

M^a del Carmen Orte Aldea

Factores pronósticos de supervivencia en
cáncer de laringe e hipofaringe
localmente avanzado tratado con
quimioterapia de inducción seguido de
quimiorradioterapia con más de 15 años
de experiencia en población no
seleccionada de la vida real. Propuesta
de un Score pronóstico

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Martínez Trufero, Javier
Vicente González, Eugenio Andrés

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Tesis Doctoral

FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA
EN CÁNCER DE LARINGE E HIPOFARINGE
LOCALMENTE AVANZADO TRATADO CON
QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN SEGUIDO DE
QUIMIORRADIOTERAPIA CON MÁS DE 15 AÑOS DE
EXPERIENCIA EN POBLACIÓN NO SELECCIONADA
DE LA VIDA REAL. PROPUESTA DE UN SCORE

Autor

M^a del Carmen Orte Aldea

Director/es

Martínez Trufero, Javier
Vicente González, Eugenio Andrés

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2020



Factores pronósticos de supervivencia en cáncer de laringe e hipofaringe localmente avanzado tratado con quimioterapia de inducción seguido de quimiorradioterapia con más de 15 años de experiencia en población no seleccionada de la vida real. Propuesta de un Score pronóstico.

María del Carmen Orte Aldea

2019



Factores pronósticos de supervivencia en cáncer de laringe e hipofaringe localmente avanzado tratado con quimioterapia de inducción seguido de quimiorradioterapia con más de 15 años de experiencia en población no seleccionada de la vida real. Propuesta de un Score pronóstico.

Memoria presentada por la licenciada María del Carmen Orte Aldea para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza.

Director de la tesis:

Dr. D. Javier Martínez Trufero

Co- Director de la tesis:

Dr. D. Eugenio Andrés Vicente González

Tutor:

Dr. D. Héctor Vallés Varela

2019

Agradecimientos

- Al Dr. D. Javier Martínez Trufero por su paciencia, dedicación, disponibilidad e inmenso conocimiento que ha facilitado y permitido que este trabajo haya salido adelante, siendo la piedra angular del proyecto.
- Al Dr D. Eugenio Andrés Vicente González y al Dr D. Héctor Vallés Varela por su colaboración durante el proceso.
- Al Dr. D. Rafael Fernández Liesa y a todos los médicos adjuntos y residentes del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Miguel Servet por su apoyo y cariño durante mis años de formación.
- Al Dr. D. Félix De Miguel García por introducirme en el apasionante mundo de la Oncología e inspirarme a nivel personal y profesional, enseñándome grandes lecciones.
- Al Dr. D. Jorge Sevil Navarro y Dr. D. Javier Rivarés Esteban por ser un apoyo muy importante durante mis años de residencia.
- A mi familia, en especial a mis padres, Octavio y María Jesús, por su impecable labor como padres, por su comprensión y ayuda en todos los aspectos de mi vida de manera incondicional y totalmente desinteresada.
- A mi amiga la Dr. D. Beatriz Bonaga Serrano, sin la cuál la realización de este trabajo me hubiera resultado más complicado. Gracias por acompañarme en este camino, apoyarme y animarme sin descanso estando siempre disponible para cualquier cosa.
- A la familia Lanaja Del Busto, mi segunda familia, por todo su amor y cariño durante todos estos años.
- A mis amigos Alicia, Beatriz, Inma, Lucía, Miguel Ángel y Patricia por su amistad.
- A todos los pacientes incluidos en este trabajo y sus familias.

*“La mente que se abre
a una nueva idea
jamás volverá
a su tamaño original”*

Albert Einstein

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

1.1 Epidemiología

El Cáncer de Cabeza y Cuello (CCC) incluyen todas las lesiones malignas desarrolladas en las siguientes regiones: fosas nasales y senos paranasales, faringe, laringe, cavidad oral y glándulas salivares, incluyendo también los cánceres de piel de la zona.

Representan alrededor del 8 % de todas neoplasias y la cuarta causa de muerte por cáncer en el varón.

En EEUU, se esperan alrededor de 13000 nuevos casos de cáncer de laringe y 17500 de faringe al año que viene. Existe una proporción actual de 5:1 a favor de los hombres. Esta proporción ha cambiado en las últimas décadas por aumento de los hábitos tóxicos en la mujer (Brandstorp-Boesen J., 2014). Acontecen unas 6000 muertes al año en USA por tumores faringolaríngeos. (Seer Data Base,2018)

El cáncer de laringe ocupó solamente la posición 21 en el ranking de frecuencias de los distintos tipos de cáncer a nivel mundial. Se diagnosticaron 158.000 pacientes nuevos con cáncer de laringe el año 2012.

En España se estima que en 2014 se diagnosticaron un total 3.737 nuevos casos, 3.442 en hombres y 295 en mujeres. En el año 2012, a nivel europeo, las tasas de incidencia en hombres variaron entre 1,4 por 100.000 en Islandia y 12,3 por 100.000 en Hungría. La incidencia de este cáncer en España ocupó una posición media-alta (tasa de 7,8 por 100.000). En mujeres, la tasa de España fue de 0,7 por 100.000 y ocupó una posición intermedia (Ferlay J., 2013).

En España, la representación de cáncer de laringe no es muy importante con respecto a otros tumores pero sí con respecto a otros países. En la figura 1, se puede observar la incidencia de los tumores más frecuentes en España en 2017 en ambos sexos. El cáncer de laringe tiene una incidencia baja con respecto a otros como el cáncer de mama o pulmón.

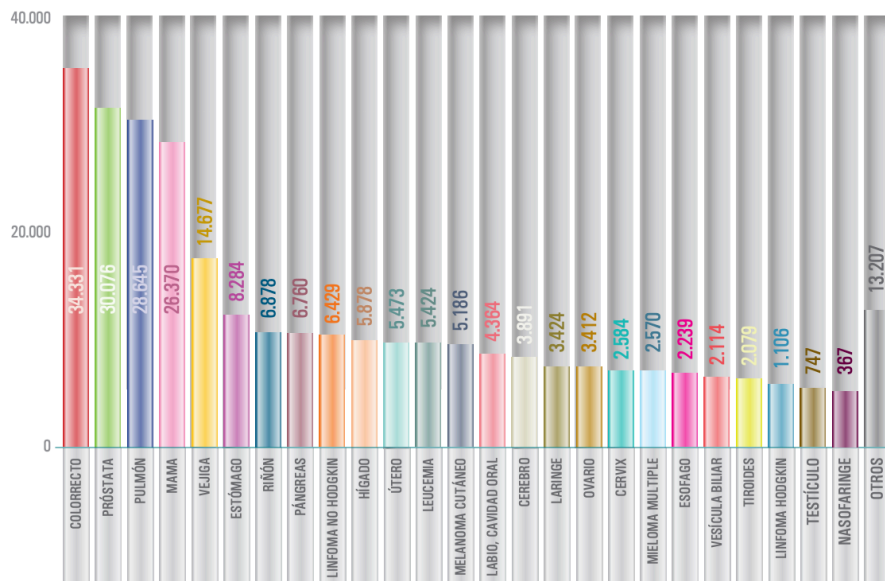


Figura 1 Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en el año 2017 (ambos sexos). Datos procedentes de GLOBOCAN 2012, desglosados por edad y sexo, y extrapolados a los datos de la población española para el año 2017 proporcionada por el INE

En el siguiente gráfico (Figura 2), se puede apreciar el porcentaje de cáncer de laringe (3,3%) y cavidad oral (3,3%) en Aragón en un estudio realizado en 2011 con respecto al total de cáncer en el varón (Gobierno de Aragón, 2013).

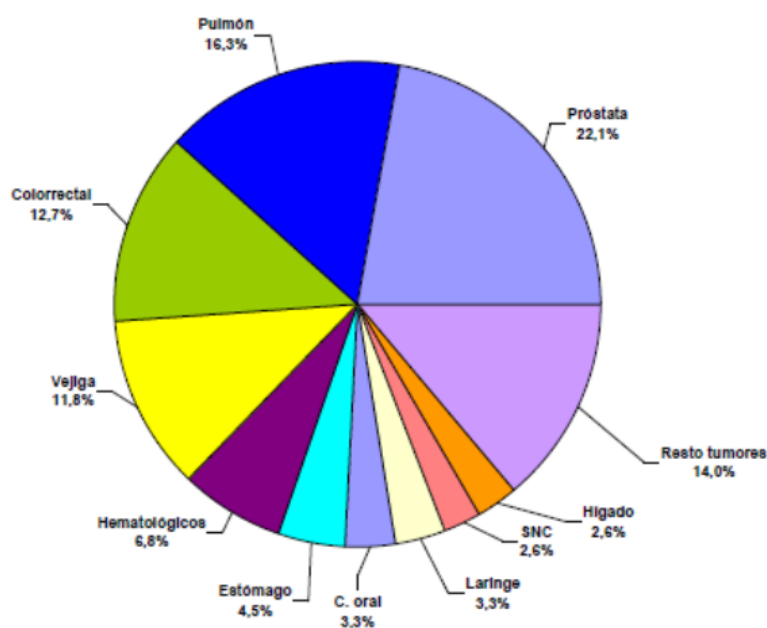


Figura 2 Distribución de cáncer en Aragón

En Otorrinolaringología, los tumores más frecuentes son de laringe, seguidos de cavidad oral e hipofaringe.

