomas y hasta del 90% en los carcinomas bronquiales mal diferenciados.

El *Tiempo de duplicación* es una variable que depende de esos tres índices y mide el tiempo que tarda un tumor en duplicar su volumen. Este periodo es constante y exponencial, al menos en una parte del desarrollo tumoral. Un sarcoma óseo tarda 20 días, un carcinoma de mama 100 días y un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello unos 57 días. Considerando que la mayoría de los tumores son unicelulares en su origen⁽¹⁵⁾, puede calcularse que un tumor de pulmón de 1 gramo (aproximadamente 10^9 células), tamaño mínimo susceptible de ser diagnosticado con los métodos actuales, tarda unos 7 años en alcanzar ese volumen y ha realizado unas 30 duplicaciones. Generalmente el volumen letal del tumor se alcanza cuando se aproxima a 1 Kg de peso, o 10^{12} células, y ha necesitado unas 40 duplicaciones⁽¹⁶⁾. Si bien el crecimiento es constante algunos tumores adquieren características más agresivas a medida que se desarrollan, denominándose a esta etapa de "*Progresión tumoral*"⁽¹⁷⁾, causada en parte por cambios genéticos que inducen la aparición de nuevas subpoblaciones celulares (clonos) con mayor fracción de crecimiento, o por pérdida de la capacidad de respuesta a los factores inhibidores, o por cambios microambientales que favorecen el crecimiento y la diseminación a distancia mediante la actividad neoformadora de vasos (angiogénesis)^(18,19).

El carcinoma epidermoide de laringe y faringe puede considerarse como una enfermedad adquirida y estrechamente relacionada con la exposición al tabaco y alcohol, encontrándose de forma casi excepcional en personas jóvenes y carentes de hábitos tóxicos. Se admite que la acción de estas sustancias debe producir alteraciones en genes específicos que controlan la proliferación celular y mantienen la homeostasis en tejidos normales. La exposición a agentes carcinogénicos puede actuar por dos mecanismos⁽²⁰⁾:

a) Provocando una alteración específica en el ADN. Son los agentes *genotóxicos*, del tipo de las radiaciones o nitrosureas, que actúan con independencia de la dosis recibida. Básicamente el resultado de un error genético único conduciría al desarrollo de una población celular intermedia dañada (precancerosa) cuya reproducción posterior, mas incontrolada, aumentaría el número de errores genéticos hasta finalizar en una población maligna.

b) Incrementando el ritmo de divisiones celulares para compensar la destrucción tisular, aumentando el riesgo, normalmente bajo, de replicaciones anormales del ADN. Son los agentes *No-genotóxicos*, del tipo de cuerpo extraño o irritantes, relacionado con la dosis o tiempo de exposición.

El ciclo reproductivo y el crecimiento celular son funciones altamente controladas por una compleja asociación de factores estimulantes e inhibidores, y sus alteraciones pueden explicarse mediante dos teorías⁽²¹⁾:

a) La célula permanece normalmente en reposo reproductivo y solo es estimulada para dividirse por la acción de factores de crecimiento que actúan sobre receptores específicos, ambos controlados genéticamente. Los *factores de crecimiento* pueden llegar por vía sanguínea (mecanismo endocrino), desde células vecinas (mecanismo paracrínico) e incluso desde la misma célula (mecanismo autocrino). Los receptores específicos residen en la membrana celular y activan una cadena de mediadores citoplásmicos cuyo objetivo es el núcleo donde se inicia la división celular.

b) La célula posee una fuerte tendencia natural a dividirse, con una sucesión de rápidos ciclos celulares y una elevada fracción de crecimiento como sucede en los cultivos celulares, situación que es inhibida por señales intra o extracelulares, también controladas genéticamente, cuyo fracaso conduce a una reproducción permanente.

2. ONCOGENES Y GENES SUPRESORES

Algunos de los genes que normalmente controlan la actividad reproductiva pueden dividirse en dos categorías: *oncogenes dominantes* y *genes supresores de tumores*, y ambos codifican una amplia variedad de proteínas que actúan básicamente como señales o como receptores de señales⁽²²⁾.

Los *oncogenes* son versiones alteradas o sobreexpresadas de genes que controlan procesos asociados con la proliferación y la diferenciación celular en células normales (*proto-oncogenes*). Fueron descritos originalmente en relación a los virus RNA (retrovirus) que contienen secuencias de ácidos nucleicos capaces de inducir propiedades oncogénicas en las células huésped. Estas secuencias fueron denominadas *oncogenes virales* (*v-oncs*), y su origen es un complejo proceso que comienza cuando el retrovirus entra en la célula huésped y realiza una copia de ADN de su propio ARN utilizando la enzima transcriptasa inversa. Este ADN, denominado *provirus* se integra en el ADN de la célula huésped y utilizando los mecanismos celulares puede promover la replicación de si mismo pero incorporando secuencias de ADN celular contiguas (*proto-oncogenes* o *c-oncs*), de forma que estas serán incluidas en la progenie viral subsiguiente. Si estas secuencias tienen actividad sobre el crecimiento o la diferenciación celular, en la próxima célula invadida se harán evidentes los efectos descontroladores sobre esas funciones^(23,24). Los oncogenes virales (*v-oncs*) y sus progenitores celulares (*c-oncs*) pueden diferir a por múltiples mecanismos mutacionales de forma que el producto final puede adquirir una capacidad oncogénica que no posee la secuencia génica original. Se conocen mas de 40 oncogenes que codifican proteínas (oncoproteínas) similares a los productos normales de los proto-oncogenes, excepto en que han perdido la capacidad de regular su actividad y no requieren señales externas de activación⁽²⁵⁾. Algunas oncoproteínas son extracelulares y su acción es estimular el crecimiento celular (*Factor de*

Crecimiento Epidérmico -EGF-, Factores Transformantes de Crecimiento Alfa y Beta -TGFs-, etc). Para activar la cadena de señales intracelulares deben unirse a receptores de membrana específicos, representados en vías aerodigestivas por los *Receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)*. Los oncogenes que tienen un papel relevante en cabeza y cuello se describen a continuación.

Receptores del Factor de Crecimiento Epidermico (EGFR). Este receptor de membrana es codificado normalmente por el proto-oncogen *c-erb-B* y admite la unión con factores de crecimiento epidérmicos extracelulares provocando así una compleja cadena de activaciones enzimáticas (mediadas por la tirosina quinasa) y señales intermedias auto controladas que finalmente estimulan la síntesis nuclear del ADN^(26,27). Se admite que tanto la sobre-expresión del gen *c-erbB* como del receptor EGFR incrementa la sensibilidad de las células tumorales a los niveles normales de factores de crecimiento circulantes, e inclusive que podrían activarse sin necesidad de ellos. Los anticuerpos contra los EGFR inhiben la proliferación tumoral indicando la importancia de estas moléculas en el crecimiento tumoral y las posibilidades terapéuticas futuras⁽²⁸⁾. La sobre-expresión del EGFR se encuentra elevada en tumores de cabeza y cuello respecto a tejidos normales, variando entre 19-53%^(29,30,31,32,33). Solamente en un estudio se encontró asociación con el aumento del TNM⁽²⁹⁾, en tanto que la relación con el grado histológico no está bien definida: en un estudio se encontró aumento en los CE Bien Diferenciados⁽³¹⁾, y en otro en los CE Poco Diferenciados⁽³²⁾. Santini y Col⁽²⁹⁾ encuentran mayor respuesta a la quimioterapia en los tumores con mayor expresión de EGFR. En tumores de mama la sobreexpresión se encontró asociada a peor pronóstico y menor supervivencia⁽³⁴⁾.

Otros oncogenes, como los de la familia *ras* que codifican la proteína p-21 que genera un crecimiento celular inadecuado⁽³⁵⁾ o los de la familia *myc* que codifican proteínas

nucleares que podrían evitar la diferenciación celular y estimular su reproducción⁽²²⁾, se han encontrado amplificados en diversos porcentajes de tumores de cabeza y cuello pero sin correlación con variables clinicopatológicas.

Los *genes supresores de tumores* representan la contrapartida de los oncogenes y se considera necesaria su inactivación, tanto como la activación de los oncogenes, para liberalizar el desarrollo tumoral. La acción de los oncogenes es *dominante* sobre el fenotipo celular, de forma que la pérdida de un alelo es suficiente para impedir el desarrollo celular normal; en cambio es *recesiva* para los genes supresores por lo que la pérdida de su efecto sobre el fenotipo puede permanecer inactiva durante largos periodos de tiempo hasta que la alteración afecte a ambos alelos⁽³⁶⁾. Los productos de estos genes son componentes del sistema de señales intracelulares que transmiten estímulos de reproducción celular, y su acción es inhibitoria, traduciendo señales negativas de crecimiento que se originan dentro o fuera de la célula. La respuesta celular a estas señales puede consistir en detener el ciclo celular al final de la fase G1, promover la diferenciación celular irreversible o programar la muerte celular (apoptosis)⁽³⁷⁾. Se conocen unos 20 tipos de neoplasias que se relacionan con la ausencia de genes oncosupresores, como el cáncer medular de tiroides, el carcinoma de colon, el carcinoma urotelial de vejiga, etc.

Gen y Proteína p53. Es el gen oncosupresor mejor conocido y estudiado en tumores de cabeza y cuello. El producto que codifica es una proteína de acción nuclear (p53) que se encuentra en células normales y tumorales, pero con niveles mas altos y vida media mas larga en estos últimos (forma mutante). Aunque su mecanismo de acción se desconoce, en condiciones normales es capaz de bloquear el ciclo celular en G1 y se ha relacionado con la respuesta celular ante los agentes que provocan daño en el DNA. El bloqueo del ciclo proporcionaría tiempo para la reparación del DNA antes de progresar a la fase S, y si esto fracasa la p53 podría determinar la muerte celular por apoptosis,

mecanismo en el cual estaría involucrada normalmente la proteína impidiendo la inmortalidad celular que se observa en los tumores^(38,38). La pérdida de la función del gen p53 puede ocurrir por mutación genética o por interacción con proteínas virales, como la proteína E6 del virus de la papilomatosis humana, mecanismo que se ha confirmado en tumores de cabeza y cuello⁽⁴⁰⁾. También se ha relacionado la acción tóxica del tabaco con la mutación del gen p53 en CE de pulmón y CECC⁽⁴¹⁾. La proteína p53 no se ha detectado en lesiones benignas ni en tejidos normales, y la frecuencia de mutaciones en CECC es elevada, variando entre 53 y 100%^(40,41,42,43). La presencia de mutaciones genéticas del p53 se relacionan con mal pronóstico oncológico, encontrándose asociada a recidiva precoz de la enfermedad⁽⁴⁰⁾ y a factores histológicos adversos, como invasión vascular y neural⁽⁴²⁾. No se ha encontrado correlación entre TNM y p53. Muchos agentes quimioterápicos actúan induciendo alteraciones en el DNA y la presencia de p53 funcionando podría insensibilizar la célula mediante la reparación del mismo. Por el contrario, se ha observado que la presencia de p53 mutante incrementa la sensibilidad al cisplatino⁽⁴⁴⁾.

3. MARCADORES DE PROLIFERACION CELULAR

Existen un grupo de marcadores del estado de proliferación celular que aportan una medida del grado de agresividad biológica del tumor, como el *contenido de ADN*, *PCNA*, *del anticuerpo Ki-67* y *Receptores de Transferrina*. El Ki-67 es un anticuerpo monoclonal que reconoce un antígeno nuclear presente únicamente en células proliferantes. De modo similar el PCNA (Antígeno Nuclear Celular de Proliferación) es una proteína auxiliar de la ADN polimerasa presente únicamente durante fase S del ciclo celular. Los receptores transmembránicos de transferrina fijan moléculas de transferrina esenciales en los sistemas enzimáticos nucleares de las células en reproducción. El aumento de Ki-67 y receptores de transferrina se correlaciona moderadamente bien con los CE menos diferenciados pero su valor es limitado en CECC⁽⁴⁵⁾. El *gen de histona H3* cuya expresión está estrechamente ligada a la reproducción celular (las histonas son proteínas estructurales del ADN) se ha correlacionado notablemente con lesiones preneoplásicas y neoplásicas en distintos grados de diferenciación y con el estadio TNM⁽⁴⁶⁾.

CONTENIDO DE ADN. El contenido de ADN puede ser utilizado como una medida rápida y eficiente de la presencia y cuantificación de muchas de las alteraciones genéticas de los tumores malignos. Las células tumorales tienen frecuentemente un contenido de ADN anormal denominándose *aneuploides*, en relación a las *diploides* cuyo contenido de ADN o de cromosomas es normal. La aneuploidía, por lo tanto, puede obedecer a la síntesis de ADN antes de la división celular o a un contenido de cromosomas anormal, y se ha relacionado con la presencia de proteína p53 mutada y la carencia de mecanismos reparadores del DNA⁽⁴⁷⁾.

Mediante la técnica de la *citometría de flujo* puede medirse el ADN y la actividad proliferativa de un tumor en tejido fresco o incluido en parafina, aunque este último método es mas variable e inexacto. El *contenido de ADN* se expresa por el **Indice de DNA (DI)** obtenido mediante el cociente entre el contenido medio de ADN de las células tumorales y de las no tumoral en fase de reposo celular, y puede tomar valor 1 (Diploide), $\neq 1$ (Aneuploide) o 2 (Tetraploide)⁽⁴⁸⁾. Las células normales tienen por definición un DI de 1⁽⁴⁹⁾. La *actividad proliferativa* mide el porcentaje de células en fase G₀/1, S y G₂/M, relacionadas ambas con el proceso de proliferación celular y la síntesis de ADN.

La actividad proliferativa y la ploidía se encuentran intensamente asociadas⁽⁵⁰⁾, sugiriendo que la aneuploidía se asocia a un crecimiento tumoral rápido. Sin embargo la ploidía de un tumor no es uniforme, y se han encontrado diferencias entre la periferia y el centro⁽⁵¹⁾ posiblemente en relación a la existencia de diferentes clones celulares. El examen seriado de tumores ha mostrado que solo un 24% de los tumores presenta una ploidía homogénea⁽⁵²⁾. En cambio la actividad proliferativa se muestra mas constante y discriminativa. Esta heterogeneidad limita y en ocasiones contradice el valor del ADN como factor pronóstico al estar condicionado por la localización y el número de muestras examinadas o por clones celulares no diferenciables del conjunto tumoral. El ADN de las adenopatías puede diferir del tumor primitivo, y se ha comprobado una tendencia de las metástasis ganglionares a presentar diploidía aunque el tumor primitivo no lo sea⁽⁵⁰⁾. También en las metástasis a distancia se encuentra una elevada discordancia con el ADN del tumor primitivo⁽⁵³⁾ atribuible al implante de un nuevo clono celular o a un segundo tumor primitivo. Este hecho explicaría la diferencia de respuesta observada con frecuencia entre el tumor primitivo y las metástasis ganglionares y distantes.

En CECC la aneuploidia y el aumento de la actividad proliferativa se han relacionado con los tumores histologicamente menos diferenciados^(54,55,56), aunque otros autores no han confirmado esta relación^(52,57,58). También se ha asociado con los estadios tumorales avanzados⁽⁵⁹⁾ y con el incremento de las metástasis ganglionares⁽⁵⁵⁾. Sin embargo las adenopatías N3 se han relacionado con tumores diploides⁽⁴⁷⁾. Ruá y Col⁽⁵⁷⁾ observaron en casos T1-2 una supervivencia del 82% en los diploides y del 49% en los aneuploides. En múltiples revisiones se asocia la aneuploidia con las recidivas tempranas e incluso aparece como un predictor independiente muy significativo de mal pronóstico en tratamientos clásicos sin quimioterapia^(55,60,61).

En relación con la respuesta a la Quimioterapia, tanto la aneuploidia como las fracciones proliferativas elevadas se correlacionan con mayor respuesta. Esto se ha comprobado en regímenes sin cisplatino⁽⁵⁴⁾ y con cisplatino^(58,62). En este último estudio ningún paciente con DI normal obtuvo RP/RC. La tendencia a la diploidia encontrada en las metástasis ganglionares podría explicar la disminución de la respuesta en las adenopatías^(47,50).

La relación con la radioterapia es menos clara. Se ha encontrado con mayor frecuencia tumores T1 glóticos radioresistentes en aquellos con contenido aneuploide de DNA⁽⁶³⁾. Existe evidencia que los tumores capaces de proliferar rápidamente durante la radioterapia son más difíciles de controlar que los que presentan un crecimiento más lento. Los primeros deberían ser tratados con esquemas hiperfraccionados o con cirugía en lugar de RT definitiva⁽⁶⁴⁾. Otros estudios sugieren lo contrario al encontrar mejor respuesta de la RT preoperatoria en tumores aneuploides⁽⁵⁵⁾.

4. MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales séricos son un grupo de sustancias heterogéneas que muestran cambios cuantitativos durante el desarrollo tumoral. Algunas proceden del tumor (hormonas, antígenos, etc.), mientras que otras son producidas por el huésped en respuesta al tumor. Las características del marcador tumoral ideal serían un alto grado de sensibilidad y especificidad, una elevación precoz para permitir la detección en estadios tempranos y poseer valor pronóstico del comportamiento biológico del tumor⁽⁶⁵⁾. Ningún marcador reúne estas características. En cabeza y cuello los tumores primitivos y las recidivas son fáciles de reconocer mediante métodos clínicos y radiológicos por lo que la utilidad de los marcadores es escasa, excepto para tipificar histológicamente algunos tumores de origen dudoso. Los más utilizados en esta localización son el *Antígeno del Carcinoma Epidermoide (SCC-Ag: Squamous Cell Carcinoma Antigen)* que es producido por los tumores epiteles y normalmente no se detecta circulante. Se encuentra elevado entre el 23%-44% de los CECC^(66,67) y aumenta con el estadio y la extensión extracapsular de las adenopatías⁽⁶⁵⁾. Es más utilizado en el seguimiento de tumores de cervix uterino, pulmón y esófago. Las *citoqueratinas (Cks)* son un subgrupo de proteínas de filamentos intermedios que forman parte del esqueleto citológico de las células epiteles y es un importante indicador de la diferenciación celular. Existen unos 20 tipos y algunos son muy específicos de un determinado tipo de epitelio, como los tipos 4-13 del epitelio estratificado no córneo, o los tipos 1-2-10-11 del epitelio estratificado córneo, lo que permite diferenciar tumores con origen en mucosa masticatoria (córnea) o faringo-laríngea (no córnea). El subtipo 19 es abundante en los carcinomas invasivos poco diferenciados y el 13 en los bien diferenciados^(68,69). Las citoqueratinas disminuyen durante la progresión tumoral o en las metástasis, y son especialmente útiles para diferenciar los carcinomas epidermoides de linfomas o sarcomas. No obstante, el estado actual de los marcadores no justifica su determinación sistemática en cabeza y cuello.

3. AGENTES QUIMIOTERAPICOS

1. HIPOTESIS DE ACCION DE LOS QUIMIOTERAPICOS

Se admite que una dosis determinada de citotóxicos destruye, no un número, sino una fracción constante de células, con independencia del número total que tenga el tumor. Es decir que si es capaz de reducir una población de 10^6 células a 100, podría reducir una población de 10^5 a 10, u otra de 10^4 a 1 célula. No obstante, al actuar sobre la fracción de células en crecimiento activo, nunca eliminaría completamente el tumor. Teóricamente si el tratamiento comenzara precozmente y a dosis suficientemente altas y repetidas sería posible reducir el tumor a un pequeño número de células, de manera que los mecanismos inmunológicos pudieran completar la destrucción del mismo. Los principios de la QT antineoplásica pueden sintetizarse en los siguientes conceptos:⁽⁷⁰⁾

1) Una única célula cancerosa puede multiplicarse hasta alcanzar un tamaño letal para el organismo.

2) El crecimiento tumoral sigue un modelo Gompertziano: el crecimiento exponencial en las etapas iniciales del tumor se continua con un retardo exponencial a medida que se aproxima a un volumen crítico.

3) El efecto anticelular de un agente QT sigue una función logarítmica, eliminando una fracción celular constante con independencia del número inicial de células.

4) Existe una relación inversa entre el número de células y el efecto terapéutico de la quimioterapia. Sin embargo el tamaño tumoral no es un buen predictor por si mismo de la respuesta.

5) Aunque se pueden obtener remisiones completas en algunos tipos de tumores sin tratamiento adicional, una gran proporción de casos presenta recidivas que pueden ser resistentes al tratamiento posterior.

2. MECANISMOS DE RESISTENCIA

El aumento de masa tumoral afecta negativamente los resultados de la cirugía y la RT debido al incremento de las metástasis y la invasión local, e igualmente influye sobre la efectividad de la QT aunque de una forma algo diferente.

Teóricamente se admiten dos mecanismos de resistencia a la QT y ambos están relacionados con el aumento de la masa tumoral: la *resistencia temporal*, debida a la existencia de barreras farmacológicas por aporte sanguíneo insuficiente o alteraciones en la difusión de la droga o sus metabolitos. En este tipo de resistencia se incluyen también las alteraciones en el crecimiento y la cinética celular que disminuyen la vulnerabilidad a la acción de los citotóxicos. La *resistencia permanente* se caracteriza por el desarrollo de líneas celulares mutantes resistentes a uno o mas agentes QT. Estas líneas mutantes pro-

bablemente estén ya presentes en los estadios preclínicos de los tumores pero su desarrollo parece relacionarse estrechamente con el crecimiento del tumor.

Resistencia temporal. El ciclo celular en las células normales y en las tumorales de un mismo origen tiene una duración y unas características particulares. La diferencia se observa en la *fracción de crecimiento*, que es *constante* en el tejido normal y *progresiva y variable* en el tumor, y puede medirse por el *tiempo de duplicación*, que es específico para cada tipo de tumor (*ver ciclo celular*). Sin embargo el crecimiento del tumor no es lineal, es decir, no se mantiene constante durante todo el desarrollo del mismo. A medida que la masa tumoral se incrementa disminuye la neoformación vascular y el aporte de los vasos periféricos, disminuyendo progresivamente la *fracción de crecimiento* e incrementándose la pérdida celular por migración o muerte celular. Así un tumor podría tener una fracción de crecimiento alta y un periodo de duplicación prolongado, si se acompañase de una intensa pérdida celular. Como contrapartida esta pérdida de adhesividad celular se traduce en una siembra de micrometástasis que vuelven a tener la fracción de crecimiento primitiva, no mediada por los factores locales que influyen en el tumor primitivo, e inclusive podría ser favorecida en algunos casos por la extirpación del tumor primitivo que podría incrementar los parámetros de crecimiento de los depósitos metastásicos⁽⁷⁰⁾.

La nutrición y oxigenación del un tumor puede realizarse por difusión a partir de tejidos normales o por aporte vascular. En el primer caso se ha calculado que el oxígeno es capaz de difundir hasta una distancia de 100-150 μm , tanto en tejidos normales como cancerosos, y a partir de esa distancia la falta de O_2 conduce a la necrosis tisular⁽⁷¹⁾. En el segundo caso, los vasos sanguíneos preexistentes pueden ser utilizados por el tumor, o bien el tumor desarrolla su propia microvascularización por la influencia de *factores angiogénicos*. Los vasos preexistentes no tienen posibilidad de incrementarse en número sino en capacidad de aporte, mediante cambios morfológicos de dilatación y elonga-

ción, y pueden finalmente ocluirse o destruirse con cierta facilidad. Además carecen de respuesta frente a estímulos fisiológicos y farmacológicos. La neo-vascularización del tumor suele originarse a partir de vénulas adyacentes que crecen con desorden y pueden anastomosarse con arteriolas (shunts arteriovenosos), creándose un lecho sanguíneo tanto más irregular e inmaduro cuanto más rápido es el crecimiento del tumor. Esta vascularización imperfecta se manifiesta ya en etapas tempranas del desarrollo tumoral y de manera desigual en distintas áreas del mismo tumor. La perfusión celular dentro del tumor se encuentra disminuida incluso en presencia de una vascularización importante, por existir hasta un 30% de shunts arteriovenosos que evitan la microcirculación. En pacientes con CECC tratados con QT intra-arterial se ha calculado que entre 8-43% del flujo se realiza a través de shunts⁽⁷²⁾.

Resistencia permanente. Existe evidencia de mutaciones genéticas espontáneas que conducen al desarrollo de líneas celulares resistentes de forma permanente a la QT. La obtención de una buena respuesta a un tratamiento seguida de recidiva y resistencia al tratamiento quimioterápico posterior es el resultado de la expresión de una línea tumoral resistente, normalmente presente ya al inicio del tratamiento. Uno de los cambios genéticos asociados a la aparición de resistencia se relaciona con la presencia de una *P-Glucoproteína* en la membrana celular que impide el acceso de múltiples drogas, desarrollando una *resistencia multidroga* (MDR). El fenotipo resultante es dominante transfiriéndose a toda la línea celular y la cantidad de p-glucoproteína de superficie presente determina el mayor grado de resistencia observado.

Esta quimio-resistencia no se observa nunca en los tejidos normales expuestos (médula ósea, mucosa intestinal, etc.) que mantienen siempre la misma sensibilidad aunque el tumor, en principio sensible, desarrolle resistencia. Estas líneas celulares mutantes podrían desarrollarse espontáneamente, por la alta probabilidad de mutaciones en un tumor con elevada fracción de crecimiento. Esto implica que pueden aparecer en etapas tempranas del tumor y sin estar precedidas de una exposición a agentes citotóxicos, y

que la probabilidad de mutaciones aumenta a medida que lo hace la masa tumoral. El crecimiento de estas células resistentes sería mayor que el de las células sensibles, de manera que aunque el 99.9% de las células de un tumor fuera destruido por la QT, el 0.01% de células resistentes presentes podrían reemplazarlas antes que las primeras fueran eliminadas por el organismo, lo que se interpretaría clínicamente como ausencia de respuesta. Otra consecuencia de la heterogeneidad celular del tumor es la posibilidad de siembras metastásicas de líneas celulares resistentes que presentarían diferente grado de respuesta que el tumor primitivo.

Los cánceres pueden ser clasificados en orden al grado de resistencia en aquellos que no desarrollan resistencias (leucemias crónicas, linfomas linfocitos poco diferenciados) y los que tienen pequeña capacidad de resistencia (linfoma de Burkitt, coriocarcinoma). Por otra parte, están los cánceres con mayoría de células sensibles pero con alta frecuencia de líneas mutantes resistentes, como es el caso de los carcinomas de cabeza y cuello, los oat-cell de pulmón, etc. Finalmente los que son mayoritariamente resistentes desde el diagnóstico (carcinoma epidermoide de pulmón).

Las consecuencias que derivan de estas observaciones pueden resumirse en los siguientes puntos:⁽⁷⁰⁾

1) *El efecto adyuvante de la quimioterapia sobre las micrometástasis podría ser menos beneficioso que sobre el tumor primitivo si la línea celular implantada fuera mutante y resistente.*

2) *El momento de iniciar el tratamiento debe ser lo mas precoz posible para evitar la aparición de resistencias espontaneas.*

3) Los intentos de mejorar la respuesta a la quimioterapia mediante la reducción de masa en tumores voluminosos (con cirugía previa) carece de justificación oncológica por la alta probabilidad de haber desarrollado líneas celulares resistentes.

4) La frecuencia imprevisible de mutaciones genéticas espontáneas puede explicar la variación de respuesta en tumores de un mismo tipo y en un estadio similar.

5) La combinación de varios agentes quimioterápicos es mas efectiva que la monoterapia para controlar clones con diferente grado de resistencia.

Pruebas de sensibilidad a la QT. Sería de gran valor clínico contar con instrumentos apropiados que permitieran determinar la sensibilidad de un tumor antes de iniciar un tratamiento quimioterápico, evitando retrasos en el tratamiento definitivo y toxicidad innecesaria. La prueba de la *Inhibición de la Succinil Dehidrogenasa* (SDI) ha sido utilizada para medir *in vitro* la sensibilidad a distintos agentes⁽⁷³⁾. Esta enzima mitocondrial productora de ATP es utilizada como indicador de la viabilidad celular, y una disminución de la actividad mayor del 50% en tejidos tumorales expuestos *in vitro* a un agente quimioterápico es considerada como prueba positiva de sensibilidad a esa droga. Utilizando esta prueba en cultivos celulares de CECC se encontró mayor sensibilidad a la adriamicina y 5FU, pero marcadamente influenciada por el grado de diferenciación celular⁽⁷⁴⁾. Los tumores poco diferenciados mostraron mayor sensibilidad, aunque estos resultados no se contrastaron posteriormente con la actividad *in vivo*. La prueba no ha logrado difusión clínica. Mediante el doble cultivo de la biopsia del tumor sobre una esponja de gel se puede medir *in vitro* la actividad del cisplatino, comparándola con la muestra no tratada. Con este método se pudo predecir la respuesta clínica positiva en el 83% y la respuesta clínica negativa en el 64% de los casos⁽⁷⁵⁾. La duración

media de la prueba es de 14 a 25 días. El mayor problema de estos cultivos reside en la posible existencia de clones celulares diferentes al obtenido en la biopsia.

Se han identificado una serie de agentes (Verapamil, Ciclosporina A, Trifluoperazina, etc.), denominados *Quimiosensibilizantes* (CS) que podrían bloquear la acción de las P-gluco-proteínas responsables de la resistencia multidroga y del fracaso de muchos tratamientos, especialmente en tumores no sólidos. Se han desarrollado cepas de ratones transgénicos, manipulados mediante ingeniería genética, portadores de genes productores de glucoproteínas-MDR en su médula ósea, con la finalidad de estudiar *in vivo* la acción de nuevos agentes quimiosensibilizantes⁽⁷⁶⁾.

Otros de los aspectos poco estudiados es la forma en que la quimioterapia reduce la masa tumoral. Aunque no hay evidencias al respecto la destrucción tumoral debería progresar de la periferia al centro, siguiendo el sentido de la circulación y afectando en primer término a las células mas oxigenadas, dejando un núcleo tumoral viable en el centro del mismo. Sin embargo estos núcleos podrían ser múltiple si el desarrollo tumoral no es uniforme o si existen clones celulares con diferente sensibilidad al citostático. Estas consideraciones tienen importancia terapéutica en relación a la delimitación de los límites quirúrgicos, cuya actualización en el momento de la cirugía y en relación a la reducción tumoral alcanzada no es aceptada por muchos investigadores⁽⁷⁷⁾.

3. CLASIFICACIÓN FARMACOLOGICA.

En relación al efecto sobre tejidos normales y tumorales, los agentes citotóxicos se dividen en tres clases⁽¹⁴⁾:

Clase I, del tipo de las mostazas nitrogenadas, que afectan por igual a las células en reposo y en proliferación, y por lo tanto, a tejidos normales y tumorales. Se denominan agentes "*no específicos*".

Clase II, tipo methotrexate, que actúan sobre la población proliferativa y durante una fase del ciclo celular. Se dice que son "*fase-dependientes o fase-específicos*". Algunas drogas actúan sobre mas de una fase.

Clase III, cuyo ejemplo es la ciclofosfamida, que aunque pueden actuar sobre células en reposo son mucho mas activas sobre el ciclo celular. Se denominan "*ciclo-específicos*".

El momento óptimo para comenzar el tratamiento quimioterápico esta sugerido por el modelo de crecimiento que siguen los tumores sólidos, denominado "crecimiento Gompertziano", en el cual la máxima fracción de crecimiento ocurre cuando el tumor alcanza el 37% de su volumen máximo. De esta forma, si el tratamiento comienza cuando se alcanzan tamaños tumorales muy avanzados el efecto será mínimo, ya que la fracción de crecimiento estará en fase decreciente y será prácticamente nula.

No solo es importante el momento de iniciar el tratamiento sino también el tiempo transcurrido entre los ciclos sucesivos que deben estar suficientemente espaciados para permitir la recuperación de los efectos tóxicos sobre los tejidos normales y mantener al

mismo tiempo, la máxima capacidad destructiva sobre el tejido tumoral. Si los ciclos son muy espaciados la rápida actividad proliferativa conduce a una progresión tumoral que anula la acción citotóxica. Se deben administrar en periodos de 24-56 horas separados por intervalos de 2-3 semanas para reducir la toxicidad, especialmente a nivel de médula ósea.

