

# TRABAJO FIN DE MÁSTER EN INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

Valoración de la respuesta a la quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia concomitante en carcinoma de laringe localmente avanzado y análisis de los factores que pueden influir en la misma.

AUTORA: LAURA REBOLLEDO BERNAD  
DIRECTORA: MARIA ISABEL ADIEGO LEZA  
CODIRECTOR: DANIEL BORDONABA BOSQUE

Curso 2016-2017  
Universidad de Zaragoza

## INDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCION.....	3
3. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....	8
4. HIPÓTESIS.....	9
5. OBJETIVOS.....	9
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
7. RESULTADOS.....	14
8. DISCUSIÓN.....	31
9. CONSLUIONES.....	35
10. BIBLIOGRAFÍA.....	36
11. ANEXO.....	39

## 1. RESUMEN

El tratamiento de los tumores localmente avanzados de laringe es un tema a debate actualmente por la diversidad de estrategias terapéuticas disponibles.

Nuestro objetivo es evaluar la respuesta a la quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia concomitante en carcinoma de laringe localmente avanzado y analizar determinados factores que puedan influir en ella.

Para ello, se han estudiado 41 pacientes afectados de carcinoma de laringe en estadio localmente avanzado (III-IV) que se incluyeron en el Protocolo de Conservación de Órgano en el Comité de Tumores de nuestro hospital en los tres últimos años (2014 a 2016). Los pacientes recibieron el tratamiento en dos tiempos: en primer lugar se administró quimioterapia de inducción, y en segundo lugar, en los pacientes en los que se obtuvo respuesta (n=32), se continuó el tratamiento con quimiorradioterapia posterior o radioterapia exclusiva. La valoración de la respuesta al tratamiento se ha llevado a cabo mediante exploración clínica otorrinolaringológica y estudio radiológico con TC tras la quimioterapia de inducción y después tras el tratamiento final con quimiorradioterapia o radioterapia sola. Se han analizado también la respuesta al tratamiento en relación a diversos factores epidemiológicos, estadificación tumoral, calidad de vida (ECOG), variables anatomopatológicas, variables bioquímico-nutricionales y tratamiento recibido.

La respuesta obtenida a la quimioterapia de inducción mediante exploración clínica otorrinolaringológica ha sido del 85.37% y mediante TC del 75.61%. Un 21.95% de los pacientes precisaron cirugía tras el tratamiento inicial con quimioterapia de inducción sin poder preservar la laringe ni continuar con el Protocolo de Conservación de Órgano. Al finalizar el tratamiento completo y con la exploración clínica otorrinolaringológica el 53.66% de los pacientes presentaron respuesta completa mientras el 41.46% presentaron respuesta completa radiológica. Los pacientes con respuesta completa a la quimioterapia de inducción presentan cifras de hemoglobina significativamente más altas (14.58 g/dL,  $p=0.019$ ) respecto a los pacientes sin respuesta (13.38 g/dL).

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 Generalidades del cáncer de laringe

El cáncer de laringe es la localización más frecuente en Europa de los tumores malignos de cabeza y cuello. España es uno de los países con mayor incidencia, y supone un 2.2-4.8% de todos los cánceres nuevos diagnosticados y el 1.5-2.5% de las muertes producidas por tumores malignos. La incidencia es 6-7 veces más frecuente en el sexo masculino que en el femenino, y afecta principalmente a hombres de 60-70 años con una incidencia de unos 80-100 casos por cada 100.000 habitantes.<sup>1, 2</sup>

La etiología es desconocida, sin embargo diversos factores se han asociado con su aparición, siendo los principales el tabaco y el alcohol, y otros cuya asociación es más controvertida como sustancias de exposición laboral, radiación, infecciones por virus, el reflujo gastroesofágico y factores dietéticos. Respecto al tabaco, el cáncer de laringe se presenta casi exclusivamente en fumadores y existe una relación dosis-efecto con mayor riesgo de cáncer de laringe a mayor cantidad de tabaco fumado. En cuanto al alcohol, se ha visto que actúa como cocarcinógeno con el tabaco potenciando el desarrollo de cáncer de laringe especialmente supraglótico.<sup>1, 2</sup>

El 95-99% de los cánceres laríngeos son carcinomas escamosos, mientras el porcentaje restante corresponde a adenocarcinomas, sarcomas, linfomas y condrosarcomas entre otros.<sup>1</sup>

Anatómicamente, podemos dividir la laringe en 3 segmentos:<sup>1, 2</sup>

- Supraglotis: epiglotis, repliegues aritenopiglóticos en su vertiente laríngea, aritenoides, bandas ventriculares y ventrículos.
- Glotis: cuerdas vocales, comisura anterior y comisura posterior
- Subglotis: espacio entre las cuerdas vocales y el borde inferior del cricoides.

Los carcinomas de glotis se presentan en la mayoría de casos como una disfonía persistente con empeoramiento progresivo, por lo que el diagnóstico precoz es más sencillo.<sup>1, 2</sup>

Los carcinomas de supraglotis son los más frecuentes en España, y suelen dar molestias deglutorias cuando afectan a la parte superior de la supraglotis y afectación fonatoria cuando afectan a la parte inferior, siendo la clínica inicial más larvada lo cual dificulta su diagnóstico.<sup>1, 2</sup>

Los carcinomas de subglotis son los menos frecuentes, suponen alrededor de un 2% de los tumores de laringe. Se suelen diagnosticar en estadios avanzados porque son poco sintomáticos, siendo en síntoma de inicio más frecuente la disnea.<sup>1, 2</sup>

Respecto a la afectación regional, las lesiones glóticas tienen poca tendencia a la diseminación linfática mientras las supraglóticas cuentan con una capacidad de producir metástasis ganglionar temprana muy superior al resto. La incidencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico está en torno a un 1%, siendo la localización más frecuente el pulmón. El grado de afectación ganglionar se ha relacionado con la aparición de metástasis a distancia, teniendo mayor riesgo de metástasis aquellos con afectación extracapsular del ganglio o más de tres ganglios afectados.<sup>1,2</sup>

En el diagnóstico de este tipo de tumores es esencial la exploración clínica, mediante laringoscopia indirecta o rinofibrolaringoscopia, y palpación cervical. En cuanto a pruebas de imagen, la más utilizada es la TC. En ocasiones también se emplea el PET/TC, en especial ante sospechas de recidiva tumoral.<sup>1,2</sup>

Para la estadificación del cáncer de laringe se utiliza la clasificación TNM de la AJCC (American Joint Committee on Cancer), que nos permite establecer una aproximación pronóstica, ayuda a planificar el tratamiento y facilita la evaluación de resultados.<sup>1,2</sup>

#### T (Tumor primario)

	<b>SUPRAGLOTIS</b>
T1	Tumor limitado a una sublocalización de la supraglotis con movilidad normal de las cuerdas.
T2	Tumor que invade la mucosa de más de una sublocalización adyacente de la supraglotis o la glotis, o de regiones de fuera de la supraglotis sin fijación de la laringe.
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y/o invasión de cualquiera de los siguientes: área postcricóidea, tejidos pre-epiglóticos, espacio paraglótico y/o con pequeñas erosiones del cartilago tiroideo.
T4a	El tumor invade el cartilago tiroideo y/o invade el tejido alrededor de la laringe por ejemplo traquea, tejidos blandos del cuello, fascias, tiroides, esófago...
T4b	El tumor invade el espacio prevertebral, las estructuras mediastínicas o encierra la arteria carótida.
	<b>GLOTIS</b>
T1	Tumor limitado a las cuerdas con movilidad normal. (a) Una sola cuerda afectada (b) Ambas cuerdas afectadas
T2	Tumor que se extiende a la supraglotis y/o subglotis y/o movilidad de cuerda afectada.
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y/o invade el espacio paraglótico y/o con erosión menor del cartilago tiroideo.
T4a	El tumor invade el cartilago tiroideo o invade los tejidos de alrededor de la laringe (traquea, esófago...).
T4b	El tumor invade el espacio prevertebral, estructuras mediastínicas o encierra la arteria carótida.
	<b>SUBGLOTIS</b>
T1	Tumor limitado a la subglotis.
T2	Tumor que se extiende a las cuerdas vocales con movilidad normal o disminuida.
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda.
T4a	El tumor invade el cartilago cricoides o tiroides y/o invade los tejidos de alrededor de la laringe (traquea, esófago...).
T4b	El tumor invade el espacio prevertebral, estructuras mediastínicas o encierra la arteria carótida.

### N (Afectación ganglionar)

PARA CUALQUIER LOCALIZACIÓN	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
N1	Metástasis en un único ganglio homolateral de diámetro máximo menor o igual a 3 cm.
N2	(a) Ganglio único homolateral 3-6 cm (b) Ganglios múltiples homolaterales < o = 6cm (c) Ganglios bilaterales o contralaterales < o = 6 cm
N3	Cualquier adenopatía > 6 cm.

### M (Metástasis a distancia)

PARA CUALQUIER LOCALIZACIÓN	
Mx	No se pueden evaluar las metástasis a distancia.
M0	No se aprecian metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

En función de los diferentes grados T, N y M, clasificamos a los pacientes por estadios:<sup>2</sup>

	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0	I	II	III	IVa	IVb
N1	III	III	III	IVa	IVb
N2	IVa	IVa	IVa	IVa	IVb
N3	IVb	IVb	IVb	IVb	IVb
M1	IVc	IVc	IVc	IVc	IVc

En cuanto al pronóstico, el factor más importante es la invasión ganglionar y la extensión extranodal. La supervivencia global varía en función de la localización y el estadio, siendo en los tumores glóticos del 70-75% a los 5 años y en los supraglóticos del 60-70%.<sup>2</sup>

## 2.2 Evolución de los distintos esquemas terapéuticos

El tratamiento del carcinoma de laringe localmente avanzado (estadios III-IV) ha cambiado significativamente en las últimas décadas. Durante los años 70 y 80 el abordaje inicial en los carcinomas escamosos de laringe glótica y supraglótica mediante radioterapia convencional fraccionada como tratamiento exclusivo conseguía resultados terapéuticos insatisfactorios con peores tasas de supervivencia

que los abordajes quirúrgicos. Por este motivo, para los pacientes con lesiones localmente avanzadas no candidatos a cirugías conservadoras de la voz, el tratamiento estándar consistía en laringectomía total seguida de radioterapia adyuvante en función del resultado anatomopatológico. Esta opción terapéutica conseguía mejoras significativas en cuanto al control locorregional y supervivencia, sin embargo supone una cirugía agresiva para el paciente con secuelas funcionales permanentes como son la pérdida de la capacidad fonatoria, la creación de un estoma cervical permanente y alteraciones de la deglución, lo que a menudo conlleva un estigma social y alteraciones psicológicas.<sup>3,4</sup>

Por ello en las décadas siguientes se buscaron nuevas estrategias menos mutilantes pero que mantuvieran buenos resultados a nivel del control de la enfermedad y de supervivencia. Estas estrategias se basan en el uso combinado de quimioterapia y radioterapia, conformando la modalidad de tratamiento conocida como “conservación de órgano”. Inicialmente se idearon 2 estrategias principales: el uso de quimioterapia de inducción (o neoadyuvante) con cisplatino y 5-fluorouracilo (PF) para diferenciar los pacientes candidatos a preservación de órgano con radioterapia, y el uso de quimioradioterapia concomitante.<sup>3,5</sup>

Recientemente los taxanos se han añadido a los regímenes de quimioterapia de inducción, y actualmente el tratamiento con el esquema TPF (docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> el primer día, cisplatino 70 mg/m<sup>2</sup> el primer día y 5-fluorouracilo 600 mg/m<sup>2</sup> del primer al quinto día) es el gold standard de la quimioterapia de inducción en Europa.<sup>6,7,8</sup>