En la siguiente imagen, se representa el porcentaje de tumores por zonas presentados en el Comité de Tumores del Hospital Miguel Servet de Zaragoza hasta 2013.

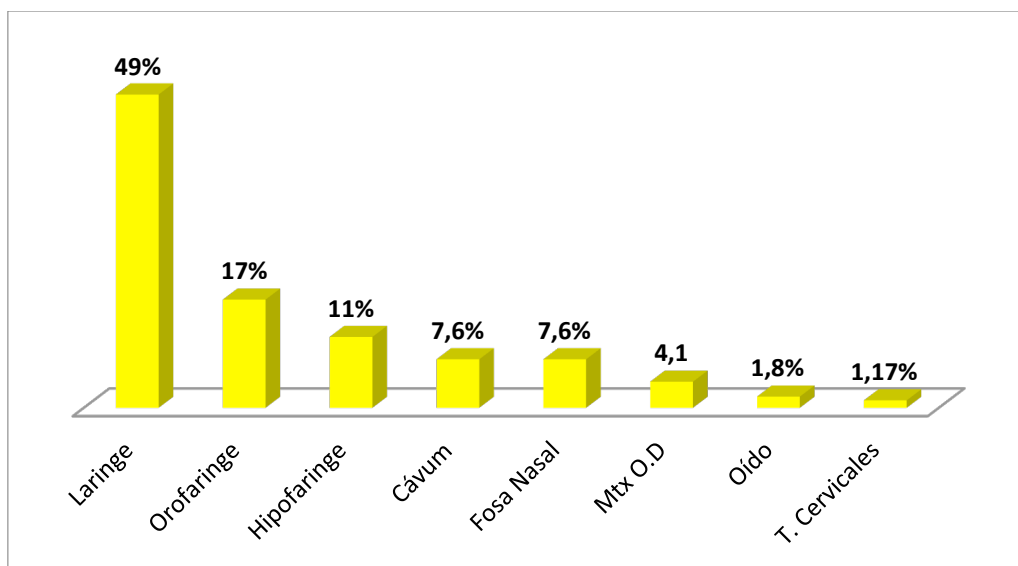


Figura 3 Distribución según localización anatómica Hospital Miguel Servet de Zaragoza hasta 2013

La laringe es la localización más frecuente de los tumores de cabeza y cuello. La incidencia del cáncer de laringe tiene diferencias según el área geográfica, siendo España uno de los países del mundo con más incidencia dentro del género masculino y el primero en Europa. La edad media de estos pacientes ronda los 65 años. El 95-98% de los cánceres de laringe son carcinomas escamosos.

A pesar de las múltiples campañas para la detección precoz del cáncer de laringe, solamente el 30-35% se diagnostica en los primeros estadios. La mayoría de los tumores se diagnostica en estadios localmente avanzados lo que limita las opciones de curación (Altekruse S.F., 2010).

En la Tabla 1, se detalla la evolución de la supervivencia en determinados tumores primarios, obtenidos en la base de datos Seer Nacional de EEUU (Seer Data Base, 2018). Se puede observar que, a pesar los múltiples avances terapéuticos en el cáncer de laringe e hipofaringe, los resultados en la supervivencia no han variado mucho en comparación con otros tumores como los de mama, próstata y mieloma. Desafortunadamente, no se dispone de datos epidemiológicos que nos permita analizar evolutivamente la supervivencia en España respecto al cáncer.

Tabla 1 Evolución de la supervivencia a los 5 años en EEUU de distintos tumores primarios

Supervivencia a los 5 años (%)		
Tumor primario	1950-1954	2008-2014
Cavidad oral y faringe	46	67,2
Laringe	52	64,1
Mieloma	6	46
Colon y recto	37	67,3
Mama	60	92,3
Próstata	43	99,8

La laringectomía total ha sido el tratamiento clásico del cáncer de laringe e hipofaringe. La evolución terapéutica hacia un protocolo de preservación de órganos sólo ha logrado igualar los resultados en supervivencia con respecto a la cirugía radical. Por tanto, la leve mejoría de supervivencia se puede explicar por la detección precoz aunque insuficiente es mayor que antaño.

1.2 Etiología

El factor etiológico fundamental es el *tabaco*, apareciendo como hábito en más del 90% de estos pacientes. Se ha erigido como factor de riesgo independiente e incrementa la tasa de muerte por cáncer en pacientes que fuman al diagnóstico (Maasland D.H., 2014).

En el metaanálisis realizado por Nayan et al, se observó que un tercio de los pacientes siguen fumando tras diagnosticarles el cáncer de laringe (Nayan S., 2013).

Se están realizando numerosas medidas contra el tabaquismo, con el fin de prevenir la aparición, y así disminuir la incidencia, del cáncer de laringe.

En estudios epidemiológicos realizados a nivel mundial, se ha visto acertada la relación hombre: mujer, debido a un incremento de la incidencia de este tipo de cáncer en el género femenino (Brandstorp-Boesen J., 2014). Si bien es cierto, en España, no se ha observado de manera tan llamativa esta tendencia.

La mujer ha experimentado un aumento exponencial en los hábitos tóxicos durante las últimas décadas (Fernández E., 2003).

El **alcohol** en el cáncer de laringe actúa como un procarcinógeno. Potencia la acción del tabaco, aunque no se ha observado que sea un factor de riesgo independiente como el tabaco en la laringe, sí siendo así en otras localizaciones de CCC como la orofaringe o del tracto aerodigestivo superior (Maasland D.H., 2014).

Se ha visto que el alcohol y el tabaco pueden ocasionar en pacientes con una susceptibilidad genética un mayor riesgo de padecer CCC (Canova C., 2010).

La presencia del **virus del papiloma humano (VPH)** tiene características clínicas y patológicas diferentes en el carcinoma de orofaringe. En orofaringe, se suele presentar en pacientes más jóvenes, con mejor estado de salud y con menos relación con el tabaco y el alcohol, peor grado de diferenciación pero con mejor respuesta al tratamiento con quimiorradioterapia y mejor pronóstico que los tumores VPH negativo (Yom S. S., 2015).

En el cáncer de laringe, tiene una incidencia menor y no tiene el mismo significado pronóstico que en el cáncer de orofaringe. De hecho, hay estudios que lo relacionan con mayor número de metástasis cervicales y peor supervivencia global específica, por lo que tendría un carácter pronóstico negativo (Sheel A., 2016). Los estudios del VPH en cáncer de laringe ha estado limitados a los casos de papilomatosis laríngea que ha degenerado en carcinoma y se relacionan con tipos de VPH de bajo riesgo como el 6 y el 11 (Steinberg B.M., 1985). Actualmente, los tipos de alto riesgo como el 16 están aumentando en tumores de cabeza y cuello (Gillison M.L., 1999 y Maxwell J.H., 2010).

Sobre los **factores genéticos** se han realizado muchos estudios en los que se ha observado que presencia de ciertos polimorfismos puede aumentar el cáncer de laringe (Wang J., 2013). En concreto, son polimorfismos localizados en genes de reparación del ADN, fundamentales para la protección del genoma y la prevención del daño celular.

Uno de los genes más importantes que siempre se ha relacionado con el incremento de riesgo de cáncer de laringe es el XRCC3 y el polimorfismo que se ha localizado en este gen es el C722T (Wen S.X., 2007).

Más recientes son los metaanálisis de Chen et al y Li et al, en los que no ven asociación entre el polimorfismo C772T del gen XRCC3 y el cáncer de laringe, como tampoco con el polimorfismo Arg399Gln en el gen XRCC1 (Chen W., 2014 y Li D., 2014).

Por ello, se están abriendo nuevas líneas de investigación como el estudio polimorfismo de RECQL5 (Qi Y., 2014) y el efecto sinérgico entre el gen MLL3 y el alcohol y el tabaco en el cáncer de laringe e hipofaringe (Chen D., 2016).

Se ha relacionado también con otros factores como el asbesto, la radiación, infecciones por virus y reflujo gastroesofágico, entre otros (Zhang D., 2014).