Otro factor que influye en la efectividad tumoricida de un citotóxico es la posibilidad de acceso a la masa tumoral y el mantenimiento de una concentración terapéutica óptima. Todos deben utilizarse a la *Dosis Máxima Tolerada* (DMT), siendo ineficaces a dosis menores y demasiado tóxicos a dosis mas elevadas.

Se conocen aproximadamente unas 100 drogas antineoplásicas con suficiente actividad y toxicidad tolerable como para ser utilizadas en seres humanos, y se clasifican en varios grupos farmacológicos, atendiendo especialmente a su origen y modo de acción. Los agentes mas activos en CECC son la hidroxiurea, ciclofosfamida, mitomicin C, adriamicina, bleomicina, methotrexate, fluorouracil (5FU), cisplatino, carboplatino y paclitaxel.

ANTIBIOTICOS. A este grupo pertenecen la Actinomicina D (ACT), la Bleomicina (BMC), Adriamicina (ADR), Mitramicina (MTH) y Mitomicin C (MTC). Los mas utilizados en cabeza y cuello son la **Bleomicina** y la **Adriamicina**.

Bleomicina (BMC). Es un antibiótico aislado por Umezawa en 1974. Su mecanismo de acción se relaciona con rupturas en la cadena simple y en la doble hélice del DNA. La acción ciclo-específica ocurre principalmente en las fases G2 y M. La actividad antitumoral se manifiesta en carcinomas epidermoides, linfomas y tumores testiculares. Puede ser administrado por vía IM o IV en bolo o infusión, a la dosis de 10-20 Unidades/m² hasta una dosis acumulativa máxima de 400 unidades. Sus efectos tóxicos mas frecuentes son dermatológicos, con mucositis en el 45% de los casos, eritema de manos e

hiperpigmentación. La toxicidad pulmonar es mas grave, provocando fibrosis pulmonar o neumonitis aguda (5-10% de los casos), y debe evitarse su uso si existe patología pulmonar previa.

Adriamicina (ADR). Actúa entre las bases de un par de cadenas de ADN inhibiendo la síntesis del ARN dependiente del ADN. Parece ser mas efectivo en la fase G2 de la mitosis. Tiene actividad antitumoral sobre un amplio espectro de tumores, incluyendo carcinomas de cabeza y cuello. La toxicidad mas importante es hematológica y digestiva (vómitos y diarrea), pero también cardíaca provocando una miocardiopatía grave. La dosis habitual es de 60-75 mg/m² por vía IV cada 3 semanas, evitando la extravasación.

AGENTES ALQUILANTES. Son un grupo variado de drogas que producen su actividad citotóxica mediante la alquilación del DNA, estableciendo uniones cruzadas entre las dos cadenas y dentro de cada cadena de la doble hélice del DNA (agentes bialquilantes). Entre los utilizados en cabeza y cuello están el Cisplatino (DDP), Carboplatino (CBDCA) y la Ciclofosfamida (CYC).

Cisplatino (DDP). (Cis-diaminodichloroplatino II) Descubierto por Rosemberg en 1965, es un agente bi-alquilante y no ciclo-específico, particularmente activo en el cáncer testicular (63% de respuestas), en cabeza y cuello (41%) y en ovario (37%). Es muy tóxico, provocando vómitos intensos, y especialmente nefrotoxicidad con elevación de urea y creatinina. También es ototóxico y neurotóxico. La hidratación previa a la administración y la infusión durante 24 horas mejora su margen terapéutico. La dosis habitual oscila entre 50-120 mg/m² por vía IV. Otro método que mejora la toxicidad sistémica y permite la utilización de altas dosis (100-200 mg/m²) es mediante la utilización de la vía intraarterial y la administración concomitante de *tiosulfato sódico* que inactiva

rápidamente el cisplatino circulante⁽⁷⁸⁾. Una importante acción atribuida al cisplatino es la de potenciar la acción de la radioterapia (radio sensibilización).

Carboplatino (CBDCA). Es un platino de segunda generación con una actividad antitumoral comparable al cisplatino pero con un espectro de efectos colaterales diferente. La toxicidad sobre riñón, laberinto y SNC es menor, al igual que las náuseas y vómitos, conservando mejor el estado nutricional, pero provocando mayor mielosupresión. No requiere hiperhidratación y puede ser administrado de forma extrahospitalaria. Su dosis máxima tolerada ha sido establecida en 70 mg/m²/día y con 60 mg/m²/día se consiguen niveles aceptables de mielotoxicidad⁽⁷⁹⁾. Comparte la actividad radiosensibilizante del cisplatino⁽⁸⁰⁾.

ANTIMETABOLITOS. Estas son sustancias similares a los metabolitos naturales, en las cuales se han introducido cambios en la estructura química que permiten que las células los utilice indistintamente, pero con efectos letales sobre la síntesis de bases púricas o pirimídicas.

Metotrexate (MTX). Fue el primer agente usado en cabeza y cuello. Actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular interfiriendo las etapas de conversión del ácido fólico mediante la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa. Tiene un amplio espectro de acción y es eficaz en la mayoría de los cánceres. Puede ser administrado por vía oral, intramuscular o IV por bolo o infusión, y la dosis habitual (15-40 mg/m²) debe ajustarse a la función renal. Los principales efectos tóxicos son la estomatitis ulcerosa, la mielosupresión y la fibrosis pulmonar. El *leucovorin*, una forma de ácido fólico reducido no interferido por la inhibición enzimática, puede mejorar los efectos adversos.

5-Fluorouracilo (5FU) Es un antimetabolito pirimidínico que interfiere la síntesis de ácidos nucleicos al neutralizar el uracilo mediante la adición de un átomo de flúor. Tiene la característica de actuar en todas las fases del ciclo celular pero con máxima actividad durante la fase S y puede ser administrado por cualquier vía, aunque la utilización habitual es de 1000 mg/m²/día en infusión continua durante 5 días. Provoca vómitos, diarrea, mielodepresión, alopecia, hiperpigmentación y ataxia cerebelosa, pero en grado aceptable. Destaca su utilización en cánceres digestivos, mama y cabeza y cuello.

PLANTAS ALCALOIDES. Tienen en común la característica de derivar de plantas.

Vincristina (Oncovin) (VCR) Junto con la Vinblastina y la Vindesina deriva de la planta *vinca-pervinca*, cultivada especialmente en Filipinas y Jamaica. Actúan en la fase M del ciclo. Su administración es exclusivamente IV y produce necrosis intensa en caso de extravasación. Sus efectos tóxicos son alopecia, neurotoxicidad periférica, atonía vesical e hiponatremia.

PACLITAXEL (TAXOL): Es un nuevo agente citotóxico antimicrotubular, extraído de la corteza del tejo del Pacífico, que estimula el ensamblaje de microtúbulos a partir de dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización. Se ha mostrado eficaz en tumores avanzados de mama, ovario, pulmón y CECC. La neutropenia es la toxicidad más importante observada, reversible con la administración concomitante de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CFS)⁽⁸¹⁾. La actividad antitumoral es elevada incluso en pacientes resistentes al cisplatino⁽⁸²⁾.

La **combinación** de múltiples agentes antineoplásicos tiene varios objetivos, como el de disminuir el desarrollo de líneas celulares resistentes, o la interferencia en la cadena de producción de metabolitos esenciales mediante el bloqueo de sucesivas etapas enzimá-

ticas *-bloqueo secuencial-*, o afectando cadenas de producción paralelas *-bloqueo concurrente-*, o combinando la alteración en la síntesis con daños directos en la molécula, denominado *bloqueo complementario*. La coexistencia de poblaciones celulares cíclicas *-en fase reproductiva-* y no cíclicas *-en reposo-* sugiere la utilización simultánea de agentes no-cíclicos, como el cisplatino, con otro agente ciclo-específico, como el 5-fluorouracilo para conseguir un efecto sinérgico.

4. VALORACION DE LA RESPUESTA

Frecuentemente es difícil determinar con precisión la reducción tumoral alcanzada con un tratamiento de QT por lo cual es preferible utilizar *grados de respuesta*. Bajo la iniciativa de la Organización Mundial de la Salud se han normalizado los resultados del tratamiento oncológico definiendo las respuestas objetivas que pueden ser determinadas con métodos clínicos, radiológicos o quirúrgico-patológicos⁽⁸²⁾. La duración de la respuesta debe prolongarse un mínimo de un mes para tener validez y debe considerarse por separado la respuesta del tumor primitivo y de los ganglios. Se definen cuatro grados:

Respuesta Completa (RC): Desaparición objetiva de las lesiones.

Respuesta Parcial (RP): Disminución del 50% o más en el diámetro tumoral mayor o en el producto de los dos diámetros mayores.

No Respuesta (NR): No se alcanza el 50% de disminución tumoral ni se observa incremento superior al 25% de las lesiones.

Progresión Tumoral (PT): Incremento mayor del 25% de las lesiones o aparición de otras nuevas.

La UICC recomienda usar solamente dos categorías: Respuesta Completa y Respuesta Parcial, que básicamente son similares a las anteriores, pero delimita de forma más precisa la respuesta parcial: reducción mayor o igual al 50% en lesiones mensurables o mejoría objetiva en lesiones no mensurables. En caso de lesiones múltiples no es indispensable constatar la misma reducción en cada una, pero ninguna debe progresar. Las medidas deberían referirse al producto de los diámetros mayor y menor (*área tumoral*), y si esto no es posible solamente al diámetro mayor.

Si se considera que la masa tumoral tiene la forma aproximada de una esfera, la reducción del diámetro repercute en proporción al cuadrado del radio en el *área tumoral*, y en proporción al cubo del radio en el *volumen*, de forma que una disminución del 50% en un diámetro significa una reducción del 75% del área tumoral y 87.5% del volumen tumoral. La reducción del 50% en el área tumoral (producto de 2 diámetros) reduce el tumor total en el 64%. Expresado de otra forma, para lograr una reducción del 50% en el volumen tumoral debe reducirse el área en un 36% y el diámetro en el 20%⁽⁸³⁾.

4. ESTUDIOS CLINICOS

1. DISEÑO DE LOS ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Los ensayos clínicos destinados a probar la eficacia de un agente o una combinación de agentes quimioterápicos se desarrollan en 3 fases sucesivas:

Fase I. Es la primera comprobación clínica de un agente previamente estudiado en animales de laboratorio, y tiene como objetivo establecer la dosis máxima tolerada en seres humanos, la farmacocinética y obtener indicios de la actividad antitumoral. Los candidatos voluntarios suelen ser pacientes con neoplasias recurrentes o metastásicas, refractarios a todo tipo de terapia y con una supervivencia previsible al menos de dos meses. Estas características pueden distorsionar la interpretación de los resultados y originar falsos negativos.

Fase II. Sirve para establecer la actividad antitumoral de un agente sobre un tipo particular de neoplasias. Las dosis deben aproximarse al máximo tolerado y los pacientes deben ser voluntarios con posibilidad terapéutica y en un número suficiente para descartar falsos positivos (*error alfa*) o falsos negativos (*error beta*). Es necesario que los pacientes no tengan enfermedad muy avanzada y no hayan sido resistentes a la radioterapia o quimioterapia previa porque raramente podrán responder a un nuevo agente⁽⁸⁵⁾.

Fase III. Su objetivo fundamental es la comprobación de la respuesta al tratamiento, su influencia sobre la supervivencia, y la comparación con otras modalidades de tratamiento. Su diseño más simple consta de dos grupos, uno de los cuales sirve de control y el otro es sometido al tratamiento. La condición indispensable es que ambos sean estrictamente comparables, al menos en los factores pronósticos más importantes, de modo que la única diferencia entre ambos resida en la aplicación del nuevo tratamiento.

Existen dos métodos para asignar los pacientes: a) el *método histórico comparativo*, en que a partir de una determinada fecha se aplica el nuevo tratamiento *a todos los individuos*, y el grupo de control se forma con todos los pacientes tratados previamente en la misma institución, o b) el *método aleatorio o randomizado* en que ambos grupos son tratados de forma simultánea y seleccionados al azar. Esta selección se realiza de forma *estratificada*, en función de los factores más importantes (extensión del tumor primitivo (T), estado de las adenopatías (N), localización del tumor, etc.), de forma de conseguir la mayor homogeneidad en ambos grupos.

Cuando se investiga un tratamiento que tiene un efecto terapéutico poderoso no es indispensable un estudio randomizado para tener una evidencia del mismo, que será detectado por la simple observación clínica. Pero si se trata de comprobar efectos *mínimos o moderados* es necesario evitar errores de investigación que puedan enmascarar los resultados, especialmente los errores producidos por el azar (*errores aleatorios*) y los errores de diseño (*errores sistemáticos o sesgos*). Una disminución mínima en la mortalidad por cáncer, del orden del 10%, supondría un avance terapéutico notable, y si estuviese correctamente documentado se generalizaría su utilización rápidamente. Sin embargo un efecto de esa pequeña magnitud puede ser muy difícil de demostrar: podrían ser necesarios unos 800 casos y hasta el momento ningún estudio ha contado con esa potencia estadística.

Los *errores de diseño* son muy variables y no dependen del número de sujetos en estudio sino de la selección de los mismos y de las conclusiones extraídas. Cuando se comparan dos grupos cabe preguntarse si las diferencias observadas pueden deberse a otros factores distintos del objeto del estudio. Si ambos grupos son semejantes en todas las características excepto en el tipo de tratamiento, las diferencias observadas son atribuibles al efecto del mismo. Por el contrario, en ausencia de grupos equilibrados, los *efectos reales del tratamiento pueden verse distorsionados o enmascarados por factores ajenos al mismo*. La asignación aleatoria de los casos (randomización) es la única forma aceptada a nivel científico de equilibrar los sujetos y evitar que determinadas características tengan mas peso en un grupo dado. En oncología es frecuente contar con tumores local y regionalmente muy avanzados que constituyen un grupo muy heterogéneo. Un estudio randomizado ideal debería limitarse a grupos que fueran estrictamente comparables en localización, extensión loco-regional y posibilidades terapéuticas⁽⁸⁶⁾. El tratamiento definitivo (Cirugía y/o radioterapia) también debería ser el mismo para cada grupo en estudio. En la practica este ideal metodológico debe además cumplir con normas éticas que obligan a seleccionar el tratamiento mas adecuado a cada caso. Un ejemplo de un estudio correctamente diseñado y con un número de casos relativamente pequeño (320), conducido por la RTOG, ha demostrado de forma concluyente las ventajas de la radioterapia postoperatoria frente a la preoperatoria⁽⁴⁾.

Incluso con un diseño y una randomización correcta los grupos pueden presentar variaciones atribuidas al *error aleatorio o de muestreo*, por la imposibilidad de controlar absolutamente todas las variables que pueden influir en el pronóstico de la enfermedad. Este tipo de error disminuye a medida que se incrementa el número de casos, y contando idealmente con toda la población, todas las variables llegarían a estar equilibradas. Una forma alternativa de reducir este error en los estudios que valoran la supervivencia consiste en una cuidadosa selección de las causas de muerte que son específicas del tratamiento en estudio. La *mortalidad global*, que no diferencia entre distintas causas de

muerte, tiene la ventaja sobre la *mortalidad específica por cáncer*, de ser sensible a los posibles efectos colaterales del tratamiento sobre la mortalidad, que podrían pasar de otro modo inadvertidos. Su inconveniente es que requiere grandes muestras para evitar mezclar los resultados del tratamiento con las fluctuaciones de muerte por causas ajenas al mismo (como pueden ser accidentes de tráfico, patología vascular, cardíaca, edad avanzada, etc.). Ambas causas de muerte deben ser analizadas pero la validez del tratamiento debería estar basada en el análisis de la mortalidad específica⁽⁸⁷⁾.

La utilización de controles históricos en lugar de grupos randomizados acentúa aún más estos riesgos. Los pacientes que son tratados en periodos de tiempo distintos pueden presentar diferencias atribuidas a múltiples factores: a) perfeccionamiento de los métodos diagnósticos que permiten afinar los criterios de gravedad y por lo tanto las indicaciones terapéuticas, b) la enfermedad está sujeta a una interacción con factores ambientales (huésped) que pueden modificar sus características de un periodo a otro, c) la supervivencia (o mortalidad) depende también de factores ajenos a la enfermedad, como es la calidad de vida o de la mejora de la atención sanitaria, y d) el perfeccionamiento de los medios terapéuticos es constante. Los equipos de radioterapia, las técnicas quirúrgicas y los cuidados hospitalarios utilizados unos años atrás pueden diferir bastante de los actuales. Por otra parte, cuando se aplica un criterio subjetivo es habitual seleccionar los casos que se consideran más apropiados para un tratamiento, lo que podría llevar a excluir de la quimioterapia los que tienen baja probabilidad de respuesta al tratamiento, que pasarían a formar parte del grupo de control⁽⁸⁸⁾. Los *sesgos en las conclusiones* pueden evitarse estableciendo en el protocolo los objetivos que serán valorados en el análisis final (hipótesis a priori), como la disminución del número de muertes específicas, reducción tumoral, etc. El análisis posterior de los datos puede descubrir efectos no esperados, como que el tratamiento funciona mejor en un determinado subgrupo, y aunque ese hecho debe ser destacado no debe ser interpretado como una conclusión sino como una hipótesis de trabajo a demostrar en otro estudio. Otro aspecto importante del

análisis final es utilizar todos los casos que han sido incluidos en el estudio *-casos con intención de tratar-*, inclusive aquellos que abandonan el tratamiento. La organización de un estudio debe contemplar los medios de evitar la pérdida de seguimiento⁽⁸⁷⁾.

Se considera que el tiempo de reclutamiento de los casos en un estudio en fase III no debería prolongarse mas de 3 años, ya que es probable que durante ese tiempo se identifiquen nuevos esquemas terapéuticos que resulten mas atractivos y que el entusiasmo de los participantes disminuya. Dificilmente una única institución puede contar con un número suficiente de casos durante ese corto periodo, lo que obliga a la participación de varios centros trabajando bajo un mismo protocolo. Una de las dificultades que genera un estudio multicéntrico es el control de las variaciones que existen a nivel institucional, especialmente en el tratamiento quirúrgico, ya que la radio-terapia y la quimioterapia pueden administrarse de una forma mas precisa y protocolizada. Las técnicas y los resultados quirúrgicos son mas difíciles de unificar, variando entre cirujanos de un mismo Servicio y aún mas entre centros diferentes. Un medio de uniformar la cirugía es acordar una determinada técnica quirúrgica para una localización y estadio determinado, o establecer criterios de inoperabilidad en función de la extensión, como los acordados por Jacobs y Cols⁽⁸⁹⁾ respecto a los tumores con extensión extralaringea o con límites imprecisos (orofaringe) o extensión extracapsular de la adenopatias, aunque a costa de limitar arbitrariamente las posibilidades terapéuticas de la cirugía. Las discrepancias existentes entre los distintos centros que colaboran en un estudio se manifiestan en aspectos tan básicos como la valoración del estadiaje o del grado de respuesta. Jacobs y Cols⁽⁸⁹⁾ analizando los controles de calidad en un estudio multicéntrico encontraron solo un 60% de acuerdo en la valoración de los T4 y un 39% en la valoración de los cuellos N1 entre las instituciones participantes y el comité de control.

Los estudios randomizados significan un esfuerzo de investigación y una elección difícil para el paciente. Como señala Peto⁽⁹⁰⁾ conseguir el consentimiento de un paciente para

un protocolo en fase III tiene tanto de inhumano como decirle "que tiene un cáncer que no hemos conseguido curar y que puede matarlo, y que tampoco estamos seguros de cual es el mejor tratamiento". Pero es indudable que el tratamiento óptimo que espera el paciente debe pasar previamente por una fase de confirmación científica que sustituya las opiniones o actitudes, mas o menos fundadas, que se inclinan hacia un tratamiento u otro. Los estudios disponibles de quimioterapia presentan una gran variabilidad de resultados, inclusive con esquemas similares, posiblemente relacionados con la complejidad de variables, conocidas o desconocidas, presentes en grupos de pacientes oncológicos.

2. RESULTADOS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS

La utilización de agentes quimioterápicos en el contexto del tratamiento tradicional de cirugía y radioterapia es considerada como una "terapia adyuvante" en el sentido de ayuda o apoyo al tratamiento definitivo, al considerar que no es curativo por si mismo. La combinación mas efectiva de quimioterapia con el tratamiento definitivo esta aún por demostrar. Las combinaciones terapéuticas que se han investigado pueden incluirse en alguno de los siguientes grupos (Tabla 1):

Tabla 1. Secuencia de tratamiento en los esquemas con quimioterapia.

Esquema	Secuencia terapéutica
Inducción	QUIMIOTERAPIA + Cirugía y/o Radioterapia
Adyuvante	Cirugía y/o Radioterapia + QUIMIOTERAPIA
Sandwich	Cirugía + QUIMIOTERAPIA + Radioterapia
Concomitante	QUIMIOTERAPIA -Radioterapia (Cirugía en reserva)
Paliativa	Cirugía y/o Radioterapia (QUIMIOTERAPIA en recidivas)

A) QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION. También se denomina *neoadyuvante* o *protoadyuvante*, por diferenciarla de la denominada *adyuvante* que se administra después de la cirugía y/o RT. Es el esquema terapéutico mas utilizado y con mas experiencias publicadas en los últimos 25 años, pero con resultados contradictorios, de forma que su utilidad esta aún sin clarificar. Se fundamenta en que la respuesta al tratamiento quimioterápico parece ser mayor en pacientes no tratados previamente, con un lecho vascular intacto y con un estado general inicialmente menos afectado. Las respuestas elevadas se asocian a un aumento de supervivencia, aunque este efecto ha sido interpretado frecuentemente como un hecho predictivo -mas que terapéutico- de la radiosensibilidad posterior del tumor. Ensley y Cols⁽⁹¹⁾ han comprobado que los casos que no responden a la quimioterapia tampoco lo hacen a la radioterapia. Otro aspecto no definido totalmente es el tipo de tratamiento que debería utilizarse como terapia curativa posterior (cirugía o radioterapia o ambas), aunque la reducción tumoral, en ocasiones impresionante, inclina

a utilizar terapias definitivas menos agresivas que las necesarias originalmente. Los casos con respuesta completa deberían ser tratados satisfactoriamente con radioterapia⁽⁹²⁾, mientras que la disminución parcial del volumen tumoral podría transformar en operables algunos casos que no lo son, e inclusive casos seleccionados podrían beneficiarse de técnicas quirúrgicas parciales.

Los objetivos de este esquema de QT son:

- 1) Conseguir el mayor grado de RC clínica e histológica posible, sin comprometer o retrasar de manera importante el tratamiento quirúrgico o radioterápico definitivo.
- 2) Disminución de volumen tumoral que posibilite operar tumores no resecables.
- 3) Incrementar la sensibilidad a la RT al disminuir el tamaño tumoral y aumentar la vascularización y la oxigenación tumoral. El metotrexate, cisplatino, y otros agentes podrían aumentar la radiosensibilidad de la población celular en fase G1.
- 4) Identificar pacientes con buena respuesta que podrían beneficiarse de un tratamiento conservador (radioterapia en lugar de cirugía) o de quimioterapia de mantenimiento⁽⁸⁶⁾.
- 5) Eliminar las micrometástasis a distancia.

Las primeras experiencias publicadas se refieren a la utilización de agentes únicos que habían demostrado mayor actividad en CECC, especialmente **metotrexate, bleomicina y cisplatino**, durante un periodo de 2 a 4 semanas, con una respuesta global entre 8%-40% y respuesta completa del 0-5%, aunque sin evidenciar beneficios netos⁽⁹³⁾. Utilizando **metotrexate** como único agente se ha obtenido una respuesta del 40% con un

régimen de administración preoperatoria y postoperatoria⁽⁹⁴⁾ sin observar diferencias terapéuticas con el grupo de control. Un estudio randomizado del RTOG con un número importante de casos inoperables (638), comparando metotrexate + RT y RT sola, no evidenció aumento del control local ni de la supervivencia en el primer grupo⁽⁹⁵⁾. Por el contrario, las complicaciones relacionadas con la quimioterapia retrasaron y alteraron el calendario de radioterapia en un número importante de casos⁽⁷⁾. En otro estudio se ha aumentado la dosis progresivamente hasta alcanzar niveles tóxicos tolerables, comenzando con 40 mg/m² y aumentando 10 mg/m² semanal hasta alcanzar 80 mg/m² (4 ciclos preoperatorios, 4 postoperatorios y previos a la RT y 8 post-radioterapia). La toxicidad fue tolerable y aunque no hubo diferencias de supervivencia se observaron menos recidivas loco-regionales en el grupo tratado con metotrexate⁽⁹⁶⁾.

A partir de la década de los ochenta el **cisplatino** se evidencia como la droga mas eficaz en CECC, y en combinación con otros agentes sustituye a la monoterapia, alcanzando respuestas en torno al 90%, con 50% de Respuestas completas⁽⁹⁷⁾ y menor incidencia de efectos colaterales (mucositis). Un estudio multicéntrico⁽⁹⁸⁾, en el que participo el Hospital Doce de octubre aportando un grupo de pacientes que forman parte de este estudio, comparó la eficacia de dos esquemas con y sin cisplatino: el esquema CABO con cisplatino 50 mg/m² (día 4), methotrexate 40 mg/m² (días 1 y 15), bleomicina 10 mg (días 1,8 y 15) y Vincristina 2 mg (días 1,8 y 15), y el esquema ABO similar pero sin cisplatino. La respuesta completa fue mayor con el esquema CABO (16% vs 5%) y la respuesta global también (50% vs 28%). Los resultados obtenidos con CABO son similares en otros estudios⁽⁹⁹⁾. La incidencia de nauseas, vómitos y leucopenia fue mayor con cisplatino. No se evidenció diferencia en la supervivencia entre ambos grupos.

La experiencia de la Wayne State University⁽¹⁰⁰⁾ comparando Cisplatino-Vincristina-Bleomicina (COB) y cisplatino + 5FU en infusión continua (durante 96-120 horas, en 2-3 ciclos, conocido en nuestro medio como 'Esquema Al-Sarraf'), ha alcanzado los mejores

resultados conocidos hasta entonces con 3 ciclos y 120 hs de infusión), alcanzando una respuesta total del 94% y respuesta completa superior al 50% (Tabla 2). La administración de mas de 3 ciclos no evidenció un aumento de la respuesta y supone mayor toxicidad. Uno de los factores pronósticos mas destacado en el estudio es el numero de ciclos necesarios para alcanzar una RC clínica. Si esto ocurre con el primer ciclo es probable que con los ciclos adicionales se alcance la RC histológica y el pronóstico de supervivencia sea muy favorable. Según Al-sarraf⁽⁸⁵⁾ dos ciclos de QT posteriores a la obtención de una RC clínica tienen una alta probabilidad de conseguir una RC histológica.

Tabla 2. Respuesta de 3 esquemas diferentes de QT de Inducción.

RESPUESTA	COB (2 ciclos)	Cisplatino-5-FU (2 ciclos)	Cisplatino-5-FU (3 ciclos)
Completa (CR)	22 (29%)	5 (19%)	48 (54%)
Parcial (PR)	39 (51%)	18 (69%)	35 (40%)
No Respuesta	16 (21%)	3 (12%)	5 (6%)
Total CR + PR	61/77 (79%)	23/26 (88%)	83/88 (94%)

Pacientes en estadios avanzados no tratados previamente. COB = Cisplatino-Vincristina-Bleomicina. El cisplatino se administró en infusión durante 96 hs en el esquema de 2 ciclos y 120 hs en el de 3 ciclos⁽⁹⁷⁾.

El agregado de otras drogas al esquema Al-Sarraf, como vindesina⁽¹⁰¹⁾ o metotrexate⁽¹⁰²⁾ no ha evidenciado mejoría en la respuesta. La sustitución del cisplatino por carboplatino -otro agente alquilante- reduce los efectos tóxicos alcanzando respuestas tumorales similares^(103,104,105).

Price and Hill utilizaron un esquema sin cisplatino (Vincristina-Bleomicina-Metotrexate-5FU en 2 ciclos) con una respuesta global del 66% y una ausencia de toxicidad en el 61% de los casos⁽¹⁰⁶⁾. La mayor respuesta se alcanzó en tumores de cavidad oral y nasofaringe, aunque fueron los tumores de laringe los que presentaron mejor supervivencia. La supervivencia superior de los casos que habían presentado respuesta al tratamiento se vieron posteriormente neutralizados al publicar los resultados del seguimiento a 12 años, y tampoco se evidenciaron diferencias con el tipo de tratamiento definitivo utilizando (cirugía y Rt o Rt sola)⁽¹⁰⁷⁾.

Un nuevo agente citotóxico, el paclitaxel (Taxol) en combinación con cisplatino, probado en estudios de fase I/II ha obtenido respuestas completas en el 39% de los casos de CECC⁽¹⁰⁸⁾

Wayne State University Study (Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group)⁽¹⁰⁹⁾. Este grupo desarrollo entre 1985 y 1989 un estudio multicéntrico sobre 332 pacientes con tumores avanzados, exclusivamente de laringe, para comparar la efectividad de la QT + RT definitiva (cirugía en reserva) como alternativa sobre el tratamiento convencional de Cirugía + RT. Los resultados se publicaron en 1991.

El grupo *QT* (166 casos) fue tratado con 3 ciclos de cisplatino (100 mg/m²) y 5-fluorouracilo (1000 mg/m²/día x 5 días). En el caso de no obtener respuesta al terminar el 2° ciclo se realizaba cirugía seguida de RT. Si la respuesta era al menos parcial se completaba el 3° ciclo y se daba RT definitiva. Si a los 3 meses no había remisión

completa (valorada mediante laringoscopia directa) se realizaba cirugía tumoral y/o ganglionar.

El *grupo quirúrgico* (166 casos) fue operado con una laringectomía total, excepto en 'raros casos' subsidiarios de una laringectomía supraglótica (no se indica el número). El cuello era tratado con vaciamiento radical, excepto en los T3N0 y T4N0 supraglóticos de línea media, en los cuales no se podía determinar el lado con riesgo de metástasis ocultas. Posteriormente se administraba RT complementaria. Hubo 124 casos glóticos y 208 supraglóticos. Al terminar el 2º ciclo se obtuvo una RC clínica en el 31% de los casos y RP clínica en el 54% (84% de respuesta), y los pacientes que completaron los 3 ciclos (117) mostraron respuesta (RC/RP) en el 98% de los casos. La biopsia posterior confirmó la ausencia de tumor en el 64% de estos casos. En la mitad de los casos hubo diferente respuesta del primario y de las adenopatías. Los N2 tuvieron una RC del 50% y los N3 del 33%. El elevado grado de respuesta confirma la alta efectividad de este régimen de QT.

La supervivencia global fue la misma en ambos grupos: 68% a los 2 años. No hubo diferencias en relación a la extensión tumoral, la localización o el grado de respuesta a la QT. La SLE fue mayor en el grupo QT pero no significativa estadísticamente. Los resultados ofrecidos fueron solamente a dos años. El modelo de recidivas fue diferente en ambos grupos: las recidivas locales fueron más frecuentes en el grupo QT que en el quirúrgico (12% vs 2%) y de forma inversa las metástasis a distancia fueron más frecuentes en este último grupo (QT: 11%, quirúrgico: 17%). Las recidivas ganglionares no variaron mucho: 5% en el grupo quirúrgico y 8% en el grupo QT. La laringe pudo ser conservada en el 66% de los casos tratados con QT. Este fue el principal hallazgo.