Actualmente dada la variedad de tratamientos disponibles vemos que un mismo tumor puede abordarse mediante diferentes estrategias. El objetivo es conseguir los mejores resultados en términos oncológicos y preservar la función cuando sea factible.<sup>9</sup> Diversos estudios tanto en Europa como en Estados Unidos, han detectado cambios en las estrategias terapéuticas a lo largo de estos años, viendo como la combinación de quimioterapia y radioterapia ha desplazado a la laringectomía en el tratamiento del cáncer primario avanzado de laringe, permitiendo la preservación de órgano en un número importante de pacientes.<sup>3,5</sup> Las guías americanas (NCCN) y europeas recomiendan el protocolo de conservación de órgano como tratamiento de elección en los tumores localmente avanzados, basándose en el ensayo del grupo RTOG 91-11 que estableció la superioridad del cisplatino concomitante con radioterapia para obtener control local y preservación laríngea frente a otros esquemas.<sup>9,10</sup> La cirugía (incluyendo la laringectomía parcial o total) es una opción válida, pero en general se reserva para tratar recidivas locorregionales después del protocolo de conservación de órgano, o en pacientes que no son candidatos o rechazan la quimioradioterapia.<sup>9</sup> Además, en el caso concreto de los T4a con afectación del cartílago tiroideos, no hay datos consistentes respecto a cuál es la mejor opción terapéutica. Algunos estudios

sugieren que la laringectomía total logra mejores resultados, mientras otros observan como las estrategias de preservación de órgano son tan efectivas como la cirugía.<sup>11</sup>

Sin embargo, sigue habiendo debate sobre el mejor protocolo poniendo en balance la supervivencia libre de laringectomía con la toxicidad y resultado funcional a largo plazo.<sup>6</sup> Además, y a pesar de que la mayoría de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello han mejorado su supervivencia en los últimos 30 años, no es el caso del carcinoma de laringe, el cual ha empeorado su pronóstico.<sup>5</sup> Aunque esta estrategia de preservación de órgano está muy consolidada, se ha abierto un debate ante la posible relación entre el descenso del uso de la cirugía y la disminución de la supervivencia en el cáncer de laringe en Estados Unidos, y la ausencia de avances en la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad en la mayoría de los países europeos.<sup>3,9</sup>

### **2.3 El papel de la quimioterapia de inducción**

Diversos estudios han evidenciado que la respuesta tumoral a la quimioterapia de inducción puede funcionar como biomarcador predictivo de la sensibilidad posterior a la radioterapia. Ya en 1984 Ensley et al evidenciaron que mientras el 97% de los pacientes con respuesta parcial a la quimioterapia de inducción eran respondedores a la radioterapia posteriormente, en el caso de los no respondedores a la quimioterapia tan solo el 6% lo era a la radioterapia.<sup>12</sup> Así mismo el Grupo de Oncología de California del Norte determinó en su estudio una supervivencia global en pacientes con respuesta completa a la quimioterapia de inducción seguida de radioterapia del 70%, remarcando la viabilidad de omitir la cirugía en pacientes respondedores.<sup>13</sup>

Sin embargo no fue hasta 1991 cuando el grupo VALCSG publicó el primer ensayo clínico multicéntrico randomizado fase III en el que comparaban el tratamiento con laringectomía seguida de radioterapia con el tratamiento mediante quimioterapia de inducción con PF seguida de radioterapia en pacientes con carcinoma de laringe localmente avanzado. En el estudio no encontraron diferencias en supervivencia entre ambos grupos y consiguieron un 64% de preservación de la laringe. Además, el grupo VALSCSG vio una asociación entre la rapidez de la respuesta y la supervivencia libre de enfermedad, con mejores resultados observados en pacientes con respuesta completa tras 2 ciclos en comparación con aquellos que obtenían la respuesta completa tras 3 ciclos.<sup>14, 15</sup> Desde entonces diversos estudios han seguido evaluando la respuesta a diferentes esquemas quimioradioterápicos, los cuales se mencionan en el apartado de discusión.

El grupo MACH-NC presentó su metaanálisis en el año 2000 y su actualización en 2009, demostrando una ausencia de beneficio en la supervivencia con el uso de la quimioterapia de inducción, que sin embargo sí está presente con el uso de la quimioradioterapia concomitante.<sup>16</sup>

A pesar de la literatura disponible al respecto, el papel de la quimioterapia de inducción sigue siendo controvertido.

Varios estudios han determinado que los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello que logran una respuesta completa a la quimioterapia de inducción tienen una tasa de supervivencia significativamente mayor que aquellos con enfermedad residual.<sup>17</sup> Así pues, la evaluación de la respuesta a la quimioterapia de inducción nos serviría como herramienta clínica para predecir el pronóstico de supervivencia. Tradicionalmente se han empleado técnicas de imagen como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) para medir esta respuesta en base a los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) que están ampliamente aceptados. Sin embargo esta evaluación solo puede hacerse tras dos o más ciclos de quimioterapia ya que la disminución y disolución de una masa tumoral es el paso final de una compleja cascada de cambios celulares y subcelulares tras el inicio del tratamiento. Esto puede conllevar en pacientes no respondedores un consumo de tiempo tal que podrían perder la opción quirúrgica por crecimiento progresivo del tumor, haciendo inoperable un caso que inicialmente era abordable quirúrgicamente.<sup>17</sup> Además, la cirugía de rescate por falta de respuesta tras el tratamiento quimioradioterápico tiene sus desventajas ya que son cirugías más complejas por la fibrosis de los tejidos y por tanto presentan más complicaciones.<sup>6,9</sup>

Así pues, otro punto a debate en la actualidad es la posibilidad de predecir tempranamente la respuesta del tumor a la quimioterapia de inducción, lo que aceleraría el tratamiento quirúrgico en aquellos pacientes no respondedores y permitiría el uso precoz de quimioradioterapia concomitante en los pacientes respondedores.<sup>18</sup>

Por todo esto, nuestro objetivo es conocer el estado actual del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y quimioradioterapia concomitante posterior en carcinoma de laringe localmente avanzado (estadio III a IV) en la casuística de nuestro centro, evaluando la respuesta a este tratamiento y buscando qué factores pueden influir en que haya o no una buena respuesta.

### **3. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA**

La presencia de nuevos métodos terapéuticos supone un escenario complejo para la elección del tratamiento, en el que un mismo tumor puede abordarse mediante diferentes estrategias que han ido cambiando a lo largo de estos años, viendo como la combinación de quimioterapia y radioterapia ha desplazado a la laringectomía en el tratamiento del cáncer primario avanzado de laringe, permitiendo la preservación de órgano en un número importante de pacientes.<sup>3,5,9</sup> Sin embargo, y a pesar de que la mayoría de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello han mejorado su supervivencia en los últimos 30 años, no es el caso del carcinoma de laringe, el cual ha

empeorado su pronóstico.<sup>5</sup> Aunque esta estrategia de preservación de órgano está muy consolidada, se ha abierto un debate ante la posible relación entre el descenso del uso de la cirugía y la disminución de la supervivencia en el cáncer de laringe en Estados Unidos y la ausencia de avances en la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad en la mayoría de los países europeos.<sup>3</sup>

Por todo esto con nuestro trabajo pretendemos conocer si el carcinoma de laringe localmente avanzado tiene buena respuesta al tratamiento con quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia concomitante y pueden existir factores que influyan en la misma.

## 4. HIPÓTESIS

**Hipótesis nula:** el carcinoma de laringe localmente avanzado no tiene buena respuesta al tratamiento con quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia concomitante.

**Hipótesis alternativa:** el carcinoma de laringe localmente avanzado tiene buena respuesta al tratamiento con quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia concomitante y pueden existir factores que influyan en la misma.

## 5. OBJETIVOS

**Objetivo principal:** valoración de la respuesta al tratamiento con quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia concomitante mediante:

1. Exploración clínica otorrinolaringológica tras la quimioterapia de inducción y posteriormente al finalizar el tratamiento completo (quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia concomitante).
2. Estudio radiológico mediante TC tras la quimioterapia de inducción y posteriormente al finalizar el tratamiento completo (quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia concomitante).

**Objetivo secundario:** valoración de los factores que pueden influir en la respuesta al tratamiento con quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia concomitante.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1 COMITÉ DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET

El Comité de Tumores de Cabeza y Cuello se reúne cada jueves y está formado por especialistas en Otorrinolaringología, Cirugía Oral y Maxilofacial, Cirugía Plástica Estética y Reparadora, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Radiología y

Anatomía Patológica. En dicha reunión se presentan los pacientes oncológicos subsidiarios de tratamiento quirúrgico o quimiorradioterápico para decidir la opción más adecuada en cada caso, en consenso entre los diferentes especialistas.

## 6.2 DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo observacional longitudinal, en el que se pretende valorar la respuesta al tratamiento mediante quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia concomitante en pacientes con carcinoma de laringe localmente avanzado (estadios III a IV) en los 3 últimos años. Para ello se han identificado los pacientes con carcinoma de laringe localmente avanzado presentados en el Comité de Tumores de Cabeza y Cuello del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza desde enero de 2014 hasta diciembre de 2016 en los que se ha decidido tratar mediante quimioterapia neoadyuvante seguida de quimiorradioterapia concomitante.

Como **criterios de inclusión** se establecen que el paciente debe tener diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de laringe localmente avanzado, en el que se ha indicado tratamiento con quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia concomitante en el Comité de Tumores de Cabeza y Cuello entre 2014 y 2016. Como **criterios de exclusión** se han fijado que el paciente presente enfermedad metastásica en el momento del tratamiento, que se trate de una recidiva tumoral que ya haya recibido un tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia, y que no disponga de datos de exploración clínica otorrinolaringológica y/o de estudio de imagen mediante TC previo y posterior al tratamiento.

## 6.3 RECOGIDA DE DATOS

Se han revisado las historias clínicas (tanto electrónicas como en papel) de todos los pacientes seleccionados, previa asignación de un número de identificación, para recoger los datos de las distintas variables y determinar la muestra definitiva en función de los criterios de inclusión y exclusión.

A partir de los datos recogidos, se ha creado una base de datos *Excel* que recoge a todos los pacientes seleccionados junto con las variables a estudio, sobre la cual hemos trabajado para realizar el análisis estadístico posterior.

### 6.3.1 Variables principales

La variable principal es la respuesta al tratamiento, medida tras finalizar la quimioterapia de inducción y tras finalizar el tratamiento de quimiorradioterapia concomitante posterior (unos 3 meses después aproximadamente), evaluando dicha respuesta tanto a través de exploración clínica otorrinolaringológica como de estudio de imagen mediante TC.

En cuanto a la exploración otorrinolaringológica, se valorará a través de la imagen fibrolaringoscópica tras finalizar la quimioterapia de inducción y tras finalizar el tratamiento completo con la quimioradioterapia posterior, clasificando las posibles respuestas en 4 categorías según la visión del explorador otorrinolaringólogo:

- Respuesta completa (RC): desaparición de cualquier imagen de aspecto neoplásico.
- Respuesta parcial (RP): disminución de tamaño de la formación tumoral sin haber desaparecido por completo.
- Enfermedad estable (EE): persistencia tumoral sin disminución de su tamaño.
- Progresión (P): aumento de tamaño de la masa tumoral.

Respecto al estudio radiológico mediante TC, se valorará la respuesta al tratamiento tras finalizar la quimioterapia de inducción y tras finalizar el tratamiento completo, clasificando las posibles respuestas por parte del radiólogo según los criterios RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors):

- Respuesta completa (RC): desaparición completa de todas las lesiones diana.
- Respuesta parcial (RP): disminución de al menos el 30% de la suma del diámetro de las lesiones diana.
- Progresión (P): aumento de al menos el 20% y/o de 5 mm de valores absolutos del diámetro de las lesiones diana con respecto a la menor suma obtenida durante el seguimiento. También se considera progresión si hay aparición de lesiones nuevas.
- Enfermedad estable (EE): no cumple ninguno de los criterios anteriores.

### **6.3.2 Variables secundarias**

Como variables secundarias se valorarán las siguientes, y serán medidas al momento del diagnóstico:

#### Datos epidemiológicos:

- Sexo: Hombre / Mujer.
- Edad (años).
- Consumo de tabaco: fumador, exfumador, no fumador.
- Consumo de alcohol: bebedor de riesgo, bebedor ocasional, exbebedor, no bebedor. Consideramos bebedor de riesgo, según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aquel que realiza un consumo regular de 20 a 40 gramos diarios de alcohol en mujeres y de 40 a 60 gramos diarios en varones. Así pues, consideramos bebedor ocasional aquel paciente que bebe alcohol pero no cumple los criterios de bebedor de riesgo.

#### Estadificación tumoral y de calidad de vida:

- Tamaño tumoral (T) de la clasificación TNM (7ª Edición de la AJCC)
- Afectación ganglionar (N) de la clasificación TNM (7ª Edición de la AJCC)
- Estadio tumoral de la clasificación TNM (7ª Edición de la AJCC): III, IVa o IVb (localmente avanzados)
- Afectación de cartílagos: con afectación / sin afectación
- Escala ECOG Performance Status desarrollada por la Eastern Cooperative Oncology Group: se trata de una escala para medir la calidad de vida del paciente oncológico en términos de capacidad de autocuidado, actividad diaria y actividad física.