1.3 Anatomía patológica

Microscópicamente, más del 90% de los tumores malignos de laringe son carcinomas epidermoides o escamosos, que según el grado de diferenciación pleomorfismo y actividad mitótica se dividen en bien, moderada y pobremente diferenciado. Además, el carcinoma verrucoso, carcinomas sarcomatoides, el carcinoma basaloide y el carcinoma espinocelular se consideran un variantes de los escamosos. También podemos encontrar de forma poco frecuente, sarcomas, adenocarcinomas, tumores neuroendocrinos como el carcinoma indiferenciado de células pequeñas, entre otros.

Los carcinomas verrucosos son carcinomas escamosos bien diferenciados de crecimiento lento y patrón exofítico que no metastatizan a distancia (Strojan P., 2006).

El carcinoma basaloide, en cambio es otra variante también infrecuente, que posee mayor agresividad y capacidad metastásica.

Todas estas estirpes tumorales comienzan siempre desde una lesión premaligna que tras un estímulo prolongado de los agentes causales sobre las células de la mucosa laringe degeneran en el cáncer.

Para las lesiones premalignas hay múltiples clasificaciones pues ha existido a lo largo de los años mucha controversia y falta de consenso para sus distintas denominaciones de las mismas.

Una de las más utilizadas en la actualidad aunque antigua es la desarrollada en la *Centennial Conference on Laryngeal Cancer* de 1974 (Miller A.H., 1974) y define 4 tipos de lesiones premalignas:

1. **Queratosis:** Hiperplasia epitelial con una secuencia ordenada de maduración, con una apariencia y arquitectura citológica normal y algún grado de queratinización superficial.
2. **Queratosis con atipia:** Es igual a la anterior pero con algún grado de atipia celular o alteración en la secuencia madurativa. Se consideran 3 grados: leve, moderada o severa. Cuando existe atipia, la tendencia a la malignización es mucho mayor.
3. **Carcinoma in situ:** Se denomina al desorden del epitelio en el que están presentes todos los criterios de malignidad menos uno: no existe invasión más allá de la membrana basal. Hay una afectación de la totalidad del grosor del epitelio por células atípicas o neoplásicas que además se acompaña de pérdida de la maduración normal, polaridad y aumento nuclear, hiper celularidad, aumento de la actividad mitótica y la existencia de figuras mitóticas atípicas.
4. **Carcinoma in situ con microinvasión:** Se puede ver ya una invasión de la membrana basal con evidencia histológica de invasión precoz del estroma. Si se extiende más en profundidad, es difícil diferenciar entre microinvasivo y más invasor.

La World Health Organization (WHO) actualizó en 2005 (Barnes L., 2005) una clasificación previa de 1991 sobre este tipo de lesiones. En la de 2005 con respecto a la de 1991, se eliminó el término queratosis. La gran diferencia con la clasificación de 1974 es un cambio en la denominación de atipia por displasia. De tal manera que quedó así:

- Hiperplasia de células escamosas
- Displasia leve
- Displasia moderada
- Displasia severa
- Carcinoma in situ

Existe también la clasificación de Ljubljana de 1992 (Kambic V., 1992) en la que se dividen estas lesiones en 4 grupos:

- Hiperplasia simple/ hiperplasia de células escamosas
- Hiperplasia de células basales o parabasales.

- Hiperplasia atípica
- Carcinoma in situ

Y por último, está la Squamous Intraepithelial Neoplasia (Crissman J.D., 1979) que es un análogo al usado en el cáncer de cérvix. Se diferencian tres grupos:

- SIN I: displasia leve
- SIN II: displasia moderada
- SIN III: displasia severa y carcinoma in situ.

1.4 Historia natural de la enfermedad:

Las agresiones continuadas sobre la mucosa laríngea durante años van creando cambios a nivel celular de esa mucosa. Si esas agresiones las realiza un agente carcinogénico y persisten en el tiempo, una hiperplasia y metaplasia mucosa inicial puede degenerar en un carcinoma.

El pico de incidencia de las lesiones premalignas es la quinta y sexta década de la vida (Miller A. H., 1971). En un metaanálisis de 2010, *Weller et al* analizan 9 estudios con 940 pacientes. El porcentaje de transformación maligna de estas lesiones es del 14% con un intervalo medio de transformación de 5,8 años. El porcentaje de transformación maligna en lesiones de displasia leve-moderada es del 10,6% mientras que el riesgo aumenta de forma importante en lesiones de displasia severa o carcinoma in situ con una porcentaje de transformación maligna del 30,4% (Weller M. D., 2010).

Estas cifras coinciden con las obtenidas en el consenso acontecido en Reino Unido ese mismo año (Mehanna H., 2010).

Para evitar la progresión de estas lesiones hacia la malignidad se debe realizar el cese del agente carcinogénico (frecuentemente el tabaco) y realización de su exéresis quirúrgica y/o tratamiento radioterápico (Panwar A., 2013).

En el cáncer de laringe, incluyendo todas las localizaciones, la afectación linfática ocurre en el 30 % de los pacientes, siendo cualquier N2 el estadio más frecuente. Las metástasis a distancia al diagnóstico se dan en 3% de los pacientes, siendo el pulmón la localización más frecuente (Liu J.C., 2019). Es diferente lo que sucede en el cáncer de

hipofaringe, ya que al diagnóstico existen un 60% de los pacientes con afectación ganglionar (siendo cualquier N2 el estadio más frecuente) y un 5% de metástasis a distancia (el pulmón también es la localización más común) (Eckel H.E., 2019). Estos datos varían mucho según la localización tumoral y el estadio del mismo.

En los cánceres glóticos, pobres en drenaje linfático, tienen unas tasas de afectación de ganglios linfáticos cervicales según sea T2, T3 o T4 de 8,6%, 13,4% y 23,4% respectivamente. También se puede observar un aumento de las metástasis cervicales según el grado de diferenciación tumoral siendo mucho mayor el riesgo de metástasis cervicales en los carcinomas pobremente diferenciados (Ma H., 2014).

En los tumores supraglóticos, el drenaje linfático es mayor y por tanto, también lo es el número de pacientes que presentan afectación linfática cervical al diagnóstico.

Se han descrito como factores pronósticos independientes de metástasis a distancia los siguientes: estadio T avanzado, estadio N avanzado (sobre todo el N3), edad avanzada al diagnóstico, raza negra, pobre diferenciación del tumor (Liu J.C., 2019).

La incidencia de un segundo primario en pacientes con cáncer de cabeza y cuello varía del 5 al 36%, llegando a alcanzar el 5% por año que pasa. Las áreas de mayor afectación era en el área de cabeza y cuello, después el pulmón seguido del esófago por un 47%, 32% y 11% respectivamente. Además, se observó un pobre pronóstico en los pacientes con segundos primarios (Álvarez Marcos C.A., 2006; Gonzalez-García R., 2009). Las zonas más frecuentes de aparición de un segundo tumor primario son las más afectadas por el alcohol y el tabaco.

Las recurrencias tumorales en los tumores de cabeza y cuello varían del 16 % al 70%, dependiendo sobre todo del estadio tumoral. El área de recurrencia más frecuente en la laringe es la hipofaringe, llegando a representar el 14% de todos los tumores de cabeza y cuello. Lo más común es que sean una recidiva locorregional (53%). Las recurrencias empeoran el pronóstico de supervivencia hasta en un 15%. (Álvarez Marcos C.A., 2007).

La supervivencia a los 5 años del cáncer de laringe ronda el 60% y el 40% en hipofaringe, cifra que ha mejorado con respecto a años anteriores en los que los niveles de supervivencia estaban en torno al 25% (Eckel H.E., 2019).

A continuación se presentan unas tablas de supervivencia a 5 años según la base de datos SEER de personas diagnosticadas desde 2008 a 2014 por localización:

- Supraglotis:

Tabla 2 Supervivencia a los 5 años en supraglotis

ETAPAS SEER	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS
Localizado	60%
Regional	47%
A distancia	30%
Todas las etapas SEER combinadas	46%

- Glotis:

Tabla 3 Supervivencia a los 5 años en glotis

ETAPAS SEER	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS
Localizado	83%
Regional	50%
A distancia	42%
Todas las etapas SEER combinadas	77%

- Subglotis:

Tabla 4 Supervivencia a los 5 años en subglotis

ETAPAS SEER	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS
Localizado	61%
Regional	No disponible
A distancia	47%
Todas las etapas SEER combinadas	53%

- Hipofaringe:

Tabla 5 Supervivencia a los 5 años en hipofaringe

ETAPAS SEER	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS
Localizada	52%
Regional	33%
A distancia	19%
Todas las etapas SEER combinadas	31%

*Localizado: el tumor no se ha extendido por fuera de la laringe o hipofaringe.

Regional: el tumor se ha extendido a estructuras cercanas a laringe o hipofaringe o ganglios linfáticos.

A distancia: enfermedad diseminada a otras partes del cuerpo, como el pulmón.