Este estudio intenta comprobar dos hipótesis distintas: una en relación a la supervivencia entre un grupo tradicional (cirugía y RT) y un grupo con QT, y otra relacionada con la conservación funcional de la laringe. A pesar de obtener un grado de respuesta a la QT importante el efecto sobre la supervivencia fue neutro, aunque este resultado se vea afectado por el diseño de grupos que no son estrictamente comparables, pues el trata-

miento definitivo fue distinto en ambos grupos. El efecto sobre el control local fue claramente peor en el grupo QT/RT. Estos datos son coherentes con resultados previos que muestran un mejor control loco-regional con Cirugía + RT que RT sola⁽¹¹⁰⁾. La reducción de la metástasis a distancia en el grupo QT también es concordante con resultados previos. Cabe plantearse si una terapia consistente en QT + cirugía + RT podría beneficiarse de este modelo de recidivas, sumando el control local quirúrgico con el control a distancia de la QT.

Entre 1980 y 1985 el *Southwest Oncology Group Study*⁽¹¹¹⁾ desarrolló un estudio con el mismo tratamiento definitivo. Se randomizaron 158 pacientes en dos grupos: a) *Cirugía seguida de RT* (76 casos), y b) *QT de inducción seguida de Cirugía y RT* (82 casos). Eran tumores operables en estadios avanzados localizados principalmente en cavidad oral y orofaringe. La QT utilizada fue cisplatino (50 mg/m²), bleomicina (15 mg/m²), metotrexate (40 mg/m²) y vincristina (2 mg IV) en 3 ciclos. Hubo toxicidad severa en 14 casos (17%) y solamente el 64% cumplió integralmente el protocolo (72% en el grupo Cir/RT y 56% en el grupo QT/Cir/RT). La respuesta global fue del 70% (56/81), con RC clínica en el 19% (15/81) y RP en el 51% (41/81). Se confirmaron cinco RC patológicas. La SLE a 4 años fue baja y nivelada en ambos grupos: 28% para el grupo Cir/RT y 24% para el QT. La metástasis a distancia del grupo Cir/RT duplicaron las del grupo QT.

Los aspectos criticados de este estudio han sido las bajas dosis de cisplatino utilizadas y el alto índice de abandono de tratamiento. La supervivencia ha sido inusualmente baja en ambos grupos.

Otros estudios son claramente negativos respecto al esquema de inducción^(88,112), y se ha atribuido al retraso en el tratamiento definitivo calculado en 95 días para 3 ciclos de cisplatino y 5FU⁽¹¹³⁾.

Una revisión de 14 estudios randomizados en fase III desarrollados entre 1982 y 1991 con tratamiento convencional de Cirugía \pm RT y otros 6 con tratamiento exclusivo de RT, no ha evidenciado aumento de la supervivencia con quimioterapia de inducción⁽⁹³⁾, aunque ningún estudio era suficientemente numeroso para dejar resuelta la cuestión.

Un estudio publicado por Spaulding y Cols⁽¹¹⁴⁾ es bastante sugestivo de la influencia que tienen los resultados negativos. Entre 1978 y 1984 se trataron 94 pacientes con *QT de inducción* (bleomicina, cisplatino y vincristina x 2 ciclos) seguida de cirugía y, según los hallazgos patológicos, radioterapia postoperatoria . A partir de esa fecha, y por la falta de evidencia sobre la efectividad de la QT en estudios randomizados publicados, se volvió al tratamiento clásico de cirugía y RT. En 1990 se compararon los 94 casos que habían recibido QT (que actúa como grupo histórico) y otros 66 que habían sido operados después de abandonar la quimioterapia de inducción, y sorprendentemente, la SLE a 2 años fue casi la mitad en este grupo (35%) que en el grupo QT (62%). Otro resultado inesperado fue la reducción de casos tratados con RT postoperatoria en el grupo histórico. En el grupo QT la indicación quirúrgica inicial no variaba por la respuesta obtenida, pero la RT postoperatoria era indicada según los resultados histopatológicos, en casos con márgenes positivos o adenopatías metastásicas múltiples o con cápsula invadida. De esta forma solo 8/94 casos en el grupo QT recibieron RT postoperatoria (8%) frente a 26/62 en el grupo quirúrgico (42%), y aún así la supervivencia fue superior en el primer grupo.

Si bien queda por demostrar un efecto terapéutico neto de este esquema de quimioterapia hay algunos beneficios que parecen evidentes:

- 1) El tratamiento es tolerable y no incrementa las complicaciones quirúrgicas o radiológicas.

- 2) Los pacientes que responden al tratamiento tienen una supervivencia superior a los que no responden.
- 3) La respuesta a la quimioterapia predice una buena respuesta a la radioterapia.
- 4) Disminución de la frecuencia de las metástasis a distancia.
- 5) La cirugía radical puede ser sustituida por radioterapia en pacientes con buena respuesta.

Entre sus inconvenientes se han mencionado los siguientes⁽¹¹⁵⁾:

- 1) Efecto negativo sobre el pronóstico por retraso en la cirugía o RT.
- 2) Imprecisión de los márgenes quirúrgicos.
- 3) Morbilidad propia del tratamiento.
- 4) Rechazo al tratamiento posterior al obtener una respuesta clínica completa
- 5) Aumento del costo y tiempo del tratamiento.

En conclusión, la quimioterapia de inducción es la forma de administración mejor tolerada por el paciente, y probablemente la que consigue mayor respuesta tumoral. Por el contrario, aún no ha podido demostrarse su utilidad en estudios controlados. Algunos autores consideran probado que esquema de inducción es inefectivo^(12,77,88).

B) QT ADYUVANTE. El objetivo de la quimioterapia administrada después del tratamiento local definitivo (cirugía y/o RT) es el control del tumor microscópico local y las metástasis a distancia, con la ventaja de no retrasar el tratamiento definitivo. En un

estudio en fase II sobre casos seleccionados con adenopatias extracapsulares la administración de metotrexate y 5FU durante 6 meses después del tratamiento con cirugía y RT consiguió una supervivencia del 66% a los 2 años frente al 38% observado en un grupo similar histórico⁽¹¹⁶⁾.

El primer estudio randomizado a gran escala para comprobar esta pauta de tratamiento fue conducido por el Head and Neck Contracts Program⁽¹¹⁷⁾ desarrollado en USA entre 1978 y 1982 (los resultados se publicaron en 1987) y financiado por el National Cáncer Institute, con la participación de 13 instituciones. El objetivo fue determinar la efectividad de la QT adyuvante antes y después del tratamiento definitivo. El número de casos (462) no era suficiente para demostrar una diferencia de supervivencia menor del 15%. Los casos eran carcinomas epidermoides operables en estadios III/IV, con localización en Cavidad Oral, Hipofaringe y Laringe, distribuidos en 3 grupos y nivelados según la institución, la localización tumoral y el estadio: a) *Tratamiento Standard*: Cirugía seguida de RT (152 casos), b) *QT de Inducción*: 1 ciclo de Cisplatino (100 mg/m²) y Bleomicina (15 mg/m² x 5 días) seguida de tratamiento standard (140 casos) y c) *QT de mantenimiento*: Igual que el anterior seguida de la administración de cisplatino mensual (80 mg/m²) durante 6 meses (151 casos, aunque solamente 13 completaron los 6 ciclos y el 45% no recibió ninguno).

La técnica quirúrgica propuesta inicialmente no se modificó en función de la respuesta a la QT. Las adenopatias clínicamente positivas (N>0) se trataron con vaciamiento radical unilateral de cuello, al igual que los N0, excepto los T3N0 de supraglotis, glotis y lengua, y los T4N0 de epiglotis, por ser imposible determinar el lado de cuello con riesgo de metástasis ocultas.

La respuesta a la QT fue muy baja: 3% de RC y 34% de RP. En los 22 casos con RC clínica solo en 4 se observó RC patológica. La SLE a 5 años fue del 49% para el grupo de inducción, 55% para el standard y 64% para el de mantenimiento. La SG fue del 37%,

35% y 45% para los mismos grupos. La diferencia no es significativa en ningún caso pero hay una tendencia claramente favorable para grupo de mantenimiento.

La pauta de recidivas fue: locales: 9%, ganglionares: 13%, metástasis a distancia: 16% y segundos tumores: 7%. La única diferencia entre los grupos se encontró en las metástasis a distancia: fueron menores y tardaron mas tiempo en aparecer en el grupo de mantenimiento: 9% frente al 19% de los grupos de inducción y standard ($p < 0.05$).

Un análisis de subgrupos⁽¹¹⁸⁾ destaca otros aspectos:

- En los tumores de cavidad oral e hipofaringe hubo un aumento de la SLE a los 3 años superior en el grupo de mantenimiento.
- Otro tanto ocurrió con los tumores T1 y T2 en comparación con los T3 y T4. Estos últimos no mostraron diferencias de SLE entre los grupos.
- El grupo de mantenimiento también mejoró la SLE en los N1 y N2.
- El análisis multivariante seleccionó como factores altamente predictivos de la SLE al estadio ganglionar (N) y la localización tumoral.

Las criticas sobre este estudio se centran en el tipo de quimioterapia monocíclica utilizada que fue rápidamente abandonada por ineficaz y que se refleja en la escasa frecuencia de RC, y en el alto porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento de QT de mantenimiento⁽¹¹⁹⁾. Vokes⁽¹⁰²⁾ con un esquema similar solo pudo completar los 3 ciclos de QT adyuvante en el 40% de los pacientes. Es destacable la alta frecuencia de recidivas ganglionares (13%) que probablemente este relacionada con el tipo de profilaxis quirúrgica ganglionar utilizada.

Otro estudio intentó comprobar si los pacientes con buena respuesta a la QT de inducción podrían beneficiarse de QT adyuvante adicional después del tratamiento definitivo. Ervin y Cols⁽¹²⁰⁾ administraron 2 ciclos de cisplatino, bleomicina y methotrexate a 144 pacientes que fueron tratados posteriormente con cirugía/RT (o RT sola si eran inoperables). Aquellos con respuesta parcial o completa y sin enfermedad residual (73 casos) fueron randomizados para recibir 3 ciclos de QT adyuvante o permanecer de control sin tratamiento adicional. La supervivencia a los 3 años fue del 88% para los que recibieron QT adyuvante y 57% para el grupo control ($p=0.03$). El beneficio de la QT adyuvante fue mas evidente en los pacientes con RP que con RC durante la inducción.

C) QT SANDWICH. La QT después de la cirugía y antes de la RT se basa en unos argumentos muy razonables: a) No retrasar la cirugía considerada como la modalidad terapéutica mas efectiva, b) no alterar los límites quirúrgicos originales, c) disponer de tejidos no alterados por la radioterapia, y d) evitar la deserción de pacientes que ocurre cuando han sido tratados previamente con QT de inducción.

Entre 1985 y 1990 la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) dirigió un estudio randomizado con la participación de 6 grupos oncológicos de EEUU, cuyo diseño fue sugerido por los siguientes factores: a) La cirugía de las lesiones operables obtiene el mejor control local, b) La QT preoperatoria altera los límites quirúrgicos iniciales, y c) En estudios previos un 20-25% de los pacientes rehusaron continuar el tratamiento al obtener una buena respuesta con la inducción⁽¹²¹⁾. La QT entre cirugía y RT tiene la ventaja de actuar sobre tejidos con vascularización poco alterada. Los resultados fueron publicados en 1992. Todos los pacientes fueron operados como primer tratamiento. Si

los márgenes tumorales estaban libres se randomizaban en 2 grupos: a) *QT seguida de RT* (223 casos), y b) *RT sola* (225 casos) (Tabla 3). La QT consistía en 3 ciclos cisplatino (100 mg/m²) y 5-fluorouracilo (1000 mg/m²/día x 5 días). La RT fue la misma en ambos grupos y variaba en función de los hallazgos patológicos: con margen quirúrgico libre mayor de 5 mm y adenopatias con cápsula íntegra (bajo riesgo) recibían 50 Gy, en caso contrario 60 Gy (alto riesgo: margen <5 mm, N3 o Carcinoma In Situ en el margen). Las localizaciones eran cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe. Los criterios quirúrgicos establecían la obtención de biopsias intraoperatorias si el margen macroscópico era *menor de 2 cm*. En todos los casos se hizo una cirugía ganglionar *radical* ipsilateral excepto en: T3N0 de glotis, supraglotis y cavidad oral, y T4N0 de línea media de supraglotis, que no recibieron cirugía ganglionar. En casos de adenopatias bilaterales se admitió la posibilidad de conservar una yugular, y en los N0 la integridad del Nervio Espinal a juicio del cirujano. La toxicidad fue mínima y bien tolerada.

Tabla 3. Diseño del Intergroup Study 0034⁽¹²¹⁾

				SLE (4)	SG (4)
- Tumores Resecables - Estadio II Hipofaringe - Estadios III-IV en todas las localizaciones	C I R U G I A	Márgenes Libres →	R A N D O M	-> RT PO	38% 44%
		Tumor residual (excluidos)		-> QT-RT	46% 46%

SLE (4): Supervivencia Libre de enfermedad a 4 años. SG (4): Supervivencia Global a 4 años.

La SLE a 4 años fue del 38% en el grupo RT y del 46% en el grupo QT/RT (No significativa, aunque sugestiva de mayor eficacia). La SG a 4 años fue del 44% en el grupo RT y del 46% en QT/RT. Los casos considerados de "alto riesgo" tratados con QT/RT tuvieron mejor supervivencia (50% vs. 39%). Las *recidivas ganglionares* fueron del 10% en el grupo RT y del 5% en el grupo QT/RT ($p=0.03$), y las *metástasis a distancia* del 23% y del 15% en los mismos grupos ($p=0.03$). Las recidivas locales fueron las mismas en ambos grupos: 10%. La disminución de metástasis y recidivas ganglionares en el grupo QT/RT parece ser la clave del aumento de la supervivencia en este grupo.

D) QT/RT CONCOMITANTES. La administración simultánea de RT Y QT (Radioquimioterapia) parece ser uno de los esquemas terapéuticos mas efectivos en estadios avanzados operables y no operables. La radiosensibilización se ha demostrado con algunos de los agentes quimioterápicos activos en CECC: 5FU, mitomicin C, cisplatino, carboplatino, hidroxiurea y paclitaxel. Varios mecanismos han sido propuestos para explicar la interacción entre RT y QT⁽¹²²⁾:

a) Los citotóxicos inhiben los mecanismos de reparación celular de las alteraciones subletales causadas por la RT.

b) Modificación de la cinética celular con aumento de la proporción de células en fase de radiosensibilidad. La identificación clínica de este efecto es actualmente impracticable por la imposibilidad de monitorizar la cinética celular.

c) El efecto de ambos tratamientos aislados depende del tamaño tumoral, por lo cual la reducción del tumor con uno de ellos incrementa el efecto del otro. La disminución tumoral mejora la vascularización, la oxigenación celular y aumenta la fracción proliferativa del tumor. El aumento de vascularización permite una difusión mayor de los quimioterápicos.

d) Algunos agentes QT (mitomicin C, cisplatino) tienen mayor efecto citotóxico en células hipóxicas que son radioresistentes.

e) Los citotóxicos pueden inhibir la repoblación celular entre los intervalos de la RT fraccionada. En tejidos normales la supresión de la repoblación celular incrementa la toxicidad.

Se pueden diferenciar tres esquemas de radio-quimioterapia:⁽¹²³⁾

a) *Quimioterapia a bajas dosis* agregada a un esquema de radiación tradicional para buscar un efecto radiosensibilizante (radio-quimioterapia simultánea).

b) *Quimioterapia a dosis completa* para buscar la aditividad de los efectos de ambos tratamientos. Un esquema tipo consiste en la administración de quimioterapia (cisplatino-5FU) durante 5 días con 200 Gy/día y descanso en la semana siguiente, hasta completar 7 ciclos de 5 días⁽¹²⁴⁾, o Mitomicin-5FU y Radioterapia durante 14 días (2500 Gy), descanso de 4 semanas y nuevo ciclo⁽¹²⁵⁾

c) *Quimioterapia y radioterapia alternante*, interrumpiendo una al tiempo que se administra la otra. Un esquema de este tipo utilizado por Merlano et al⁽¹²⁶⁾ alterna cuatro ciclos de quimioterapia con 3 de radioterapia de 10 días a 20 Gy/día.

La suma de efectos se manifiesta también en el aumento de la toxicidad que representa el principal inconveniente de este esquema terapéutico y que obliga frecuentemente a alterar la secuencia programada. La mucositis y los trastornos nutricionales secundarios son las complicación mas usuales. La fibrosis del área radiada es mayor que con radioterapia sola y las complicaciones de la cirugía de rescate, especialmente la formación de fistulas, son mas frecuentes que con otras combinaciones terapéuticas^(124,127).

En la tabla 4 se muestran los resultados de algunos estudios randomizados que evidencian mayor efectividad de la combinación de QT-RT frente a la RT tradicional. Merlano y Cols⁽¹²⁶⁾ compara el mismo esquema de QT administrado antes de la radioterapia (Inducción) o simultáneo con la misma, observando mayor respuesta tumoral y supervivencia con este último, pero a costa de un importante incremento de mucositis atribuida al uso de methotrexate.

Entre estos estudios merece especial mención el de Sanchiz y Cols⁽¹²⁸⁾ del Policlínico de Barcelona, sobre 859 pacientes distribuidos en: a) *RT normal* (60 Gy en 30 sesiones), b) *RT hiperfraccionada* (70.4 Gy en 64 fracciones, 2/día) y c) *QT+RT simultáneas* (5FU 250 mg/m²/cada 2 días + 60 Gy en 30 sesiones). Estos dos últimos grupos tuvieron una respuesta tumoral y una supervivencia significativamente mayor que el primero, sin evidenciar complicaciones importantes aunque con mayor incidencia en el grupo de Radioquimioterapia. La RT hiperfraccionada con carboplatino simultáneo en un estudio

piloto ha alcanzado respuestas completas del 80% y SLE en el primer año del 81% y ha dado origen a un estudio multicéntrico para confirmar estos resultados⁽⁷⁹⁾. El carboplatino presenta menor toxicidad hematológica que el cisplatino en régimen de radioquimioterapia.

Otros estudios han investigado la combinación de radio-quimioterapia y cirugía, administrando cisplatino-bleomicina-methotrexate alternando con radioterapia (2000 rad) como tratamiento preoperatorio, seguido de cirugía y radioterapia (4000 rad adicionales)⁽¹³⁷⁾. El grupo control fue tratado con cirugía y/o radioterapia. La supervivencia fue mayor en el grupo radio-quimioterapia (45% vs 21%) pero también la morbilidad y mortalidad asociada al tratamiento fue mayor (16% vs 7%) y el periodo postoperatorio registró mas complicaciones. La radio-quimioterapia en este caso fue alternante mas que concurrente y el esquema terapéutico se inscribe en la modalidad de radioterapia preoperatoria que ha sido desestimado en otros estudios randomizados⁽⁴⁾, y el aumento de supervivencia no puede desligarse del efecto inductor de la quimioterapia.

Tabla 4. Principales estudios randomizados de quimioterapia y radioterapia simultánea.

Autor	n	Esquema	Respuesta tumoral	SLE	P	Comentarios
Stefani et al 1971 (129)	126	Hidroxiurea + RT Placebo + RT	42% 47%	22% 31%	NS	Estadios avanzados. Aumento de metástasis a distancia en el grupo QT (29% vs 8%). Aumento de mucositis y leucopenia. Mejor respuesta de los N3 con QT.
Gollin et al 1972 (130)	155	5FU + RT RT Sola		32% 19%	0.03	Operables. Mayor efectividad en cavidad oral y orofaringe. Grupos no equilibrados. Toxicidad aumentada pero aceptable.
Cachin et al 1977 (131)	186	Bleomicina + RT RT Sola	67% 68%	50% 50%	NS	T2-4, N>0. Multicéntrico. SLE a 15 meses. Aumento significativo de mucositis en el grupo QT. No hay datos de supervivencia a largo plazo.
Shanta et al 1980 (132)	157	Bleomicina + RT Placebo + RT	79% 19%	65% 23%	0.001	T3-4 N0-2. Solo cavidad oral. SLE a 5 años. La BLM fue administrada por vía IA, IV e IM. Solo fue efectiva IA e IV. Mucositis intensa.
Petrovich et al 1981 (133)	23	VCR-MTX + RT RT sola	67% 36%	8% 9%	NS	Casos inoperables. Supervivencia media: QT/RT=12 meses, RT=5,6 meses (P=0.13). No se modificó el patrón de recidivas. Toxicidad similar.
Vermund et al 1985 (134)	222	Bleomicina + RT RT sola	63% 58%	42% 38%	NS	Estadios II-IV. SLE a 5 años. BLM administrada por vía IM. Aumento significativo de complicaciones en el grupo QT.
Gupta et al 1987 (135)	313	Metotrexate + RT RT sola (Simultánea)	no datos no datos	52% 43%	0.07	Todos los estadios. SLE a 32 meses. Mayor control loco regional en el grupo QT y especialmente en orofaringe. Toxicidad moderada y comparable.
Fu et al 1987 (136)	104	BLM-MTX + RT Rt sola (Simultánea)	67% 45%	58% 26%	0.001	Inoperables. SLE a 24 meses. Las metástasis a distancia fueron mas frecuentes en el grupo QT/RT (38% vs 24%).
Merlano et al 1990 (126)	116	QT + RT (Inducción) QT + RT (Alternante)	52% 65%	4.2% 8.1%	0.03	Inoperables. SLE a 36 meses. 4 ciclos de la misma QT (Vin-Blm-Mtx + Lcv) en ambos grupos. Aumento significativo de mucositis con QT simultánea.
Sanchiz et al 1990 (128)	859	RT (30 sesiones) RT (64 sesiones) 5FU+RT (30 sesiones)	68% 90% 96%	17% 37% 31%	0.01	Operables e inoperables. SLE a 10 años. La diferencia es significativa entre QT/RT y RT hiperfraccionada frente a RT normal. La toxicidad fue superior con QT/RT pero tolerable.
Keane et al 1993 (125)	212	MitomycinC-5FU + RT RT (Alternante)	no datos no datos	41% 40%	NS	Inoperables. SLE a 5 años. Radioterapia: 5000 Gy en ambos grupos. Los porcentajes de SLE fueron deducidos de las curvas. Toxicidad similar en ambos grupos.

La quimio-radioterapia también ha sido investigada después del tratamiento quirúrgico. Vokes y Cols⁽¹³⁸⁾ administraron quimioterapia de inducción (cisplatino-bleomicina-methotrexate a 33 pacientes y cisplatino-5FU a 31) seguida de cirugía y quimio-radioterapia con hidroxiurea y 5FU. La supervivencia a 3 años fue superior en el grupo

tratado con cisplatino-5FU (~60% vs ~25%, porcentajes deducidos de los gráficos) y las metástasis a distancia fueron menores en este último grupo (3% vs 24%). El esquema muestra una efectividad superior del cisplatino-5FU y una supervivencia inusualmente alta, aunque no hay un grupo de control comparativo. Los autores concluyen que el esquema basado en bleomicin-methotrexate debería abandonarse por ineficaz.

Marcial y Cols⁽¹³⁹⁾ identifican el subgrupo de carcinomas poco diferenciados (sin queratina), que presentan mayor control local y supervivencia que aquellos con mayor grado de diferenciación con un régimen concomitante de cisplatino y radioterapia. El estudio carece de grupo de control.

D) PALIATIVA. En tumores recidivantes o metastásicos, sin posibilidad terapéutica curativa, el objetivo de la quimioterapia no es el aumento de la supervivencia sino mejorar el control de los síntomas mayores como el dolor, la disfagia o la disnea, por medio de la reducción del tamaño de las lesiones. El régimen elegido debe tener una toxicidad aceptable que no comprometa la supervivencia, una administración cómoda y un costo moderado. Tradicionalmente el metotrexate ha sido la droga de elección, aunque el cisplatino y sobretodo la combinación de cisplatino y 5FU es el régimen mas efectivo⁽¹⁴⁰⁾. La supervivencia media en caso de obtener RC/RP apenas supera el año (388 días).

META-ANÁLISIS DE ESTUDIOS RANDOMIZADOS

Además de los estudios referidos, que son los más importantes en cuanto al volumen de casos, se han publicado otros con menos casos y esquemas diferentes, pero que también aportan su parte de experiencia en el tema. Una revisión de todos ellos tiene la ventaja de sumar un gran número de casos, difícilmente alcanzable con un solo estudio. La conclusión que es posible extraer de una revisión de este tipo sería que la QT reduce o incrementa el riesgo de muerte por cáncer (*dirección del efecto*), pero no la medida en que ello ocurre (*magnitud del efecto*), puesto que cada estudio difiere en múltiples aspectos: composición de la población, de la localización y estadios de los casos, del tipo de tratamiento, etc.⁽⁸⁷⁾. Un análisis de ese tipo debe incluir *todos los estudios* correctamente randomizados, y el único dato que se valora como resultado en cada uno de ellos es la diferencia entre las muertes específicas *observadas* y las *esperadas* (bajo la hipótesis de que el tratamiento no tiene efecto), tanto en el grupo control como en el experimental. En conjunto, el dato que se obtiene es el número total de muertes que se evitan con el tratamiento de QT.

Una revisión de 23 estudios randomizados publicados entre 1972 y 1988 suma un total de 3398 pacientes tratados con diferentes esquemas de QT ⁽¹⁴¹⁾. La tasa de mortalidad global por cáncer fue de 56.7% en el grupo de control y 56.2% en el grupo tratado con QT, es decir, un aumento insignificante de la supervivencia libre de enfermedad del 0.5% a favor del grupo QT. Ningún estudio examinado era capaz de detectar diferencias en la supervivencia por debajo del 11%. El análisis de las recidivas (solo 10 publicaciones daban datos al respecto) mostraban un 6.7% menos de recidivas loco-regionales a favor del grupo QT ($p < 0.01$) y un 2% menos de metástasis a distancia.

Las conclusiones apuntaban a unos resultados superiores en las modalidades de QT simultánea con RT y QT de mantenimiento frente a la QT de inducción.

El poder estadístico logrado por esta técnica de meta-análisis ha sugerido un estudio multicéntrico en el Reino Unido en el cual los pacientes tratados con RT inicial o postquirúrgica pueden ser randomizados entre varios esquemas de QT simultánea y/o de mantenimiento, con mono o poliquimioterapia sin cisplatino⁽¹²⁾. El diseño de este estudio tiene la ventaja de incorporar pacientes de cualquier centro utilizando un tipo de quimioterapia poco tóxica, pero excluye la QT de inducción al considerar probado que sus resultados son nulos.

3. CONSERVACION FUNCIONAL

La utilización de la QT en el tratamiento de los tumores avanzados de cabeza y cuello persigue el objetivo prioritario de aumentar la supervivencia. Esto no ha sido confirmado con los estudios randomizados en fase III realizados hasta ahora, pero al margen de este objetivo principal se ha comprobado otro efecto terapéutico, como es la posibilidad de conservar la laringe en tumores localmente avanzados, solo tratables con la extirpación total del órgano.

La *resecabilidad* de un tumor puede ser definida como la posibilidad razonable de extirpar completamente un tumor, incluyendo márgenes macro y microscópicos, tanto para el tumor primitivo como para las adenopatias. Los casos de dudosa resecabilidad incluyen las adenopatias fijas o masivas, la invasión de tejidos blandos del cuello o la piel, la extensión al espacio parafaríngeo, al cavum, base del cráneo o espacio pterigomaxilar.

La *inoperabilidad* de un tumor podría aplicarse a situaciones en las cuales la resección del tumor entraña una excesiva morbilidad o mutilación: tumores bilaterales de base de lengua que requieren una glosectomía total (habitualmente con resección simultánea de laringe por trastornos deglutorios), o tumores que requieren la resección total de faringe o esófago superior⁽¹⁴²⁾.

El primer estudio piloto diseñado para valorar este aspecto terapéutico fue el desarrollado por el Northern California Oncology Group en 1987⁽¹⁴³⁾. Los pacientes que obtenían una respuesta completa con QT de inducción (cisplatino + 5FU en 3 ciclos), confirmada con biopsia, eran tratados con RT definitiva, eliminando la cirugía. En caso de una respuesta menor después de 3 ciclos, o de progresión tumoral al acabar el segundo ciclo, se trataban con cirugía (con la técnica indicada inicialmente) y RT posterior. Entre los 30 pacientes incluidos se confirmó la RC en 10 casos (33%) sustituyendo la cirugía por RT. Otros dos casos con RC del tumor primitivo y RP ganglionar fueron tratados solo con cirugía ganglionar. La SLE a 2 años global fue del 53% y la del grupo "no quirúrgico" del 60%, sugiriendo la posibilidad de suprimir la cirugía sin disminuir la supervivencia.

La confirmación de esta hipótesis fue uno de los objetivos del estudio randomizado desarrollado por el Veterans Administration Cooperative Group mencionado anteriormente⁽¹⁰⁹⁾, con tumores exclusivamente laríngeos, y en el cual se compararon dos grupos, uno tratado con QT y otro con Cirugía y RT (control). En el grupo QT se siguió el mismo esquema que en el estudio piloto anterior, es decir, los casos con RC fueron tratados con RT definitiva. A los 3 meses de terminar esta se realizaba una laringoscopia directa y biopsia para confirmar la ausencia de tumor.

La laringe pudo ser conservada en el 64% de los casos. Diez casos fueron tratados con cirugía ganglionar sin cirugía del tumor primitivo. La laringuectomía de rescate fue necesaria en el 44% de los estadios IV frente al 29% de los estadios III, y en el 56% de

los T4 frente al 29% de los T3. Se encontró una gran asociación entre la respuesta ganglionar parcial (en los N2 y N3) con la disminución de la SLE y la necesidad de cirugía ganglionar de rescate⁽¹⁴⁴⁾, indicando que los ganglios que no responden completamente a la QT tampoco lo hacen posteriormente con la RT. En estos casos una cirugía ganglionar exclusiva y temprana, previa a la RT, podría mejorar la supervivencia al tiempo que se preserva la laringe.

La conservación de la laringe en este estudio fue elevada. Sin embargo mas del 60% de los casos eran de localización supraglótica y es previsible que muchos casos fueran susceptibles de ser tratados con cirugía parcial, técnica que no era contemplada como posibilidad terapéutica.

En otro estudio se eligieron solamente casos de laringe, orofaringe e hipofaringe sin posibilidad de cirugía conservadora⁽¹⁴⁵⁾. Los casos con respuesta a la QT de inducción (RC o RP) se trataban RT definitiva. Si las adenopatias no obtenían respuesta completa se trataba quirúrgicamente el cuello antes de la RT. En 26 de 40 pacientes se obtuvo respuesta y fueron tratados con RT ± cirugía ganglionar, además de otros 6 casos que rehusaron la LT a pesar de estar indicada por falta de respuesta. La SLE fue del 42% y 33% a 2 y 5 años. En el 68% de los casos pudo conservarse la laringe. En otro estudio, con una estrategia terapéutica similar se derivaron a RT definitiva los tumores de laringe e hipofaringe con indicación inicial de LT y respuesta completa a QT de inducción. A los dos años solo 1 de 9 tumores de laringe, y 3 de 10 de hipofaringe presentaron recidivas locales⁽¹⁴⁶⁾.

Price y Cols⁽¹⁰⁷⁾ obtienen un 32% de conservación laríngea en un grupo seguido durante 12 años.

Ademas de recurrir a la RT definitiva, otra forma de conservar la laringe es mediante la modificación de la técnica quirúrgica, cambiando una extirpación total de la laringe por otra parcial. Esta estrategia es bastante menos frecuente, siendo habitual mantener los límites quirúrgicos originales previos a la QT, aún en el caso de respuesta completa y en ausencia de indicios tumorales. Probablemente la primera publicación que describe esta estrategia sea la de Brasnu y Cols⁽¹⁴⁷⁾. Sobre 149 casos de tumores glóticos y supraglóticos, tratados con QT de inducción, y con indicación inicial de LT, en 23 pacientes con alto grado de respuesta se realizó una laringuectomía parcial (no se indica si se administró RT posterior). La SLE de este pequeño grupo fue superior a la del conjunto, sugiriendo que la modificación de los límites quirúrgicos originales no conlleva necesariamente un aumento de las recidivas. No obstante la selección de los casos fue bastante restringida, excluyendo aquellos que presentaban invasión del espacio pre-epiglótico o del paraglótico e invasión cartilaginosa. También Norris y Cols⁽¹⁴²⁾ admite la adecuación de las técnicas quirúrgicas al grado de respuesta obtenida con la QT, aunque el criterio general se opone a la modificación de los límites quirúrgicos originales⁽⁷⁷⁾.