<b>ECOG 0</b>	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
<b>ECOG 1</b>	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
<b>ECOG 2</b>	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
<b>ECOG 3</b>	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
<b>ECOG 4</b>	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
<b>ECOG 5</b>	Fallecido.

#### Variables anatomopatológicas:

- Variante anatomopatológica: Carcinoma escamoso convencional / Carcinoma escamoso basaloide / Carcinoma indiferenciado de célula grande
- Grado diferenciación: bien diferenciado (G1) / moderadamente diferenciado (G2) / pobremente diferenciado (G3)
- P16: Positivo / Negativo
- P53: Sobreexpresado / No sobreexpresado

#### Variables bioquímico-nutricionales:

- Índice de Masa Corporal (IMC) = peso (kg) / talla<sup>2</sup> (m)
- Fosfatasa Alcalina (U/L)
- GGT (U/L)
- Creatinina (mg/dL)
- Proteínas totales(g/dL)
- Albúmina (g/dL)

- Glucosa (mg/dL)
- Hemoglobina (g/dL)
- Hematocrito (%)
- Leucocitos (10<sup>3</sup>/μL)
- Linfocitos (10<sup>3</sup>/μL)
- Plaquetas (10<sup>3</sup>/μL)

Tratamiento recibido:

- Tratamiento previo: sin tratamiento previo / cirugía (cordectomía láser)
- Esquema de quimioterapia de inducción: TPF completo (3 ciclos de TPF) / TPF incompleto (al menos 1 de los 3 ciclos de TPF y el resto con otro esquema quimioterápico por mala tolerancia al TPF) / TP / Panitumumab
- Tratamiento post QT inducción: quimiorradioterapia concomitante / solo radioterapia / cirugía de rescate

#### **6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos obtenidos se han recogido en una base de datos utilizando el programa informático *Excel* y se han procesado mediante el programa estadístico *Stata*.

En el análisis descriptivo de la población, los resultados de las variables cualitativas se reflejan como frecuencias y porcentajes, mientras los resultados de las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DE), mediana y rango (valor mínimo – valor máximo).

En el análisis comparativo para determinar diferencias entre los grupos en relación con las distintas variables se ha aplicado el test  $\chi$ -cuadrado para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas, se ha comprobado previamente la distribución normal de las variables mediante el test Shapiro-Wilk, para después llevar a cabo el análisis comparativo aplicando el test T de Student para las variables que siguen distribución normal y el test U de Mann Whitney para las que no. Se consideran estadísticamente significativas las diferencias que tienen una probabilidad aleatoria menor a 0,05 ( $p < 0,05$ ).

#### **6.5 ASPECTOS ÉTICOS**

Para la realización de este estudio, se utilizarán exclusivamente datos disponibles en la historia clínica del paciente, sin necesidad de aportar nuevos datos clínicos ni de solicitud de nuevas pruebas diagnósticas. En el estudio no se incluye ningún dato personal del paciente en la base de datos.

La propuesta del trabajo ha sido evaluada por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), obteniendo un dictamen favorable para la realización del proyecto, determinando que el presente trabajo sigue los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables (Ver documento de aceptación en Anexo)

## 7. RESULTADOS

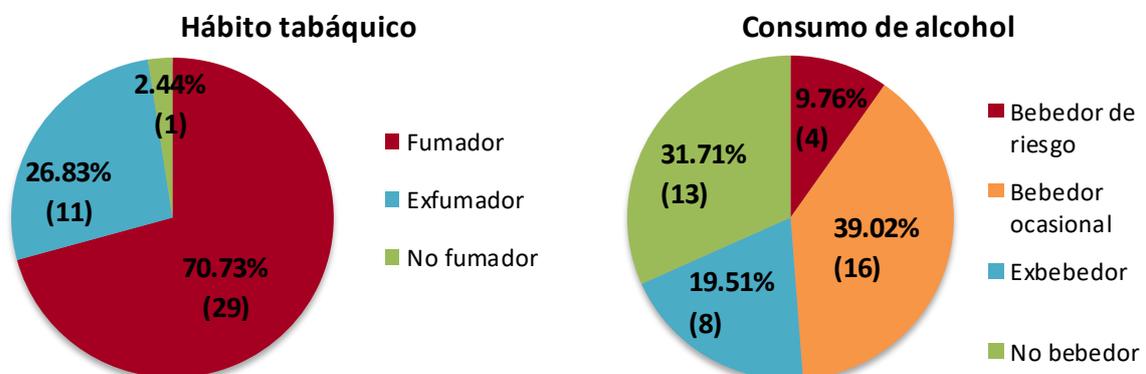
En la búsqueda de pacientes diagnosticados de carcinoma de laringe localmente avanzado presentados en el Comité de Tumores de Cabeza y Cuello a los que se les hubiera indicado tratamiento mediante quimioterapia de inducción y quimiorradioterapia posterior entre Enero de 2014 y Diciembre de 2016, se detectaron un total de 51 pacientes. De estos pacientes, se excluyeron 3 pacientes por presentar enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, 1 paciente por haber recibido tratamiento previo con radioterapia y 6 pacientes por no disponer de datos de respuesta clínica y/o radiológica suficientes, obteniendo una muestra definitiva de 41 pacientes para el estudio.

### 7.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyeron un total de 41 pacientes en el estudio. De estos, 38 (92.68%) eran hombres y 3 (7.32%) mujeres. La edad media de la población fue de 63.88 (DE=7.73) años, con una mediana de 63 años y un rango de 48 a 81 años.

Respecto al hábito tabáquico, la mayor parte de los pacientes (70.73%) eran fumadores al diagnóstico y tan solo un paciente (2.44%) era no fumador, sin embargo en cuanto al consumo de alcohol, la mayoría eran bebedores ocasionales (39.02%) y no bebedores (31.71%). (Gráfica 1)

Gráfica 1. Hábitos tóxicos.



En lo que a las características del tumor se refiere, el tamaño tumoral más frecuente fue T3 (70.73%), y en la afectación ganglionar predominaban los N0 (34.15%) y N2b (26.83%). En el estadio tumoral fue casi tan frecuente el estadio III (46.34%) como el estadio IVa (43.90%), siendo el estadio IVb muy infrecuente (9.76%). Respecto a la afectación del cartílago, predominaban los pacientes sin afectación del mismo (63.41%). Por otra parte, la calidad de vida de los pacientes medida mediante la escala ECOG mostró que un porcentaje importante (63.41%) presentaba un ECOG 1. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Estadificación tumoral y de calidad de vida.

		n	%
<b>Tamaño tumoral</b>	T1a	1	2.44
	T1b	0	0
	T2	2	4.88
	T3	29	<b>70.73</b>
	T4a	7	17.07
	T4b	2	4.88
<b>Afectación ganglionar</b>	N0	14	<b>34.15</b>
	N1	8	19.51
	N2a	0	0
	N2b	11	<b>26.83</b>
	N2c	6	14.63
	N3	3	4.88
<b>Estadio tumoral</b>	III	19	<b>46.34</b>
	IVa	18	<b>43.90</b>
	IVb	4	9.76
<b>Afectación cartílago</b>	Con afectación	15	36.59
	Sin afectación	26	<b>63.41</b>
<b>ECOG</b>	0	10	24.39
	1	26	<b>63.41</b>
	2	4	9.76
	3	1	2.44
	4	0	0
	5	0	0

En cuanto a las variables anatomopatológicas, la variante más frecuente con diferencia fue el carcinoma escamoso de tipo convencional suponiendo el 92.68 % de los casos, sin embargo en el grado de diferenciación no había una predominancia tan clara de un solo grupo, siendo los más frecuentes el grado 2 (52.78%) y el grado 3 (38.89%). La inmunohistoquímica estaba disponible en un pequeño número de pacientes, siendo la P16 negativa en los 6 casos en los que se había analizado, y la p53 estaba sobreexpresada en 3 pacientes (60.00%) y no sobreexpresada en los otros 2 (40.00%). (Tabla 2)

**Tabla 2.** Variables anatomopatológicas.

		n	%
<b>Variante anatomopatológica</b>	Ca. escamoso convencional	38	<b>92.68</b>
	Ca. escamoso basalioide	2	4.88
	Ca. indiferenciado de célula grande	1	2.44
<b>Grado diferenciación</b>	G1	3	8.33
	G2	19	<b>52.78</b>
	G3	14	<b>38.89</b>
<b>P16</b>	Positivo	0	0
	Negativo	6	<b>100</b>
<b>P53</b>	Sobreexpresado	3	60.00
	No sobreexpresado	2	40.00

El Índice de Masa Corporal resultó con una media de 25.58 kg/m<sup>2</sup> (DE=5.39), valor por encima del límite superior de referencia (25 kg/m<sup>2</sup>). Así mismo superaron el valor normal en su media la GGT, con una media de 70.69 U/L (DE=118.84) siendo normal hasta 55 U/L, y la glucosa con una media de 109.70 mg/dL (DE=35.28) siendo normal hasta 106 mg/dL. (Tabla 3)

**Tabla 3.** Variables bioquímico-nutricionales.

	Media (DE)	Mediana	Rango	Valores normales
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>25.58 (5.39)</b>	24.75	15.31 – 43.03	18.50 – 25.00
<b>FA (U/L)</b>	91.02 (35.67)	83	50 – 225	30 - 120
<b>GGT (U/L)</b>	<b>70.69 (118.84)</b>	30.5	14 - 494	0 - 55
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.84 (0.23)	0.79	0.50 – 1.67	0.67 – 1.17
<b>Proteínas (g/dL)</b>	7.13 (0.41)	7	6.4 – 8.1	6.6 – 8.3
<b>Albúmina (g/dL)</b>	4.19 (0.35)	4.2	3.3 – 4.9	3.5 – 5.2
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	<b>109.70 (35.28)</b>	104	76 - 309	74 - 106
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	14.41 (1.18)	14.4	11.3 – 16.8	13.2 - 18
<b>Hematocrito (%)</b>	43.82 (3.25)	43.8	34.3 – 51.1	39 - 51
<b>Leucocitos (10<sup>3</sup>/μL)</b>	9.03 (2.63)	8.4	5.6 – 17.8	3.7 – 9.5
<b>Linfocitos (10<sup>3</sup>/μL)</b>	2.53 (1.71)	2.1	1.1 – 11.2	1.1 – 3.5
<b>Plaquetas (10<sup>3</sup>/μL)</b>	258.98 (87.66)	234	136 - 454	125 - 450

Respecto al tratamiento recibido por los pacientes a estudio, vemos que la gran mayoría (80.49%) no había sido tratado previamente al tratamiento quimioradioterápico. Los esquemas de quimioterapia de inducción que más se emplearon fueron el TPF completo (36.59%) y el TP (41.46%). Por último el tratamiento posterior a la quimioterapia de inducción que se empleó con más frecuencia fue la quimioradioterapia concomitante, aunque cabe destacar que 9 pacientes (21.95%) precisaron cirugía de rescate por falta de respuesta a la quimioterapia de inducción. (Tabla 4)

**Tabla 4.** Tratamiento recibido.

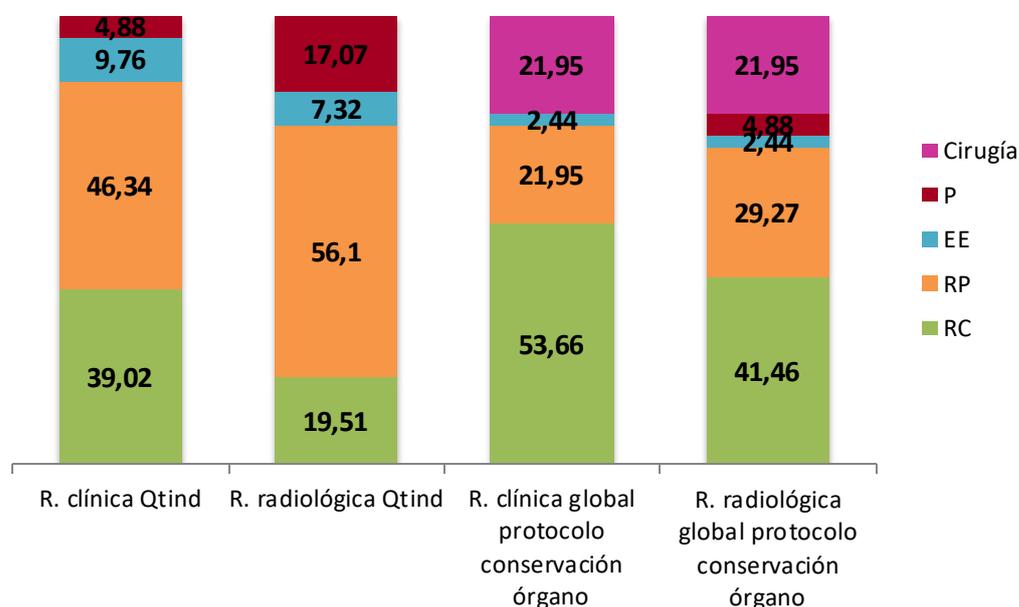
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tratamiento previo</b>	No	33	<b>80.49</b>
	Cirugía	8	19.51
<b>Esquema QT inducción</b>	TPF completo	15	<b>36.59</b>
	TPF incompleto	7	17.07
	TP	17	<b>41.46</b>
	Panitumumab	2	4.88
<b>Tratamiento post QT inducción</b>	QTRT	29	<b>70.73</b>
	Solo RT	3	7.32
	Cirugía rescate	9	<b>21.95</b>