La causa más frecuente de muerte es por la progresión del cáncer o recurrencia tumoral (más del 60%). Existen causas de muerte no relacionadas con el cáncer. Estas son aquellas que se producen por la toxicidad temprana o tardía del tratamiento, comorbilidad, segundos primarios o causas desconocidas. Representan el 40% de las causas de muerte en cáncer de laringe e hipofaringe (Muzumder S., 2018).

La International Union Against Cancer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC) han establecido un sistema de estadificación universal (Blackwell W., 2017) dividiendo la laringe en 3 zonas anatómicas y define también la zona hipofaríngea:

- Tumor glótico: son los tumores originados en cuerdas vocales, comisura anterior y comisura posterior.
- Tumor supraglótico: incluye la epiglotis suprahioidea e infrahioidea, repliegue aritenopiglótico, aritenoides y cuerdas vocales falsas o bandas.
- Tumor subglótico: son aquellos que comienzan a partir de 1cm por debajo del ápex del ventrículo y se extienden hasta el borde inferior del cricoides.
- Tumor hipofaríngeo: tumores comprendidos en unión faringoesofágica (región postcricoides), paredes faríngeas lateral y posterior y senos piriformes.

1.5 Importancia de la localización anatómica

La localización anatómica tumoral dentro de la laringe tiene gran importancia. El tumor puede estar localizado en glotis, supraglotis, subglotis o hipofaringe. Los tumores de glotis son los más frecuentes seguidos por los de supraglotis.

Cada localización tiene una anatomía específica, lo que se traduce en diferente supervivencia y avance local. Es decir, la anatomía laríngea está íntimamente relacionada con el pronóstico en el cáncer de laringe debido a las diferentes vías de diseminación tumoral.

La mucosa laríngea es continua, sin divisiones, a lo largo de toda su estructura anatómica. En cambio, el tejido submucoso laríngeo está compartimentado (Welsh L.W., 1962; Tucker G.F., 1962). Estos compartimentos condicionarán la evolución y la extensión tumoral pudiendo contener el tumor o favorecer su expansión a través de los puntos de menor resistencia hacia los cartílagos o tejidos extralaríngeos (Pressman J.J., 1960; Welsh L.W., 1989).

La laringe está compuesta por 3 capas concéntricas:

1. Capa interna o epitelial
2. Capa intermedia o fibroelástica: A nivel de supraglotis, se encuentra la membrana cuadrangular y a nivel glótico subglótico está el cono elástico. Esta capa representa una solución de continuidad al nivel de las aperturas de los ventrículos laríngeos.
3. Capa externa o elástica: cartílagos hialinos (tiroideos, cricoides y aritenoides) y por el hueso hioides.

Existen barreras anatómicas contra:

1. La diseminación extralaríngea:
 - Esqueleto cartilaginoso: es una barrera muy eficaz. Las áreas calcificadas, que suelen aparecer con la edad, son las zonas más vulnerables de cara a una invasión tumoral (Carter R.L., 1979).

- Membrana o ligamento hioepiglótico: es el techo del espacio preepiglótico.
- Membrana tirohioidea: límite anterior del espacio preepiglótico.

2. La diseminación endolaríngea:

- Cono elástico
- Membrana cuadrangular

Las áreas anatómicas de fácil expansión tumoral son:

1. Comisura anterior: es debido a la ausencia de pericondrio interno, dehiscencia del cono elástico y osificación tiroidea en este punto.
2. Membrana cricotiroidea: Atravesada por múltiples arterias.
3. Epiglotis: La lámina epiglótica tiene orificios que favorecen la expansión tumoral.
4. Espacio paraglótico: No posee barrera fibrosa y constituye una vía de diseminación fundamental desde supraglotis a subglotis.
5. Ligamento tiroepiglótico: su invasión ocasiona la desinserción del pie de la epiglotis y la diseminación tumoral hacia espacio preepiglótico.

1.6 Estadíaaje:

En nuestro estudio, hemos empleado la 7ª edición del TNM (Tamaño, Nódulos, Metástasis) en los tumores analizados, a pesar de que en Diciembre de 2017 apareció la nueva edición del TNM.

A continuación, se expone las distintas clasificaciones de T según localización:

- **Glottis:**
 - *T1*: Tumor limitado a la cuerda vocal, que podría afectar la comisura anterior o posterior con movilidad cordal normal.
 - ✓ T1a. Limitado a una cuerda vocal.

✓ T1b. Afecta ambas cuerdas vocales.

- T2: Tumor que se extiende a la supraglotis o a la subglotis, o con disminución (no fijación) de la cuerda vocal.
- T3: Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal o invade del espacio paraglótico, o erosiona mínimamente el cartílago tiroides (pericondrio interno).
- T4a: Tumor que invade cartílago o tejidos extralaríngeos (tráquea, tejidos blandos del cuello, músculos de la lengua, infrahiodeos, o glándula tiroides o esófago).
- T4b: Invasión espacio prevertebral, estructuras mediastínicas o afecta a carótida interna.

- Supraglotis:

- T1: Tumor limitado a una sublocalización (bandas ventriculares, aritenoides, epiglotis suprahiodea, epiglotis infrahiodea, pliegues aritenoepiglóticos) con movilidad cordal normal.
- T2: Tumor que abarca más de una sublocalización del nivel supraglótico, glótico o extraglótico (base de lengua, vallécula, pared interna seno piriforme) sin fijación de las cuerdas vocales.
- T3: Tumor limitado a laringe, con parálisis cordal y/o invasión de región retrocricoidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico y/o erosión mínima (pericondrio interno) del cartílago tiroides.
- T4a: Invasión del cartílago tiroides y/o estructuras extralaríngeas (tráquea, tejidos cervicales), músculos infrahiodeos, glándula tiroides o esófago).
- T4b: Tumor que invade el espacio prevertebral, estructuras mediastínicas o envuelve a la carótida interna.

- Subglotis:

- T1: Tumor limitado a la subglotis.

- *T2*: Tumor que se extiende a la cuerda vocal con motilidad cordal normal o deteriorada (sin fijación).
 - *T3*: Tumor limitado a laringe, con parálisis cordal.
 - *T4a*: Invasión del cartílago tiroideo y/o estructuras extralaringeas (tráquea, tejidos cervicales), músculos infrahioideos, glándula tiroidea o esófago).
 - *T4b*: Invasión espacio prevertebral, estructuras mediastínicas o afecta a carótida interna.
- Hipofaringe:
 - *T1*: el tumor está solamente en un subsitio de la hipofaringe y mide 2 centímetros de diámetro o menos.
 - *T2*: se aplica a uno o más de lo siguiente:
 - ✓ El tumor está en dos o más subsitios de la hipofaringe.
 - ✓ El tumor está en un subsitio más en un área cercana
 - ✓ El tumor mide más de 2 cm, pero no más de 4 cm de ancho, y las cuerdas vocales se mueven normalmente.
 - *T3*: se aplica a uno o más de lo siguiente:
 - ✓ El tumor mide más de 4 cm de diámetro.
 - ✓ El tumor está afectando el movimiento de las cuerdas vocales.
 - ✓ El tumor ha crecido hacia el esófago.
 - *T4a*: el tumor está creciendo hacia el cartílago cricoides o tiroideo, el hueso hioides, la glándula tiroidea o la banda de músculos o grasa frente a la laringe.
 - *T4b*: el tumor está creciendo hacia el espacio frente a la columna vertebral en el cuello, alrededor de la arteria carótida, o bien, crece hacia abajo en el espacio entre los pulmones.

La clasificación N se comparte para todas las localizaciones de laringe e hipofaringe:

- *N0*: Ausencia de signos de afectación de ganglios linfáticos.
- *N1*: Metástasis en un solo ganglio linfático homolateral < 3 cm. en su diámetro mayor.
- *N2a*: Metástasis única en un solo ganglio linfático homolateral > 3 cm. y < 6 cm. en su diámetro mayor.
- *N2b*: Metástasis ganglionares homolaterales múltiples, todas < 6 cm
- *N2c*: Metástasis bilaterales o contralaterales < 6 cm
- *N3*: Metástasis en un ganglio linfático > 6 cm. en su mayor dimensión.

La clasificación M también es la misma en todas las localizaciones:

- *Mx*: No puede evaluarse la metástasis a distancia.
- *M0*: No metástasis a distancia.
- *M1*: Metástasis a distancia.

La diferencia fundamental de la 7ª edición de la clasificación TNM con respecto a la 8ª es la división del N3 en esta última:

- *N3a*: metástasis ganglionar de más de 6 cm sin signos de extensión extranodal.
- *N3b*: cualquier metástasis en uno o más ganglios con signos de extensión extranodal.

Los signos de extensión extranodal son la afectación cutánea o del tejido blando con fijación en profundidad al músculo subyacente o estructuras próximas o afectación nerviosas (Blackwell, 2017).