4. FACTORES PRONOSTICOS

La identificación de los factores que se asocian con la respuesta a la quimioterapia y con el aumento de la supervivencia puede contribuir a definir un perfil de casos con alta probabilidad de obtener buenos resultados. Ambos efectos -respuesta a la quimioterapia y supervivencia- se han encontrado frecuentemente asociados, aunque no necesariamente significa que se trate de un efecto terapéutico, pudiendo representar un efecto discriminador de alguna característica, conocida o desconocida, relacionada con la supervivencia. La interpretación de esta relación conduce a suponer que la utilización de agentes farmacológicos mas efectivos aumentaría la supervivencia, deducción que no ha podido ser demostrada en estudios controlados. La comparación de la supervivencia según el grado de respuesta obtenida se considera estadísticamente sesgado por estar basado en un resultado del tratamiento que no puede ser controlado a priori. Una posible solución sería estimar la supervivencia de casos con respuesta y sin respuesta, vivos y libres de enfermedad, a partir de un periodo (de 3 ó 6 meses) posterior a la terminación del tratamiento definitivo⁽¹⁴⁸⁾. No obstante, la efectividad terapéutica de la quimioterapia quedará resuelta cuando se demuestre un aumento evidente de la supervivencia sin diferenciar en el grado de respuesta.

La relación entre determinados factores y la respuesta al tratamiento puede ser investigada mediante técnicas estadísticas univariantes y multivariantes. En el primer caso para cada factor por separado se estudia la probabilidad de obtener respuesta, pero

no puede determinarse el grado de influencia de otros factores que actúan de forma simultánea. Las técnicas multivariantes (Regresión múltiple o logística) pueden seleccionar aquellos factores que se relacionan de forma independiente y por lo tanto con más influencia específica en el efecto final.

Los factores pronósticos suelen valorarse separadamente en relación a la respuesta obtenida con la quimioterapia y a la supervivencia, en la cual la respuesta puede ser valorada como un factor más.

1. FACTORES PRONOSTICOS DE RESPUESTA

Los factores que pueden influir en la respuesta a un tratamiento quimioterápico son múltiples y probablemente puedan aclarar la diferente respuesta, que en ocasiones se obtiene, aplicando tratamientos idénticos⁽⁸⁵⁾. La estratificación de los pacientes en los estudios de fase III depende del conocimiento de esos factores pronósticos, aunque es imposible contar con un número tan elevado de pacientes como demandaría la estratificación por todos ellos, por lo que deben seleccionarse los más importantes.

En grandes series de casos tratados tradicionalmente con RT ± Cirugía (2000 casos) se han identificado como factores asociados al control tumoral (Intervalo libre de enfermedad) los siguientes:⁽²⁾

Índice de Karnofsky = 90-100,

Estadio T (1-2 > 3 > 4),

Estadio N (0 > 1 > 2 > 3)

Localización tumoral (GL > (OF + SG) > HF).

Los casos con menor probabilidad de recidivas fueron los tumores glóticos, los N0-N1 y los T1-T2. El signo '>' debe interpretarse como 'mayor supervivencia que'

En la Tabla 5 se esquematizan los resultados de los principales estudios dedicados al tema. Cagnetti y Cols⁽¹⁴⁹⁾ destaca el *estadio TNM, performance status y localización en cavidad oral* como los factores que influyen en la respuesta. La mayoría de los 152 casos estaban localizados en cavidad oral (61%) y orofaringe (22%). La supervivencia global (18% a 5 años) estuvo fuertemente influenciada por la respuesta a QT (61,5% a 5 años para los casos con RC y 15% en el resto de casos). En el estudio de Mick y Cols⁽¹⁵⁰⁾ se valoran 80 casos (10% en Estadio III y 90% en Estadio IV) tratados con regímenes basados en cisplatino. La respuesta global fue del 82% con 29% de RC. El análisis multivariante solo destaca el volumen o estadio ganglionar (N0 vs N>0) como predictor independiente de la respuesta completa. En otro análisis de casos localizados exclusivamente en hipofaringe⁽¹⁵¹⁾ la invasión capsular de las adenopatias predecía mejor la ausencia de respuesta que el volumen ganglionar.

Tabla 5. Factores asociados a la respuesta a la quimioterapia.

Estudio	Factores asociados a la Respuesta	Factores no asociados
Cognetti et al (1989) (149) n=152	T2-T3 > T4 Estadio III > IV Cavidad Oral > OF-HF-NF Performance Status <2 Cisplatino-5FU	Edad Grado histológico Estadio N
Mick et al 1991 (150) n=80	Estadio N N0 > N3 Estadio T T1-T2 > T3-T4 Cavum > OF-LAR-HF-CO	Performance Status Estadio TNM Grado histológico Albúmina sérica
Hill et al (1986) (106) n=200	Localización en CO y NF Estadio T: T1 > T3-T4 Edad <49 años	Estadio N Grado histológico
Wolf et al (1984) (152) n=282	T2-T2 > T3-T4 N1 > N3 Ganglios <15 cm.	Localización tumoral Grado histológico Tamaño del tumor primitivo
Recondo et al (1991) (153) n=90	Performance Status <2 Ausencia de Recidiva local Periodo Libre de Enfermedad Edad <60 años Tratamiento previo	Quimioterapia previa Grado histológico Localización tumoral Esquema de quimioterapia

En negrita se señalan los factores pronósticos significativos obtenidos por regresión logística. El resto es producto de análisis univariante. CO: Cavidad oral. OF: Orofaringe. LAR: Laringe. NF: Nasofaringe. HF: Hipofaringe. El signo '>' debe leerse 'mayor respuesta que'.

Un análisis uni y multivariante sobre 90 casos de tumores recidivantes o metastásicos ha permitido incluir variables del tipo de *tratamiento previo*, *intervalo libre de enfermedad* o *tipo de recurrencia* como posibles factores que influyen en la respuesta a QT y en la supervivencia⁽¹⁵³⁾. El esquema terapéutico consistió en al menos dos ciclos basados en cisplatino. Todos, excepto 11 casos que eran M1 al diagnóstico, habían sido tratados con Cirugía y/o RT y presentaban recidiva loco regional no operables y/o metástasis a distancia. La respuesta global fue del 28% (RC 5.5% y RP 22%). La duración media de la respuesta fue de 6 meses para las RC y 4.5 meses para las RP. La supervivencia fue de 9 meses para esos casos y de 5 meses para los que no mostraron respuesta (Media 7 meses). Los casos con peor respuesta a la QT fueron los que habían recibido tratamiento previo y presentaban recidiva local, aquellos con persistencia tumoral o corto periodo libre de enfermedad, y los casos con bajo PS. Estos resultados parecen confirmar la escasa respuesta a la QT obtenida en tejidos previamente tratados con radioterapia, especialmente si se tiene en cuenta que los pacientes que presentaron metástasis a distancia sin recidiva local tuvieron una respuesta claramente superior (46% vs 9%). Esta resistencia cruzada entre RT y QT no se ha evidenciado entre cirugía y QT.

2. FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA .

Con un esquema de tratamiento clásico -Cirugía y/o Radioterapia- los factores que han sido identificados en relación a la supervivencia son:⁽¹⁵⁴⁾ son los siguientes: *Estadio tumoral* (T1-T2 vs T3-T4), *localización supraglótica vs. glótica* y *N0 vs. N>0*. No se observaron diferencias con el tipo de tratamiento (Laringectomía total vs parcial o cirugía ganglionar vs. no cirugía) posiblemente por estar influenciadas por la extensión tumoral y el estado ganglionar.

Los estadios TNM son utilizados como el principal indicador pronóstico en oncología. Sin embargo, en estadios avanzados existe una gran heterogeneidad de factores, además de la extensión macroscópica del tumor, que afectan de manera importante el pronóstico. Varias revisiones del estadiaje TNM sugieren la necesidad de definir un estadio V formado por adenopatías masivas (N2C y N3)^(7,155). Otros factores, escasamente contemplados, como la duración e intensidad de los síntomas, el ritmo de crecimiento del tumor o la patología asociada tienen capacidad discriminativa sobre el pronóstico de individuos del mismo estadio⁽¹⁵⁶⁾.

En algunas series de casos tratados con quimioterapia, además de los factores conocidos que influyen en la supervivencia con los tratamientos tradicionales (Estadio T, Estadio N, Localización tumoral, etc.) se ha evaluado repetidamente el valor de la propia Quimioterapia en la supervivencia global (Tabla 6). Los resultados han sido negativos en múltiples estudios, especialmente si se considera el tratamiento QT como variable única, sin diferenciar entre el grado de respuesta. En muchas publicaciones se observa mejor supervivencia en los casos que presentan Respuesta Completa/Parcial^(97,106,107,120,149,151,157), identificada como variable independiente en análisis multivariante. Hill y Cols^(106,158) encuentra que la respuesta a la QT influye en la supervivencia solo en los tumores localizados en laringe y nasofaringe, pues a pesar de obtener la mejor respuesta en

tumores de cavidad oral la supervivencia de estos fue claramente menor que en aquellos. Toohill y Cols⁽¹¹²⁾ confirman el aumento de supervivencia en el grupo con respuesta a la QT pero no encuentra diferencias entre los casos con respuesta completa y respuesta parcial. En cambio, en el grupo con Respuesta Completa aquellos con Respuesta Completa histológica muestran una supervivencia significativamente mayor⁽¹⁵⁹⁾. La Respuesta Completa es el objetivo que debe perseguir un tratamiento quimioterápico y dá la medida de su efectividad. La Respuesta Parcial no es probable que modifique la supervivencia aunque puede mejorar la eficacia de la cirugía o radioterapia⁽⁸⁵⁾.

En el análisis de Mick y Cols⁽¹⁵⁰⁾ solo se identifica la *perdida de peso* como el factor predictivo mas importante junto al estadio ganglionar y el consumo de alcohol. No consta que se haya introducido la respuesta a la QT como variable independiente. Recondo y Cols⁽¹⁵⁵⁾ encuentra que la respuesta a la Quimioterapia influye en la supervivencia pero solamente en los casos con adenopatias menores de N2c, mientras que el factor mas importante fue el *estadio ganglionar mayor que N2c* que los autores denominan estadio V.

Tabla 6. Factores pronósticos de la supervivencia.

Estudio	Factores asociados a la supervivencia
Cognetti et al (1989) n=152 (149)	Respuesta a la QT T2-T3 > T4 N0 > N1-N2-N3 Sexo femenino Performance status Estadio III > Estadio IV
Mick et al 1991 n=80 (150)	Pérdida de peso Consumo de alcohol N0 > N1-N2-N3 NF-LAR > OF-HF-CO Nivel de Albúmina Performance Status
Hill et al (1986) n=200 (106)	NF-LAR-OF Respuesta a la QT
Ervin TJ, et al (120)	Respuesta a QT Performance Status NF > Otras localizaciones Tumor <6 cm.
Recondo et al (153) n=90 Casos recidivantes y/o metastásicos	Performance Status Perdida de peso <10% Respuesta a la QT Periodo Libre de Enfermedad VSG >30 mm/hora Ausencia de Mts óseas

En negrita se señalan los factores pronósticos significativos Obtenidos por regresión logística. El resto es producto de análisis univariante. CO: Cavidad oral. OF: Orofaringe. LAR: Laringe. NF: Nasofaringe. HF: Hipofaringe.

Como puede observarse en las Tablas 5 y 6 no hay uniformidad acerca de los factores que se asocian a la respuesta al tratamiento de quimioterapia y a la supervivencia, aunque solamente se muestran algunas de las series publicadas sobre este tipo de análisis. Las variables que se citan con mas frecuencia se examinan a continuación.

Performance Status (PS) Es equivalente conceptualmente al "estado general" y valora el estado nutricional, la patología y toxicidad asociadas y posiblemente se asocia a la tolerancia al tratamiento oncológico. Se han utilizado 3 escalas distintas: la escala de Karnofsky (1948), la clasificación de la WHO (World Health Organization)⁽⁸²⁾ y la escala de ECOG de la clasificación AJC.

El inconveniente de esta variable es que no permite diferenciar entre el deterioro del estado general atribuido al tumor o a otro tipo de patología asociada, ni tiene en cuenta la edad, por lo cual es bastante difícil de aplicar a individuos en edad muy avanzada. Pero claramente influye de manera significativa en pacientes tratados con cualquier modalidad terapéutica e inclusive en los no tratados⁽¹⁶⁰⁾. En algunas series se destaca este factor en relación a la respuesta a la QT^(153,155), pero mas frecuentemente se lo relaciona con la supervivencia^(120,149,153). Es indudable que un estado general deteriorado aumenta las posibilidades de muerte por cáncer, por enfermedades intercurrentes o por complicaciones secundarias al tratamiento. La pérdida de peso como factor que influye negativamente en la supervivencia⁽¹⁵⁰⁾ podría atribuirse al estado general aunque también se ha observado como factor independiente⁽¹⁵³⁾, mas relacionado tal vez con el estado inmunológicos.

Localización del tumor primitivo. La localización en cavidad oral aparece relacionada con mayor respuesta a la QT en el estudio de Cognetti y Cols⁽¹⁴⁹⁾, aunque los casos no están suficientemente balanceados: sobre 152 casos hay mayoría de localización en cavidad oral (61%) y orofaringe (22%). Hill y Cols⁽¹⁰⁶⁾, utilizando un régimen sin cisplatino, encuentran mejor respuesta en los tumores de cavidad oral y nasofaringe, y la menor en hipofaringe, aunque este aumento de respuesta no se traslade posteriormente a la supervivencia, que fue mayor en tumores de laringe, cavun e orofaringe (Tabla 6).

Estadio ganglionar (N). El grado de extensión ganglionar (N) esta reconocido como el factor pronóstico mas importante en CECC^(141,161,162,163) especialmente en relación al número de ganglios metastásicos, el tamaño y a la extensión extracapsular. También se ha encontrado asociado con el grado de respuesta a la QT^(150,152,155) y especialmente con la supervivencia^(149,150,155). Recondo y Cols⁽¹⁵⁵⁾ describen diferente respuesta de las adenopatias N1-N2a-N2b versus N2c-N3 y del estadio tumoral T2-T3 versus T4. Los autores identifican un subgrupo dentro del Estadio IV, con extensión ganglionar mayor de N2c, que denominan *Estadio V* y se caracteriza por escasa respuesta a la QT y una supervivencia prácticamente nula. La identificación de factores se realizó con estudio univariante y se comprobó una relación entre bajo perfomance status y gran volumen ganglionar, con lo cual ambos factores podrían no ser independientes.

Densidad ganglionar. Se ha encontrado relación entre la densidad radiológica de los ganglios (valorada mediante TAC con contraste) y la respuesta a la QT. Janot y Cols⁽¹⁶⁴⁾ clasificaron las adenopatias mayores de 2 cm. en hipodensas o isodensas en comparación con la densidad de los músculos de la nuca, observando que los casos con ganglios isodensos presentaron mejor respuesta (63%) que los hipodensos (15%). La densidad homogénea de los ganglios se interpreta como un indicador de la vascularización y, por

lo tanto, de la elevada frecuencia de mitosis y de la distribución eficiente y homogénea de los agentes QT, y es un parámetro muy accesible.

Estadio Tumoral (T). Se observa como un factor pronóstico de respuesta a la QT en casi todas las series^(106,117,149,150,152,155) disminuyendo la respuesta a medida que aumenta el estadio tumoral, aunque no existe una relación entre cada grado de T y el grado de respuesta. La medición del volumen del tumor primitivo, técnicamente difícil pero accesible con el TAC, podría resultar más exacto. Ervin y Cols⁽¹²⁰⁾ encuentran una reducción notable de la respuesta a partir de los 6 cm. de diámetro mayor tumoral.

Tipo de Quimioterapia. Diferentes estudios han demostrado que el tipo de QT influye en el grado de respuesta, especialmente comparando regímenes con un único agente frente a múltiples drogas y terapia monocíclica *versus* policíclica. En el trabajo de Cognetti y Cols⁽¹⁴⁹⁾ se comparan los resultados entre el esquema CABO (Cisplatino, Methotrexate, Bleomicina y Vincristina) frente a Cisplatino y 5FU, obteniendo resultados superiores con este último. También se había comparado el esquema CABO con el ABO (el mismo sin cisplatino) con mejores resultados para el primero⁽⁹⁸⁾. La comparación de 3 regímenes: a) COB (Cisplatino-Vincristina-Bleomicina), b) Cisplatino-5FU x 96 horas/2 ciclos, y c) Cisplatino-5FU x 120 horas/3 ciclos, ha demostrado mayor respuesta completa y supervivencia con este último⁽⁹⁷⁾.

Grado histológico. Los grados de diferenciación histológica adoptados desde la clasificación de Broders de 1927 se han relacionado con el pronóstico de los CECC. Tradicionalmente se considera a los *carcinomas poco diferenciados* como tumores de crecimiento rápido, más agresivos localmente, con mayor capacidad de diseminación

ganglionar y a distancia, y por lo tanto con menores posibilidades de curación. No se ha encontrado una relación clara entre grado histológico y respuesta a la quimioterapia. En un estudio desarrollado por la RTOG⁽¹⁶⁵⁾ con quimioterapia y radioterapia simultánea se analizaron varios parámetros histológicos específicos descritos por Jakobson y Cols⁽¹⁴⁴⁾, como grado de queratinización, frecuencia de mitosis, polimorfismo nuclear, invasión vascular y respuesta inflamatoria peritumoral, y fueron relacionados con la obtención de Respuesta Completa con la QT. El principal factor claramente relacionado con una elevada respuesta completa y mayor supervivencia fue la *ausencia de queratina*, y en menor medida, la presencia de mas de 2 mitosis por campo, pero sin influencia sobre la supervivencia. Los tumores no queratinizados están generalmente asociados con numerosas mitosis y son *poco diferenciados*, y de rápido crecimiento. Los mismos parámetros histológicos fueron evaluados en un grupo de casos tratados con el esquema de quimioterapia adjuvante⁽⁹¹⁾ sin hallar asociación con ninguna de ellos, pero en los casos con Respuesta Completa la supervivencia fue mayor en los tumores bien diferenciados que en los poco diferenciados. En tumores terminales tratados con cisplatino también se comprobó mejor respuesta en los bien diferenciados⁽¹⁴⁵⁾.

Edad. La edad ha sido relacionada con los CECC en diferentes formas: a) la respuesta al tratamiento es mejor en los pacientes mas jóvenes, b) la localización glótica es mas frecuente en pacientes mayores que la supraglótica⁽¹⁶⁸⁾, b) los tumores de individuos jóvenes se comportan de manera mas agresiva. Es indudable que la edad influye en la supervivencia en distintos aspectos⁽¹⁶⁹⁾: a) la frecuencia de segundos tumores y de enfermedades intercurrentes aumenta con la edad, b) la biología del tumor necesariamente estará influida por la edad del paciente y c) la edad limita la elección del método terapéutico. Solamente en dos estudios se ha observado mayor respuesta a la QT en individuos menores de 50 años⁽¹⁰⁶⁾ y menores de 60 años^(153,107).

Sexo. La frecuencia de CECC en la mujer aumenta progresivamente, posiblemente en relación al aumento del consumo de tabaco. Sin embargo en nuestro medio permanece a un nivel casi insignificante en relación al hombre. El mejor pronóstico en la mujer se ha relacionado con la disminución de los segundos tumores⁽¹⁷⁰⁾. En algunas revisiones de casos tratados con QT se ha asociado el sexo femenino con mejor supervivencia^(107,149).

Contenido de DNA. Como se ha visto anteriormente tanto la aneuploidia como las fracciones proliferativas elevadas se correlacionan con mayor respuesta a la quimioterapia. Esto se ha comprobado en regímenes sin cisplatino⁽⁵⁴⁾ y con cisplatino^(58,62). En este último estudio ningún paciente con un contenido de DNA normal obtuvo Respuesta Parcial o Completa. La tendencia a la diploidia encontrada en las metástasis ganglionares podría explicar la disminución de la respuesta en las adenopatías^(47,50).

Retraso en el tratamiento. Dos estudios randomizados utilizando un régimen de inducción, con resultados negativos, señalan el retraso en el tratamiento definitivo como el factor pronóstico mas importante en la disminución de la supervivencia en el grupo tratado con quimioterapia^(112,113). En ambos casos en tratamiento definitivo consistía en radioterapia preoperatoria y cirugía o radioterapia sola.

5. MATERIAL Y METODOS

1. SELECCION DE CASOS

Los casos que integran esta revisión fueron tratados en el Servicio de ORL del Hospital Doce de Octubre a partir del año 1977 y fueron registrados de forma consecutiva hasta el 31 de diciembre de 1990. Los casos tratados con quimioterapia incluyen pacientes tratados hasta el 31 de noviembre de 1994. los criterios de exclusión establecidos fueron los siguientes:

1. Datos clínicos o anatomopatológicos insuficientes.
2. Cáncer previo o simultáneo de cualquier localización.
3. Tratamiento oncológico previo en otro Centro.
4. Metástasis a distancia en el momento del diagnostico (M1).
5. Tumores no epidermoides.
6. Tumores de cavum (nasofaringe).

Se analizaran *1090 casos válidos*, de los cuales 921 fueron tratados con un esquema terapéutico clásico (Cirugía y/o Radioterapia) y 169 recibieron quimioterapia antineoplásica (QT). Esta comenzó a utilizarse a partir de 1979 pero de forma no uniforme durante el periodo analizado (Tabla 7).

Tabla 7. Distribución por años en relación al esquema terapéutico.

Año	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	Total
Cirugía ± Rt	47	67	85	57	73	82	54	61	67	67	81	68	51	61	0	0	0	0	921
QT	0	0	3	5	19	20	4	4	1	1	5	10	15	10	6	19	29	18	169
Total	47	67	89	62	92	102	58	65	68	68	86	78	66	71	6	19	29	18	1090

El número de casos con tratamiento clásico (Cirugía ± Rt) es bastante uniforme desde 1977 hasta 1990. El tratamiento con QT comienza a partir de 1979 y registra un incremento entre 1982-1983 y a partir de 1988 en que se generaliza su uso. Las celdas sombreadas señalan casos tratados con quimioterapia que participan en el estudio de algunas variables pero se excluirán al analizar aspectos relacionados con la supervivencia.

2. DESCRIPCION DE LA POBLACION

La población en estudio comprende un *grupo histórico* tratado con Cirugía y/o RT (**Grupo Control**) entre los años 1977 y 1990 (hasta el 31-12-90). No se incluyen casos tratados con posterioridad por carecer de un seguimiento prolongado mínimo de 5 años. El grupo tratado con *Quimioterapia* (**Grupo QT**) incluye casos hasta el 31-11-94 (169), aunque para el análisis de las variables que tengan relación con el tiempo de evolución solo se admitirán aquellos anteriores a 1990.

La recogida de datos se realizó mediante la revisión de las historias clínicas y de los ficheros de seguimiento de los Servicios de ORL, Radioterapia y Oncología Médica. Se intentó contactar telefónicamente con los pacientes que carecían de seguimiento actualizado. Los datos fueron gestionados por la base de datos oncológica del Servicio de ORL

que se actualiza de forma permanente. La fecha de cierre de las actualizaciones del grupo en estudio es el 20 de julio de 1995.

CLASIFICACIÓN TNM. Cada paciente tiene registrado el TNM clínico (cTNM) y el patológico (pTNM). La clasificación de referencia utilizada para el tumor primitivo fue la de UICC de 1972⁽¹⁷¹⁾ y que permanece con pocas modificaciones en las sucesivas revisiones. La clasificación de las adenopatias cambió de forma importante en la revisión de la UICC de 1987 al adoptar las reglas propuestas por la AJCC en 1977⁽¹⁷²⁾, y actualmente consolidada. Está basada en el tamaño y número de las adenopatias en lugar de la movilidad ganglionar, de manera que algunas categorías antiguas no tienen equivalencia en la nueva clasificación, y es necesario efectuar una reclasificación que permita la comparabilidad. Las principales diferencias residen en los N1, que en la clasificación antigua eran *adenopatias homolaterales móviles*, independientemente del número y tamaño, y en la nueva clasificación es *adenopatía homolateral única menor de 3 cm.*, sin referencia a la movilidad. Antes de implantar las nuevas normas el 27% de los N1 eran adenopatias metastásicas homolaterales *múltiples* (en un caso se contaron hasta 22), y además, como el estado de la cápsula no siempre era informado por el patólogo es posible que alguno de estos N1 fueran en realidad N3 (en el 12% de los N1 se realizó vaciamiento ganglionar radical lo que sugiere algún grado de fijación a estructuras vecinas). Los N3 antiguos tampoco tienen equivalencia en la nueva clasificación. En 54 casos de N3 de 1972, que disponen de medidas ganglionares, solo un 20% superaban los 6 cm. (11 casos) como para permanecer N3 respecto a la nueva clasificación.

Los datos ganglionares disponibles a partir de los informes patológicos son: a) *Número de ganglios totales*, b) *Número de ganglios metastásicos*, c) *Estado de la cápsula* y d) *Medidas ganglionares (diámetros mayor y menor)*, aunque solo el 38% de los casos tratados con cirugía ganglionar en el grupo control posee estos datos de forma completa. Sin embargo el 82% (127/155) de los casos tratados con QT dispone de las medidas

ganglionares antes y después del tratamiento, y permite reclasificar el estadio ganglionar a las pautas actuales.

En un intento de armonizar ambas clasificaciones y establecer estadios ganglionares mas comparables, se ha optado por reclasificar los casos anteriores a 1987 con los siguientes criterios:

- Los N1 de 1972 con adenopatias metastásicas mayores de 3 cm. o múltiples pasan a N2a o N2b respectivamente.

- Los N2 de 1972 (adenopatias bilaterales) pasan a N2c.

- Los N3 de 1972 permanecen como N3 de 1987. Los ganglios menores de 3 cm. con cápsula infiltrada no se reclasifican a N1 (1987) por considerar que ello transgrede el valor pronóstico de la clasificación.

De esta forma siguen coexistiendo categorías de ambas clasificaciones, y en realidad solo se modifican los N1. Esta circunstancia puede afectar los resultados estadísticos relacionados con las adenopatias. Con el fin de disponer de efectivos amplios y evitar un gran número de categorías, en muchas ocasiones se continua con los cuatro grupos clásicos: **N0**, **N1**, **N2** (comprende N2a, N2b y N2c) y **N3** (comprende N3a, N3b y N3c).

El estadio ganglionar utilizado en los casos tratados quirúrgicamente es el patológico (pN), y en los casos no quirúrgicos (radioterapia) o tratados con quimioterapia se utiliza el clínico (cN).

Los **Estadios TNM** siguen las pautas AJCC-UICC: *Estadio I*: T1-N0, *Estadio II*: T2-N0, *Estadio III*: T1/T3-N0/N1, y *Estadio IV*: T4-N0 y T1/T4-N2/N3. La reclasificación

de los ganglios mencionada anteriormente repercute solo en el estadios III de forma que un 7.4% de los mismos (28/376) se desplaza al estadio IV. Estos últimos pasan del 38.3% (418/1090) al 40.9% (446/1090). Los estadios avanzados representan casi el 73% de los casos.

PROTOCOLO TERAPÉUTICO. El tratamiento clásico consiste en cirugía del tumor primario y de las cadenas ganglionares, complementada con radioterapia en los casos con alguna adenopatía metastásica.

Se consideran *Técnicas quirúrgicas Funcionales o Conservadoras* aquellas que permiten la conservación de la función fonatoria y respiratoria por vías naturales (sin traqueostoma definitivo). Las técnicas que posibilitan la *conservación total* de la laringe son las faringectomías parciales (lateral o posterior) y la cirugía oncológica de la amígdala palatina. La laringectomía horizontal supraglótica de Alonso ampliada según necesidad a valléculas, espacio pre-epiglotico, base de lengua, aritenoides o seno piriforme, fue la técnica parcial utilizada con mas frecuencia. En casos seleccionados con extensión superficial a cuerdas vocales se amplió al nivel glótico mediante el vaciado endolaríngeo. En presencia de infiltración masiva del nivel gloto-subglótico, comisura anterior, área retrocricoidea o por limitaciones de edad o patología asociada se realizó una laringectomía total. Como *Tratamiento conservador* se entiende la utilización de una técnica quirúrgica conservadora o el tratamiento exclusivo con radioterapia.

El *tratamiento conservador efectivo* (TCE) (cirugía parcial o radioterapia primaria) se calculó mediante la técnica de supervivencia. La variable tiempo en este caso mide el periodo que el paciente conserva su laringe, y vale 0 para los casos tratados con

laringuectomía total por indicación primaria, por complicaciones derivadas de la cirugía parcial, o que presentan tumor residual. En los casos restantes mide el tiempo hasta que se realiza una laringuectomía total por recidiva o hasta que se diagnostica una recidiva local (Evento o Respuesta). Los pacientes con tratamiento conservador que desarrollaron una metastasis a distancia o una recidiva ganglionar, o que en caso de recidiva local fueron operados con éxito con otra técnica parcial, se considera que conservan las funciones laríngeas (Censurados) y se computa el tiempo hasta la muerte del individuo o hasta la última revisión.

La *cirugía ganglionar* preventiva (N0 clínicos) fue bilateral en los tumores de línea media con riesgo de metástasis ocultas bilaterales, y unilateral en tumores estrictamente laterales (cuerda vocal, ventrículo, seno piriforme con extensión limitada, etc.). El tipo de técnica utilizada (Vaciamiento radical o funcional) fue determinada por las características de las adenopatías en el momento de la intervención. Siempre que fue posible se conservó la vena yugular y el músculo ECM con el nervio espinal, de manera que es posible encontrar adenopatías N3 extirpadas con la técnica de vaciamiento funcional si existían planos de disección libres de tumor. Los casos tratados con cirugía no reglada (adenectomía) a causa de la edad, riesgo quirúrgico elevado o complicaciones operatorias se consideran como 'No cirugía ganglionar'.

A partir de 1979 comenzó a utilizarse *quimioterapia antineoplásica* como tratamiento de Inducción (Neo-adyuvante), previa al tratamiento quirúrgico, en tumores considerados de mal pronóstico por extensión extralaríngea (base de lengua, faringe), adenopatías masivas (operables e inoperables) o localizados en orofaringe o hipofaringe, con el objeto de facilitar la resección y limitar la diseminación local y a distancia. Un total de 167 casos fueron tratados mediante el esquema de Inducción y constituyen el grupo en estudio (Otros 2 casos que recibieron tratamiento quimioterapia postquirúrgico no se incluyen en ese grupo).

El *tratamiento definitivo* de elección, post-quimioterapia, se basó al principio en cirugía y radioterapia complementaria. La técnica quirúrgica y los márgenes propuestos inicialmente se actualizaron en relación a los hallazgos intraoperatorios, utilizando biopsias por congelación en límites dudosos. La radioterapia complementaria fue indicada en todos los casos, excepto en uno con respuesta completa histológica, y se utilizó como tratamiento definitivo (sin cirugía) en algunos casos con elevada respuesta a la quimioterapia con objeto de evitar la cirugía radical, o en aquellos que persistían inoperables (tratamiento paliativo). De esta manera se pueden clasificar las combinaciones terapéuticas en los siguientes grupos:

- a) Quimioterapia-Cirugía-Radioterapia (**QT-Cir-RT**)
- b) Quimioterapia-Radioterapia (**QT-RT**)
- c) Quimioterapia-Cirugía (**QT-Cir**)

Solo el primer grupo puede considerarse íntegramente electivo, mientras que en el resto, excepto en algunos casos seleccionados, la secuencia terapéutica fue impuesta por la inoperabilidad, por el abandono o la imposibilidad de continuar el tratamiento.