En cuanto a la respuesta al tratamiento de quimioterapia de inducción evaluada por exploración otorrinolaringológica, de los 41 pacientes que recibieron el tratamiento, el 39.02% obtuvo una respuesta completa y el 46.34% una respuesta parcial, sin embargo, al evaluarla mediante exploración radiológica por TC, el porcentaje de respuesta completa baja al 19.51% y el del respuesta parcial sube al 56.10%. Por otro lado, la respuesta al tratamiento posterior con quimioradioterapia concomitante al que fueron sometidos un total de 32 pacientes, medida mediante la exploración clínica obtiene un 68.75% de respuesta completa y un 28.13% de respuesta parcial, mientras al medirlo radiológicamente con el TC las cifras cambian a un 53.13% de respuesta completa y un 37.50% de respuesta parcial. Por tanto, evaluando la respuesta global al tratamiento completo del protocolo de conservación de órgano vemos que de los 41 pacientes a los que se les indicó el tratamiento, 9 no pudieron completarlo por falta de respuesta (21.95%), y al medir la respuesta mediante exploración clínica 22 lograron una respuesta completa (53.66%) y 9 una respuesta parcial (21.95%), mientras en la respuesta radiológica 17 lograron una respuesta completa (41.46%) y 12 una respuesta parcial (29.27%). (Tabla 5 y Gráfica 2)

**Tabla 5.** Respuesta clínica y radiológica a la quimioterapia de inducción, al tratamiento quimioradioterápico concomitante y respuesta global al protocolo de conservación de órgano en función de respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión.

		n	%
<b>R. clínica QT inducción</b>	RC	16	<b>39.02</b>
	RP	19	<b>46.34</b>
	EE	4	9.76
	P	2	4.88
<b>R. radiológica QT inducción</b>	RC	8	<b>19.51</b>
	RP	23	<b>56.10</b>
	EE	3	7.32
	P	7	17.07
<b>R. clínica QTRT</b>	RC	22	<b>68.75</b>
	RP	9	<b>28.13</b>
	EE	1	3.13
	P	0	0
<b>R. radiológica QTRT</b>	RC	17	<b>53.13</b>
	RP	12	<b>37.50</b>
	EE	1	3.13
	P	2	6.25
<b>R. clínica global protocolo conservación órgano</b>	Cirugía	9	<b>21.95</b>
	RC	22	<b>53.66</b>
	RP	9	<b>21.95</b>
	EE	1	2.44
	P	0	0
<b>R. radiológica global protocolo conservación órgano</b>	Cirugía	9	<b>21.95</b>
	RC	17	<b>41.46</b>
	RP	12	<b>29.27</b>
	EE	1	2.44
	P	2	4.88

**Gráfica 2.** Respuesta clínica y radiológica a la quimioterapia de inducción y respuesta global al protocolo de conservación de órgano en función de respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión (expresado en porcentaje).

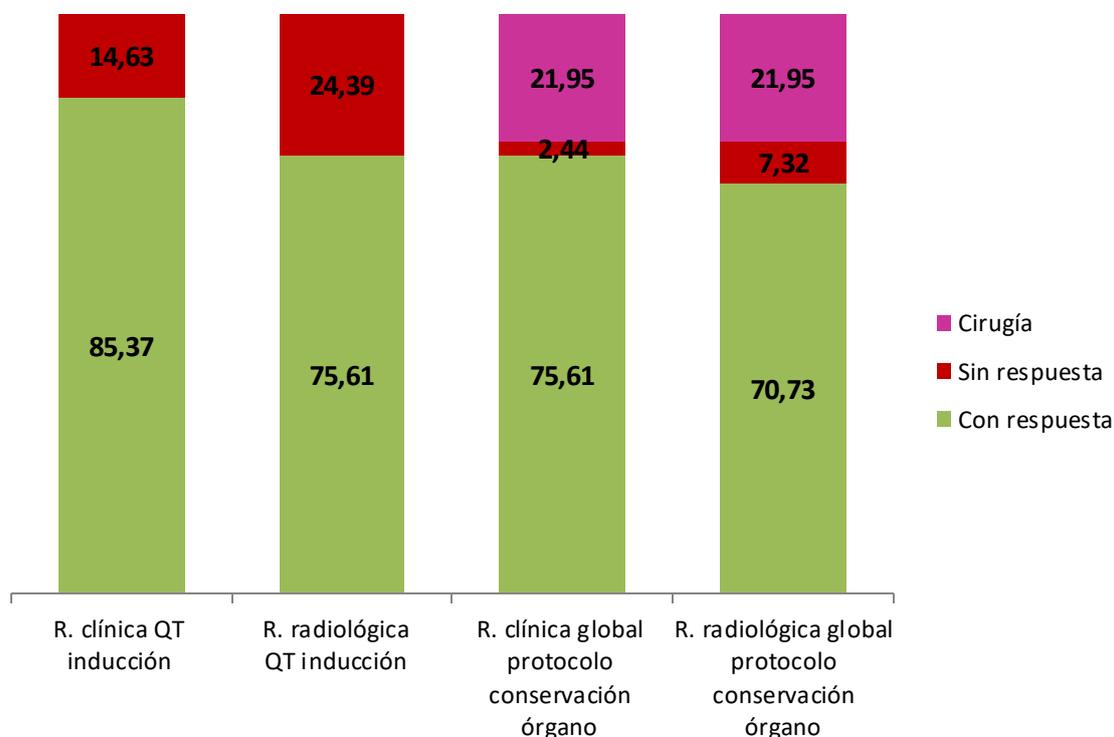


Para evaluar la respuesta al tratamiento en función de si existe algún tipo de respuesta o no hay respuesta alguna, agrupamos las variables respuesta completa y respuesta parcial conformando una nueva variable “Con respuesta”, y unimos las variables enfermedad estable y progresión creando la variable “Sin respuesta”. Vemos que en todos los tipos de respuesta predomina el grupo con respuesta. (Tabla 6 y Gráfica 3)

**Tabla 6.** Respuesta clínica y radiológica a la quimioterapia de inducción, al tratamiento quimioradioterápico concomitante y respuesta global al protocolo de conservación de órgano en función de la presencia o ausencia de respuesta.

		n	%
<b>R. clínica QT inducción</b>	Con respuesta	35	<b>85.37</b>
	Sin respuesta	6	14.63
<b>R. radiológica QT inducción</b>	Con respuesta	31	<b>75.61</b>
	Sin respuesta	10	24.39
<b>R. clínica QTRT</b>	Con respuesta	31	<b>96.88</b>
	Sin respuesta	1	3.13
<b>R. radiológica QTRT</b>	Con respuesta	29	<b>90.63</b>
	Sin respuesta	3	9.38
<b>R. clínica global protocolo conservación órgano</b>	Cirugía	9	21.95
	Con respuesta	31	<b>75.61</b>
	Sin respuesta	1	2.44
<b>R. radiológica global protocolo conservación órgano</b>	Cirugía	9	21.95
	Con respuesta	29	<b>70.73</b>
	Sin respuesta	3	7.32

**Gráfica 3.** Respuesta clínica y radiológica a la quimioterapia de inducción y respuesta global al protocolo de conservación de órgano en función de la presencia o ausencia de respuesta (expresado en porcentaje).



## 7.2 ANÁLISIS COMPARATIVO EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

### 7.2.1 Análisis comparativo en función de la respuesta completa o parcial a la quimioterapia de inducción.

En el análisis comparativo de las variables cualitativas no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a sexo, hábito tabáquico, consumo de alcohol, tamaño tumoral, afectación ganglionar, estadio tumoral, afectación del cartílago, escala ECOG, variante anatomopatológica, grado de diferenciación tumoral, P53, tratamiento previo, esquema de quimioterapia de inducción ni tratamiento posterior a la quimioterapia de inducción. (Tabla 7)

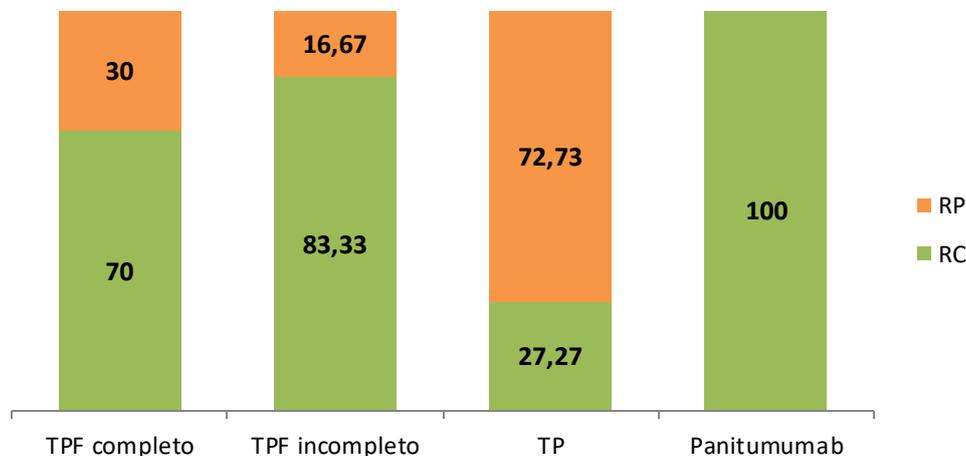
Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis comparativo de las variables cuantitativas respecto a edad, IMC, fosfatasa alcalina, GGT, creatinina, proteínas totales, albúmina, glucosa, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, linfocitos ni plaquetas. (Tabla 8)

### 7.2.2 Análisis comparativo en función de la respuesta completa o parcial a la quimiorradioterapia.

En el análisis comparativo de las variables cualitativas no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a sexo, hábito tabáquico, consumo de alcohol, afectación ganglionar, escala ECOG, variante anatomopatológica, grado de diferenciación tumoral, P53, tratamiento previo ni tratamiento posterior a la quimioterapia de inducción. Se observaron diferencias estadísticamente significativas a la hora de comparar el esquema de quimioterapia de inducción en la respuesta radiológica, así como también se observó una tendencia al comparar el tamaño tumoral y el estadio tumoral en la respuesta clínica, y la afectación del cartílago en la respuesta radiológica. (Tabla 9)

Respecto al esquema de quimioterapia de inducción en la respuesta radiológica observamos que es significativamente mayor ( $p=0.048$ ) el porcentaje de respuesta completa empleando esquemas de TPF completo (70.00%), TPF incompleto (83.33%) y Panitumumab (100%) en comparación con el esquema TP que obtiene un porcentaje de respuesta completa mucho menor (27.27%). (Tabla 9 y Gráfica 4)

**Gráfica 4.** Comparativa del esquema de quimioterapia de inducción en función de la respuesta completa o parcial a la quimiorradioterapia (expresado en porcentaje).