La clasificación TNM nos va a dar los estadios tumorales (Tabla 6):

Tabla 6 Estadiaje

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Estadio IVb	T4b	cualquier N	M0
	cualquier T	N3	M0
Estadio IVc	cualquier T	cualquier N	M1

1.7 Tratamiento:

Hoy en día, el abordaje terapéutico de los CCC no se percibe si no es multidisciplinar. Con los equipos multidisciplinarios se define la mejor estrategia terapéutica para cada paciente, estudiando sus características. Esto hace que el paciente reciba una atención totalmente individualizada. Se puede prevenir y tratar convenientemente las posibles complicaciones que puedan surgir todo ello en vistas a mejorar su calidad de vida y la supervivencia. De esta manera, se siguen unas guías clínicas, se reduce el tiempo de diagnóstico y tratamiento y hay más fácil accesos a ensayos clínicos (Giralt J., 2008).

Los equipos multidisciplinarios o comités multidisciplinarios de tumores (CMT) han demostrado mejorar la supervivencia sobre todo en los estadios más avanzados (Friedland P.L., 2011, Prades J., 2015 y Bossi P., 2016).

Se ha visto que en los CMT hay un cambio en el tratamiento y diagnóstico de un 30 a 60% (Bergamini C., 2016).

Cualquier CMT debería estar compuesto por: un Otorrinolaringólogo, un cirujano Maxilofacial, un Oncólogo médico, un Oncólogo radioterapeuta, un Anatomopatólogo, un Cirujano plástico, un Radiólogo, una fonoiatra o logopeda, Dietista, Coordinador y el Presidente y la secretaria del CMT (National Institute for Clinical Excellence, 2004).

En el tratamiento del cáncer de laringe e hipofaringe hay que reseñar que el primer tratamiento siempre va a ser el más efectivo. La cirugía ha sido y es el tratamiento de referencia inicial para la curación de este tipo de tumores. Con los nuevos avances han aparecido tratamientos menos mutilantes que han mantenido los datos similares con respecto a la supervivencia. La cirugía de rescate apenas logra controlar el 25% de los tumores.

Existen múltiples opciones en el tratamiento de cáncer de laringe.

La elección del mismo va a depender de:

- El estado general del paciente medido por la escala ECOG o Karnosky performance status
- El estadio tumoral
- Comorbilidad

- Estado nutricional
- Edad
- Preferencias del paciente

1.7.1 Evolución de la preservación de órgano

Durante muchos años, se usó la laringectomía total (LT) como principal tratamiento para el cáncer de laringe e hipofaringe, realizándose la primera en 1873 por Billroth. Dado que es una cirugía mutilante, ya que al extirpar la laringe el paciente pierde la función del órgano para siempre, se empezaron a estudiar otras opciones que pudieran tener resultados de supervivencia similares. Aquí surgió el concepto de preservación de órgano, que más tarde evolucionaría a preservación de función. Esto ocurrió porque lo importante no sólo es preservar el órgano sino también su funcionalidad (que incluye respirar sin traqueotomía, tener una ingesta sin gastrostomía ni sonda nasogástrica y fonar con suficiente calidad).

A pesar de las múltiples opciones de tratamiento, ninguna opción terapéutica ha tenido mejores resultados oncológicos que la LT seguida de Radioterapia (RT) (Pfister D.G., 2006 y LefeBvre J.L. 2006). En el metaanálisis de Pignon, el brazo quirúrgico (LT + RT) demostró una supervivencia a 5 años mayor del 6% con respecto a los otros grupos no quirúrgicos (Pignon J.P., 2000). También es cierto que los pacientes operados también eran pacientes en estadios más precoces y, por tanto, con mejor pronóstico. Los resultados oncológicos en los brazos quirúrgicos y no quirúrgicos permiten equiparar resultados a nivel de supervivencia.

Se han investigando y se siguen investigando opciones que permitan tener mejores resultados oncológicos que las modalidades existentes actualmente.

A continuación, se comentarán punto por punto las diferentes opciones quirúrgicas y no quirúrgicas.

1.7.2. Opciones quirúrgicas

Como hemos explicado en el anterior apartado, la LT era el principal tratamiento de los tumores de laringe e hipofaringe. Para comprender las diferentes alternativas, primero habría que explicar los siguientes conceptos:

Indicaciones de la LT o faringectomía total:

Las indicaciones de la LT o faringectomía total (Moya-Plana A., 2015) se han reducido ostensiblemente con la introducción de las diferentes opciones terapéuticas para preservar el órgano. La primera es cuando el paciente no se puede beneficiar de los tratamientos de preservación de órgano:

- Contraindicaciones para el tratamiento con TPF (Cisplatino, docetaxel y 5-FU) o PF (cisplatino y fluoracilo) (edad >70 años contraindicación relativa). En estos casos, se plantearía una cirugía de entrada seguida de RT +/-quimioterapia (QT).
- Paciente traqueotomizado (Contraindicación relativa para la hipofaringe).
- Neumopatía reciente o repetitiva o EPOC con descompensación en los últimos 12 meses.
- Extensión tumoral: lisis cartilaginosa franca, extensión laríngea marcada, sobre todo subglótica, afectación orofaríngea infiltrante ulcerada (sobre todo en valécula y base de lengua)

Otros pacientes que necesitarían de entrada una LT serían:

- T3 con afectación subglótica muy extensa
- T4 con afectación cartilaginosa (tiroides o cricoides)

Los pacientes que necesitarían una faringectomía total de entrada serían:

- T4a si el paciente es operable y el tumor resecable
- Afectación de la entrada a esófago
- Afectación de la pared posterior de hipofaringe o los dos senos piriformes.

A continuación explicamos los criterios de irreseabilidad y de inoperabilidad, siendo fundamentales para la elección del tratamiento:

- Criterios de irreseabilidad: No existe un criterio uniforme sobre la irreseabilidad ya que depende de la institución, las técnicas disponibles o la experiencia del

cirujano, pudiendo ser un tumor irreseccable para unos y reseccable para otros aunque se encuentre en un estadio avanzado. Generalmente en cáncer de laringe e hipofaringe los criterios más estandarizados son (Yousem D.M., 2006):

- La invasión vascular
 - La invasión de la fascia prevertebral
 - La invasión de estructuras mediastínicas
 - Cuando el equipo quirúrgico considere que no se va a poder extirpar el tumor con márgenes de seguridad óptimos
- Criterios de inoperabilidad: los tumores inoperables son aquellos que puedan ser intervenidos pero tienen una baja tasa de curabilidad y tienen unas secuelas funcionales y/o estéticas derivadas del tratamiento inaceptables o existe alguna contraindicación médica para la realización de la cirugía (Grupo español del tratamiento de tumores de Cabeza y Cuello, 2010).

Los criterios de inoperabilidad son criterios muy subjetivos y generan mucha variabilidad dependiendo del médico que los interprete. Esto quiere decir que según el centro donde se lleva a un paciente, el enfoque puede ser muy diferente a si se llevara a otro centro.

Tanto los pacientes con tumores irreseccables como los tumores considerados inoperables deberán ser tratados con una opción no quirúrgica.

A continuación, se explicarán las distintas cirugías parciales que existen actualmente para evitar esta cirugía mutilante. Sabiendo que si se presenta un fracaso en el tratamiento de preservación de órgano y el tumor es reseccable, el paciente será sometido a LT.

1.7.2.1. Cirugía parciales

Aunque en el siglo XX se comenzaron a hacer las cirugías parciales como alternativa a la LT, lo que realmente revolucionó este tipo de cirugías fue el descubrimiento del láser CO2 y la visión microscópica. Este láser se empezó a utilizar en lesiones laríngeas y orofaríngeas en 1971 por Stron y Jako (Strong M.S., 1972).

Con la introducción del láser CO2 en la cirugía de estos tumores, se pueden realizar técnicas parciales con buena y más rápida recuperación de los pacientes, sin cicatrices y sin traqueotomía en la mayoría de los casos y conservación de órganos incluso en tumores avanzados en manos expertas (Perez Delgado L., 2010).

Con el láser CO2 se trató al principio tumores laríngeos en estadio T1 y T2 consiguiendo más adelante buenos controles en estadios más avanzados, hasta con un 80% de la conservación laríngea (Pfister D.G., 2006, Lefebvre J.L., 2006).

Se ha utilizado también la cirugía robótica transoral para el tratamiento de este tipo de tumores. Las principales ventajas son la visión en 3D y el poder realizar una cirugía a 2 ó 3 manos siendo una cirugía mínimamente invasiva (Rodrigo J., 2011). En la laringe se ha usado en conjunto con el láser CO2 consiguiendo buena hemostasia con poco daño tisular periférica (Desai S.C., 2008). Los resultados oncológicos definitivos aún están por ver, aunque los preliminares son muy buenos. No hay todavía grandes estudios con pacientes en esta técnica, aunque los realizados los resultados preliminares parecen muy buenos. La mayor limitación es que el coste del equipo es elevado por lo que no hay muchos hospitales que lo puedan utilizar.