Todos los casos tratados con quimioterapia estaban en estadios avanzados (III y IV) excepto 1 caso en estadio II (un tumor T2-N0 de amígdala) (Tabla 8).

Tabla 8. Estadios TNM y grupos terapéuticos.

Tratamiento	n	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Cirugía y/o RT	921	131 (14.2)	163 (17.7)	332 (36.0)	295 (32.0)
Quimioterapia	167		1 (0.6)	17 (10.2)	149 (89.2)
Total	1088	131 (12.0)	164 (15.1)	349 (32.1)	444 (40.8)

Se excluyen 2 casos tratados con QT adyuvante.

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO. Los tumores supraglóticos representan mas de la mitad de los casos (55%), seguidos de los glóticos (23%). Los tumores de hipofaringe y orofaringe suponen casi el 20% (alrededor del 9% cada uno), mientras que los casos localizados en subglotis y cavidad oral son mínimos (Tabla 9). En localizaciones de hipofaringe y orofaringe los estadios avanzados alcanzan el 96% y 89% respectivamente. Los tumores glóticos y los de cavidad oral son los que tienen mayor proporción de estadios precoces (58% y 64% respectivamente) (Tabla 9).

Tabla 9. Localización tumoral y estadios TNM.

LOCALIZACION	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	Total
Supraglotis	22 (3.6)	99 (16.4)	243 (40.2)	240 (39.7)	604 (55.4)
Glotis	103 (40.6)	45 (17.7)	63 (24.8)	43 (16.9)	254 (23.3)
Hipofaringe		4 (3.9)	13 (12.7)	85 (83.3)	102 (9.4)
Orofaringe	1 (1.0)	10 (9.9)	21 (20.8)	69 (68.3)	101 (9.3)
Cavidad Oral	5 (35.7)	4 (28.6)	4 (28.6)	1 (7.1)	14 (1.3)
Subglotis		2 (28.6)	4 (57.1)	1 (14.3)	7 (0.6)
Indeterminados			1 (12.5)	7 (87.5)	8 (0.7)
Total	131 (12.0)	164 (15.0)	349 (32.0)	446 (40.9)	1090 (100)

OPERABILIDAD. No se han seguido criterios rígidos para determinar la operabilidad de los pacientes, sino que cada caso fue valorado de forma individual. La inoperabilidad del tumor primitivo fue estimada cuando el grado de extensión hacia improbable la resección completa de la lesión (extensión masiva a base de lengua, espacio parafaríngeo, boca esofágica, etc.), y en las adenopatias por la infiltración masiva de tejidos blandos, grandes vasos o espacio prevertebral.

GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLOGICA. El grado histológico (Clasificación de Broders) fue informado en el 69% de los casos (755/1090), y algo menos en el grupo tratado con quimioterapia (61%, 101/166). Los exámenes basados en biopsias (casos no operados) solo tienen especificado el grado en el 47% (43/91). Los CE Bien Diferenciados representan el 65% (448/755), los Moderadamente Diferenciados el 29% (223/755) y los Poco Diferenciados el 11% (84/755).

BORDES QUIRURGICOS. El estado de los márgenes se determina por el informe anatomopatológico y se consideró que el margen estaba *infiltrado* cuando constaba así en el informe. La descripción de 'tumor próximo al borde de resección' no fue interpretado como infiltrado. La determinación de los *márgenes quirúrgicos de la adenopatias* es un dato no especificado habitualmente en los informes AP. Norris y Cols⁽¹⁴²⁾ proponen considerar como márgenes ganglionares infiltrados todos los casos de adenopatias con infiltración extracapsular y los casos de adenopatias 'peladas' sobre carótida, yugular o nervios.

PERFORMANCE STATUS (PS): Esta variable no fue registrada de forma regular y es poco fiable su valoración a partir de los datos de la historia clínica. Solamente el 41% (69/167) de los casos tratados con quimioterapia disponen de este dato, con un 80% de PS entre 90-100% (55/69).

INTERVALOS DE TIEMPO. Miden el tiempo (en días) que transcurren entre diferentes fases del tratamiento.

a) **Tiempo Primera Consulta-Tratamiento.** Mide el tiempo entre la primera consulta y el inicio del tratamiento definitivo (cirugía o radioterapia), y en los casos tratados con quimioterapia abarca la duración de la misma. La fecha de la biopsia sustituye a la fecha de consulta en pacientes con seguimiento prolongado prequirúrgico por patología crónica, como laringitis crónica. En un reducido número de casos que carecían de fechas el intervalo fue sustituido por los valores medios de su grupo.

b) **Intervalo primera consulta-Inicio de la quimioterapia.** Se extiende entre la primera consulta (o fecha de biopsia) y el inicio del primer ciclo de quimioterapia.

c) **Duración de la quimioterapia.** Intervalo entre la fecha de administración del primer ciclo y del último.

RECIDIVAS. Las recidivas se clasifican según la localización:

a) **Recidiva Local:** toda recidiva localizada en el lecho tumoral primitivo o contigua al mismo, sin límite de tiempo entre tratamiento y el primer signo de recidiva.

b) **Segundo tumor**: tumores geográficamente independientes, sin conexión submucosa o intraepiteal, excluida la posibilidad de una metástasis. No se incluyen tumores de piel y labios, siguiendo los criterios de Warren y Cols⁽¹⁷³⁾.

c) **Recidiva ganglionar**: localizada en ganglios cervicales.

d) **Tumor residual**: persistencia tumoral al finalizar el tratamiento (cirugía y/o RT) o diagnóstico de tumor antes de los tres meses de finalizado el mismo.

e) **Metástasis a distancia**: tumor en órgano distante presumiblemente relacionado con el primitivo.

En los casos con doble recidiva (loco-ganglionar, o local y a distancia) se interpreta como primera recidiva la local.

AGENTES QUIMIOTERAPICOS. Durante los 16 años que abarca el estudio se utilizaron numerosos agentes quimioterápicos en distintas combinaciones. El primer esquema utilizado fue cisplatino-bleomicina en 2 ciclos (4 casos). En 1980 el Servicio de ORL participó en un estudio randomizado multicéntrico conducido por la EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer) para valorar la eficacia del cisplatino⁽⁹⁸⁾. Se investigaron dos esquemas terapéuticos, uno de los cuales consistía en cisplatino-metotrexate-bleomicina y vincristina (CABO), y otro solamente metotrexate-bleomicina-vincristina (ABO). Al finalizar este estudio en 1983 comenzó a utilizarse el esquema propuesto por Al-sarraf, y excepto durante un periodo de dos años (1988 y 1989) en el cual se utilizó exclusivamente el esquema JABO (carboplatino-metotrexate-

bleomicina-vincristina), fue el esquema mas utilizado hasta finales de 1993 (67 casos). En 1994 se inició un estudio en fase II con Paclitaxel (Taxol)⁽¹⁰⁸⁾.

Con el objeto de facilitar su comparabilidad las combinaciones terapéuticas fueron clasificadas en los siguientes grupos que mantienen la denominación de uso cotidiano:

1.- **Esquema CABO** (Protocolo EORTC): 3 ciclos de cisplatino (50 mg/m²; día 4), metotrexate (40 mg/m²; días 1 y 15), bleomicina (10 mg días 1,8 y 15) y vincristina (2 mg; días 1,8 y 15).

2.- **Esquema ABO** (Protocolo EORTC): 3 ciclos de metotrexate, bleomicina y vincristina en las mismas dosis, los días 1, 8 y 15.

3.- **Esquema JABO**: 3 ciclos de CBDCA-MTX-BLM-VCR.

4.- **Esquema Al-sarraf**: 3 ciclos de cisplatino (100 mg/m²; día 1) y 5-FU (1000 mg/m² en infusión; días 1-5). Toda combinación similar se consideró perteneciente a este protocolo, incluido el tratamiento adicional con leucovorín.

5.- **Esquemas con cisplatino o carboplatino (DDP o CBCDA) no Al-Sarraf**: incluye carboplatino-5-FU, Carboplatino-FTF, cisplatino-5-FU-Metotrexate-Leucovorin, cisplatino-bleomicina.

6.- **Taxol**: 3 ciclos de Paclitaxel (175-280 mg/m²) + cisplatino 75 mg/m².

7.- **Otros esquemas**: DDP-BLM.

9.- Casos sin datos sobre el esquema utilizado.

Todos los esquemas tenían programados 3 ciclos y estos se administraron en el 76% de los casos (123/162, 5 casos sin datos). En 29 casos (15%) se administraron menos de 3 ciclos (2 ciclos en 19 casos y solo un ciclo en 5 casos) principalmente a causa de la toxicidad; 15 casos (10%) recibieron mas de tres ciclos (4 ciclos en 9 casos, 5 ciclos en 5 y 6 ciclos en 1 caso) generalmente para compensar el retraso en el tratamiento definitivo (cirugía y/o radioterapia).

TOXICIDAD. Se utilizó la escala ECOG que comprende 5 grados, de 0 a 4. Solo 90 casos (54%) tienen datos sobre toxicidad.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO. En la valoración de la respuesta se incluyen todos los casos tratados hasta 1994, incluidos los que no completaron los ciclos programados por toxicidad u otras causas. La respuesta se valoró de forma separada para el tumor primitivo y los ganglios al finalizar el último ciclo, considerando como *respuesta global* la menor de las dos, y en los casos NO clínicos la del tumor primitivo. En 139 casos se obtuvo la medida de la adenopatía mayor (en cm.) al inicio del tratamiento, y los pacientes tratados con cirugía disponen de medidas ganglionares obtenidas en el examen patológico que permiten calcular el *porcentaje de reducción* respecto a las medidas originales. La medición del tumor primitivo, antes y después del tratamiento (mediante TAC) solo fue posible en unos pocos casos y con dudosa precisión.

La valoración de la respuesta se basa en las normas de la OMS⁽⁸²⁾ basadas en parámetros clínicos y radiológicos al finalizar el ultimo ciclo, pero en los casos con gran

divergencia entre la valoración clínica y los hallazgos quirúrgicos y patológicos, estos últimos se tuvieron en cuenta en la valoración final. Por lo tanto la Respuesta no es exclusivamente clínica y se podría caracterizar mejor como clínico-quirúrgica. La respuesta se clasificó en:

a) *Respuesta Completa (RC)*: desaparición objetiva de las lesiones. Un caso particular es la ***Respuesta Completa Patológica*** que implica la desaparición completa de tumor en el examen patológico.

b) *Respuesta Parcial (RP)*: disminución al menos del 50% en el diámetro mayor del tumor o adenopatías.

c) *No respuesta (NR)*: disminución menor del 50%.

d) *Progresión Tumoral (PT)*: incremento de las lesiones o aparición de otras nuevas.

Se considera **Respuesta (>50%)** a las RC + RP y **No respuesta** al resto.

3. GRUPO CONTROL Y GRUPO QUIMIOTERAPIA.

La comparación de los esquemas terapéuticos -con y sin quimioterapia- requiere disponer de grupos que sean estadísticamente comparables en las variables con mayor importancia pronóstica, y al mismo tiempo contar con el mayor número de casos posibles para evitar la pérdida de potencia estadística. Los criterios genéricos seguidos para la selección del *Grupo QT* y del *Grupo Control* son los siguientes:

- En el **Grupo QT** se excluyen los casos tratados después de 1990 (72 casos excluidos, 93 casos válidos) para contar con un seguimiento prolongado. También se excluyen los 2 casos tratados con quimioterapia adyuvante (postoperatoria).
- Todos los casos del Grupo QT están en estadios avanzados (12 casos en estadio III y 83 en estadio IV), por lo que en el Grupo Control se excluyen los estadios I y II.
- El Grupo QT esta formado por tumores de localización en supraglotis, hipofaringe y orofaringe. Solo hay un tumor de localización glótica (frente a 105 en el Grupo Control) y considerando el pronostico mas favorable de estos tumores y la desproporción existente es conveniente excluirlos de ambos grupos. Los tumores de cavidad oral, subglotis e indeterminados (tratados antes de 1990) no tienen representación en el Grupo QT y serán excluidos del grupo Control.
- Los tumores supraglóticos se encuentran desajustados en relación al estadio (un caso en estadio III en el Grupo QT y 262 en el Grupo Control) por lo que solo se incluirá el estadio IV de esta localización.

Los grupos resultantes (266 casos en el grupo control y 93 en el grupo QT) presentan diferencias significativas en la localización tumoral, en la edad y el estadio ganglionar

(mayor proporción de N3 en el grupo QT), aunque se encuentran ajustados por estadio TNM, por extensión tumoral (T) y por número de adenopatias metastásicas (Tabla 10). También difieren en el tratamiento ganglionar por el elevado número de casos tratado con radioterapia definitiva (sin cirugía ganglionar) en el Grupo QT (29%).

Se podría limitar la comparación al estadio IV de ambos grupos, pero aún así persisten las diferencia, dada la amplia variedad de casos avanzados que forman parte de este estadio. El Grupo QT posee mas casos N2 y N3 que el Grupo Control (p=0.007) y también difieren en el tratamiento ganglionar. Podría afirmarse que el estadio IV del grupo QT es mas avanzado que en el Grupo Control.

El número de ganglios metastásicos tiene influencia en el pronóstico, por lo cual es otra variable que debe ser comparada, pero solo los casos quirúrgicos disponen de esta valoración y por lo tanto un 32% (30/93) del grupo QT tratado con radioterapia primaria carecen de ese dato.

Otro factor a tener en cuenta es el elevado número de casos considerados inoperables en el Grupo QT, estimado en el 33% (31/93), frente al 2% en el Grupo Control (5/266), aunque no ha existido un criterio reglado en la valoración de este aspecto. Es posible delimitar una categoría de *casos inoperables* considerando como tal a los tumores con extensión extralaríngea (T4) por exceder los límites anatómicos de todas las técnicas quirúrgicas, y a las adenopatias superiores a 3 cm. (N2_{a,b,c} y N3_{a,b,c}) que pueden considerarse extracapsulares y con límites quirúrgicos imprecisos. Dentro de este subgrupo no se evidencian diferencias en ambos grupos en relación a estadio ganglionar o cirugía ganglionar.

Tabla 10. Comparación de los Grupos QT y Control en relación a variables pronósticas.

	n	Grupo Control	Grupo QT	P
Todos los casos	359	266	93	
Edad	356	58.1	55.3	<i>p</i> =0.006
Supraglóticos	224	193 (72.6)	31 (33.3)	<i>p</i> <0.0001
Hipofaringe	71	44 (16.5)	27 (29.0)	
Orofaringe	64	29 (10.9)	35 (37.6)	
Estadio III	28	18 (6.8)	10 (10.8)	<i>p</i> =0.31
Estadio IV	331	248 (93.2)	83 (89.2)	
T1	5	3 (1.1)	2 (2.2)	<i>p</i> =0.32
T2	28	24 (9.0)	4 (4.3)	
T3	105	80 (30.1)	25 (26.9)	
T4	221	159 (69.8)	62 (66.7)	
N0	96	83 (31.3)	13 (14.0)	<i>p</i> =0.01
N1	42	29 (10.9)	13 (14.0)	
N2	118	84 (31.7)	34 (36.6)	
N3	102	69 (26.8)	33 (35.5)	
Nº Ganglios Mts: 1	63	48 (28.7)	15 (27.8)	<i>p</i> =0.7
Nº Ganglios Mts: 2	37	27 (16.2)	10 (18.5)	
Nº Ganglios Mts: 3	30	25 (15.0)	5 (9.3)	
Nº Ganglios Mts: 4+	91	67 (40.1)	24 (44.4)	
No Cirugía Ganglionar	60	33 (12.4)	27 (29.0)	<i>p</i> =0.001
Cirugía Unilateral	110	87 (32.7)	23 (24.7)	
Cirugía Bilateral	189	146 (54.9)	43 (46.2)	

Los porcentajes se refieren a los valores de la columna. La variable "número de ganglios metastásicos" no incluye la categoría con 0 ganglios metastásicos porque ese es el valor de los casos tratados con RT al carecer de datos anatomopatológicos aunque muchos de ellos tenían metástasis ganglionares.

Considerando cada localización tumoral en particular las diferencias se neutralizan en casi todas las variables, persistiendo diferencias marginales en la distribución del estadio ganglionar en los tumores de orofaringe y en la cirugía ganglionar en los tumores de hipofaringe (Tabla 11). El grado de diferenciación histológica es similar en ambos grupos, y también se equilibran en el número de adenopatías metastásicas (No se muestran los datos en la tabla). La comparación de ambos grupos (Control y QT) de forma global es factible ajustando los grupos por estadio ganglionar y por cirugía ganglionar. No

obstante es necesario asumir que la comparabilidad de ambos grupos esta condicionada por las diferencias en variables con gran influencia pronostica (estadio ganglionar y tratamiento ganglionar).

Tabla 11. Comparación de los Grupos QT y Control en relación a la localización del tumor primitivo.

Supraglóticos	224	193	31	
Estadio IV	224	193	31	
Edad		57.6	54.9	<i>p</i> =0.13
T1/T2	22	19 (9.8)	3 (9.7)	<i>p</i> =0.2
T3	57	53 (27.5)	4 (12.9)	
T4	145	121 (62.7)	24 (77.4)	
N0	65	59 (30.6)	6 (19.4)	<i>p</i> =0.35
N1	22	19 (9.8)	3 (9.7)	
N2	78	68 (35.2)	10 (32.3)	
N3	69	47 (24.4)	12 (38.7)	
No Cirugía Ganglionar	31	25 (13.0)	6 (19.4)	<i>p</i> =0.6
Cirugía Unilateral	56	49 (25.4)	7 (22.6)	
Cirugía Bilateral	137	119 (61.7)	18 (58.1)	

Hipofaringe	71	44	27	
Edad		57.2	56.8	<i>p</i> =0.8
Estadio III	11	8 (18.2)	3 (11.1)	<i>p</i> =0.5
Estadio IV	60	36 (81.8)	24 (88.9)	
T2	5	3 (6.8)	2 (7.4)	<i>p</i> =0.9
T3	27	17 (38.6)	10 (37.0)	
T4	39	24 (54.5)	15 (55.6)	
N0	13	11 (25.0)	2 (7.4)	<i>p</i> =0.18
N1	6	3 (7.0)	3 (11.1)	
N2	22	11 (25.6)	11 (40.7)	
N3	29	18 (41.9)	11 (40.7)	
No Cirugía Ganglionar	9	2 (4.5)	7 (25.9)	<i>p</i> =0.003
Cirugía Unilateral	27	22 (50.0)	5 (18.5)	
Cirugía Bilateral	35	20 (45.5)	15 (55.6)	

Orofaringe	64	29	35	
Edad		59.0	54.5	<i>p</i> =0.02
Estadio III	17	10 (34.5)	7 (20.0)	<i>p</i> =0.19
Estadio IV	47	19 (65.5)	28 (80.0)	
T1	1	1 (3.4)		<i>P</i> =0.17
T2	5	4 (13.8)	1 (2.9)	
T3	21	10 (34.5)	11 (31.4)	
T4	37	14 (48.3)	23 (65.7)	
N0	18	13 (44.8)	5 (14.3)	<i>P</i> =0.02
N1	14	7 (24.1)	7 (20.0)	
N2	18	5 (17.2)	13 (37.1)	
N3	14	4 (13.8)	10 (28.6)	
No Cirugía Ganglionar	20	6 (20.7)	14 (40.0)	<i>p</i> =0.1
Cirugía Unilateral	27	16 (55.2)	11 (31.4)	
Cirugía Bilateral	17	7 (24.1)	10 (28.6)	

Los porcentajes se refieren a los valores de la columna. Se han seleccionado estadios III y IV de hipofaringe y orofaringe y estadios IV supraglóticos. Los estadios fueron elaborados con la clasificación N actualizada a las reglas de 1987. Se excluyen los casos del Grupo QT tratados con posterioridad a 1990.

METODOS ESTADISTICOS

Las bases de datos fueron transformadas para ser procesadas por los programas estadísticos SPSS/PC (Microsoft, 1988) y BMDP (BMDP Statistical Software, Inc.). Las variables categóricas se compararon mediante pruebas de Chi-cuadrado (con corrección de Yates con efectivos pequeños) y las numéricas mediante el Test de Student (T-test) o el análisis de varianza de una vía (Oneway). Las categorías fueron ordenadas de menor a mayor siguiendo criterios de efectividad. El análisis multivariante se realizó mediante regresión múltiple cuando la variable en estudio (dependiente) era cuantitativa, y mediante regresión logística cuando era categórica con 2 valores.

El análisis de supervivencia utiliza dos intervalos de tiempo:

a) **Intervalo o Supervivencia Libre de enfermedad (SLE)**: estudia el tiempo transcurrido entre la **fecha del primer tratamiento** y la **fecha de la primera recidiva**. La primera es la fecha de cirugía (o de inicio de radioterapia si esta es exclusiva) en los casos sin tratamiento quimioterapia previo, y la fecha del primer ciclo en los casos tratados con QT. En 9 casos QT sin fecha conocida del primer ciclo se utilizó la fecha de la biopsia mas el valor medio de días entre la fecha de biopsia y el comienzo de la QT (32 días). La fecha de recidiva es la primera revisión en la que se sospecha una recidiva, posteriormente confirmada, del tipo que fuere: local, ganglionar, a distancia, segundo tumor o persistencia tumoral (código de respuesta). Los casos de muerte en el postoperatorio se excluyen en el análisis de SLE.

b) **Intervalo o Supervivencia global (SG)**: estudia el tiempo entre **fecha del primer tratamiento** y **fecha de la última revisión con vida** (observaciones incompletas) o

fecha de exitus (observaciones completas). Si no se dispone de esta última en pacientes con recidiva se considera la fecha de la última consulta como fecha de exitus.

Las causas de exitus codificadas fueron:

a) Por cáncer, b) en el postoperatorio, c) durante la quimioterapia, d) por segundo tumor y e) por causa no oncológica o ignorada. A efectos estadísticos todas las causas de muerte se atribuyen al proceso oncológico.

Los casos con **persistencia tumoral** al finalizar el tratamiento tienen una **SLE de valor 0** y una **SG variable** (algunos permanecen curados después del tratamiento de rescate).

Las estimaciones de la función de supervivencia se realizará por el método actuarial cuando los casos sean numerosos y por el método de Kaplan-Meier en caso contrario. La comparación de la supervivencia de dos o más grupos se efectúa mediante la prueba de Mantel-Haenszel (Logrank test).

El análisis multivariante de la supervivencia se realiza según el modelo de regresión de riesgos proporcionales (Modelo de regresión de Cox), utilizando la prueba de la razón de verosimilitud (MPLR) para comprobar la significación de las covariables. Los niveles de significación de inclusión y exclusión están definidos en 0.05 y 0.10 respectivamente. Las variables categóricas se codifican respecto de la categoría de referencia que se estima con la menor influencia en la supervivencia ("dummy variables").

El *riesgo relativo* (Odds) que se indica para las variables que están significativamente asociadas con la supervivencia puede interpretarse como el número de veces que se incrementa o disminuye el tiempo de supervivencia al pasar de la categoría de referencia a la siguiente.

7. RESULTADOS

1. RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA

En la valoración de la respuesta se incluyen todos los casos tratados con QT (167).

Se encontró *Respuesta* >50% en el 62% de los casos (103/166), con **Respuesta Completa** en el 12.6% (21/167). Hubo **Ausencia de respuesta** (<50%) en el 38% (63/167) con un 8.4% de **Progresión Tumoral** (Tabla 12). La **Respuesta Completa Patológica**, conjunta del tumor y de las adenopatias se observó en 3 casos (1.8%), y fue mas frecuente para el tumor primitivo (7 casos, 4.2%) que para las adenopatias (3 casos).

Tabla 12. Respuesta a la Quimioterapia.

Grado de Respuesta	n	%
Respuesta Completa	21	12.6
Respuesta Parcial	82	49.1
No Cambios	49	29.3
Progresión Tumoral	14	8.4
Sin datos	1	0.6
Total de casos	167	

Los casos con respuesta completa incluyen 3 casos con respuesta **Completa Patológica**.

El grado de respuesta del tumor primitivo y de las adenopatias fue coincidente en el 71% de los casos (115/161), disminuyendo este porcentaje a medida que aumenta el grado de respuesta (Tabla 13). En los casos con respuesta diferente el 72% de los casos mostró mejor respuesta en el tumor primitivo que en las adenopatias (33/46).

Tabla 13. Coincidencia de la respuesta del tumor primitivo y las adenopatias.

<i>Respuesta Ganglionar</i> →	Respuesta Patológica	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	No Respuesta	Progresión Tumoral	Total
<i>Respuesta Tumoral</i> ↓						
Resp Histológica	3 (42.9)		4 (57.1)			7 (4.4)
Resp Completa		18 (62.1)	8 (27.6)	2 (6.9)	1 (3.4)	29 (18.0)
Resp Parcial		9 (11.7)	55 (72.7)	8 (10.4)	4 (5.3)	77 (47.8)
No Respuesta			4 (9.1)	35 (79.5)	5 (11.4)	44 (27.3)
Progresión Tumoral					4 (100)	4 (2.5)
Total	3 (1.9)	27 (16.8)	72 (44.7)	45 (28.0)	14 (8.7)	161

Los recuadros sombreados señalan el número de respuestas coincidentes y el porcentaje de respuesta del tumor primitivo que coincide con la misma respuesta ganglionar. Se han excluidos 3 casos sin datos de respuesta tumoral y 3 sin datos de respuesta ganglionar.

2. FACTORES RELACIONADOS CON LA RESPUESTA

Esquema terapéutico. El grado de respuesta varia según el esquema terapéutico utilizado. Los mas efectivos fueron el esquema Al-sarraf (70% de Respuestas con casi 15% de RC), y el Taxol con 76.5% de Respuestas y 29% de RC. El esquema CABO obtuvo un 53% de respuestas con 16% de RC, superior al ABO con apenas 36% de

respuestas. Los esquemas con carboplatino (JABO, CBDCA-5FU no superaron el 50% de respuestas (Tabla 14).

Tabla 14. Grado de respuesta en relación al esquema de tratamiento.

Esquema	n	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	Sin cambios	Progresión Tumoral
CABO	30 (18.1)	5 (16.7)	11 (36.7)	13 (43.3)	1 (3.3)
ABO	12 (7.2)		5 (41.7)	5 (41.7)	2 (16.7)
JABO	22 (13.3)		11 (50)	9 (40.9)	2 (9.1)
CBDCA-5FU	10 (6.0)	1 (10)	4 (40)	2 (20)	3 (30)
Al-Sarraf	68 (41.0)	10 (14.7)	38 (55.9)	16 (23.5)	4 (5.9)
TAXOL	17 (10.2)	5 (29.4)	8 (47.1)	2 (11.8)	2 (11.8)
Otros	7 (4.2)		5 (71.4)	2 (28.6)	
Total	166	21 (12.7)	82 (49.4)	49 (29.5)	14 (8.4)

Se excluye 1 caso con respuesta desconocida.

Los esquemas tipo Al-Sarraf y Taxol incrementan de forma significativa la respuesta en comparación al resto de esquemas utilizados ($p=0.008$) aumentado en 2.36 veces la probabilidad de obtener respuesta $>50\%$ (IC 95%: 1.24 - 4.48). El Taxol duplica el porcentaje de Respuestas Completas respecto al esquema Al-Sarraf, aunque en esta serie no se observan diferencias estadísticas.

Número de ciclos. La suspensión del tratamiento antes de completar los tres ciclos programados fue por toxicidad o por evidencia de progresión tumoral, por lo que la respuesta de estos casos fue menor que el resto. Por el contrario, se administraron más de tres ciclos, generalmente a causa de retraso en el tratamiento definitivo y cuando se apreció una buena respuesta y tolerancia en los ciclos previos, alcanzando un porcentaje de respuestas > 50% del 73% (11/15), superior al 66.7% de los 3 ciclos (82/123) y el 29% de los casos con tratamiento incompleto (7/24) ($p=0.001$). No obstante el número de respuestas completas fue menor que en el grupo que recibió 3 ciclos, y una de las muertes por toxicidad ocurrió durante un cuarto ciclo.

Estadio Ganglionar (N). El grado de respuesta disminuye a medida que aumenta el estadio ganglionar (Tabla 15), siendo más evidente para las respuestas extremas (Respuestas Completas y Ausencia de Respuesta) que para las Respuestas Parciales, que prácticamente no presentan diferencias. La diferencia se mantiene al considerar la respuesta como *mayor o menor del 50%* y es máxima al agrupar los N0-N1 frente a los N2-N3.

Tabla 15. Grado de respuesta en relación al estadio N.

	n	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	No Respuesta Progresión
N0	19	6 (31.6)	9 (47.4)	4 (21.1)
N1	26	6 (23.1)	14 (53.8)	6 (23.1)
N2	48	6 (12.5)	24 (50.0)	18 (37.5)
N3	73	3 (4.1)	35 (47.9)	35 (47.9)
Total	166	21 (12.7)	82 (49.4)	63 (38.0)

Se excluye 1 caso sin valoración de la respuesta. La clasificación TNM de referencia es la de 1987. El grupo N2 incluye los N2a, N2b y N2c, y el grupo N3 todos los sub-grupos N3. ($p=0.01$)

Las adenopatias N3 son las que tienen mayor influencia en la respuesta, con 3.45 veces menos respuesta que los N0 (IC 95% 1.45 - 11.4), y los N2-N3 agrupados que presentan en promedio 2.73 veces menos respuesta que los N0-N1 (IC 95% 1.24 - 6.01).

Se observa relación entre las *medidas ganglionares* al iniciar el tratamiento y el grado de respuesta. La relación es mas intensa con las *respuestas completas* que con la *respuesta > 50%*, que parece ser una valoración menos objetiva y rigurosa. Se pueden delimitar 3 intervalos: a) hasta 1 cm.: 31% de RC (9/29), b) entre 1 y 4 cm.: 11% (8/73), c) mas de 4 cm.: 5.6% (3/54) ($p=0.003$). Otros intervalos, como 0-3, 3-6 y >6 cm., ó 0-1, 1-3 y >3 cm. presentan menor poder de discriminación. El punto de corte con máxima diferencia de respuestas completas es ± 1 cm.

Otra variable ganglionar relacionada con la respuesta es el número de ganglios metastásicos (aunque solo se dispone de ella en los casos quirúrgicos). Los casos sin adenopatias metastásicas (N0) presentan mayor grado de respuesta que aquellos con una o mas adenopatias ($p=0.001$), pero entre los casos con 1, 2, 3, 4 o mas adenopatias no hay diferencia en la respuesta.

Estadio tumoral. Hay una gran desproporción entre estadios T precoces (17 casos de T1 y T2) y estadios avanzados (145 casos de T3 y T4), de manera que aunque se observan mas respuestas completas en los T1 y T2 (23.5%, 4/17) que en los T3-T4 (11.7%, 17/145) la diferencia no alcanza significación.

Estadio TNM. Las respuestas completas son mas frecuentes en Estadio III (38.9%) que en Estadio IV (9.5%) ($p=0.001$) (Tabla 16). El riesgo relativo de no obtener respuesta completa en estadios IV es 6.09 veces mayor que en los Estadios III (IC 95% 2.03 - 18.22).

Tabla 16. Grado de Respuesta en relación a los estadios TNM.

	n	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	Sin Respuesta
Estadio III	18	7 (38.9)	8 (44.4)	3 (16.7)
Estadio IV	148	14 (9.5)	74 (50.0)	60 (40.5)

En el grupo de estadio III se incluye 1 caso en Estadio II. ($p=0.001$).

Performance Status. Solo 68 casos (40.7%) tenían evaluado el performance status (PS). De ellos el 80% (55/68) tenían un índice de 90-100%, y este grupo presentó una respuesta a la QT superior al resto (70.9% vs 46.2). La diferencia no es significativa porque el número de casos con PS inferior a 90 (13 casos) es muy reducido.