En cuanto al tamaño tumoral en la respuesta clínica aparece una tendencia ( $p=0.087$ ) hacia una mayor respuesta completa en los T3 (78.26%) y T4a (80.00%), respecto a los T1a (0%), T1b (0%), T2 (0%) y T4b (0%). (Tabla 9)

En relación al estadio tumoral en la respuesta clínica se aprecia una tendencia ( $p=0.064$ ) hacia un mayor porcentaje de respuesta completa en los T3 (80.00%) y T4a (71.43%) en comparación con los T4b (0%). (Tabla 9)

Sobre la afectación del cartílago en la respuesta radiológica vemos una tendencia ( $p=0.064$ ) a obtener mayor respuesta completa los pacientes sin afectación de cartílago (70.00%) que aquellos con afectación de cartílago (33.33%). (Tabla 9)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis comparativo de las variables cuantitativas respecto a edad, IMC, fosfatasa alcalina, creatinina, proteínas totales, albúmina, glucosa, hemoglobina, hematocrito, leucocitos ni linfocitos. Se observó una tendencia en la respuesta radiológica al comparar la GGT, y en la respuesta clínica al comparar las plaquetas. (Tabla 10)

Respecto a la GGT en la respuesta radiológica se observa una tendencia casi significativa ( $p=0.0547$ ) de GGT más alta en pacientes con respuesta completa con una mediana de 38.00, en comparación con los pacientes de respuesta parcial que presentan una mediana de 27.00. (Tabla 10)

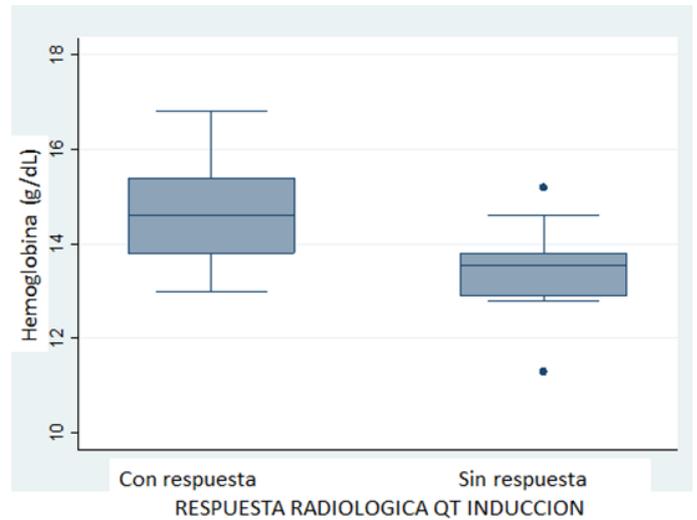
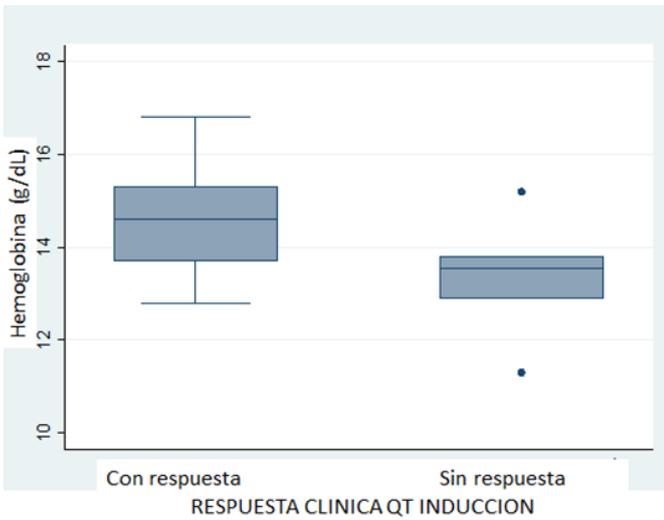
En cuanto a las plaquetas en la respuesta clínica se aprecia una tendencia ( $p=0.0909$ ) de plaquetas más elevadas en los pacientes con respuesta parcial con una media de 283.22 (DE=40.02) en comparación con aquellos con respuesta completa que presentan una media de 227.73 (DE=12.41). (Tabla 10)

### **7.2.3 Análisis comparativo en función de la presencia o ausencia de respuesta a la quimioterapia de inducción.**

En el análisis comparativo de las variables cuantitativas no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a IMC, fosfatasa alcalina, GGT, creatinina, proteínas totales, glucosa ni linfocitos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas a la hora de comparar la hemoglobina tanto en la respuesta clínica como radiológica, así como también se observó una tendencia al comparar la albúmina, los leucocitos y las plaquetas en la respuesta clínica. (Tabla 11)

En el contraste entre la hemoglobina y la respuesta clínica, vemos que es significativamente ( $p=0.0190$ ) más baja en los pacientes sin respuesta con una media de 13.38 (DE=1.27) en comparación con aquellos con respuesta que presentan una media de 14.58 (DE=1.08). Así mismo en el contraste entre la hemoglobina y la respuesta radiológica, se observa que los pacientes sin respuesta tienen una hemoglobina significativamente más baja ( $p=0.0029$ ) con una media de 13.48 (DE=1.05) en comparación con aquellos con respuesta con una media de 14.71 (DE=1.06). (Tabla 11 y Gráficas 5 y 6)

**Gráficas 5 y 6.** Comparativa de la hemoglobina en función de la presencia o ausencia de respuesta clínica y radiológica a la quimioterapia de inducción.



Sobre la albúmina cabe destacar una tendencia ( $p=0.0512$ ) en la respuesta clínica a presentar una albúmina más alta en pacientes con respuesta con una media de 4.23 (DE=0.33) a diferencia de los pacientes sin respuesta con una media de 3.93 (DE=0.36). (Tabla 11)

Respecto a los leucocitos observamos una tendencia ( $p=0.0797$ ) en la respuesta clínica a tenerlos más altos los pacientes sin respuesta con una mediana de 10.60 en comparación con una mediana de 8.10 en los pacientes con respuesta. (Tabla 11)

En cuanto a las plaquetas también se aprecia una tendencia ( $p=0.0528$ ) en la respuesta clínica hacia cifras más elevadas en los pacientes sin respuesta con una mediana de 337.00 respecto a los pacientes con respuesta con una mediana de 223.00. (Tabla 11)

**Tabla 7.** Análisis comparativo de las variables cualitativas en función de la respuesta completa o parcial a la quimioterapia de inducción.

		R. CLÍNICA QT INDUCCIÓN				R. RADIOLÓGICA QT INDUCCIÓN			
		Población total n (%)	RC n (%)	RP n (%)	$\chi$ -cuadrado	Población total n (%)	RC n (%)	RP n (%)	$\chi$ -cuadrado
<b>SEXO</b>	<b>Hombre</b>	32 (91.43)	15 (46.88)	17 (53.13)	0.653	29 (93.55)	7 (24.14)	22 (75.86)	0.419
	<b>Mujer</b>	3 (8.57)	1 (33.33)	2 (66.67)		2 (6.45)	1 (50.00)	1 (50.00)	
<b>HÁBITO TABÁQUICO</b>	<b>Fumador</b>	25 (71.43)	12 (48.00)	13 (52.00)	0.668	21 (67.74)	6 (28.57)	15 (71.43)	0.610
	<b>Exfumador</b>	10 (28.57)	4 (40.00)	6 (60.00)		10 (32.26)	2 (20.00)	8 (80.00)	
	<b>No fumador</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>CONSUMO DE ALCOHOL</b>	<b>Bebedor de riesgo</b>	3 (8.57)	1 (33.33)	2 (66.67)	0.577	1 (3.23)	0 (0)	1 (100)	0.266
	<b>Bebedor ocasional</b>	14 (40.00)	8 (57.14)	6 (42.86)		13 (41.94)	5 (38.46)	8 (61.54)	
	<b>Exbebedor</b>	8 (22.86)	4 (50.00)	4 (50.00)		7 (22.58)	0 (0)	7 (100)	
	<b>No bebedor</b>	10 (28.57)	3 (30.00)	7 (70.00)		10 (32.26)	3 (30.00)	7 (70.00)	
<b>TAMAÑO TUMORAL</b>	<b>T1a</b>	1 (2.86)	0 (0)	1 (100)	0.598	1 (3.23)	0 (0)	1 (100)	0.880
	<b>T1b</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	<b>T2</b>	1 (2.86)	0 (0)	1 (100)		1 (3.23)	0 (0)	1 (100)	
	<b>T3</b>	26 (74.29)	13 (50.00)	13 (50.00)		24 (77.42)	7 (29.17)	17 (70.83)	
	<b>T4a</b>	6 (17.14)	3 (50.00)	3 (50.00)		4 (12.90)	1 (25.00)	3 (75.00)	
	<b>T4b</b>	1 (2.86)	0 (0)	1 (100)		1 (3.23)	0 (0)	1 (100)	
<b>AFECTACIÓN GANGLIONAR</b>	<b>N0</b>	12 (34.29)	5 (41.67)	7 (58.33)	0.839	11 (35.48)	3 (27.27)	8 (72.73)	0.960
	<b>N1</b>	7 (20.00)	3 (42.86)	4 (57.14)		6 (19.35)	2 (33.33)	4 (66.67)	
	<b>N2a</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	<b>N2b</b>	10 (28.57)	5 (50.00)	5 (50.00)		8 (25.81)	2 (25.00)	6 (75.00)	
	<b>N2c</b>	5 (14.29)	3 (60.00)	2 (40.00)		5 (16.13)	1 (20.00)	4 (80.00)	
	<b>N3</b>	1 (2.86)	0 (0)	1 (100)		1 (3.23)	0 (0)	1 (100)	
<b>ESTADIO TUMORAL</b>	<b>III</b>	17 (48.57)	8 (47.06)	9 (52.94)	0.404	16 (51.61)	5 (31.25)	11 (68.75)	0.608
	<b>IVa</b>	16 (45.71)	8 (50.00)	8 (50.00)		13 (41.94)	3 (23.08)	10 (76.92)	
	<b>IVb</b>	2 (5.71)	0 (0)	2 (100)		2 (6.45)	0 (0)	2 (100)	
<b>AFECTACIÓN CARTÍLAGO</b>	<b>Con afectación</b>	11 (31.43)	4 (36.36)	7 (63.64)	0.452	9 (29.03)	1 (11.11)	8 (88.89)	0.232
	<b>Sin afectación</b>	24 (68.57)	12 (50.00)	12 (50.00)		22 (70.97)	7 (31.82)	15 (68.18)	

<b>ECOG</b>	<b>0</b>	9 (25.71)	3 (33.33)	6 (66.67)	0.615	8 (25.81)	3 (37.50)	5 (62.50)	0.597
	<b>1</b>	23 (65.71)	11 (47.83)	12 (52.17)		20 (64.52)	4 (20.00)	16 (80.00)	
	<b>2</b>	2 (5.71)	1 (50.00)	1 (50.00)		2 (6.45)	1 (50.00)	1 (50.00)	
	<b>3</b>	1 (2.86)	1(100)	0 (0)		1 (3.23)	0 (0)	1 (100)	
	<b>4</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	<b>5</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>VARIANTE ANATOMOPATO-LÓGICA</b>	<b>Escamoso</b>	33 (94.29)	15 (45.45)	18 (54.55)	0.362	29 (93.55)	7 (24.14)	22 (75.86)	0.195
	<b>E. basaloide</b>	1 (2.86)	0 (0)	1 (100)		1 (3.23)	0 (0)	1 (100)	
	<b>Indiferenciado</b>	1 (2.86)	1 (100)	0 (0)		1 (3.23)	1 (100)	0 (0)	
<b>GRADO DIFERENCIACIÓN</b>	<b>G1</b>	3 (10.00)	2 (66.67)	1 (33.33)	0.673	2 (7.69)	1 (50.00)	1 (50.00)	0.488
	<b>G2</b>	14 (46.67)	6 (42.86)	8 (57.14)		12 (46.15)	4 (33.33)	8 (66.67)	
	<b>G3</b>	13 (43.33)	5 (38.46)	8 (61.54)		12 (46.15)	2 (16.67)	10 (83.33)	
<b>P53</b>	<b>Sobreexpresado</b>	2 (66.67)	1 (50.00)	1 (50.00)	0.386	-	-	-	-
	<b>No sobreexpr.</b>	1 (33.33)	0 (0)	1 (100)					
<b>TRATAMIENTO PREVIO</b>	<b>No</b>	30 (85.71)	14 (46.67)	16 (53.33)	0.782	27 (87.10)	7 (25.93)	20 (74.07)	0.968
	<b>Cirugía</b>	5 (14.29)	2 (40.00)	3 (60.00)		4 (12.90)	1 (25.00)	3 (75.00)	
<b>ESQUEMA QT INDUCCIÓN</b>	<b>TPF completo</b>	13 (37.14)	5 (38.46)	8 (61.54)	0.883	11 (35.48)	4 (36.36)	7 (63.64)	0.565
	<b>TPF incompleto</b>	7 (20.00)	3 (42.86)	4 (57.14)		6 (19.35)	2 (33.33)	4 (66.67)	
	<b>TP</b>	13 (37.14)	7 (53.85)	6 (46.15)		12 (38.71)	2 (16.67)	10 (83.33)	
	<b>Panitumumab</b>	2 (5.71)	1 (50.00)	1 (50.00)		2 (6.45)	0 (0)	2 (100)	
<b>TRATAMIENTO POST QT INDUCCIÓN</b>	<b>QTRT</b>	28 (80.00)	14 (50.00)	14 (50.00)	0.128	27 (87.10)	7 (25.93)	20 (74.07)	0.804
	<b>Solo RT</b>	3 (8.57)	2 (66.67)	1 (33.33)		3 (9.68)	1 (33.33)	2 (66.67)	
	<b>Cirugía rescate</b>	4 (11.43)	0 (0)	4 (100)		1 (3.23)	0 (0)	1 (100)	

**Tabla 8.** Análisis comparativo de las variables cuantitativas en función de la respuesta completa o parcial a la quimioterapia de inducción.