- Glotis:

En glotis, las técnicas parciales más utilizadas son las realizadas con el láser CO2 y la Sociedad Europea de Laringe las clasificó de la siguiente manera (Remacle M., 2007):

Tabla 7 Tipos de cordectomía láser

Tipo I	Cordectomía subepitelial
Tipo II	Cordectomía subligamental
Tipo III	Cordectomía transmuscular
Tipo IV	Cordectomía total
Tipo Va	Cordectomía total ampliada a cuerda contralateral
Tipo Vb	Cordectomía incluyendo aritenoides
Tipo Vc	Cordectomía incluyendo subglotis
Tipo Vd	Cordectomía incluyendo ventrículo
Tipo VI	Comisura anterior

Las cordectomías tipo I y II se indican para para pequeñas lesiones preneoplásicas o carcinomas in situ. Las cordectomías tipo III y IV se realizan en tumores glóticos T1 y T2 mientras que las cordectomías tipo V son para tumores más avanzados(Motta G., 1997). La cordectomía tipo VI está reservada para los tumores que se originan en comisura anterior sin infiltración del cartílago tiroides llevando a cabo una comisuroectomía anterior con cordectomía anterior bilateral (Remacle M., 2007).

Con la cordectomía láser se ha conseguido una supervivencia del 98% en 5 años en T1 y del 80% en los T2 (Lopez Llamas A., 2004).

Hay otras técnicas con abordaje abierto de glotis a través del cuello que cada vez se realizan con menos frecuencia y son:

1. Laringofisura
2. Laringectomía parcial vertical
3. Laringectomía parcial supracricoidea con cricohiodoepiglotopexia

- Supraglotis:

La laringectomía horizontal supraglótica (LHS) clásica fue descrita por Alonso en 1947 (Alonso J.M., 1947).

En esta técnica se realiza la resección de los aritenoides, las bandas, los repliegues aritenoepiglóticos, el hueso hioides (en algunos casos), la partes superior de cartílago tiroides y el contenido del espacio preepiglótico. Con esta cirugía los pacientes precisarán una traquetomía temporal y una sonda nasogástrica.

Estos pacientes tendrán una voz normal pero el reto es realizar una rehabilitación de la deglución lo antes posible ya que los elementos protectores para evitar la aspiración son retirados (epiglotis y bandas).

El control locorregional y las tasas de preservación laríngea con una buena selección de los pacientes ronda el 80%, siendo incluso del 90% en los pacientes con el tumor exclusivamente endolaríngeo. La supervivencia a 5 años es de más del 85% en estadios I y II, del 85% en estadios III y entre el 55-70% en estadios IV (Herranz J., 2006 y Sevilla M.A., 2008) .

También es considerada una buena técnica quirúrgica la descrita por Pearson en 1980 (Pearson B.W., 1980) para los tumores supraglóticos T3. Con ella se conseguía la conservación de la voz y de la deglución. Es una técnica que tiene unos buenos resultados oncológicos y funcionales (Pearson B.W., 1981). Pero debido a la aparición del laser CO2 es una técnica que prácticamente no se utiliza en la actualidad.

Los resultados oncológicos de la laringectomía supraglótica con láser CO2 son equiparables a la LHS clásica (Iro H., 1998, Perez Delgado L., 2010 y Ambrosch P., 2018). Al principio, esta técnica solo se indicaba en estadios tempranos pero actualmente, se está realizando en pacientes T3 con parálisis de la hemilaringe afecta por afectación del músculo tiroaritenoides en otros con invasión limitada del espacio preepiglótico y en manos expertas incluso en algunos estadios T4 (con invasión limitada a base de lengua) (Rodrigo J., 2011) .

El uso del láser en supraglotis en comparación con la LSH transcervical da como beneficios: disminución de los días de ingreso, menor número de traqueotomías temporales, de faringostomas y mayor rapidez en la ingesta oral (Cabanillas R., 2005).

El mayor riesgo de esta cirugía es la aspiración postquirúrgica por la dificultad para deglutir por lo que el paciente de forma preoperatoria debe tener una buena capacidad pulmonar (Suarez C., 1996).

Las contraindicaciones absolutas de esta cirugía serían: enfermedad obstructiva crónica severa e irreversible, problemas neurológicos que comprometan la deglución o presencia de estenosis esofágicas.

La edad solamente es una contraindicación relativa, ya que esta técnica se podrá emplear siempre y cuando el paciente aunque mayor de 70 años, tenga un buen estado general.

Los carcinomas supraglóticos deben incluir en el tratamiento del cuello por: un NO clínico y radiológico no equivale a un NO histológico y la afectación linfática de un lado no significa que no la haya en el lado contralateral.

- Hipofaringe:

No existen cirugías parciales en los tumores de hipofaringe siendo la LT con faringectomía parcial o total la técnica más utilizada. Generalmente, y en dependencia del tamaño tumoral que delimitará la resección a realizar, habrá que hacer una reconstrucción de la neofaringe. Las diferentes opciones son: colgajos regionales miocutáneos como el d músculo pectoral mayor, colgajos libres fasciocutáneos o entéricos y la transposición gástrica o duodenal. Las complicaciones más frecuentes de estas técnicas es la fístula faringocutánea, que requerirá de otra cirugía reconstructiva, o en ausencia de fístula, la estenosis faringoesofágica.

1.7.2.2. Vaciamientos cervicales

El vaciamiento cervical es un procedimiento quirúrgico en que se realiza la resección de estructuras cervicales tales como distintos grupos ganglionares, fascia y tejido adiposo con el fin de tratar las posibles diseminaciones linfáticas del tumor primario.

Es un procedimiento que ha ido cambiando a lo largo de la historia y actualmente, existen varios tipos de vaciamiento cervical:

- Vaciamiento radical
- Vaciamiento radical modificado
- Vaciamiento selectivo:
 - ✓ Suprahomohioideo
 - ✓ Posterolateral
 - ✓ Lateral
 - ✓ Del compartimento anterior
- Vaciamiento radical ampliado

El tratamiento del cuello es una cuestión importante en los CCC ya que, como veremos más adelante, el N es uno de los factores pronósticos más relevantes. Los criterios terapéuticos varían de una localización a otra y hay que tener en cuenta que ese tratamiento inicial puede ser quirúrgico o con RT con o sin QT.

El vaciamiento cervical se realizará en:

- ✓ Pacientes tratados con cirugía en los que se hayan objetivado metástasis cervicales, realizándose en el mismo acto

- ✓ Aquellos que aún siendo N0 clínico, por la localización y estadio del tumor primario se prevee que puedan tener metástasis ganglionares silentes que no se traten con RT con o sin QT
- ✓ Sujetos con recurrencias cervicales ya tratados con RT con o sin QT, siendo entonces, cirugía de rescate

En la *glotis*, donde las metástasis cervicales son raras, se ha de realizar tratamiento del cuello en los pacientes T3 y T4 o cuando existe afectación de la comisura anterior. En un estudio realizado por Zhang et al, el porcentaje de metástasis cervicales en glotis es menor del 10%, siendo mucho más frecuentes las ipsilaterales y las metástasis ocultas eran alrededor de 6%. Estas cifras aumentaban según aumentaba el T (Zhang Q., 2007). En la comisura anterior, las metástasis cervicales pueden aparecer en cualquier lado puesto que son tumores en línea media, por lo que habría que tratar ambos lados del cuello.

En la *supraglotis*, el número de metástasis cervicales es mucho más frecuente por lo que, salvo en estadios muy tempranos, es necesario siempre tratar el cuello. Las tasas de metástasis cervicales silentes son muy altas. El pronóstico de los pacientes que tienen metástasis ocultas es pobre. Se tratará el cuello siempre salvo en el estadio N1T0 (Yu W.B., 2006).

El lado cervical de diseminación de las metástasis en los carcinomas supraglóticos depende de la localización del mismo. Los tumores bilaterales o próximos a línea media pueden dar metástasis en cualquier lado del cuello, por lo que en estos casos habrá que hacer un tratamiento de ambos lados (Ferlito A., 2008).

En la *subglotis*, las metástasis cervicales son muy frecuentes y se ha de realizar siempre el tratamiento cervical. Además, el vaciamiento cervical suele precisar abarcar los nódulos de la región prelaríngea y pretraqueal, no siendo necesario en el resto de las localizaciones anteriores (Shen C.X., 2019).