Otras variables, como la *edad*, la *localización del tumor primitivo* (supraglotis, hipofaringe y orofaringe), la *inoperabilidad inicial* y el *grado de diferenciación histológica* no presentan diferencias en relación al grado de respuesta. Hay un número importante de casos que no tenían especificado el grado histológico (40.1%) lo que impide una valoración correcta de este factor.

Análisis multivariante de la respuesta. Las variables que muestran alguna influencia en la respuesta son valoradas en conjunto para determinar aquellas que son determinantes.

En un modelo de regresión múltiple, considerando la respuesta como *porcentaje de reducción tumoral* (variable dependiente) y relacionando con las variables que se han examinado previamente (esquema de tratamiento, número de ciclos, estadio ganglionar (N), estadio tumoral (T), estadio TNM, medidas ganglionares, edad y localización del primitivo), solamente el *esquema de tratamiento*, el *estadio ganglionar (N)* y el *número de ciclos* permanecen como variables con influencia en la respuesta. El modelo final puede expresarse:

$$\text{Respuesta(\%)} = 33.2 + 18.4(\text{Esquema}) + 8.2(\text{Número de ciclos}) - 9.1(N)$$

La variable 'Esquema' fue codificada en: a) Esquemas de baja efectividad (ABO-CABO-JABO-CBDCA Y otros, según las categorías de la tabla 3) y b) Esquemas de alta efectividad (Al-Sarraf y Taxol). La variable 'N' (estadio ganglionar) tiene 4 categorías: N0, N1, N2 y N3. Los N2 y N3 reúnen los subgrupos a, b y c respectivos. Este modelo describe una constante de respuesta del 33.2% al cual se suma 18.4% de respuesta al utilizar un esquema de tratamiento tipo Al-Sarraf o Taxol (IC 95% 8.4% - 28.4%), se suma 8.2% al aumentar el número de ciclos (IC 95% 0.9 - 15.5), y se resta 9.1% al aumentar la categoría N (IC 95% 4.2 - 13.9). No obstante el valor de este modelo es descriptivo y escasamente predictivo ya que el modelo explica poco más del 16% de la variabilidad de la respuesta (R^2 ajustado: 0.16161). Otras variables de indudable interés, como el grado histológico o el performance status no han podido ser incluidas por el gran número de casos con valores desconocidos.

Valorando la respuesta como *mayor o menor del 50%* (Respuesta-No respuesta) mediante un análisis de regresión logística se obtiene un modelo con las mismas variables: esquema de tratamiento, número de ciclos y estadio N. El esquema terapéutico incrementa la probabilidad de respuesta en 2.32 veces (IC 95% 1.16 - 4.67), el número de ciclos en 2.48 veces (IC 95% 1.18 - 5.23) y el aumento del estadio N *disminuye* la probabilidad en 1.59 veces (IC 95% 1.12 - 2.27). La importancia en el número de ciclos reside en la diferencia que existe entre la administración de 3 o mas ciclos respecto a menos de tres ciclos, que representan fracasos del tratamiento.

El modelo de regresión logística con la respuesta clasificada en *Respuesta Completa / Menor que completa* solo selecciona el esquema terapéutico y el estadio N, pero con mayor influencia del estadio N (Coeficiente de correlación = 0.2884) que el esquema terapéutico (Coeficiente de correlación = 0.1928).

3. DURACION DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO.

El tiempo medio de duración de 3 ciclos de quimioterapia fue de **57 días** (Rango 41-103, IC 95% 55-60), valorado sobre 115 casos que poseen datos de la fecha del primer ciclo y fecha del último. Los tratamientos superiores a los 3 ciclos tuvieron una duración media de 110 días (rango 59-158, IC 95% 97-123).

La duración media de 3 ciclos para cada esquema de tratamiento fue: **CAB0: 56 días, ABO: 59 días, JABO: 80, Al-sarraf: 63 y Taxol: 43 días.**

En los casos que fueron tratados quirúrgicamente la media del tiempo transcurrido entre el final de la QT y la cirugía fue de **30.3 días** (mínimo 3 y máximo 72 días). Se puede estimar que la media de tiempo que transcurre entre el comienzo de la quimioterapia (protocolos de 3 ciclos) y la fecha de cirugía es de **85 días** (casi 3 meses).

El periodo de hospitalización durante el tratamiento quirúrgico no muestra diferencias entre ambos grupos: fue de 40.8 días para los casos tratados con quimioterapia (IC 95% 35.1-40.4) y de 37.6 días para el grupo sin quimioterapia (IC 95% 35.4-39.9) ($p=NS$). Para estimar estos periodos se seleccionaron casos quirúrgicos del Grupo Control en estadios avanzados, con una localización tumoral similar al Grupo QT y excluyendo los pacientes sometidos a traqueotomía de urgencia que presentan un periodo de hospitalización muy prolongado.

El tiempo medio estimado de estudio y tratamiento (entre la primera consulta y el alta hospitalaria quirúrgica) fue de **64 días** (2.1 meses) para los casos sin quimioterapia (IC 95% 59-69.2) y de **160 días** (5.3 meses) para los casos con QT (IC 95% 144.8-175.3). Agregando el tiempo que dura la radioterapia postoperatoria se estimaría el tiempo completo de tratamiento.

4. OPERABILIDAD.

Se han recogido datos de la operabilidad inicial en 157 casos, siendo clasificados en a) *Inoperabilidad por el tumor primitivo*, b) *por las adenopatias*, c) *Por ambos*. El **41%** (65/157) fueron considerados *inoperables* antes de la quimioterapia: en 36 casos por las adenopatias, en 27 por el tumor primitivo, y en 2 casos por ambos. El 46% de los

mismos se estimaron operables después del tratamiento (30/65), algo más frecuentemente en el caso de las adenopatías (53%, 19/36) que el tumor primitivo (41%, 11/27). Los 2 casos inoperables por tumor y adenopatías permanecieron inoperables (Tabla 17). Ningún caso operable inicialmente se consideró inoperable por fracaso de la quimioterapia.

El grado de respuesta a la QT de casos convertidos en operables fue completa en 8 casos (26.7%), parcial en 20 casos (66.7%) y menor del 50% en 2 casos (6.7%). Los que permanecieron inoperables presentaron respuesta parcial en 7 casos (20.6%) y respuesta menor en 27 casos (79.4).

Tabla 17. Operabilidad pre y postquimioterapia.

	Pre-quimioterapia	Post-quimioterapia
Operables	92 (58.6)	122 (77.7)
Inoperables	65 (41.4)	35 (22.3)
Total	157	157

Se excluyen 10 casos que carecen de datos.

La operabilidad inicial no presenta influencia en el grado de respuesta alcanzada por tratamiento quimioterápico. La frecuencia de respuestas >50% fue del 66.3% para los operables (61/92) y del 54.7% para los inoperables (35/64) (p=NS).

5. SECUENCIA TERAPEUTICA.

La quimioterapia seguida de cirugía y radioterapia (**Grupo QT-Cir-RT**) se consideró como tratamiento de elección y se aplicó en el 58% (96/167) de los casos. En otros 8 casos no se completó el tratamiento con radioterapia (**Grupo QT-Cir**), pero solo en uno de ellos fue una elección terapéutica al comprobar una respuesta completa histológica, mientras que en los 7 casos restantes la causa fue la aparición de recidivas tempranas (2), metástasis a distancia (1), postoperatorio prolongado mayor de 60 días (3) y muerte en el postoperatorio (1). (Tabla 18).

Tabla 18. Esquemas de tratamiento en relación al grado de respuesta a la quimioterapia.

Grupo	Respuesta Completa	Respuesta Parcial >50%	Sin Respuesta	Total
QT-Cir-RT	11 (11.5)	60 (62.5)	25 (26.0)	96 (57.5)
QT-RT	9 (15.8)	16 (28.1)	32 (56.1)	57 (34.1)
QT-Cir	1 (12.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	8 (4.8)
QT		2 (33.3)	4 (66.7)	6 (3.6)

QT-Cir-RT: Quimioterapia + Cirugía + Radioterapia. **QT-RT:** Quimioterapia + Radioterapia. **QT-Cir:** Quimioterapia + Cirugía. **QT:** Quimioterapia sola. Este último grupo está integrado por 2 casos muertos durante el tratamiento QT, 3 casos con abstención terapéutica por estado terminal y uno que rechazó todo tratamiento posterior.

La cirugía fue sustituida por la radioterapia como tratamiento definitivo conservador (**Grupo QT-RT**) en 57 casos (34%), de los cuales 9 presentaban respuesta clínica completa, y otros 16 respuesta parcial (10 de ellos con respuesta superior al 75% en los

que la RT se consideró de elección). Los restantes 32 casos con respuesta menor persistían inoperables después de la QT (24 casos). En este grupo se han incluido 3 casos tratados con RT definitiva y cirugía ganglionar unilateral, sin cirugía de tumor primitivo por inoperabilidad del mismo.

6. TRATAMIENTO CONSERVADOR.

El tratamiento conservador (cirugía conservadora o radioterapia exclusiva) es más frecuente en el grupo tratado con quimioterapia, en el cual la laringuectomía total se utilizó menos (23.2%) que en el grupo control (36.2%) (Tabla 19).

Tabla 19. Tratamiento radical o conservador.

	No Cirugía	Cirugía Radical	Cirugía Conservadora
Cirugía y/o RT	20 (3.1)	234 (36.2)	393 (60.7)
QT de Inducción	60 (36.6)	38 (23.2)	66 (40.2)
Total	80 (9.9)	272 (33.5)	459 (56.6)

Se excluyen 2 casos de muerte durante el tratamiento con QT, y los tumores con origen glótico, subglótico y de cavidad oral que no tienen representación en el grupo tratado con quimioterapia.

Los casos con Respuesta Completa a la QT posibilitaron tratamiento conservador en el 90.5% de los casos (19/21) y con Respuesta Parcial en el 69.6% (57/82) (Tabla 20). Reuniendo ambos (Respuesta >50%) se obtuvo tratamiento conservador en el 74% (76/103).

Tabla 20. Tratamiento conservador de los casos tratados con quimioterapia en relación a la respuesta.

Respuesta QT	n	No Cirugía RT definitiva	Cirugía conservadora	Cirugía radical
Completa (RC)	21	9 (42.9)	10 (47.6)	2 (9.5)
Parcial (RP)	82	18 (22.0)	39 (30.5)	25 (30.5)
No Respuesta (NR)	61	33 (54.1)	17 (27.9)	11 (18.0)
Total	164	61 (37.0)	66 (40.0)	38 (23.0)

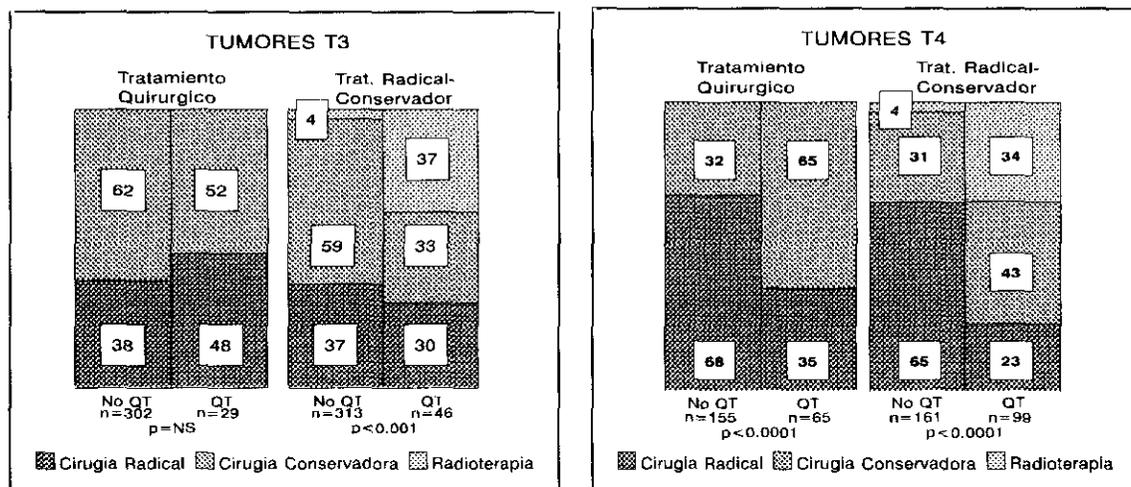
Se han excluido 2 casos muertos durante la QT y uno sin datos sobre respuesta. Los casos con 'Respuesta parcial' presentan mayor frecuencia de cirugía radical que los 'Sin respuesta', pero estos incluyen muchos casos inoperables tratados con radioterapia.

La posibilidad de realizar cirugía funcional depende principalmente de la extensión y localización del tumor primitivo, por lo que se analizarán por separado los tumores T3 y T4 de hipofaringe, orofaringe y supraglotis.

En los **tumores T3** se realizó cirugía funcional con algo más de frecuencia en los casos sin quimioterapia (62%) que con quimioterapia (52%) (p=NS) (Figura 1, izquierda),

aunque el tratamiento conservador (agregando los casos tratados con radioterapia) es similar en ambos grupos. En **tumores T4** la cirugía funcional se realizó en el 64% de los casos tratados con quimioterapia y en el 32% del grupo control (No QT) ($p < 0.0001$) (Figura 1, derecha). Si se agregan los casos tratados con radioterapia el tratamiento conservador fue posible en el 76% de los T4 tratados con QT y en el 35% del grupo control.

Figura 1. Tratamiento y cirugía conservadora de los tumores T3 y T4.



Las barras pareadas de la izquierda señalan la relación entre cirugía radical y conservadora para tumores T3 (gráfico de la izquierda) y T4 (gráfico de la derecha) para los casos No QT (Control) y QT. Las barras de la derecha muestran la incidencia de la radioterapia en los mismos grupos y permiten diferenciar entre tratamiento radical y conservador (Cirugía funcional + radioterapia exclusiva).

En relación a la localización del tumor primitivo la frecuencia de cirugía funcional en tumores avanzados (T3 y T4) fue superior en hipofaringe para casos QT (38.2% vs 9.8%) y similar en supraglotis y orofaringe. En estadio T4, en todas las localizaciones, la quimioterapia ofrece mayor posibilidad de cirugía funcional, y la diferencia es máxima para los tumores de hipofaringe, ninguno de los cuales fue operado con técnicas funcionales en el grupo control mientras que el 47% (8/17) del grupo QT admitió alguna de estas técnicas.

Para calcular el porcentaje de tratamiento conservador efectivo después de un seguimiento prolongado se han excluido los casos tratados con posterioridad a 1990. Bajo estas condiciones el tratamiento conservador a 2 y 5 años para el grupo control fue del 38% y 37%, y para los casos tratados con quimioterapia del 42% y 33% respectivamente, aumentando al 55% y 42% para los casos con respuesta >50% (Figura 2). Para los tumores T4 estos mismos porcentajes han sido del 57% y 36% para el grupo QT y del 25% y 23% para el grupo control. La diferencia no es estadísticamente significativa con el número de casos en estudio.

En relación a la localización los tumores de hipofaringe tratados con quimioterapia fueron los mas beneficiados de tratamiento conservador efectivo en relación al grupo control (Figura 3).

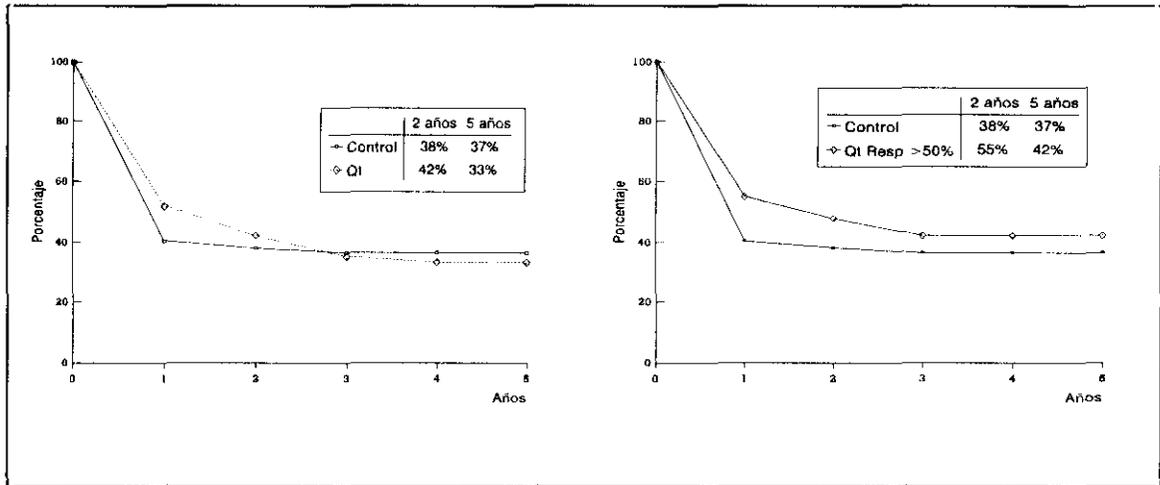


Figura 2. Tratamiento conservador efectivo. El gráfico de la izquierda compara el grupo control y el grupo Qt (todos los casos). El gráfico de la derecha limita el grupo Qt a los que han obtenido respuesta >50%. Casos: control: 266, Qt: 93, Qt Respuesta >50%: 50.

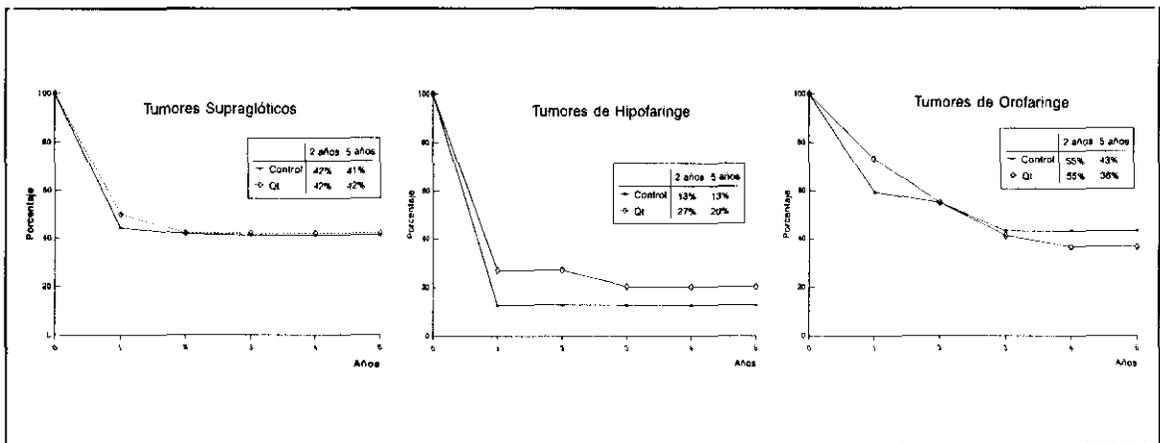


Figura 3. Tratamiento conservador efectivo en relación a la localización del tumor primitivo. En el grupo Qt se incluyen todos los casos, con independencia del grado de respuesta obtenida.

Se ha realizado un análisis multivariante, mediante regresión logística, para determinar los factores que influyen en el tratamiento conservador (cirugía funcional o radioterapia definitiva) frente al tratamiento radical (laringectomía total), realizado con el total de casos (1070 válidos), con las variables *edad*, *estadio T* (T1-T4), *localización del tumor primitivo*, *tratamiento con quimioterapia* (Si-No), *estadio ganglionar* (N) y *año de tratamiento* (1977-1993). Las variables elegidas por el modelo en orden de importancia son el *estadio tumoral (T)*, *edad*, *quimioterapia* y *año de tratamiento*:

$$\text{TRATAMIENTO CONSERVADOR} = 1.08 - 1.4269(T) - 0.0478(\text{edad}) + 1.2205(QT) + 0.0777(\text{Año})$$

Expresado en odds, el aumento de *estadio T* (T1 a T4) *disminuye* 4.16 veces la probabilidad de tratamiento conservador (IC 95% 3.35 - 5.18), la *edad* disminuye 1.04 veces (IC 95% 1.03 - 1.07), y la *quimioterapia incrementa* la probabilidad 3.38 veces (IC 95% 2.12 - 5.42) y el *año de tratamiento* 1.08 veces (IC 95% 1.04 - 1.12). Esta última variable puede estar relacionada con el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas funcionales en el periodo de tiempo en estudio.

Cirugía Ganglionar. Los casos QT tratados con cirugía del tumor primario recibieron cirugía ganglionar en todos los casos: en el 32% fue unilateral (33/104) y en el 68% bilateral. La cirugía unilateral fue radical en 18 casos y funcional en 15). Los casos sin

cirugía del tumor primario (radioterapia definitiva) recibieron tratamiento cirugía ganglionar unilateral en el 11% (7/63).

Márgenes De Resección. Los márgenes fueron informados como *infiltrados* en el 22% de los casos tratados con quimioterapia (22/98) y en el 21% del Grupo Control (128/602) ($p=NS$) (Para realizar este calculo se incluyen los casos tratados quirúrgicamente y localizados en supraglotis, hipofaringe, orofaringe y de origen desconocido). Esta igualdad se altera ligeramente en las laringuectomías totales con 21% de bordes infiltrados en el Grupo QT (7/34) y 15% en el Grupo Control (33/223) ($p=NS$). Por el contrario, en la cirugía funcional hay un 23% en el primer grupo (15/64) y un 25% en el segundo (95/379) ($p=NS$). Los casos inoperables considerados operables después de la quimioterapia presentaron casi la misma proporción de bordes infiltrados (18%, 3/17) que los que eran operables desde el principio (20%, 15/76).

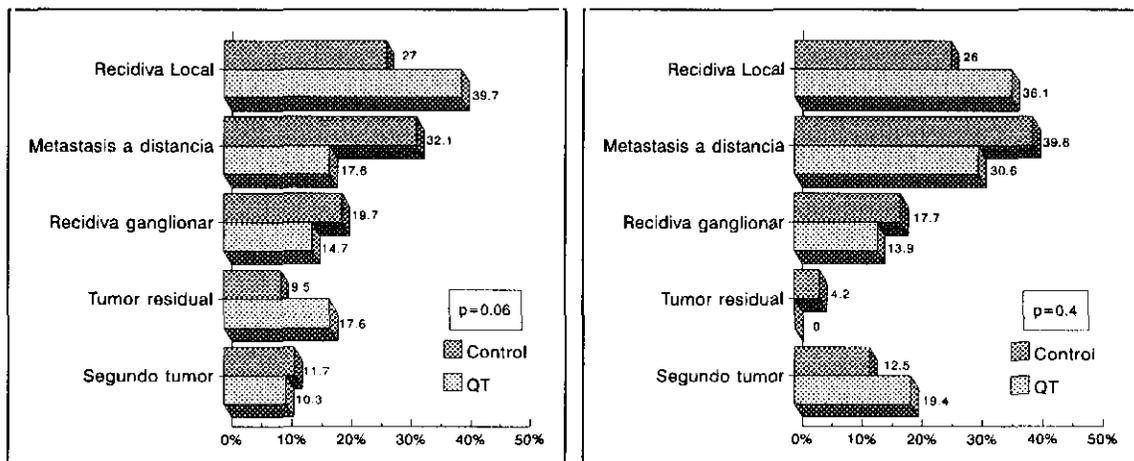
7. RECIDIVAS.

Para comparar el perfil de recidivas de los casos tratados con QT respecto al Grupo de Control se han seleccionado los casos tratados hasta 1990, de acuerdo a los criterios expuestos en Material y Métodos.

Las recidivas locales y los tumores residuales son mas frecuentes en el grupo tratado con QT, mientras que las metástasis a distancia son casi el doble mas frecuentes en el grupo de control. Las recidivas ganglionares y los segundos tumores no muestran grandes diferencias (Figura 4 izquierda). Estas diferencias pueden explicarse en parte por las diferencias en el tratamiento, de forma que si se analizan solamente los casos con tratamiento similar (Cirugía y RT, con y sin QT previa) el perfil de recidivas se equilibra

mas en ambos grupos (Figura 4 derecha), desapareciendo la elevada proporción de tumores residuales en los casos QT que corresponde a los casos inoperables y con escasa respuesta al tratamiento.

Figura 4. Perfil de recidivas.



La figura de la izquierda incluye todos los casos: las recidivas en el Grupo Control son 137/245 (55.9%) y en el Grupo QT 68/93 (73.1%). La figura de la derecha solo incluye recidivas de los casos tratados con cirugía y RT en el Grupo control (58.1% de recidivas; 96/163) y con QT-Cirugía-RT en el grupo QT (64.3% de recidivas; 36/56).

La respuesta a la QT no modifica de manera sustancial el perfil de recidivas: se mantiene la elevada frecuencia de recidivas locales (45%, 14/31) y menor porcentaje de metástasis a distancia respecto al grupo control (19.4% vs 32.1%).

El periodo de tiempo que transcurre desde el tratamiento hasta el diagnóstico de recidiva (en cualquiera de sus formas) no presenta diferencias entre el grupo de control y el tratado con QT. La variabilidad es mayor en este último donde hay 2 casos que han presentado metástasis a distancia a los 9 y 11 años desde el tratamiento. El tiempo medio hasta la recidiva fue de 1.3 años para el Grupo Control (IC 95% 1.13 - 1.59) y de 1.5 años para el Grupo QT (IC 95% 0.9 - 2.1) (excluyendo en ambos casos los segundos tumores).

8. SUPERVIVENCIA

El análisis de la supervivencia será abordado efectuando, en una primera fase, un análisis multivariante para identificar las variables que tienen una influencia decisiva en la supervivencia, y que serán utilizadas para efectuar los ajustes, al comparar en una segunda fase, el Grupo Control y el Grupo QT. El análisis se limita al grupo de casos comparables (266 casos en el Grupo Control y 93 en el Grupo QT según la selección referida en Material y Métodos). En un primer análisis se evalúan todos los casos (361) para establecer las variables significativas y valorar el efecto del tratamiento quimioterápico. Posteriormente se estudiarán por separado el Grupo Control y el Grupo QT para observar las variables que se asocian a la supervivencia en cada uno de ellos.

Las variables -y su codificación- que se introducen en el modelo son las siguientes:

Edad,

Márgenes quirúrgicos: (Libre/Infiltrado),

Localización del tumor primitivo: (Supraglotis/Hipofaringe/Orofaringe),

Estadio tumoral: (T1/T2/T3/T4),

Estadio ganglionar: (N0/N1/N2/N3),

Número de adenopatias metastásicas: (0/1/2/3/4 o mas),

Intervalo consulta-tratamiento: (en días),

Cirugía ganglionar: (No/Unilateral/Bilateral),

Cirugía del tumor primitivo: (No/Sí),

Quimioterapia: (No/Sí),

Radioterapia: (No/Sí).

Todos los casos. El modelo de supervivencia en relación al *Supervivencia Libre de Enfermedad* (SLE) selecciona las variables asociadas a la aparición de recidivas. Las variables *protectoras* (incremento de la SLE) son: a) *cirugía ganglionar bilateral*, y b) *cirugía ganglionar unilateral* (respecto a los cuellos no operados). Las variables que explican el *descenso* de la SLE son: a) *estadio ganglionar N3* (incluye N3a, N3b y N3c), b) *número de adenopatias metastásicas igual o superior a 4 adenopatias*, y c) *la localización en hipofaringe y orofaringe*. El resto de las variables no entran en el modelo (Tabla 21).

Tabla 21. Variables predictoras de la Supervivencia Libre de Enfermedad.

Variable	Coefficiente	Riesgo Relativo
Cirugía ganglionar bilateral	-1.26	3.5
Cirugía ganglionar unilateral	-0.65	1.9
Nº ganglios metastásicos (4+)	0.56	1.7
Estadio ganglionar N3	0.47	1.6
Localización en Hipofaringe	0.42	1.5
Localización en Orofaringe	0.37	1.4

n=356. Se excluyen 4 casos de muerte en el postoperatorio y uno con valor desconocido en alguna de las variables. Las filas sombreadas señalan variables con influencia 'protectora' y el riesgo relativo debe interpretarse como 'número de veces que aumenta la supervivencia'.

En relación a la *Supervivencia Global* (SG), que refleja el efecto del tratamiento de rescate, el modelo selecciona la *cirugía ganglionar bilateral* y la *cirugía del tumor primitivo* como **variables protectoras**, y el *número de adenopatías metastásicas* (3 y 4 o mas) y el *estadio ganglionar N3* como **variables negativas** (Tabla 22). La variable 'Cirugía del tumor primitivo' compara el tratamiento quirúrgico respecto a los casos tratados con quimioterapia y/o radioterapia (sin cirugía). Como se ha visto este último grupo esta formado principalmente por casos cuyo tratamiento se considera paliativo, de modo que no puede interpretarse como una comparación entre tratamiento quirúrgico y tratamiento radioterápico.

Tabla 22. Variables predictoras de la Supervivencia Global.

Variable	Coficiente	Riego Relativo
Cirugía del tumor primitivo	-0.84	2.3
Cirugía ganglionar bilateral	-0.75	2.1
Nº ganglios metastásicos (4+)	0.69	2.0
Nº ganglios metastásicos (3)	0.52	1.7
Estadio ganglionar N3	0.33	1.4

Son válidas las notas de la figura 10. La variable 'Nº de ganglios metastásicos 4+' corresponde a '4 o mas ganglios', y 'Nº de ganglios metastásicos 3' a '3 ganglios metastásicos'. Las filas sombreadas señalan variables asociadas con mayor supervivencia.

Grupo Control. El análisis del Grupo Control, formado casi exclusivamente por casos tratados con Cirugía ± radioterapia, permite valorar, entre otros, factores como la radioterapia complementaria que no se observa asociada a mejor pronóstico (Tabla 23).

Tampoco el *estado de los márgenes quirúrgicos* aparecen asociados a la SLE, incluso analizando separadamente los 72 casos que no recibieron radioterapia complementaria, que pudiera compensar el efecto negativo de los bordes infiltrados (49 casos con bordes libres y 25 con bordes infiltrados).

Probablemente esta falta de asociación este relacionada con la pérdida de potencia a causa de los falsos positivos en el informe de los bordes quirúrgicos.

Tabla 23. Variables predictoras de la SLE en casos tratados quirúrgicamente, sin quimioterapia.

Variable	Coficiente	Riego Relativo
Cirugía ganglionar bilateral	-0.94	2.6
Nº ganglios metastásicos (4+)	0.59	1.8
Estadio ganglionar N3	0.57	1.8
Estadio T4	0.51	1.7
Localización en Hipofaringe	0.48	1.6

n=252. Casos con cirugía sola: 72, Cirugía + Radioterapia: 181. Las variables introducidas en el modelo fueron: Radioterapia (No/Si), Estadio T (T1,T2,T3,T4), Estadio N (N0,N1,N2,N3), Número de ganglios metastásicos (0,1,2,3,4 o mas), Localización del primario (supraglotis, hipofaringe y orofaringe), Bordes quirúrgicos (Libres/Infiltrados), Cirugía ganglionar (No, Unilateral, Bilateral) y Edad.

Grupo QT. La SLE en los 93 casos de este grupo se encuentra asociada a la *respuesta a la quimioterapia (>50%)* y al *esquema de tratamiento de tres modalidades* (Quimioterapia-Cirugía-Radioterapia) respecto a tratamientos de dos modalidades (Qui-

mioterapia-Radioterapia o Quimioterapia-Cirugía) (Tabla 24). El valor relativo de estos esquemas de tratamiento debe interpretarse con cautela por el sesgo que supone la acumulación de casos con mala respuesta en los dos últimos grupos. El *número de ganglios metastásicos (4 o mas)* aparece como única variable con valor pronostico negativo. También en este grupo la valoración de los márgenes quirúrgicos esta dificultada por los casos tratados con radioterapia que al carecer de valoración en este aspecto son excluidos del análisis. Otras variables como el intervalo entre diagnostico y tratamiento (retraso en el tratamiento definitivo por la quimioterapia), la localización del primario o la inoperabilidad inicial, no se asocian a la supervivencia.