	R. CLÍNICA QT INDUCCIÓN					R. RADIOLÓGICA QT INDUCCIÓN				
	Población total Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	RC Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	RP Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	T- Student	U-Mann Whitney	Población total Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	RC Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	RP Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	T- Student	U-Mann Whitney
<b>Edad (años)</b>	64.09 (7.88)	64.00 (7.40)	64.16 (8.46)	0.9539		64.45 (8.06)	65.00 (7.05)	64.26 (8.52)	0.8276	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.38 (4.62)	25.03 (3.67)	25.68 (5.37)	0.6836		25.45 (4.63)	24.98 (4.65)	25.61 (4.71)	0.745	
<b>FA (U/L)</b>	80.00 (65.00-109.00)	68.50 (61.50-118.50)	84.00 (66.00-106.00)		0.5961	84.00 (65.00-111.00)	67.00 (63.50-110.50)	91.00 (66.00-111.00)		0.5272
<b>GGT (U/L)</b>	29.00 (27.00-43.00)	33.00 (32.00-43.00)	28.00 (23.50-36.00)		0.2115	32.00 (27.00-43.00)	32.50 (22.00-43.00)	32.00 (29.00-43.00)		0.7225
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.79 (0.70-0.93)	0.80 (0.70-0.90)	0.79 (0.70-1.07)		0.9340	0.79 (0.71-0.92)	0.83 (0.77-0.89)	0.75 (0.70-1.01)		0.4838
<b>Proteínas (g/dL)</b>	7.15 (0.44)	7.02 (0.40)	7.26 (0.44)	0.1085		7.15 (0.44)	6.95 (0.32)	7.22 (0.46)	0.1337	
<b>Albúmina (g/dL)</b>	4.23 (0.33)	4.17 (0.34)	4.29 (0.33)	0.2952		4.23 (0.32)	4.22 (0.45)	4.23 (0.28)	0.943	
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	104.00 (94.00-115.00)	99.50 (93.50-119.00)	107.00 (95.00-112.00)		0.6908	107.00 (93.00-115.00)	96.00 (89.50-126.00)	107.00 (94.00-115.00)		0.572
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	14.58 (1.08)	14.75 (1.02)	14.44 (1.14)	0.4103		14.71 (1.06)	14.50 (0.83)	14.78 (1.14)	0.5333	
<b>Hematocrito (%)</b>	44.27 (3.00)	44.55 (2.42)	44.04 (3.46)	0.6216		44.62 (2.89)	44.02 (2.15)	44.83 (3.13)	0.5094	
<b>Leucocitos (10<sup>3</sup>/μL)</b>	8.10 (6.90-10.10)	8.60 (7.25-9.70)	7.60 (6.70-10.80)		0.3537	9.04 (2.78)	9.69 (4.14)	8.81 (2.20)	0.4523	
<b>Linfocitos (10<sup>3</sup>/μL)</b>	2.00 (1.50-3.10)	1.95 (1.35-3.50)	2.10 (1.60-3.00)		0.7154	2.30 (1.50-3.50)	2.20 (1.45-4.35)	2.30 (1.50-3.10)		0.8212
<b>Plaquetas (10<sup>3</sup>/μL)</b>	246.23 (80.66)	226.50 (55.97)	262.84 (95.08)	0.1883		220.00 (189.00-313.00)	227.50 (198.50-277.00)	208.00 (189.00-334.00)		0.7865

**Tabla 9.** Análisis comparativo de las variables cualitativas en función de la respuesta completa o parcial a la quimioradioterapia.

		R. CLÍNICA QTRT				R. RADIOLÓGICA QTRT			
		Población total n (%)	RC n (%)	RP n (%)	$\chi$ -cuadrado	Población total n (%)	RC n (%)	RP n (%)	$\chi$ -cuadrado
SEXO	Hombre	29 (93.55)	21 (72.41)	8 (27.59)	0.499	27 (93.10)	16 (59.26)	11 (40.74)	0.798
	Mujer	2 (6.45)	1 (50.00)	1 (50.00)		2 (6.90)	1 (50.00)	1 (50.00)	
HÁBITO TABÁQUICO	Fumador	21 (67.74)	16 (76.19)	5 (23.81)	0.353	20 (68.97)	13 (65.00)	7 (35.00)	0.298
	Exfumador	10 (32.26)	6 (60.00)	4 (40.00)		9 (31.03)	4 (44.44)	5 (55.56)	
	No fumador	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
CONSUMO DE ALCOHOL	Bebedor de riesgo	2 (6.45)	2 (100)	0 (0)	0.821	2 (6.90)	1 (50.00)	1 (50.00)	0.283
	Bebedor ocasional	13 (41.94)	9 (69.23)	4 (30.77)		11 (37.93)	8 (72.73)	3 (27.27)	
	Exbebedor	7 (22.58)	5 (71.43)	2 (28.57)		7 (24.14)	2 (28.57)	5 (71.43)	
	No bebedor	9 (29.03)	6 (66.67)	3 (33.33)		9 (31.03)	6 (66.67)	3 (33.33)	
TAMAÑO TUMORAL	T1a	1 (3.23)	0 (0)	1 (100)	<u>0.087</u>	1 (3.45)	0 (0)	1 (100)	0.224
	T1b	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	T2	1 (3.23)	0 (0)	1 (100)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	T3	23 (74.19)	18 (78.26)	5 (21.74)		22 (75.86)	15 (68.18)	7 (31.82)	
	T4a	5 (16.13)	4 (80.00)	1 (20.00)		5 (17.24)	2 (40.00)	3 (60.00)	
	T4b	1 (3.23)	0 (0)	1 (100)		1 (3.45)	0 (0)	1 (100)	
AFECTACIÓN GANGLIONAR	N0	11 (35.48)	8 (72.73)	3 (27.27)	0.532	11 (37.93)	7 (63.64)	4 (36.36)	0.588
	N1	5 (16.13)	4 (80.00)	1 (20.00)		5 (17.24)	4 (80.00)	1 (20.00)	
	N2a	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	N2b	9 (29.03)	7 (77.78)	2 (22.22)		9 (31.03)	4 (44.44)	5 (55.56)	
	N2c	5 (16.13)	3 (60.00)	2 (40.00)		4 (13.79)	2 (50.00)	2 (50.00)	
	N3	1 (3.23)	0 (0)	1 (100)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
ESTADIO TUMORAL	III	15 (48.39)	<b>12 (80.00)</b>	3 (20.00)	<u>0.064</u>	15 (51.72)	11 (73.33)	4 (26.67)	0.166
	IVa	14 (45.16)	<b>10 (71.43)</b>	4 (28.57)		13 (44.83)	6 (46.15)	7 (53.85)	
	IVb	2 (6.45)	0 (0)	<b>2 (100)</b>		1 (3.45)	0 (0)	1 (100)	
AFECTACIÓN CARTÍLAGO	Con afectación	10 (32.26)	6 (60.00)	4 (40.00)	0.353	9 (31.03)	3 (33.33)	<b>6 (66.67)</b>	<u>0.064</u>
	Sin afectación	21 (67.74)	16 (76.19)	5 (23.81)		20 (68.97)	<b>14 (70.00)</b>	6 (30.00)	

ECOG	0	8 (25.81)	5 (62.50)	3 (37.50)	0.736	8 (27.59)	5 (62.50)	3 (37.50)	0.665
	1	20 (64.52)	15 (75.00)	5 (25.00)		18 (62.07)	11 (61.11)	7 (38.89)	
	2	2 (6.45)	1 (50.00)	1 (50.00)		2 (6.90)	1 (50.00)	1 (50.00)	
	3	1 (3.23)	1 (100)	0 (0)		1 (3.45)	0 (0)	1 (100)	
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	5	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
VARIANTE ANATOMOPATO-LÓGICA	Escamoso	29 (93.55)	21 (72.41)	8 (27.59)	0.237	27 (93.10)	16 (59.26)	11 (40.74)	0.345
	E. basaloide	1 (3.23)	0 (0)	1 (100)		1 (3.45)	0 (0)	1 (100)	
	Indiferenciado	1 (3.23)	1 (100)	0 (0)		1 (3.45)	1 (100)	0 (0)	
GRADO DIFERENCIACIÓN	G1	2 (7.69)	2 (100)	0 (0)	0.659	2 (8.33)	1 (50.00)	1 (50.00)	0.619
	G2	13 (50.00)	9 (69.23)	4 (30.77)		12 (50.00)	6 (50.00)	6 (50.00)	
	G3	11 (42.31)	8 (72.73)	3 (27.27)		10 (41.67)	7 (70.00)	3 (30.00)	
TRATAMIENTO PREVIO	No	27 (87.10)	18 (66.67)	9 (33.33)	0.170	25 (86.21)	15 (60.00)	10 (40.00)	0.706
	Cirugía	4 (12.90)	4 (100)	0 (0)		4 (13.79)	2 (50.00)	2 (50.00)	
ESQUEMA QT INDUCCIÓN	TPF completo	12 (38.71)	8 (66.67)	4 (33.33)	0.646	10 (34.48)	<b>7 (70.00)</b>	3 (30.00)	<b>0.048</b>
	TPF incompleto	6 (19.35)	5 (83.33)	1 (16.67)		6 (20.69)	<b>5 (83.33)</b>	1 (16.67)	
	TP	11 (35.48)	7 (63.64)	4 (36.36)		11 (37.93)	3 (27.27)	<b>8 (72.73)</b>	
	Panitumumab	2 (6.45)	2 (100)	0 (0)		2 (6.90)	<b>2 (100)</b>	0 (0)	
TRATAMIENTO POST QT INDUCCIÓN	QTRT	28 (90.32)	19 (67.86)	9 (32.14)	0.244	26 (89.66)	15 (57.69)	11 (42.31)	0.765
	Solo RT	3 (9.68)	3 (100)	0 (0)		3 (10.34)	2 (66.67)	1(33.33)	
	Cirugía rescate	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0(0)	0 (0)	

**Tabla 10.** Análisis comparativo de las variables cuantitativas en función de la respuesta completa o parcial a la quimioradioterapia.