Por último, los tumores localizados en *hipofaringe* también son propensos a tener metástasis cervicales ya que es una zona rica en vasos linfáticos. En este tipo de tumores, en los estadios avanzados, tratar la zona retrofaríngea disminuye las recurrencias lo que proporciona un mejor pronóstico (Lyu Z.H., 2018).

Si el vaciamiento cervical se realiza de inicio existen unos criterios para realizar tratamiento posterior con QT+RT concomitante que son:

- ✓ Extensión extracapsular
- ✓ Márgenes positivos
- ✓ T3 o T4 del tumor primario
- ✓ N2 o N3 en la afectación ganglionar
- ✓ Invasión perineural
- ✓ Invasión vascular

1.7.2.3. ¿Cuál es el papel de las cirugías parciales en el protocolo de preservación de órgano actual?

Según las guías de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y American Society of Clinical Oncology (ASCO), en los estadios T1 y T2 , estarían indicada las cirugías parciales o la radioterapia en cáncer de laringe. Pero en los paciente T2 que invaden en profundidad en las pruebas de imagen o que disminuyen la movilidad de la hemilaringe afecta, es más efectivo el tratamiento con QT+RT (Rodrigo J., 2011). En los estadio T3 y T4 la opción recomendada es la QT+RT. En algunos casos de T3 (invasión del espacio preepiglótico), la cirugía podría ser recomendable (Pfister D.G, 2006, Forastiere A.A., 2018 y NCCN, 2019).

1.7.3. Opciones no quirúrgicas

Tras ver las distintas posibilidades quirúrgicas aplicables en la preservación de órgano, vamos a exponer las distintas modalidades no quirúrgicas.

1.7.3.1 QT de inducción + RT

El uso de la quimioterapia en este tipo de tumores tuvo lugar en los años 80, aunque ya en los años 40 empezaron aprobarse diferentes antineoplásicos en CCC como metrotexate, bleomicina, fluoracilo (5-FU).

Esta modalidad de preservación comenzó como una manera de evitar dar RT (y así sus efectos secundarios) a los pacientes que no respondieran a la quimioterapia de inducción (QTi).

Los primeros estudios publicados eran con PF y se conseguían respuestas completas de hasta el 65% (Decker DA., 1983).

El estudio de los Veteran Affairs supuso un punto de inflexión en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello. Este estudio exponía que los pacientes con cáncer de laringe avanzados pueden ser tratados con quimioterapia de inducción y radioterapia radical sin que se vea afectada la supervivencia global con una preservación en un alto porcentaje de pacientes (Department of Veteran Affairs Laryngeal Cancer Study Group, 1991). En el grupo de preservación, se vio que había más recurrencias locales con menos metástasis a distancia, por lo que se pensó que uno de los efectos de la QT_i es la disminución de la diseminación a distancia.

Se realizaron varios estudios similares que recogió el metaanálisis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group (MACH-NC) (Pignon J.P., 2000). Este metanaálisis demostró que los grupos con QT_i tenían una supervivencia similar al grupo quirúrgico, mientras que un poco más de la mitad de los que sobrevivían conservaban órgano.

Se realizaron varios estudios posteriormente con resultados similares. Por un lado, se pensó que la QT_i sólo servía para seleccionar pacientes y por otro, que tal vez con otros quimioterápicos se pudieran conseguir mejores resultados. También surgió la necesidad de encontrar marcadores para predecir que pacientes iban a ser sensibles a la QT y RT.

La introducción de los taxanos, especialmente del docetaxel, ha mejorado los resultados.

Hay estudios en los que utilizando la triple terapia TPF seguidos de RT se han conseguido mejores resultados de preservación de órgano y mejor supervivencia con laringe funcional que sin docetaxel (sólo PF) (Pointreau Y., 2009 y Janoray G., 2015).

El TPF también demostró su superioridad con respecto al PF (Vermoken J.B., 2007 y Lorch J.H., 2011) en estudios realizados con terapia híbrida de QT_i + QT concomitante + RT, de los cuales hablaremos más adelante.

Esto ha hecho que el TPF haya desbancado al PF como primera línea de elección en la QT_i.

En pacientes, en los que se prevea que la toxicidad de estos fármacos vayan a causar más riesgos que beneficio se suelen utilizar otros fármacos menos efectivos pero más seguros como el carboplatino + paclitaxel, carboplatino + 5-FU o carboplatino + cetuximab entre otros.

No hay apenas estudios que comparen el TPF con el resto de las alternativas terapéuticas, pero algunos de los existentes demuestran una efectividad similar con respecto al control locorregional y la respuesta al tratamiento (Semrau S., 2011 y Herman L.C., 2014). Estos datos hay que tomarlos con cautela, ya que suelen ser estudios con pocos pacientes y una potencia cuestionable.

A pesar de todo, ninguno ha conseguido sustituir la triple terapia del TPF.

1.7.3.2 QT- RT concomitante

Esta idea de tratamiento surgió del pensamiento de que la QT sensibilizaría al tumor frente a la RT y la RT mejoraría la acción de la QT en las células cancerosas.

La QT también ha ido desarrollándose a lo largo de los años. El descubrimiento del cisplatino como un antineoplásico activo frente a CCC produjo un cambio en los esquemas quimioterápicos de entonces.

Existe un conocido ensayo, RTOG 91-11 (Forastiere A.A., 2003), que reveló que la radioterapia radical con la administración de cisplatino concomitante era superior a la QT seguida de RT o RT sólo con respecto a la preservación de la laringe y al control locoregional, siendo la supervivencia similar. Estos resultados fueron ratificados en posteriores actualizaciones del mismo ensayo (Forastiere A.A., 2006 y Forastiere A.A., 2013).

En el metaanálisis de MACH-NC comentado anteriormente, se ve la superioridad de la QT concomitante+RT frente a la QT+RT ya que mejora la supervivencia en un 8% a los 5 años mientras la QT+RT no mejoraba la supervivencia (J.P., 2000). Estos datos fueron ratificados en la actualización del mismo estudio (Pignon J.P., 2009). Además este metaanálisis concluyó que la poliquimioterapia no era más eficaz que la monoterapia en concomitancia y que la eficacia de la QT en pacientes mayores de 70 no es tan evidente.

La última guía actualizada de ASCO sobre las estrategia de preservación en cáncer de laringe indica que el tratamiento de elección en los pacientes candidatos a la preservación serán tratados con QT-RT concomitante. Y que el quimioterápico de elección será el cisplatino (Forastiere A. A., 2018).

El cisplatino es un antineoplásico que actúa directamente sobre el ADN produciendo una inhibición de la síntesis del ADN y de la transcripción. Tiene una vida media de 20-30 minutos y se excreta por orina.

El régimen consensuado más eficaz en el tratamiento de CCC consiste en tres ciclos de 100 mg/m² administrado cada 3 semanas concomitante a la RT.

Adelstein et al concluyeron que en su estudio que este régimen mejoraba el control locorregional y la supervivencia libre de enfermedad con una óptima tasa de preservación de órgano. No mejoraba la supervivencia global a 5 años (Adelstein D.J., 2003).

El mayor problema del cisplatino es la toxicidad. Se sabe que añadir el cisplatino a la RT aumenta la toxicidad aguda, en términos de de la toxicidad producida primariamente por el tratamiento sistémico (gastrointestinales, hematológicas, neurológicas y renales) así como las propias de la RT (mucositis, disfagia y dermatológicos). Esta toxicidad aguda hace que disminuya el cumplimiento del tratamiento. De hecho, del tratamiento programado con cisplatino sólo reciben la dosis y los ciclos programados entre un 61 y un 85% (Szturz P., 2019).

Ahn et al estableció unos criterios de sobre las contraindicaciones (CI) relativas y absolutas para el uso de cisplatino (Ahn M.J., 2016). Estos criterios han sido actualizados por Szturz et al en 2019(Tabla 8).

Se han intentado otras pautas de cisplatino para ver si disminuía la toxicidad, pero los resultados no han sido los esperados. Dos ciclos de cisplatino a 100 mg/m² cada 3-4 semanas concomitante a RT sería una opción válida más efectiva que el protocolo de dosis baja de cisplatino semanal (\leq 50mg/m²) durante 4 semanas (Nguyen-Tan P.F., 2014 y Szturz P., 2018) pero menos efectiva que el protocolo de dosis elevadas de cisplatino.

Se incorporaron otros fármacos como el carboplatino para pacientes que se preveía que no iban a poder soportar los tratamientos más potentes y efectivos pero a su vez, con más efectos secundarios.