Tabla 24. Variables predictoras de SLE en el subgrupo de casos tratados con quimioterapia.

Variable	Coficiente	Riego Relativo
Esquema QT-Cirugia-RT	-0.99	2.7
Respuesta QT >50%	-0.01	1.0
Nº ganglios metastásicos (4+)	0.72	2.1

n=92. La respuesta a la quimioterapia fue clasificada en <50% y >50%. Las filas sombreadas indican variables con pronostico favorable. Las variables introducidas en el modelo fueron: estadio T, estadio N, localización del tumor primitivo, edad, número de ganglios metastásicos, cirugía ganglionar, radioterapia, modalidad de tratamiento, operabilidad inicial, respuesta a la quimioterapia, bordes quirúrgicos e intervalo consulta-cirugía/radioterapia.

9. COMPARACIÓN DEL GRUPO QUIMIOTERAPIA Y GRUPO CONTROL

La comparación de la supervivencia de ambos grupos tiene un interés fundamental para valorar la eficacia de la quimioterapia. Sin embargo la comparación en conjunto esta dificultada por las diferencias de composición de ambos grupos (aunque se ha intentado formar un grupo de control ajustado por las variables mas importantes) y por la heterogeneidad del grupo quimioterapia en cuanto a esquemas de tratamiento, número de ciclos, etc. La limitación de casos al año 1990, para contar con un seguimiento prolongado, provoca la exclusión de muchos casos tratados con los esquemas mas eficaces (Al-sarraf y Taxol). La comparación de ambos grupos *en forma global* ofrece mejores resultados para el grupo control, aunque ajustando por estadio ganglionar (N) la diferencia no es significativa (Figura 5), evidenciando el desequilibrio en la composición de los grupos.

Esta tendencia se invierte progresivamente a medida que se seleccionan los tumores mas avanzados, como los T4-N2/3 y los T4-N3 (Figura 6), sin llegar a tener significación estadística por la reducción importante del número de casos, pero a los 3 años las diferencias en los porcentajes de SLE son clínicamente relevantes.

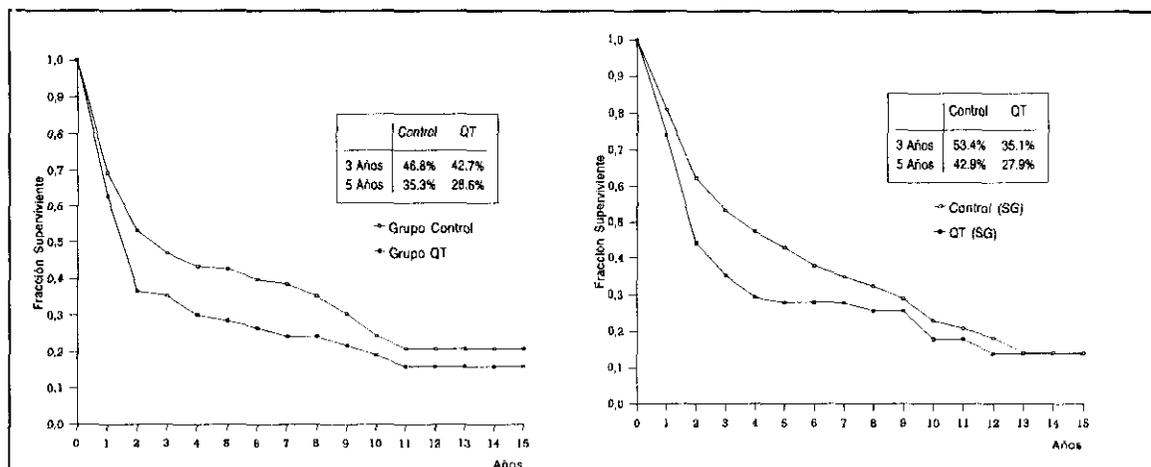


Figura 5. El gráfico de la izquierda muestra la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) y el de la derecha la Supervivencia Global (SG) del grupo Control y el Grupo QT. En el recuadro se muestran los porcentajes a 3 y 5 años. En ambos casos al ajustar por estadio ganglionar (N) desaparece la diferencia significativa entre ambos grupos. Grupo Control: n=266, Grupo Qt: n=93.

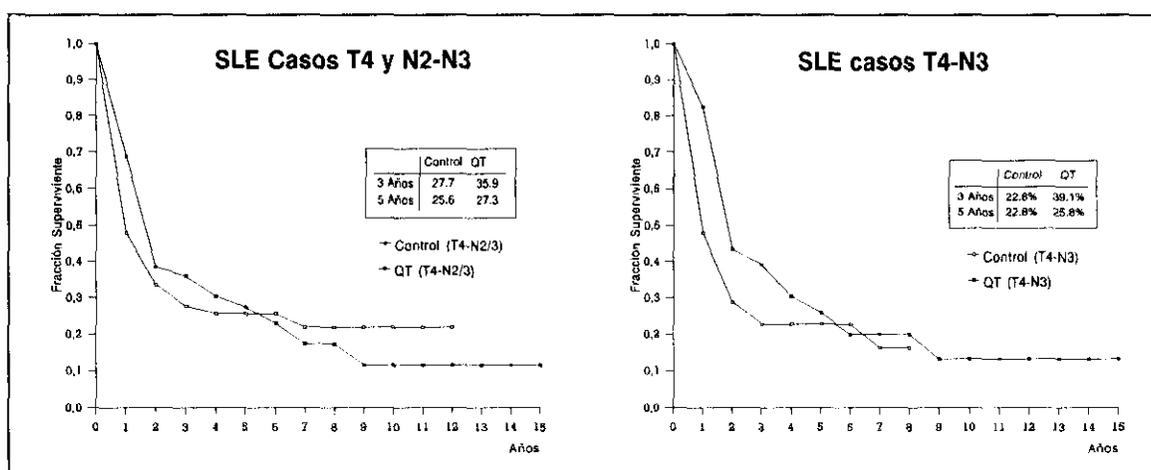


Figura 6. SLE de tumores en estadios muy avanzados. El gráfico de la izquierda muestra los T4-N2/N3 (Control: n=64, Qt: n=46) y el gráfico de la derecha los T4-N3 (Control: n=39, Qt: n=23). En ambos casos las categorías N2 y N3 agrupan las subclases (N2a, N2b, N2c y N3a, N3b N3c).

El análisis multivariante del Grupo QT había seleccionado el tratamiento Qt-Cirugía-Radioterapia como una de las variables con influencia protectora en la supervivencia, en comparación especialmente al esquema Qt-Radioterapia. Sin embargo esta comparación es incorrecta porque la mayoría de los casos inoperables al finalizar la quimioterapia fueron tratados con radioterapia con muy pocas probabilidades de éxito y carácter casi paliativo. Los casos que fueron tratados con la modalidad QT-Cir-RT tuvieron una SLE superior al resto de las modalidades (QT-RT o QT-Cirugía) como puede apreciarse en la Figura 7, donde además se muestra la SLE de los casos control (línea punteada) coincidiendo ambas casi exactamente.

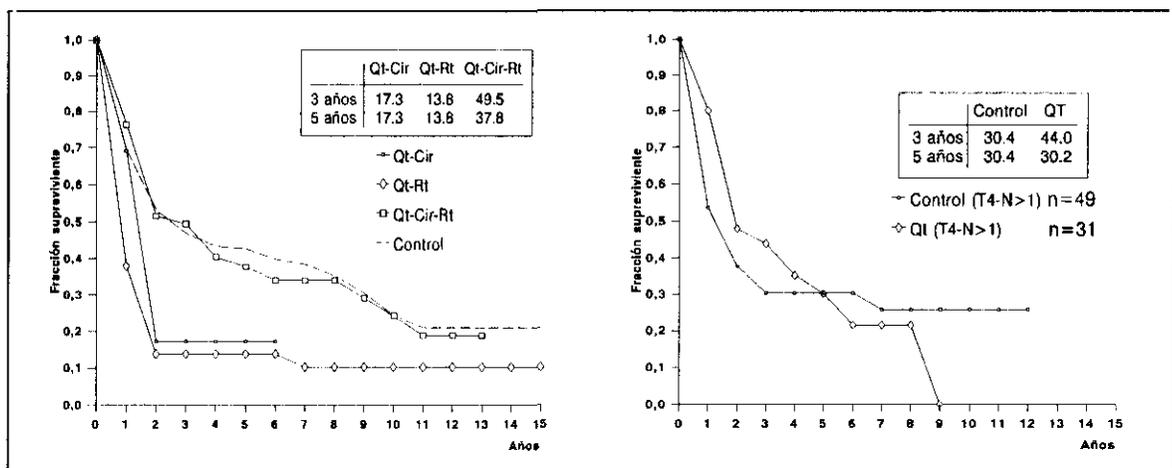


Figura 7. El gráfico de la izquierda muestra la SLE de los casos tratados con QT en relación a la modalidad de tratamiento. El línea de puntos se observa la SLE del grupo control (todos los casos). El gráfico de la derecha selecciona los casos T4 y N2-N3 del grupo control y del grupo QT (modalidad QT-Cirugía-RT).

Otras variables que destacan en el modelo multivariante en los distintos grupos analizados son el número de ganglios metas-tásicos (4 o mas) y el estadio ganglionar N3, y se ha comparado la SLE en el Grupo Control y Grupo Qt en relación a estas variables. Los casos con 4 o mas adenopatias metastásicas, ajustados por estadio tumoral (T) no muestran diferencias entre el Grupo Control y el Grupo QT (Figura 8, izquierda). La comparación de los N3 de ambos grupos (sin ajustar por estadio T) tampoco evidencia diferencias. En la Figura 6 puede verse la SLE de los casos T4-N3, que aunque es ligeramente superior para los casos QT tampoco alcanza significación.

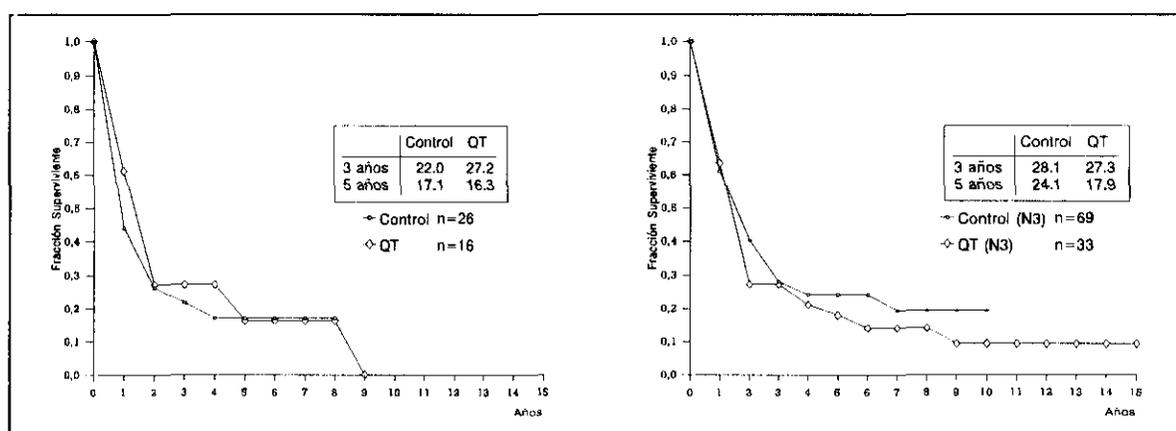


Figura 8. Izquierda: SLE según número de adenopatias metastásicas (4 o más) p=NS. Derecha: SLE según estadio ganglionar N3. p=NS.

La comparación de la supervivencia en relación a la *localización del tumor primitivo* es similar en el Grupo Control y en el Grupo QT si se analizan de forma global, pero se

observan diferencias al considerar los tumores muy avanzados (T4-N2/3), localizados en supraglotis e hipofaringe, donde el Grupo QT duplica la SLE del Grupo Control (Figura 9). En los tumores de orofaringe no se observan diferencias, aunque el número de casos en el grupo Control es muy reducido (4).

Como se ha visto anteriormente la quimioterapia posibilitó la operabilidad del 46% de los casos inoperables al comienzo del tratamiento. La supervivencia (SLE) de estos últimos, tratados con cirugía y radioterapia, es similar a los que eran operables desde el principio y fueron tratados con el mismo esquema (32.9% para los operables vs 36.6% para los inoperables a 5 años).

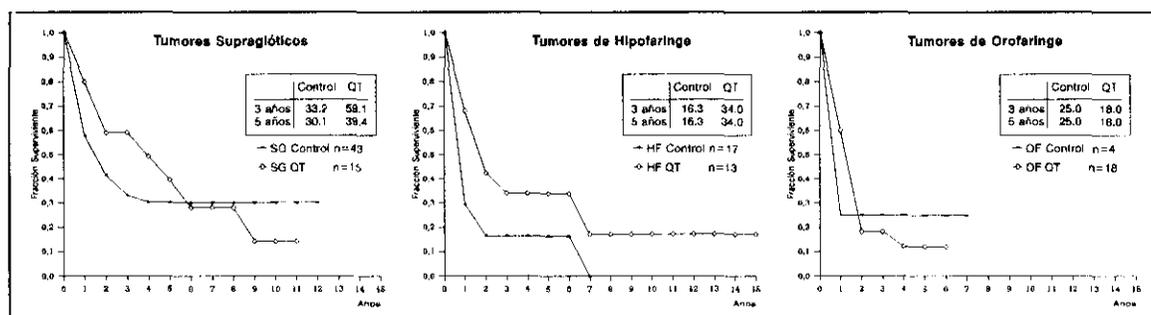


Figura 9. Curvas de SLE según la localización del tumor primitivo. Solo se incluyen casos T4-N2/3. La diferencia adquiere significación marginal a favor del Grupo QT ($p=0.03$).

Respuesta a la Quimioterapia. El grado de respuesta obtenido con la quimioterapia influye de manera notable en la supervivencia (Figura 10), diferenciando entre los tres

niveles: Respuesta Completa, Respuesta Parcial y No Respuesta, aunque por el reducido número de casos con Respuesta Completa (7), la significación estadística se obtiene comparando los casos Respuesta > 50% (RC + RP) con los que no obtienen respuesta (<50%) ($p=0.0008$). La Supervivencia Global de estos mismos grupos se asemeja mucho a la SLE.

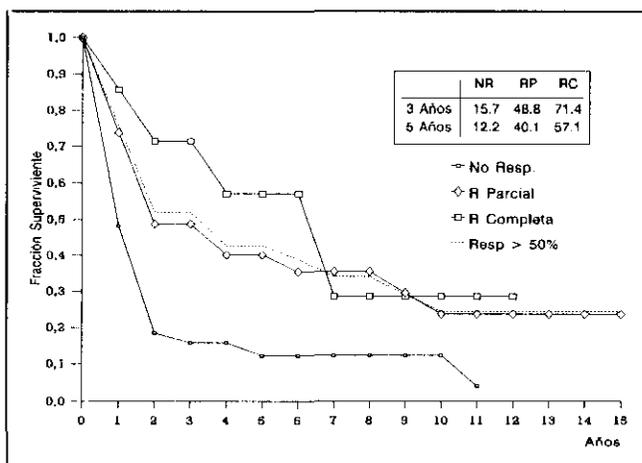


Figura 10. SLE según el grado de respuesta a la quimioterapia. La línea de puntos señala la SLE para los casos con Respuesta >50% (agrupa RC + RP). $n=93$.

Si se compara el subgrupo de casos que presentaron respuesta a la quimioterapia (>50%) con el Grupo Control, especialmente en los tumores muy avanzados (T4-N3/3) la diferencia de supervivencia a favor del Grupo QT es mas notable, aunque la significación estadística solo es marginal por la importante reducción en el número de casos

(Figura 11). En cambio, si se consideran también los tumores menos avanzados ambas curvas de supervivencia son similares.

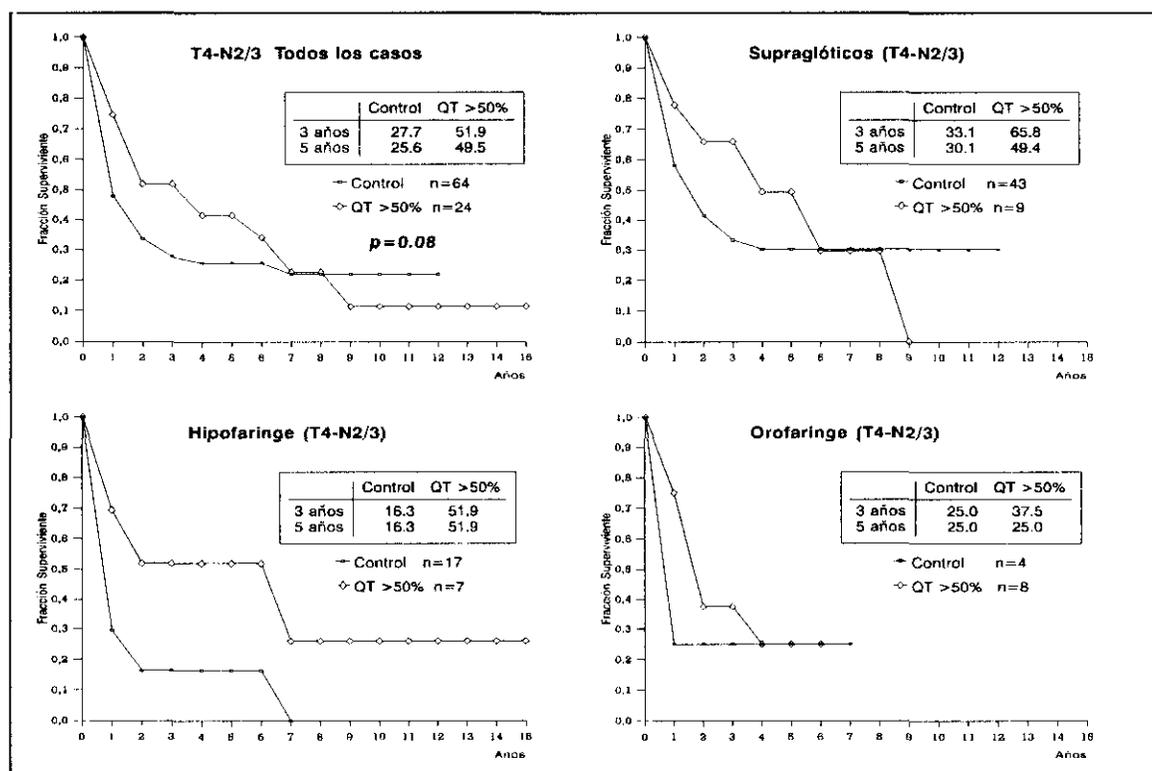


Figura 11. SLE de los tumores T4-N2/3 seleccionando en el Grupo QT los casos que presentaron respuesta >50%.

8. DISCUSION

Los tumores avanzados de faringe y laringe tienen una frecuencia muy elevada de fracasos, con escasos avances en los últimos 20 años, a pesar de los progresos en el conocimiento de la carcinogénesis y el desarrollo de nuevas formas terapéuticas. El objetivo de todo tratamiento oncológico es el aumento de la supervivencia o curabilidad, y de forma secundaria, ofrecer una mejor calidad de vida a los pacientes. La mayoría de los estudios clínicos que investigan la efectividad de la quimioterapia presentan una conclusión que se repite constantemente: el aumento de la supervivencia no ha podido ser demostrado. Los resultados prometedores obtenidos en estudios en fase II no han sido confirmados posteriormente en amplios grupos randomizados. Algunos interpretan esto como una evidencia del fracaso y condenan su utilización como instrumento terapéutico habitual, fuera del grupo de pacientes con tumores recidivantes o metastásicos. La investigación de nuevas drogas o de nuevas modalidades de tratamiento combinado pueden precisar la utilidad de la quimioterapia en el tratamiento de tumores avanzados.

En pacientes tratados con quimioterapia de inducción es frecuente la observación de respuestas tumorales espectaculares que generalmente se asocian con una mayor efectividad del tratamiento definitivo y con un aumento de la supervivencia. Aunque no puede interpretarse como un efecto terapéutico indiscutible, sugiere que hay un subgrupo particular de pacientes que pueden beneficiarse con este tratamiento, y probablemente al combinarlos con los que no responden, los resultados finales son neutros o negativos. La identificación de esos casos es un objetivo en el que se ha progresado escasamente. Los avances en el campo de la biología molecular y la genética del cáncer no han aportado hasta el momento instrumentos válidos para determinar el comportamiento tumoral, con

la excepción quizás de la proteína p53 cuya presencia podría relacionarse con la respuesta a los agentes antineoplásicos⁽⁴⁴⁾.

Es indudable que los resultados de un estudio clínico dependen en buena medida del diseño del mismo y de los factores que pueden enmascarar o alterar los resultados. Aunque hay acuerdo en que un estudio prospectivo randomizado, con un número suficiente de casos, es capaz de compensar los desequilibrios entre los grupos participantes, la variabilidad en los pacientes oncológicos en un mismo estadio es enorme a medida que avanza la enfermedad, y la existencia de factores desconocidos o insuficientemente conocidos, con influencia en el pronóstico, podría explicar la diversidad de resultados que se observa en estudios comparables. La estratificación corrientemente utilizada basada en el T, N, Estadios o localización tumoral posiblemente no sea la adecuada para compensar las diferencias en el comportamiento tumoral⁽¹⁷⁴⁾. El estadio III incluye 4 subgrupos (T1N1, T2N1, T3N0 y T3N1) con diferencias significativas en la supervivencia, y el estadio IV incluye 10 subgrupos con diferencias mucho más notables, y probablemente es preciso reclasificar este amplio estadio^(7,155).

La necesidad de recurrir a estudios multicéntricos para disponer de un número elevado de casos es otra fuente de variabilidad, tanto en la selección como en el tratamiento de los pacientes. Jacobs y Col.⁽⁸⁹⁾ encontraron una gran discordancia en la estimación clínica del TNM entre distintas instituciones participantes en un estudio, solo corregible con datos patológicos postquirúrgicos. Los pacientes tratados con radioterapia carecen de estos datos y serían más susceptibles de inexactitudes en el estadiaje. Estas diferencias invalidan la comparación entre distintos estudios, y al menos en parte, pueden explicar la diversidad en la respuesta y en la supervivencia que se observan con tratamientos quimioterápicos similares⁽⁹³⁾.

La capacidad de los estudios para detectar mínimas diferencias (poder estadístico) es otra limitación frecuente. La mayor parte de los estudios randomizados publicados hasta 1990 no eran capaces de detectar una diferencia por debajo del 11% entre grupo control y grupo experimental^(93,141).

Muchos estudios están basados en pacientes clasificados como operables o inoperables, sin que exista un acuerdo consensuado de los criterios de operabilidad, que varían de un equipo quirúrgico a otro, y más aún si la valoración es realizada por especialistas no quirúrgicos. Bezzak y Col.⁽¹⁷⁵⁾ encontraron solo 8 en 112 estudios (7%) con indicaciones sobre los criterios seguidos para establecer la inoperabilidad.

La quimioterapia de inducción es el esquema más investigado^(93,123). Tiene las ventajas de actuar sobre tejidos tumorales intactos, es mejor tolerado por los pacientes que presentan un estado general no afectado por tratamientos previos, y no incrementa las complicaciones del tratamiento definitivo posterior. Esto la convierte en la modalidad más adecuada para investigar la actividad antitumoral de nuevas drogas. Entre sus inconvenientes se menciona el retraso en el tratamiento definitivo, destacado es un estudio de Toohill y Col.⁽¹¹³⁾, pero que no ha sido confirmado por otros trabajos ni por los datos propios de esta revisión.

El cisplatino y el 5-FU en infusión continua es la combinación más utilizada, con más de 50% de respuesta completas y más de 90% de respuestas globales (>50%)⁽⁹⁷⁾. Estos resultados han estimulado el desarrollo de estudios randomizados amplios para valorar el aumento de la supervivencia^(109,111,117,118,121), y aunque han fracasado en este objetivo, todos han evidenciado una disminución de las metástasis a distancia como primera localización de recidivas, sugestiva de un efecto sistémico beneficioso. El desarrollo de nuevas asociaciones y nuevos agentes más potentes, como el paclitaxel, utilizado actualmente en fase I/II, que alcanzan elevados niveles de respuestas completas, podría

dilucidar definitivamente el problema de la efectividad si se comprobara un aumento neto de la supervivencia en el conjunto de los pacientes tratados⁽¹⁷⁸⁾.

El grupo de control, en casi todos los estudios de inducción, fue tratado con cirugía/radioterapia, considerado como tratamiento estándar en tumores avanzados operables. El grupo experimental (tratado con quimioterapia) no siempre recibía ese mismo tratamiento definitivo, lo que supone un posible sesgo en los resultados. En algunos estudios se administraba radioterapia exclusiva si había respuesta a la quimioterapia, estableciendo el concepto de conservación laríngea como objetivo secundario^(109,143).

El tratamiento local definitivo post-quimioterapia está aún en discusión. Se argumenta que la cirugía carece de límites nítidos después de una reducción tumoral importante y que deberían respetarse los márgenes originales, renunciando al beneficio de reseca lesiones previamente inoperables o de emplear una técnica quirúrgica menos extensa que la original. La actitud quirúrgica seguida en esta revisión, y en otros estudios^(142,147), fue la de adecuar los márgenes y técnicas quirúrgicas a los hallazgos intraoperatorios, sin evidenciar por ello, un aumento de márgenes infiltrados respecto a la cirugía en el grupo de control. La radioterapia evita el conflicto de límites tumorales y permite conservar las funciones, pero no hay evidencia de que conserve su efectividad en lesiones que mantienen un volumen importante, que siguen requiriendo cirugía y radioterapia. Un estudio randomizado conducido por Mahe y Col.⁽¹⁷⁶⁾ ha comparado ambos tratamientos definitivos en tumores de hipofaringe, concluyendo que el esquema de quimioterapia/cirugía/radioterapia es más efectivo que quimioterapia/radioterapia en la supervivencia global a 7 años (29% versus 17%) ($p < 0.05$).

La conservación laríngea depende también de los hábitos y tradiciones quirúrgicas, que tienen una importante variación geográfica. En la Europa mediterránea, con predominio

de tumores supraglóticos, las técnicas de cirugía conservadora tienen mayor aceptación que en los países sajones. Es destacable que el estudio que difundió el concepto de 'conservación del órgano'⁽¹⁰⁹⁾ estaba formado exclusivamente de tumores laríngeos en estadios avanzados (124 eran glóticos y 208 supraglóticos) y prácticamente todos eran tratados con laringectomía total en el grupo control. En nuestro medio el 49% de los tumores supraglóticos avanzados conservan la laringe a los 5 años (52% a los 2 años) mediante el empleo de técnicas parciales (55% en estadio III y 42% en estadio IV) (datos propios no publicados). En el VA Larynx Study⁽¹⁰⁹⁾ la conservación laríngea fue del 66% a los 2 años, resultado bastante aproximado al que podría obtenerse con el empleo de técnicas parciales.

No obstante, es razonable que los pacientes con respuesta completa, siempre que exista una efectividad oncológica similar, puedan beneficiarse del tratamiento radioterápico exclusivo, evitando una cirugía mas o menos mutilante, que además no encontrará lesiones macroscópicas reseables. Ello no implica que se abandone la búsqueda de innovaciones quirúrgicas que posibiliten resecciones tumorales limitadas, posiblemente en conjunción con quimioradioterapia o disponiendo de medios para identificar grupos de pacientes con un pronóstico quirúrgico favorable⁽¹⁷⁷⁾.

Los tumores inoperables constituyen un subgrupo de casos con un pronóstico extremadamente malo. El tratamiento con radioterapia convencional o con los nuevos esquemas de fraccionamiento y aceleración raramente consiguen la remisión completa. La administración concomitante de quimioterapia y radioterapia puede tener efectos aditivos, y en múltiples estudios se ha observado un aumento de la supervivencia en comparación con radioterapia sola^(126,128,130,132,135,135,138). Los agentes con mas efectividad como radiosensibilizantes son el cisplatino, 5FU, hidroxureas y bleomicina. El paclitaxel esta siendo investigado como potente agente antineoplásico y radiosensibilizante. La utilización de los nuevos esquemas de fraccionamiento disminuye la toxicidad local y permite utilizar

poliquimioterapia simultánea^(125,126,138). En esta modalidad de radioquimioterapia la cirugía suele estar limitada al tratamiento de rescate.

En la serie de casos que se analizan en este estudio los tumores inicialmente inoperables representaban algo más del 40%, y la estrategia seguida consistía en operarlos si la quimioterapia de inducción lograba un efecto suficiente. El objetivo terapéutico coincidía en algunos puntos con el perseguido con la radioterapia prequirúrgica: reducción del volumen tumoral y esterilización periférica del tumor, agregando un efecto anti-neoplásico sistémico. Casi la mitad de estos casos se consideraron operables al finalizar el tratamiento y la SLE a 5 años fue equivalente, e incluso algo superior, a los operables al inicio del tratamiento (33% vs 37%). Es en estos casos, y en los estadios muy avanzados (tumores T4 y N2-N3) que Recondo y Col.⁽¹⁵⁵⁾ proponen redefinir como Estadio V, donde se observa mayor impacto de la quimioterapia en relación a la escasa efectividad del tratamiento tradicional. Probablemente sea este grupo el que pueda obtener mayor beneficio del tratamiento quimioterápico.

Las nuevas drogas, como los taxanos, y las secuencias de tratamiento combinado en estudio abren nuevas posibilidades terapéuticas. En el Hospital Doce de Octubre se ha iniciado un estudio en fase II con pacientes inoperables utilizando paclitaxel como tratamiento de inducción. Aquellos que presenten respuesta serán tratados con paclitaxel y radioterapia concomitante, aprovechando las propiedades radiosensibilizantes del agente sobre un subgrupo de casos que ha demostrado sensibilidad al tratamiento. El resto será tratado con cirugía si la lesión se considera operable, o radioterapia sola en caso contrario.

La revisión efectuada en este estudio intenta extraer conclusiones del papel que ha desempeñado por la quimioterapia integrada en un esquema terapéutico tradicional de cirugía y radioterapia, sobre pacientes seleccionados y en un esquema de inducción. No pretende comprobar la efectividad de la misma en relación a la supervivencia. Entre sus

inconvenientes se puede destacar que esta referida a un grupo de control histórico que no es exactamente equivalente al grupo tratado con quimioterapia, y que ésta es muy variable en agentes y combinaciones, algunas de las cuales han demostrado su ineficacia.

9. CONCLUSIONES

- La efectividad de la quimioterapia utilizada en esta serie es reducida, alcanzado apenas un 12% de Respuestas Completas y un 62% de Respuesta Globales (>50%).
- Los tumores primitivos presentaron mejor respuesta a la quimioterapia que las adenopatías metastásicas, que serían por lo tanto, un indicador más fiable del grado global de respuesta, además de ser técnicamente más accesibles.
- Los factores que influyen en la respuesta valorados mediante un análisis multivariante son el tipo de quimioterapia utilizada, el número de ciclos administrados y el estadio ganglionar. Los esquemas más efectivos fueron el cisplatino y 5FU en infusión continua de 96 hs (Al-sarraf) y el paclitaxel y cisplatino (Taxol).
- El tratamiento con quimioterapia no prolonga significativamente la estancia hospitalaria postquirúrgica y solo añade el tiempo dedicado a la administración del mismo y al periodo de recuperación preoperatoria (aproximadamente 90 días).
- Casi la mitad (46%) de los casos inoperables antes de la quimioterapia se consideraron operables al finalizar la misma, y este efecto fue alcanzado tanto con respuestas completas como parciales. La supervivencia libre de enfermedad de los casos convertidos en operables fue similar a los que originalmente eran operables y tratados con un esquema similar de QT-Cirugía-Radioterapia).

- En los tumores localmente muy avanzados (T4) la quimioterapia ofrece mayores posibilidades de tratamiento conservador en relación al tratamiento clásico. Esta diferencia se equilibra en tumores menos extendidos (T3). En un modelo multivariante la administración de quimioterapia es la variable con mas influencia en la probabilidad de obtener un tratamiento conservador.