	R. CLÍNICA QTRT					R. RADIOLÓGICA QTRT				
	Población total	RC	RP	T-Student	U-Mann Whitney	Población total	RC	RP	T-Student	U-Mann Whitney
	Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )			Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )		
<b>Edad (años)</b>	64.23 (7.88)	64.59 (6.67)	63.33 (10.71)	0.6939		64.96 (7.46)	64.12 (6.67)	66.17 (8.61)	0.4762	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.45 (4.63)	25.81 (4.12)	24.58 (5.88)	0.5118		25.56 (4.18)	25.68 (4.64)	25.39 (3.64)	0.8614	
<b>FA (U/L)</b>	79.00 (65.00-111.00)	68.50 (62.00-111.00)	91.00 (79.00-93.00)		0.6320	79.00 (65.00-109.00)	93.00 (66.00-126.00)	75.00 (63.00-91.50)		0.1628
<b>GGT (U/L)</b>	30.50 (24.50-43.00)	32.50 (25.20-48.00)	28.00 (20.50-36.00)		0.3065	29.00 (22.00-43.00)	<b>38.00</b> (29.00-53.00)	<b>27.00</b> (20.00-29.00)		<b>0.0547</b>
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.79 (0.71-0.93)	0.85 (0.74-1.01)	0.74 (0.70-0.79)		0.1275	0.83 (0.72-0.93)	0.86 (0.77-1.01)	0.74 (0.70-0.88)		0.3082
<b>Proteínas (g/dL)</b>	7.14 (0.42)	7.12 (0.41)	7.19 (0.48)	0.6813		7.14 (0.43)	7.14 (0.43)	7.15 (0.46)	0.9581	
<b>Albúmina (g/dL)</b>	4.24 (0.32)	4.27 (0.36)	4.18 (0.22)	0.4877		4.26 (0.32)	4.32 (0.38)	4.17 (0.21)	0.2024	
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	105.19 (16.86)	106.82 (18.07)	101.22 (13.52)	0.4107		104.69 (17.14)	108.59 (19.30)	99.17 (12.24)	0.1481	
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	14.70 (1.06)	14.77 (1.01)	14.51 (1.23)	0.5433		14.58 (0.99)	14.79 (1.04)	14.27 (0.86)	0.1682	
<b>Hematocrito (%)</b>	44.64 (2.90)	44.77 (2.55)	44.32 (3.77)	0.7043		44.27 (2.60)	44.71 (2.66)	43.65 (2.48)	0.2865	
<b>Leucocitos (10<sup>3</sup>/μL)</b>	8.20 (6.90-10.10)	8.30 (7.10-9.30)	7.30 (6.70-10.90)		0.7441	7.90 (6.90-9.20)	8.20 (7.10-9.10)	7.35 (6.70-9.25)		0.5352
<b>Linfocitos (10<sup>3</sup>/μL)</b>	2.10 (1.50-3.10)	2.05 (1.50-3.10)	2.40 (1.80-2.80)		0.6318	2.00 (1.50-3.00)	2.30 (1.50-3.70)	1.85 (1.55-2.60)		0.3873
<b>Plaquetas (10<sup>3</sup>/μL)</b>	243.84 (82.90)	227.73 (58.22)	283.22 (120.06)	<b>0.0909</b>		215.00 (189.00-252.00)	220.00 (182.00-248.00)	208.00 (189.50-270.00)		0.8075

**Tabla 11.** Análisis comparativo de las variables cuantitativas en función de la presencia o ausencia de respuesta a la quimioterapia de inducción.

	R. CLÍNICA QT INDUCCIÓN					R. RADIOLÓGICA QT INDUCCIÓN			
	Población total Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Con respuesta Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Sin respuesta Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	T- Student	U-Mann Whitney	Con respuesta Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Sin respuesta Media (DE) o Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	T- Student	U-Mann Whitney
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.58 (5.39)	25.38 (4.62)	26.74 (9.24)	0.5736		25.45 (4.63)	25.99 (7.59)	0.7841	
<b>FA (U/L)</b>	83.00 (66.00-109.00)	80.00 (65.00-109.00)	91.50 (77.00-121.00)		0.2097	84.00 (65.00-111.00)	81.50 (71.00-99.0)		0.7963
<b>GGT (U/L)</b>	30.50 (25.50-48.00)	29.00 (27.00-43.00)	69.00 (24.00-172.00)		0.3119	32.00 (27.00-43.00)	27.00 (24.00-69.00)		0.8204
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.79 (0.70-0.91)	0.79 (0.70-0.93)	0.83 (0.63-87)		0.8536	0.79 (0.71-0.92)	0.83 (0.61-0.91)		0.7846
<b>Proteínas (g/dL)</b>	7.13 (0.41)	7.15 (0.44)	6.98 (0.17)	0.3533		7.15 (0.44)	7.06 (.032)	0.5469	
<b>Albúmina (g/dL)</b>	4.19 (0.35)	4.23 (0.33)	3.93 (0.36)	<b><u>0.0512</u></b>		4.23 (0.32)	4.06 (0.41)	0.1808	
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	104.00 (94.00-112.00)	104.00 (94.00-115.00)	101.50 (93.00-112.00)		0.6181	107.00 (93.00-115.00)	102.50 (95.00-111.00)		0.6160
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	14.41 (1.18)	14.58 (1.08)	13.38 (1.27)	<b><u>0.0190</u></b>		14.71 (1.06)	13.48 (1.05)	<b><u>0.0029</u></b>	
<b>Leucocitos (10<sup>3</sup>/μL)</b>	8.40 (6.90-10.60)	8.10 (6.90-10.10)	10.60 (9.90-11.50)		<b><u>0.0797</u></b>	8.40 (7.10-10.60)	9.00 (6.80-11.10)		0.8674
<b>Linfocitos (10<sup>3</sup>/μL)</b>	2.10 (1.60-2.80)	2.00 (1.50-3.10)	2.10 (2.10-2.20)		0.8971	2.30 (1.50-3.50)	1.95 (1.60-2.10)		0.2298
<b>Plaquetas (10<sup>3</sup>/μL)</b>	234.00 (190.00-332.00)	223.00 (189.00-292.00)	337.00 (263.00-435.00)		<b><u>0.0528</u></b>	220.00 (189.00-313.00)	277.50 (252.00-342.00)		0.1043

## 8. DISCUSIÓN

### 8.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Nuestra población presenta una edad media de 63.88 y una distribución por sexo de 92.68% de hombres y 7.32% de mujeres. Estos valores son similares a los obtenidos en otros estudios. García Lorenzo et al refieren en su estudio retrospectivo sobre carcinomas de laringe T3 y T4 una predominancia masculina con el 95.4%.<sup>5</sup> Gama et al en su estudio sobre carcinomas escamosos invasivos de cabeza y cuello, han obtenido una edad media de 62.3 años y un 80% de hombres.<sup>19</sup> Calderon et al en su estudio de tumores de cabeza y cuello localmente avanzados tratados con TPF y quimioradioterapia, la edad media fue de 57 años y el 77% eran hombres.<sup>20</sup> Gorver et al evaluaban carcinoma de laringe T4a, y presentaban una edad media de 59.2 años y un 79.1% de hombres.<sup>21</sup>

Respecto a los hábitos tóxicos, nuestra población era fumadora en el 70.73% y exfumadora en el 26.83%, mientras el patrón de consumo de alcohol más frecuente fue el de bebedor ocasional (39.02%). Gama et al tenían menos porcentaje de fumadores (40%) pero más de exfumadores (36%), y el patrón de consumo de alcohol más habitual fue el de bebedor leve con un 62%.<sup>19</sup>

En cuanto a la estadificación tumoral, en nuestra muestra predominaban los T3 (70.73%) y los N0 (34.15%) y N2b (26.83%). Lo mismo ocurría en el estudio de García Lorenzo et al, con una predominancia de T3 (79.1%) frente a T4, y de N0 (61.7%) frente a N positivos.<sup>5</sup> Calderon et al sin embargo, detectaron más casos de T4 (46% vs 39% de T3) y mayor porcentaje de afectación ganglionar N2 con un 54%.<sup>20</sup> Grover et al también preselectaron N0 (43.2%) y N2 (36.4%) como grupos predominantes.<sup>21</sup>

Por último, en lo que al ECOG se refiere, nuestra serie presentaba un 63.41% de ECOG 1 y un 24.39% de ECOG 0. Gama et al observaron el ECOG 0 y 1 como los más prevalentes, pero en proporción inversa, con un ECOG 0 del 55% y ECOG 1 del 31%.<sup>19</sup>

### 8.2 RESPUESTA AL TRATAMIENTO QUIMIORADIOTERÁPICO

En este estudio se han obtenido unos porcentaje de respuesta clínica y radiológica a la quimioterapia de inducción del 85.37% y 75.61% respectivamente. Estos datos van en concordancia con la literatura disponible. Inicialmente, el primer ensayo clínico randomizado del grupo VALSCSG que evaluaba el tratamiento con quimioterapia de inducción consiguió un porcentaje de respuesta clínica (completa o parcial) del 85%.<sup>14</sup> Semrau et al estudiaron la respuesta tras 1 ciclo de TP en pacientes con tumores faringolaringeos, obteniendo un 77% de respuesta endoscópica.<sup>18</sup>

A la hora de evaluar la respuesta a la quimioterapia de inducción subclasificándola en completa o parcial, nuestros resultados clínicos fueron de 39.02% y 46.34% respectivamente, y nuestros resultados radiológicos de 19.51% y 56.10% respectivamente. A este respecto los datos son más variables en la bibliografía. León et al publicaron sus resultados del tratamiento mediante quimioradioterapia, y obtuvieron porcentajes de respuesta completa más altos que los nuestros, con un 50% de respuesta completa y un 33% de respuesta parcial a la quimioterapia de inducción.<sup>14</sup> Por el contrario, Calderon et al, que estudiaron pacientes con tumores de cabeza y cuello localmente avanzados en tratamiento con inducción mediante TPF seguido de quimioradioterapia concomitante, lograron una respuesta a la quimioterapia de inducción de un 17% de respuesta completa y un 80% de respuesta parcial.<sup>20</sup> En esta línea, Pfreunder et al publicaron su experiencia en tumores avanzados de laringe e hipofaringe tratados con taxol y cisplatino (TP) de inducción y radioterapia, logrando un 10% de respuesta completa y un 78% de respuesta parcial a la quimioterapia.<sup>14</sup>

En cuanto a la respuesta al tratamiento definitivo tras la quimioradioterapia, en el presente estudio se observa un 75.615 de respuesta clínica y una 70.73% de respuesta radiológica. Shirinian et al publicaron su experiencia usando quimioterapia más radioterapia hiperfraccionada, logrando un porcentaje de respuesta (completa y parcial) del 75%, valor similar al nuestro.<sup>14</sup> Sin embargo, Richard et al presentaron los resultados de su estudio multicéntrico GETTEC que comparaba radioquimioterapia frente a cirugía seguida de radioterapia, obteniendo un 39% de respuesta en el primer grupo.<sup>14</sup>

De nuevo, al subclasificar la respuesta en completa y parcial, en este caso al tratamiento definitivo tras la quimioradioterapia, presentamos una respuesta clínica completa del 53.66% y parcial del 21.95%, y una respuesta radiológica completa del 41.46% y parcial del 29.27%. Feher et al evaluaron el uso de quimioradioterapia concomitante usando paclitaxel y cisplatino en tumores de laringe e hipofaringe, obteniendo una respuesta completa en el 97% de los casos.<sup>14</sup> Forastierre et al compararon en su estudio RTOG 91-11 el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y radioterapia, la quimioradioterapia concomitante y la radioterapia exclusiva, demostrando la superioridad de la quimioradioterapia concomitante en control locorregional y preservación laríngea tanto a corto como largo plazo (2 y 5 años respectivamente), pero igualdad en términos de supervivencia global entre los tres grupos. La quimioradioterapia logró una respuesta completa del 21% y parcial del 64%.<sup>7, 14, 22</sup> Calderon et al en el estudio anteriormente mencionado exponen una respuesta final tras la quimioradioterapia concomitante de un 36% de respuesta completa y un 51% de respuesta parcial.<sup>20</sup> Vemos que en los dos últimos casos la distribución es inversa al nuestro, predominando la respuesta parcial sobre la completa.