- No se ha encontrado evidencia de que la quimioterapia modifique la frecuencia de recidivas ganglionares.

- La administración de quimioterapia no ha supuesto un incremento en los márgenes quirúrgicos infiltrados.

- El perfil de recidivas entre el Grupo Control y el Grupo QT no presenta diferencias destacables, aunque se observa una tendencia al aumento de las recidivas locales y disminución de las metástasis a distancia en este último grupo. El intervalo hasta la aparición de recidivas es similar en ambos grupos.

- El análisis de los factores pronósticos de la supervivencia del conjunto de casos comparables (con y sin quimioterapia), en relación al intervalo de supervivencia libre de enfermedad, selecciona cuatro variables relacionadas con las adenopatias: a) dos protectoras: cirugía ganglionar bilateral y unilateral, y b) dos negativas: numero de adenopatias igual o superior a 4, y estadio ganglionar N3. Los tumores de hipofaringe y orofaringe tienen un pronostico desfavorable respecto a los supragloticos. Estas mismas variables, ademas del *estadio tumoral T4* son seleccionadas en el Grupo Control. La radioterapia complementaria y del estado de los bordes quirúrgicos no son seleccionados por el modelo. Es probable que esta última se vea afectada por la pérdida de poder estadístico de los falsos márgenes positivos. En el grupo tratado con quimio-

terapia la respuesta al tratamiento fue el factor mas importante asociado a la supervivencia, y secundariamente el tratamiento con QT-Cirugia-RT, aunque es evidente que este tipo de tratamiento esta asociado a mayor grado de respuesta, y por lo cual no es posible comparar esa modalidad con el esquema de radioterapia definitiva (QT-RT).

- La comparación de la supervivencia entre el Grupo Control y el Grupo QT sugiere que el efecto beneficioso de la quimioterapia solo es evidente, aunque no significativo, en estadios muy avanzados: tumores extralaríngeos con adenopatias metastásicas de gran tamaño (T4 y N2-N3, y especialmente los localizados en hipofaringe y supraglotis. Estos casos, la mayoría de los cuales pueden considerarse inoperables, serían los candidatos óptimos para administrar quimioterapia.

- En el Grupo QT el grado de respuesta se correlaciona estrechamente con la supervivencia, de forma que los casos con respuesta presentan una SLE a 5 años significativamente mayor que los que no responden.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cortes Vizcaino C, Gimenez fernandez A, Gil Mary J, et al. Estudio epidemiologico de la mortalidad por cancer de laringe en España, periodo 1951-1983. *Acta otorrinolaring Esp* 40(3):173-176, 1989.
2. Kramer S, Marcial VA, Pajak TF et al. Prognostic factors for loco/regional control and metastasis and the impact on survival. *Radiat Oncol Biol Phys* 12:573-578, 1986.
3. Choksi AJ, Dimery IW, Hong WK. Adjuvant chemotherapy of head and neck cancer: The past, the present and the future. *Semin Oncol* 15:45-59, 1988.
4. Tupchong L, Phil D, Scott CB, et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 71-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20:21-28, 1991.
5. Kramer S, Gelber RD, Snow JB, et al.: Combined radiations and surgery in the management of advanced head and neck cancer: Final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg* 10:19-30, 1987.
6. Sweeney PJ, Haraf DJ, Vokes EE, et al. Radiation therapy in head and neck cancer: indications and limitations. *Semin Oncol* 21(3):396-303, 1994.
7. Marcial VA, Pajak T, Kramer S et al. Radiation Therapy Oncology Group studies in head and neck cancer. *Semin Oncol* 15:339-60, 1988.
8. Dische S. Radiotherapy -New fractionation schemes. *Semin Oncol* 21(3):304-310, 1994.
9. Overgaard J, Hansen HS, Andersen AP, et al. Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from Dahanca 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:1065-1068, 1989.
10. Wenig BL. The role of surgery in head and neck cancer: Standard care and new horizons. *Semin Oncol* 21(3):289-295, 1994.
11. Pearson BW. Subtotal laryngectomy. *laryngoscope* 91:1904-1912, 1981.
12. Tobias JS. Current role of chemotherapy in head and neck cancer. *Drugs* 43:333-345, 1992.
13. Mason MD. Differentiation and Cancer. *Eur J Cancer* 28(1):255-258, 1992.
14. Primrose WJ. The basic pinciples of chemotherapy. In *Scott-Brown's otolaryngology*, Butterworths. 5º ed. (1): 484-497, 1987.
15. Harris CC: Chemical and physical carcinogenesis: advances and perspectives for the 1990s. *Cancer Res* 51:5023s-5044s, 1991.

16. Shackney SE, McCormack GW, Cuchural GJ. Growth rate pattern of solid tumors and their relation to responsiveness to therapy. *Ann Intern Med* 89:107-121, 1978.
17. Nowell PC. Cytogenetics of tumor progression. *Cancer* 65:2172-2177, 1990.
18. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent?. *JNCI* 82:4-6, 1990.
19. Weidner N, Semple J, Welch W, et al. Tumor angiogenesis and metastasis. Correlation in invasive breast carcinoma. *N Eng J Med* 32:1-8, 1991.
20. Cohen SM, Ellwein LB. Genetic error, cell proliferation, and carcinogenesis. *Cancer Res* 51:6493, 1991.
21. Iversen OH. Cell kinetic alterations during epidermal carcinogenesis. *Eur J Cancer* 28A:1200-1209, 1992.
22. Brachman DG. Molecular biology of head and neck cancer. *Semin Oncol* 21(3):320-329, 1994.
23. Lee NK.: Oncogenes. *Head Neck* 14:235-242, 1992.
24. Bishop JM. The molecular genetics of cancer. *Science* 235:305-311, 1987.
25. Druker BJ, Mamon HJ, Roberts TM. Oncogenes, growth factors and signal transduction. *N Eng J Med* 321:1383-1391, 1989.
26. Yarnold JR. What cancer genes, and how do they upset cell behaviour?. *Eur J Cancer* 28(1):251-255, 1992.
27. Ullrich A, Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61:203-212, 1990.
28. Gusterson BA. Identification and interpretation of Epidermal Growth Factor and c-erbB-2 overexpression. *Eur J Cancer* 28(1):263-267, 1992.
29. Santini J, Formento J, Francoual M et al. Characterization, quantification and potential clinical value of the epidermal growth factor receptor in head and neck squamous cell carcinomas. *Head Neck* 13:132-139, 1991.
30. Saranath D, Panchal RG, Nair R, et al. Amplification and overexpression of epidermal factor receptor gene in human oropharyngeal cancer. *Oral Oncol, Eur J cancer*, 28B(2):139-143, 1992.
31. Ishitoya J, Torimaya M, Oguchi N, et al. Gene amplification and overexpression of EGF receptor in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Br J Cancer* 59:559-562, 1989.
32. Scambia G, Panici PB, Battaglia F et al. Receptors for epidermal growth factors receptor and steroid hormones in primary laryngeal tumors. *Cancer* 67:1347-1351, 1991.

33. Weichselbaum RR, Dunphy EJ, Beckett MA, et al. Epidermal growth factor receptor gene amplification and expression in head and neck cancer cell lines. *Head Neck* 11:437-442, 1989.
34. Nicholson S, Richard J, Sainsbury C, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFr); results of a six year follow-up study in operable breast cancer with emphasis on the node negative group. *Br J Cancer* 63:146-150, 1991.
35. Baldo Sierra C, Nuñez batalla F, Dominguez O, et al. Expresión de las oncoproteínas p21-ras en el carcinoma epidermoide faringolaríngeo. *Acta otorrinolaring Esp* 44,3:165-168, 1993.
36. Vicente J. Oncogenes y genes oncosupresores: la base molecular del cancer. *Rev Cancer (Madrid)* 6(4):111-148, 1992.
37. Weimberg RA. Tumor supression genes. *Science* 254:1138-1146, 1991.
38. Shay JW, Werbin H, Funk WD, et al. Celular and molecular advances in elucidating p53 function. *Mutat Res* 277:163-171, 1992.
39. Stratton MR. The p53 gene in human cancer. *Eur J Cancer* 28:293-295, 1992.
40. Brachman DG, Graves D, Vokes E et al. Ocurrance of p53 gene deletion and human Papilloma Virus infection in human head and neck cancer. *Cancer Res* 52:4832-4836, 1992.
41. Field JK, Spandidos DA, Malliri A et al.: Elevated p53 expression correlates with a history of heavy smoking in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 64:573-577, 1991.
42. Waitling DL, Gown AM and Coltrera MD. Oveexpression of p53 in head and neck cancer. *head Neck* 14:437-444, 1992.
43. Somers KD, Merrick MA, Lopez ME, et al. Frequent p53 mutation in head and neck cancer. *Cancer Res* 52:5997-6000, 1992.
44. Brown E. p53: A target for new anticancer drugs or a target for old drugs?. *Ann Oncol* 4:623-529, 1993.
45. Kearsley JH, Furlong KL, Cooke RA et al. An immunohistochemical assessment of celular proliferation markers in head and neck squamous cell cancers. *Br J Cancer* 61:821-827, 1990.
46. Bosch FX, Udvarhelyi N, Venter E, et al. Expression of the Histone H3 gene in benign, semi-malignant and malignant lesions of the head and neck: A reliable proliferation marker. *Eur J Cancer* 29A (10):1454-1461, 1993.
47. Ensley JF and Maciorowski Z. Clinical applications of DNA content parameters in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck. *Semin Oncol* 21(3):330-339, 1994.
48. Merkel DE, McGuire WL, et al. Ploidy, Proliferative activity and prognosys- DNA flow cytometry in solid tumors. *Cancer* 65:1194-1205, 1990.
49. Hiddemann W, Schumann J, Andreeff M et al. Convention on nomenclature for DNA cytometry. *Cytometry* 5:445-446, 1984

50. Burgio DL, Jacobs JR, Maciorowsky Z et al. DNA ploidy of primary and metastatic squamous cell head and neck cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118:185-187, 1992
51. Frentz G, Moller V, Larsen JK, et al.: DNA flow cytometry of human epidermal tumors: Intra- and intertumor variability in ploidy and proliferative characteristics. *Virchow Arch [Cell Pathol]* 48:175-, 1985.
52. El-Naggar AK, Lopez Varela V, Luna MA et al. Intratumoral DNA content heterogeneity in laryngeal squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118:169-173, 1992.
53. Slootweg PJ, Rutgers DH and Wils IS. DNA ploidy analysis of squamous cell head and neck cancer to identify distant metastasis from second primary. *Head Neck* 14:464-466, 1992.
54. Feichter GE, Maier H, Adler D et al. S-Phase fractions and DNA-ploidy of oropharyngeal squamous epithelium carcinomas compared with histologic grade, stage, response to chemotherapy and survival. *Acta Otolaryngol* 104:377-384, 1987.
55. Tylor M, Frazen G, Olofsson J. DNA ploidy in oral cavity carcinomas, with special reference to prognosis. *Head Neck Surg* 11:257-263, 1989
56. Zätterström UK, Wennerberg J, Ewers SB, et al. Prognostic factors in head and neck cancer: histologic grading, DNA ploidy and nodal status. *Head Neck*, 13:477-487, 1991.
57. Rua S, Comino A, Fruttero A, et al. Relationship between histologic features, DNA flow cytometry, and clinical behavior of squamous cell carcinomas of the larynx. *Cancer*. 1991 Jan 1. 67(1). P 141-9.
58. Cook LD, Cook TG, Bootz F et al.: Ploidy as a prognostic indicator in end stage squamous cell carcinoma of the head and neck region treated with cisplatinium. *Br J Cancer* 61:759-762, 1990.
59. Kaplan AS, Caldarelli DD, Cacho M et al. Retrospective DNA analysis of head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 112:1159-1162, 1986.
60. Kokal WA, Gardine RL, Sheibani K et al.: Tumor DNA content as a prognostic indicator in squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Am J Surg* 156:276-, 1988.
61. Guo YC, DeSanto L, Osetinsky GV, et al. Prognostic implications of nuclear DNA content in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 100:95-98, 1989
62. Gregg CM, Beals TE, McClatchy KM, et al. DNA content and tumor response to induction chemotherapy in patients with advanced laryngeal squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head neck Surg* 108:731-737, 1993.
63. Walter MA. Peters GE. Peiper SC. Predicting radioresistance in early glottic squamous cell carcinoma by DNA content. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991 Jul. 100(7). P 523-6.

64. Begg AC, Hofland L, Mooney H et al. The predictive value of cell kinetic measurement in a European trial of accelerated fractionation in advanced head and neck tumors: an interim report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:1449-1453, 1990.
65. Hanna EYN, Papay FA, Gupta MK et al.: Serum tumor markers of the head and neck cancer: current status. *Head Neck* 12:50-59, 1990
66. Walther EK, Dahlmann N, Gorgulla HT.: Tumor markers in the diagnosis and follow-up of head and neck cancer: role of CEA, CA 19-9, SCC, TK, and DTTPASE. *Head Neck* 15:230-235, 1993.
67. Fontana X, Dassonville O, Néri J, et al.: Sedimentation rate and serum thymidine kinase activity: prognostic factors in squamous cell head and neck cancer. *Head Neck* 15:425-432, 1993.
68. Murakami Y, Saito Y. Immunohistochemical interpretation of early epithelial disorders of pyriform sinus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99:782-788, 1990.
69. Van der Velden L, Schaafsma E, Manni JJ, et al.: Cytokeratin expression in normal and (pre)malignant head and neck epithelia: an overview. *Head Neck* 15:133-146, 1993.
70. De Vita VT. The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. *Cancer* 51:1209-1220, 1983.
71. Brown JM. Tumor hypoxia, drugs resistance and metastases. *JNCI* 82:338-339, 1990.
72. Vaupel P, Kallinowsky F, Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res* 46:6449-6465, 1989.
73. Maehara Y, Kusumoto T, Kusumoto H, et al. Succinate dehydrogenase inhibition test for evaluating head and neck tumors. *Oncology* 45:434-436, 1988.
74. Nahashima T, Maehara Y, Kohnoe S, et al. Histologic differentiation and chemosensitivity of human head and neck squamous cell carcinomas. *Head Neck* 12:406-410, 1990.
75. Robbins KT, Connors KM, Storniolo AM, et al. Sponge-Gel-Supported histoculture Drug-response assay for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120:288-292, 1994.
76. Lehnert M. Reversal of P-Glycoprotein-associated multidrug resistance: The challenge continues. *Eur J Cancer* 29A(4):636-638, 1993.
77. Taylor SG. Integration of chemotherapy into the combined modality therapy of head and neck squamous cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:779-783, 1987.
78. Robbins KT, Storniolo AM, Kerber C et al.: Rapid superselective high-dose cisplatin infusion for advanced head and neck malignancies. *Head Neck* 14:364-371, 1992.
79. Schnabel Th, Zamboglou N, Kolotas C, et al. Combined radiochemotherapy with carboplatin in the treatment of advanced head and neck carcinomas. *Oncology* 50(Supp):16-22, 1993.

80. Aisner J, Sinibaldi V and Eisenberger M. Carboplatin in the treatment of squamous cell head and neck cancers. *Seminars in Oncology* 1(2):60-65, 1992.
81. Forastiere AA. Use of paclitaxel (TAXOL) in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Seminars in Oncology* 20(4):56-60, 1993.
82. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47:207-214, 1981.
83. Watson JV: What does "response" in cancer chemotherapy really mean? *Br Med J* 283:34-37, 1981.
84. Donehower RC and Rowinsky EK. An overview of experience with TAXOL (paclitaxel) in the USA. *Cancer Treat Review* 19(suppl):63-78, 1993.
85. Al-Sarraf M: Head and neck cancer: Chemotherapy concepts. *Seminars in Oncology*, Vol 15, N° 1 (Feb): 70-85, 1988.
86. Clark JR, Frei E III. Chemotherapy for head and neck cancer: Progress and controversy in the management of patients with M0 disease. *Semin Oncol (Suppl)* 16:44-57, 1989.
87. Peto R.: Why do we need systematic overviews of randomised trials?. *Stat Med* 6:233, 1987.
88. Tannock IF, Browman G. Lack of evidence for a role of chemotherapy in the routine management of locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 4:1121-1126, 1986.
89. Jacobs JR, Pajak TF, Weymuller E, et al. Development of surgical quality-control mechanisms in large-scale prospective trials: head and neck intergroup report. *Head Neck*. 13(1):28-32, 1991.
90. Haybittle J. Clinical trial size - the perfect, the practicable and the present. *Br J Cancer*, 57:521-525, 1988.
91. Ensley JR, Jacobs JR, Weaver A, et al. Correlation between response to cisplatinum-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer* 54:811, 1984.
92. Clark JR, Fallon BG, Dreyfuss AI, et al. Chemotherapeutic strategies in the multidisciplinary treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol (suppl)* 15(3):35-44, 1988.
93. Dimery IW and Hong WK. Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:95-111, 1993.
94. Taylor SG, Applebaum E, Showel JL, et al. A randomised trial of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 3:672-679, 1985.
95. Fazekas JT, Someer C and Kramer S. Adjuvant intravenous methotrexate or definitive radiotherapy alone for advanced squamous cancers of the oral cavity, oropharynx, supraglottic larynx or hypopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:533, 1980.

96. Rentschler RE, Wilburg DW, Petti GH, et al. Adjuvant Methotrexate escalated to toxicity for resectable stage III and IV squamous head and neck carcinoma - A prospective randomized study. *J Clin Oncol* 5:278, 1987.
97. Rooney M, Kish J, Jacobs J, et al.: Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after tree-course induction chemotherapy with 120-hours 5-FU infusion and cisplatin. *Cancer* 55:1123-1128, 1985.
98. Clavel M, Cognetti F, Dodion P, et al. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and vincristine with or without cisplatin in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 60:1173-1177, 1987.
99. Cognetti F, Pinnaro P, Carlini P, et al. Neoadjuvant chemotherapy in previously untreated patients with advanced head and neck squamous cell cancer. *Cancer* 62:251-261, 1988.
100. Al-Sarraf M, Kish JA, Ensley JF. The Wayne State University experience with adjuvant chemotherapy of head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1991 Aug; 5(4): 687-700
101. Jaulerry C, Rodriguez J, Brunin F, et al. Induction chemotherapy in advanced head and neck tumors: results of two randomized trials. *Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys.* 1992; 23(3): 483-9
102. 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* 7:838-845, 1989.
103. 87. Forastiere AA. Chemotherapy of head and neck. *Ann Oncol* 3(3):11-14, 1992.
104. Forastiere AA, Metch B, Schuller D et al. Randomized comparison of cisplatin plus 5-FU and carboplatin plus 5-FU vs methotrexate in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A southwest oncology Group study. *J Clin Oncol* 10(8):1245-1251, 1992.
105. Depondt J, Gehanno P, Martin M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin/5-Fluorouracil in head and neck cancer. *Oncology* 50(Supp):23-27, 1993.
106. Hill BT, Price LA, MacRae K. Importance of primary site in assessing chemotherapy response and 7-year survival data in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated with initial combination chemotherapy without cisplatin. *J Clin Oncol* 4:1340-1347, 1986.
107. Price LA, Shaw HJ and Hill BT. larynx preservation after initial non-cisplatin containing combination chemotherapy plus radiotherapy, as opposed to surgical intervention with or without radiotherapy in previously untreated advanced head and neck cancer: final analysis after 12 years follow-up. *J Laryngol Otol* 107:211-216, 1993.
108. Hitt R, Hornedo J, Colomer R et al. A phase I/II study of pPaclitaxel plus cisplatin as first-line therapy for head and neck cancers: preliminary results. *Semin Oncol* 22(4):000-000, 1995.
109. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Groups. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 324:1685-90, 1991.

110. Karim ABMF, Kralendonk JH, Njo KH, et al. Radiation therapy for advanced (T3T4N0-N3M0) laryngeal carcinoma: The need for a change of strategy: A radiotherapeutic viewpoint. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:1625-1633, 1987.
111. 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.
112. Toohill RJ, Anderson T, Byhardt RW, et al. Cisplatin and fluorouracil as neoadjuvant therapy in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 113:758, 1987.
113. Toohill RJ, Duncavage JA, Grossmann TW, et al: The effects of delay in standard treatment due to induction chemotherapy in two randomized prospective studies. *Laryngoscope* 97:407-412, 1987.
114. Spaulding MB, Castillo M, Loré J, et al.: Surgery vs chemotherapy plus surgery for carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118:248-251, 1992
115. Chang TM: Induction chemotherapy for advanced head and neck cancers: A literature review. *Head Neck Surg* 10:150-159, 1988.
116. Johnson JT, Myers EN, Schramm VL, et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 5:456-458, 1987.
117. Head and Neck Contracts Programs: Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck cancer: Final report of the Head and Neck Contracts Program. *Cancer* 60:301-311, 1987.
118. Jacobs C. and Makuch R. Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with resectable Head and Neck cancer: A subset analysis of the Head and Neck Contracts Programs. *J Clin Oncol* 8:838-847, 1990.
119. Forestiere AA. Randomized trials of induction chemotherapy. A critical review. *Hematol Oncol Clin North Am.* 5(4):725-36, 1991.
120. 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*, 5:10-20, 1987.
121. 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.* 1992; 23(4): 705-13
122. Fu KK, Phillips TL. Biologic rationale of combined radiotherapy and chemotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 5(4):737-51, 1991
123. Stupp R, Weichselbaum RR and Vokes EE. Combined modality therapy of head and neck cancer. *Semin Oncol* 21(3):349-358, 1994.

124. Taylor SG, Murthy AK, Caldarelli DD, et al. Combined simultaneous Cisplatin/Fluorouracil chemotherapy and split course radiation in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 7:846-856, 1989.
125. Keane TJ, Cummings BJ, O'Sullivan B, et al. A randomized trial of radiation therapy compared to split course radiation therapy combined with mitomycin C and 5 fluorouracil as initial treatment for advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 25:613-618, 1993.
126. Merlano M, Rosso R, Sertoli MR, et al: Randomized comparison of two chemotherapy, radiotherapy scheme for stage III and IV unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 100:531-535, 1990.
127. Panje WR, Manon AJ, Vokes E, et al. Surgical management of the head and Neck cancer patients following concomitant multimodality therapy. *Laryngoscope* 105:97-101, 1995.
128. 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(6): 1347-50, 1990.
129. Stefani A, Eells RW, Abbate. Hydroxyurea and radiotherapy in head and neck cancer. *Radiology* 101, 391, 1971.
130. Gollin FF, Ansfield FJ, Branderburg JH, et al. Combined therapy in advanced head and neck cancer: A randomized study. *Am J Roentgenol* 114:83, 1972.
131. Cachin Y, Jortray A, Sanchos H, et al. Preliminary results of a randomized EORTC study comparing radiotherapy and concomitant bleomycin to radiotherapy alone in epidermoid carcinoma of the oropharynx. *Eur J Cancer* 13:1389, 1977.
132. Shanta V, Krishnamurthi S. Combined bleomycin and radiotherapy in oral cancer. *Clin Radiol* 31:617-620, 1980.
133. Petrovich Z, Block J, Kuisk H, et al. A randomized comparison of radiotherapy with a radiotherapy-chemotherapy combination in Stage IV carcinoma of the head and neck. *Cancer* 47:2259, 1981.
134. Vermund H, Kaalhus O, Winther F et al. Bleomycin and radiation therapy in squamous cell carcinoma of the upper aero-digestive tract: a phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11:1877, 1985.
135. Gupta NK, Pointon RCS and Wilkinson PM. A randomized trial to contrast radiotherapy and methotrexate given synchronously in head and neck cancer. *Clin Radiol* 38:575, 1987.
136. 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, 1987.

137. Pearlman NW, Johnson FB, Braun TJ, et al. A prospective study of preoperative chemotherapy and split-course irradiation for locally advanced or recurrent oral/pharyngeal squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 8:490, 1985.
138. Vokes EE, Weichselbaum RR, Mick R, et al. Favorable Long-Term survival following induction chemotherapy with cisplatin, fluorouracil and leucovorin and concomitant chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 84:877-882, 1992.
139. Marcial VA, Pajak TF, Mohiuddin M et al.: Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck. Long-term results of the Radiation Therapy Group Study 81-17. *Cancer* 66:1861-1868, 1990.
140. Browman GP and Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: What we have learned from randomized trials. *Semin Oncol* 21(3):311-319, 1994.
141. Stell PM, Rawson-NS: Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br-J-Cancer*. 61(5): 779-87, 1990.
142. Norris CM, Clark JR, Frei E, et al. Pathology of surgery after induction chemotherapy: An analysis of resectability and locoregional control. *Laryngoscope* 96: 292-302, 1986.
143. Jacobs C, Goffinet DR, Goffinet L, et al. Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment of advanced resectable head and neck cancer. A report from the Northern California Oncology Group. *Cancer* 60:1178-1183, 1987.
144. Wolf GT and Fischer SG: Effectiveness of salvage neck dissection for advanced regional metastases when induction chemotherapy and radiation are used for organ preservation. (Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Groups). *Laryngoscope* 102:934-939, 1992.
145. Pfister DG, Strong E, Harrison L, et al. Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced but resectable head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 9(5):850-859, 1991.
146. Demard F, Chauvel P, Santini J, et al. Response to chemotherapy as justification for modification of therapeutic strategy for pharyngolaryngeal carcinomas. *Head Neck* 12:225-231, 1990.
147. Brasnu D, Laccourreye E, Chavardes V et al.: Chirurgie conservatrice du larynx comme alternative a la laryngectomie totale après chimiothérapie neo-adyuvante. Résultats préliminaires. *Ann Oto-Laryngol (Paris)* 110:129-133, 1993.
148. Anderson JR, Cain K, Gelber R, et al. Analysis and interpretation of the comparison of survival by treatment outcome variables in cancer clinical trials. *Cancer Treat Rep* 69:1139-1146, 1985.
149. Cognetti F, Pinnaro P, Ruggeri EM, et al. Prognostic factors for chemotherapy response and survival using combination chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck squamous cancer. *J Clin Oncol* 7:829-837, 1989.

150. Mick R, Vokes EE, Weichselbaum RR et al. Prognostic factors in advanced head and neck cancer patients undergoing multimodality therapy. *Otolaryngol-Head-Neck-Surg.* 105(1):62-73, 1991.
151. Janot F, Laccourreye H, Bassot V, et al. Réponse tumorale et ganglionnaire à la chimiothérapie. Etude pronostique dans les cancers du sinus piriforme et de la margelle laryngée latérale. *Ann Otolaryngol* 105:415-421, 1988.
152. Wolf GT, Markuch RW, Balsler SR. Predictive factors for tumor response to preoperative chemotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. The Head and Neck Contract Program. *Cancer* 54:2869-2877, 1984.
153. Recondo G, Araamand JP, Tellez-Bernal E, et al. Recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a clinical, univariate and multivariate analysis of response and survival with cisplatin-based chemotherapy. *Laryngoscope* 101:5, 1991.
154. Eiband JD, Elias EG, Suter C, et al. Prognostic factor in squamous cell carcinoma of the larynx. *Am J Surg* 158:314-317, 1989.
155. Recondo G, Cvitkovic E, Azli N, et al. Neoadjuvant chemotherapy consisting of cisplatin and continuous infusion of bleomycin and 5-fluorouracil for advanced head and neck cancer. *Cancer* 68:2109-2119, 1991.
156. Piccirillo JF, Wells CK, Sasaki CT, et al. New clinical severity staging system for cancer of the larynx. Five-Year survival rates. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103(2):83-92, 1994
157. Davis KR, Stoker K, Harker G, et al. Prognostic indicators in head and neck cancer patients receiving combined therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115:1443-1446, 1989.
158. Hill BT and Price LA: The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced head and neck cancer. *Acta-Oncol.* 29(6):695-703, 1990.
159. Al-Kourainy K, Kish J, Ensley J, et al. Achievement of superior survival for histologically negative versus positive clinically complete responders to cisplatin combination in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 59: 233-238, 1987.
160. Stell PM. Survival times in end-stage head and neck cancer. *Eur J Surg Oncol* 15:407-410, 1989.
161. Gavilan J, Gavilan C, Maños-Pujol M, et al. Discriminant analysis in predicting survival of patients with cancer of the larynx or hypopharynx. *Clin Otolaryngol* 12:331-335, 1987.
162. Stell PM.: Prognosis in laryngeal carcinoma: tumor factors. *Clin Otolaryngol* 15:69-81, 1990.
163. Bataini JP, Bernier J, Asselain B, et al. primary radiotherapy of squamous cell carcinoma of the oropharynx and pharyngolarynx: Tentative multivariate modelling system to predict the radiocurability of the neck nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14:635-642, 1988.

164. Janot F, Cvitkovic E, Piekarski JD, et al.: Correlation between nodal density in contrasted scans and response to cisplatin-based chemotherapy in head and neck squamous cell cancer: a prospective validation. *Head Neck* 15:222-229, 1993.
165. Crissman JD, Pajak TF, Zarbo RJ, et al. Improved response and survival to combined cisplatin and radiation in nonkeratinizing squamous cell carcinoma of the head and neck. A RTOG study of 114 advanced stage tumors. *Cancer* 59:1391-1397, 1987.
166. Jakobson PA, Eneroth CM, Killander D et al. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 12:1-8, 1973
167. Helliwell TR, Atkinson MW, Cooke TG et al. Morphometric analysis, ploidy and response to chemotherapy in squamous carcinomas of the head and neck. *Path Res Pract* 185:755-759, 1989.
168. Alvarez Vicent J.J., Brandariz Castelo, J.A. Statistical study of 583 cases of laryngeal and hypopharyngeal tumors with at least a five-year follow-up. Proc of the XIV World Congress of Otorhinol, Head Neck Surgery. *Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery*, pp. 2345-2347, 1990.
169. Stell PM.: Prognosis in laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol* 13:399-409, 1988.
170. Lefebvre JL, Vankemmel B, Demaille et al.: Les carcinomes des voies aerodigestives superieures chez la femme. A propos de 132 cas. *Ann Oto-Laryngol (Paris)* 104:93-96, 1987.
171. UICC (International Union Against Cancer): TNM classifications of malignant tumors. Ed 2. Geneva, 1978.
172. Manual for staging of cancer 1977. American Joint Committee for Cancer Staging and End-Results Reporting.
173. Warren S. and Gates O. Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and statistical study. *Am J Cancer*. 51: 1358-1403, 1932.
174. Schantz S, Hong K, Goepfert H, et al. Enhancement of head and neck cancer clinical trial stratification parameters through biologic markers. *Proc ASCO* 10:198, 1991.
175. Bezjak A, Grilli R, Browman G, et al. Non-resectability in radiotherapy trials in squamous cell head and neck cancer. Implications for generalizability of trial results. *Proc ASCO Vol 14*, 296, 1995.
176. Mahe S, Bourdin S, Peuvrel P, et al. Final results of a randomized trial comparing chemotherapy + radiotherapy (CT + RT) versus chemotherapy + surgery + radiotherapy (CT + S + RT) in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. *Proc ASCO* 14:295, 1995.
177. Vokes EE & Athanasiadis I. Chemotherapy for squamous cell carcinoma of head and neck: The future is now. *Ann Oncol* 7:15-29, 1996.
178. Oye RK, Shapiro MF. reporting results from chemotherapy trials. Does response makes a difference in patients survival?. *JAMA* 252:2722-2725, 1984.

VERIFICADA EN EL DIA DE HOY LA LEGITIMIDAD DE LA TESTIS

TITULADA *Justificación de la legitimidad de la*

quiere aceptar un testamento que se le da en la familia

DE LA C. *Jose Antonio*

Bracador

OBTUVO POR ~~ESTE~~ CALIFICACION DE *Opto Cum Laude*

Madrid, *5* de *Julio* de 19*46*

El Presidente,

[Signature]
El Voces.

[Signature]
El Voces

[Signature]
El Voces

[Signature]
El Voces Secretario