Respecto al porcentaje de pacientes que tras mala respuesta a la quimioterapia de inducción precisaron rescate quirúrgico, en nuestro estudio se trata de un 21.95%. León et al en su estudio sobre el tratamiento quimioradioterápico mencionado anteriormente, presentaron un 36% de los pacientes que fueron llevados a laringectomía por falta de respuesta.<sup>14</sup>

Cabe destacar la diferencia en la respuesta a la quimioterapia de inducción cuando esta es evaluada clínicamente mediante fibrolaringoscopia frente a la evaluación radiológica mediante TC. Vemos que la respuesta clínica es del 39.02% mientras la radiológica es del 19.51%. Hallazgos similares publicaron Semrau et al tras 1 ciclo de TP, viendo que la TC identificada como respondedores tan solo la mitad de pacientes que eran respondedores a nivel endoscópico.<sup>18</sup>

### **8.3 RELACIÓN DE LAS VARIABLES A ESTUDIO CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO QUIMIORADIOTERÁPICO**

#### **8.3.1 Esquema terapéutico**

En el contraste de hipótesis hemos obtenido un porcentaje de respuesta radiológica completa a la quimioradioterapia significativamente superior en pacientes que habían recibido tratamiento con quimioterapia de inducción con TPF completo (70%), TPF incompleto (83.33%) o Panitumumab (100%) en comparación con el grupo de TP, con respuesta completa tan solo en el 27.27%. Estudios como el TAX 323 y TAX 324 revelaron que la combinación TPF era superior a la PF, proporcionando mejoras en la tasa de respuesta, control locorregional, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.<sup>4, 6, 7</sup> Resultados similares fueron expuestos por el grupo GORTEC que comparó pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado tratados con TPF o TP de inducción seguido de radioterapia en los respondedores (y quimioterapia concomitante en un 20% y 16% de los casos respectivamente). La respuesta tras la quimioterapia de inducción fue más favorable en el grupo de TPF (80% vs 59.2%), lo que se tradujo en una mayor preservación laríngea a los 3 años (70.3% vs 57.5%).<sup>7, 8, 16</sup> Winquist et al realizaron un metaanálisis de varios ensayos comparando el TPF con PF, encontrando datos a favor del TPF en la supervivencia global, sin embargo en su metaanálisis de comparación del TPF de inducción seguido de quimioradioterapia versus quimioradioterapia concomitante sola no encontró mejoras al aplicar el TPF.<sup>16</sup> A pesar de estos datos a favor del TPF, recientemente otros ensayos fase III como el PARADIGM y DeCIDE no han logrado demostrar ninguna mejora en el control regional o supervivencia global en pacientes que recibían TPF de inducción previo a quimioradioterapia concomitante.<sup>4, 7</sup>

En cuanto al Panitumumab, Giralt et al y Siu et al compararon su uso concomitante con radioterapia frente al cisplatino, resultando a favor del cisplatino en ambos estudios sin detectar mejoras en la supervivencia o control locorregional con el Panitumumab.<sup>16</sup>

### 8.3.2 Tamaño tumoral y anatomía patológica

En cuanto al tamaño tumoral en la respuesta clínica aparece una tendencia ( $p=0.087$ ) hacia una mayor respuesta completa en los T3 (78.26%) y T4a (80.00%), sin embargo el resto de categorías no disponen de casos por lo que esta tendencia no es valorable. El tratamiento de los T4a de laringe sigue siendo sujeto de debate. Actualmente no existe evidencia nivel I que apoye el protocolo de preservación de órgano. En el estudio VALCSG, los pacientes T4a randomizados a laringectomía tuvieron mayor supervivencia.<sup>9</sup> Algunos estudios retrospectivos encontraron una supervivencia global más baja en los T4a, mientras otros no vieron diferencias, como por ejemplo Wichmann et al, que demostraron en su estudio que la supervivencia libre de laringectomía y la supervivencia global de los T4a no era diferente a la de otros pacientes.<sup>6</sup> Maños et al recomiendan en su consenso la cirugía seguida de radioterapia como tratamiento de elección para los T4 de laringe.<sup>9</sup>

Respecto a las variables anatomopatológicas, no encontramos diferencias significativas en nuestro estudio en ningún tipo de respuesta. Bradford et al evaluaron el factor supresor del tumor P53 en el ensayo del grupo VALCSG y hallaron que la preservación laríngea fue posible en el 74% de los pacientes con sobreexpresión de P53 en comparación con el 52.5% de los pacientes sin sobreexpresión. El mismo autor en otro estudio evaluó algunos factores clínicos predictivos pero solo el tamaño tumoral (T) y el patrón histológico de invasión agresiva fueron predictivos de la respuesta a la quimioterapia.<sup>14</sup>

### 8.3.3 Variables bioquímico-nutricionales

En nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la respuesta con el IMC. Gama et al estudiaron la asociación entre el IMC y los resultados post tratamiento en pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, observando que los pacientes con sobrepeso al diagnóstico se asociaban a mayor supervivencia, y que los pacientes con bajo peso al diagnóstico se asociaban con un peor pronóstico.<sup>19</sup>

Sherman et al evaluaron la tasa de preservación laríngea en pacientes con tumores localmente avanzados de cabeza y cuello tratados con quimioterapia de inducción seguida de radioterapia, encontrando diferencias significativas como variables independientes potencialmente predictoras de éxito en la preservación de órgano en el tamaño tumoral (T), consumo de alcohol, Karnofsky Performance Status y albúmina. Los niveles de albúmina pretratamiento fueron el factores de riesgo más importante con la tasa de riesgo más alta de 2.55 mientras las otras variables oscilan entre 1.60-1.77.<sup>23</sup> Respecto a estos hallazgos, nosotros no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al consumo de alcohol ni el ECOG (sería el equivalente a la escala Karnofsky). Sin embargo, sí que hemos visto una tendencia en

la respuesta clínica a presentar una albúmina más alta en pacientes con respuesta con una media de 4.23 (DE=0.33) a diferencia de los pacientes sin respuesta con una media de 3.93 (DE=0.36).

Además, también hemos encontrado una hemoglobina significativamente más baja en pacientes sin respuesta clínica y radiológica a la quimioradioterapia (13.38 y 13.48 respectivamente) en comparación con los que sí responden (14.58 y 14.71 respectivamente). Estos datos resultan muy interesantes de cara a plantear una posible corrección de los déficits mencionados en pacientes que van a ser sometidos a tratamiento quimioradioterápico con el objetivo de mejorar la respuesta. Alshadwi et al han estudiado las características nutricionales en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, y han determinado que las intervenciones en el estado nutricional deben hacerse previamente al tratamiento quimioradioterápico y deben continuar en el tiempo una vez finalizado para asegurar resultados terapéuticos óptimos para el paciente.<sup>24</sup>

## **9. CONCLUSIONES**

- 1) En relación a la quimioterapia de inducción, la exploración clínica otorrinolaringológica mostró respuesta en el 85.37% de los pacientes y el examen radiológico mediante TC en el 75.61%.
- 2) A pesar del tratamiento inicial con quimioterapia de inducción, un 21.95% de los pacientes precisaron cirugía, sin poder preservar la laringe ni continuar con el Protocolo de Conservación de Órgano.
- 3) Tras finalizar el tratamiento completo, la exploración clínica otorrinolaringológica demostró una respuesta completa y preservación laríngea en el 53.66% de los pacientes, mientras que la exploración radiológica reveló que el 41.46% de los pacientes presentaron respuesta completa al Protocolo de Conservación de Órgano.
- 4) Niveles séricos de hemoglobina reducidos se correlacionaron de una forma estadísticamente significativa con una falta de respuesta a la quimioterapia de inducción, lo que podría convertir a este parámetro bioquímico en un biomarcador de mal pronóstico.

## 10. BILIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Quer Agustí M, López Vila M. Características clínicas de los tumores de la laringe. En: Suárez Nieto C, coordinador. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. 2ª edición. Buenos Aires: Madrid: Médica Panamericana; 2009. 3515-3526.
- <sup>2</sup> Libro virtual en formación en ORL [SEORL]. Madrid: Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello; [acceso 15 de Julio de 2017] De Pérez Ortín, Polo López, Fragola Arnau. Tumores malignos de la laringe. <http://seorl.net/>
- <sup>3</sup> García-León FJ, García-Esteba R, Romero-Tabares A, Gómez-Millán Borrachina J. Treatment of advanced laryngeal cancer and quality of life. Systematic review. Acta Otorrinolaringol Esp. 2017 Jul - Aug;68(4):212-219.
- <sup>4</sup> Vainshtein JM, Wu VF, Spector ME, Bradford CR, Wolf GT, Worden FP. Chemoselection: a paradigm for optimization of organ preservation in locally advanced larynx cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2013 Sep;13(9):1053-64.
- <sup>5</sup> García Lorenzo J, Montoro Martínez V, Rigo Quera A, Codina Aroca A, López Vilas M, Quer Agustí M et al. Modifications in the treatment of advanced laryngeal cancer throughout the last 30 years. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017 Jun 17.
- <sup>6</sup> Wichmann G, Krüger A, Boehm A, Kolb M, Hofer M, Fischer M et al. Induction chemotherapy followed by radiotherapy for larynx preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer: Outcome prediction after one cycle induction chemotherapy by a score based on clinical evaluation, computed tomography-based volumetry and (18)F-FDG-PET/CT. Eur J Cancer. 2017 Feb;72:144-155.
- <sup>7</sup> Ove R, Nabell LM. Induction chemotherapy for head and neck cancer: is there still a role? Future Oncol. 2016 Jul;12(13):1595-608.
- <sup>8</sup> Forastiere AA, Weber RS, Trotti A. Organ Preservation for Advanced Larynx Cancer: Issues and Outcomes. J Clin Oncol. 2015 Oct 10;33(29):3262-8.
- <sup>9</sup> Mañós M, Giralt J, Rueda A, Cabrera J, Martinez-Trufero J, Marruecos J et al. Multidisciplinary management of head and neck cancer: First expert consensus using Delphi methodology from the Spanish Society for Head and Neck Cancer (part 1). Oral Oncol. 2017 Jul;70:58-64.
- <sup>10</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [NCCN Guidelines] Head and neck cancers. Version 2.2017. <https://www.nccn.org/>

- <sup>11</sup> Choi YS, Park SG, Song EK, Cho SH, Park MR, Park KU et al. Comparison of the therapeutic effects of total laryngectomy and a larynx-preservation approach in patients with T4a laryngeal cancer and thyroid cartilage invasion: A multicenter retrospective review. *Head Neck*. 2016 Aug;38(8):1271-7.
- <sup>12</sup> Ensley JF, 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*. 1984; 54(5):811–814.
- <sup>13</sup> Jacobs C, Goffinet DR, Goffinet L, Kohler M, Fee WE. Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment advanced resectable head and neck cancer. A report from the Northern California Oncology Group. *Cancer*. 1987; 60(6):1178–1183.
- <sup>14</sup> Kowalski LP, Sanabria A. Preservación de órgano en el cancer de laringe. En: Suárez Nieto C, coordinador. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2ª edición. Buenos Aires: Madrid: Médica Panamericana; 2009. 3539-3547.
- <sup>15</sup> Wolf G. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer: The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med*. 1991; 324(24):1685–1690.
- <sup>16</sup> Winkquist E, Agbassi C, Meyers BM, Yoo J, Chan KKW; Head and Neck Disease Site Group. Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Apr 4;46(1):29.
- <sup>17</sup> Kikuchi M, Nakamoto Y, Shinohara S, Fujiwara K, Yamazaki H, Kanazawa Y et al. Early evaluation of neoadjuvant chemotherapy response using FDG-PET/CT predicts survival prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2013 Jun;18(3):402-10.
- <sup>18</sup> Semrau S, Haderlein M, Schmidt D, Lell M, Wolf W, Waldfahrer F et al. Single-cycle induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or surgery in patients with head and neck cancer: what are the best predictors of remission and prognosis? *Cancer*. 2015 Apr 15;121(8):1214-22.
- <sup>19</sup> Gama RR, Song Y, Zhang Q, Brown MC, Wang J, Habbous S et al. Body mass index and prognosis in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2017 Jun;39(6):1226-1233.
- <sup>20</sup> Calderon B, Guerder C, Resbeut M, Fakhry N, Dupuis C, Cowen D. [Observance and results of concurrent chemoradiotherapy after induction chemotherapy by docetaxel, cisplatin and 5-fluoro-uracil for locally advanced head and neck cancers]. *Cancer Radiother*. 2016 Apr;20(2):83-90.

<sup>21</sup> Grover S, Swisher-McClure S, Mitra N, Li J, Cohen RB, Ahn PH, Lukens JN, Chalian AA, Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Lin A. Total Laryngectomy Versus Larynx Preservation for T4a Larynx Cancer: Patterns of Care and Survival Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Jul 1;92(3):594-601.

<sup>22</sup> Forastiere AA, Maor M, Weber RS, et al. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx — induction cisplatin/5-FU and radiation therapy vs. concurrent cisplatin and radiation therapy vs. radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2006; 24(Suppl):5517.

<sup>23</sup> Sherman EJ, Fisher SG, Kraus DH, Zelefsky MJ, Seshan VE, Singh B, Shaha AR, Shah JP, Wolf GT, Pfister DG. TALK score: Development and validation of a prognostic model for predicting larynx preservation outcome. *Laryngoscope.* 2012 May;122(5):1043-50.

<sup>24</sup> Alshadwi A, Nadershah M, Carlson ER, Young LS, Burke PA, Daley BJ. Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Nov;71(11):1853-60.

## 11. ANEXO



**Informe Dictamen Favorable  
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI17/0294

26 de julio de 2017

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

### **CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 26/07/2017, Acta Nº 14/2017 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

**Título: Valoración de la respuesta a la quimioterapia de inducción estándar (esquema TPF) seguida de quimioradioterapia concomitante convencional, en carcinoma de laringe localmente avanzado y análisis de los factores que pueden influir en la misma.**

**Alumno: Laura Rebolledo Bernad**

**Directores: María Isabel Adiego Leza, Daniel Bordonaba Bosque**

**Centro de realización: HU Miguel Servet**

**Versión protocolo: julio/2017**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, el cumplimiento de la LOPD y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 26 de julio de 2017

María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)