Tabla 8 Contraindicaciones relativas y absolutas del uso del cisplatino

Criterios clínicos	CI relativas	CI absolutas
Performance status	ECOG = 2	ECOG \geq 3
Edad biológica	Según valoración geriátrica y herramientas de screening	-----
Disfunción renal	Aclaramiento de creatinina de 50-60 ml/min	Aclaramiento de creatinina < 50 ml/ml
Disfunción auditiva	Hipoacusia o tinnitus grado 1 ó 2 a,b	Hipoacusia o tinnitus grado \geq 3 a
Neuropatía	Grado = 1 a	Grado \geq 2 a
Disfunciones: cardiovascular, hepática, respiratoria y médula ósea	Grado 2 a o Child- Pugh = B c	Grado \geq 3 a o Child- Pugh = C c
Otras comorbilidades	DMID, infecciones pulmonares recurrentes, enfermedades psiquiátricas que interfieran en el cumplimiento del tratamiento	Condiciones que amenacen con la vida como infecciones sistémicas no controladas o enfermedades autoinmunes
VIH	CD4 entre 200-350 / μ l d	CD4 < 200 / μ l d
Estado nutricional	Pérdida de peso involuntaria \geq 20%	-----
Embarazo o lactancia	-----	Primer trimestre e y lactancia no recomendado
Hipersensibilidad a derivados del platino	-----	Alergias a agentes que contienen platino f o manitol
Terapia previa con platino	>200mg/m ² o 3 ciclos de TPF de inducción	-----
Interacciones medicamentosas	Drogas nefrotóxicas	-----
Estatus social	No apoyo social ni económico	-----

a Basado en el National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versión 4.0

b Audiometrías repetidas durante el tratamiento pueden estar indicadas.

c Por disfunción hepática.

d Definición del World Health Organization

e Exposición fetal a la radiación, independientemente de la duración del embarazo, aumento del riesgo de desarrollar tumores malignos en la infancia y además se asocia a aborto y muerte intrauterina. Por lo tanto, la RT es mejor posponerla para después del parto.

f Si un test cutáneo no da reacción a agentes con platino

Para los pacientes en los que el cisplatino no es una opción, una pauta a seguir sería carboplatino 70mg/m² y 5-FU 600mg/m² diariamente durante 4 días, 3 veces cada 3 semanas. Este esquema fue investigado por el Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou (GORTEC) en dos grandes ensayos: el GORTEC 99-02 y el GORTEC 94-01 (Dennis F., 2004 y Bourhis J., 2012). Otra opción sería el cetuximab del cual hablaremos más adelante.

A día de hoy, se han investigado y se siguen investigando diversas alternativas al cisplatino pero todavía ninguna ha conseguido superarlo.

1.7.3.3 Tratamiento secuencial ó QT_i + QT-RT concomitante

Cada vez más se está optando por la terapia híbrida en los CCC, también denominada terapia secuencial.

La introducción de nuevos quimioterápicos en la inducción planteó si añadiendo el esquema TPF a la QT concomitante + RT se podrían mejorar los resultados oncológicos.

Se realizó un importante ensayo en fase III en CCC irresecables en el que se comparaba la QT_i seguida de QT concomitante + RT con la QT concomitante+ RT. Este estudio no demostró ventajas de la QT_i seguida de QT concomitante + RT en CCC irresecable (Hitt R., 2014).

Otros estudios reportan los mismos resultados en los que la terapia híbrida no tiene el impacto en la supervivencia que se esperaría (Haddad R., 2013, Cohen E., 2014 y

Budach W., 2016). En otros, se ve una mejoría de la tasa de respuesta y la supervivencia libre de progresión en los brazos que incluyen QT_i (Kim R., 2016) sin repercusión en la supervivencia global.

En la revisión realizada por Haddad et al, se expone que el tratamiento secuencial (siempre con TPF) puede aportar resultados beneficiosos en el control locorregional y en las metástasis a distancia en pacientes seleccionados meticulosamente. Además invita a investigar más sobre los distintos tratamiento secuenciales para poder conseguir un consenso a día de hoy inexistente (Haddad R., 2018).

Un estudio reciente (Ghi M., 2017) compara los resultados oncológicos entre un brazo con QT_i (TPF) + QT-RT concomitante y otro sin QT_i, sólo QT-RT concomitante. En él se demuestra una mejora en la Supervivencia global (SG), la Supervivencia libre de recidiva (SLR), un mejor control locorregional y mayor número de respuesta completas en el brazo con QT_i.

En la siguiente tabla (tabla 9), se analizan los estudios más importantes realizados hasta la fecha en los que se compara la QT_i + QT-RT concomitante con la QT-RT concomitante sin QT_i.

La QT_i se seguiría utilizando para seleccionar pacientes sensibles a la QT-RT y se usa en muchos hospitales por este motivo, entre otros. Además, así como la QT concomitante aporta mayor control locorregional, la QT_i mejora la metástasis a distancia, pudiéndose beneficiar de estos hechos los pacientes sometidos a este esquema híbrido (Rodrigo J. P., 2009 y Ma J., 2012).

El problema de la QT_i sería las toxicidades añadidas, el coste, las complicación y el tiempo de duración del tratamiento y también el impacto en la funcionalidad y la calidad de vida a largo plazo.

En muchos hospitales, los pacientes con tumores de laringe e hipofaringe en los que se decide preservación de órgano con QT concomitante + RT se emplean también para que no haya un retraso en el tiempo de comienzo del tratamiento, hecho que afecta negativamente en el pronóstico (Van Harten M. C., 2015 y Coca-Pelaz A., 2018) Esto se debe a que los recursos son limitados y a veces los tiempos en la administración de la RT no son todo lo rápidos que gustaría.

Tabla 9 Resultados de los principales estudios comparando el tratamiento secuencial con QT-RT concomitante

Estudio	Autor y Año	N	Seguimiento	SG	SLR	Control locorregional
PARADIGM	Haddad R., 2013	145	Mediana: 49meses	Brazo con QT _i : 73% vs 72% sin QT _i p=0,72	Brazo con QT _i : 66%vs 55% sin QT _i P=0,42	Brazo con QT _i :16% vs 15% sin QT _i p>0,05
Ensayo fase III	Hitt R., 2014	439	Mediana: 23 meses			
DeCIDE	Cohen E., 2014	285	30meses	Mortalidad. Brazo con QT _i : 28% vs 31% sin QT _i p=0,69		Brazo con QT _i :10% vs 13% sin QT _i p=0,57
Ensayo italiano	Ghi M., 2017	414	Mediana: 44,8meses	> SG en brazo con QT _i . 57.5% vs. 46.5% p=0,031	> SLR en brazo con QT _i . 47% vs. 38.5% p=0,013	< en brazo con QT _i . 41% vs. 48% p=0,036

Todo esto ocurre, a pesar de que en la última guía clínica de ASCO se indica que no está demostrada la mejoría de los resultados oncológicos con la adición de QT_i antes de la QT concomitante + RT (Forastiere A.A., 2018).

1.7.3.4 Terapias moleculares dirigidas

La terapias moleculares parecen ser el futuro de la preservación de órganos. Se han investigado diferentes fármacos como el inhibidores de la vía del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El EGFR se encuentra sobre expresado hasta en un 90% de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

De todas las opciones exploradas, el cetuximab se ha coronado como la mejor opción de estas terapias dirigidas.

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de Inmunoglobulina G1 contra el EGFR. Es el único agente de terapia dirigida aprobado por la FDA para el uso de CCC localmente avanzados concomitante con RT (Vermoken J.B., 2008).

Generalmente, la dosis inicial es de 400mg/m² seguido semanalmente de una dosis de 250mg/m².

La idea de usar el cetuximab como sensibilizador de las células tumorales a la RT, surgió por la implicación de la sobreexpresión del EGFR en la resistencia a la RT (Akimoto T., 1999). El uso del cetuximab con la RT es llamado bioradioterapia.

Inicialmente, se publicó un estudio que comparaba la RT sólo con el cetuximab + RT en carcinomas de orofaringe, laringe e hipofaringe. Los resultados fueron a favor del cetuximab + RT, mejorando el control locorregional y disminuyendo la mortalidad sin aumentar los efectos adversos (Bonner J.A., 2010).

Hay un conocido estudio llamado TREMPIN que compara la QT_i seguida de QT concomitante con cisplatino + RT o cetuximab + RT. Este ensayo no consigue determinar que esquema es mejor y además tiene una alta tasa de abandonos por toxicidad y respuesta insuficiente. La toxicidad fue similar con cisplatino o cetuximab (Lefebvre J.L., 2013).

Existen múltiples estudios que han comparado el cetuximab + RT con la QT concomitante con cisplatino + RT. Hay algunos que no muestran diferencias entre los distintos brazos de tratamiento (Huang J., 2016 y Magrini S.M., 2016) y otros en los que el cetuximab es inferior al brazo del cisplatino (Gillison M.L., 2019 y Mehanna H., 2019).

También se ha intentado añadir el cetuximab al cisplatino concomitante con RT y los resultados no han sido mejores y además el cetuximab aumenta considerablemente la toxicidad (Numico G., 2013 y Peddi P., 2015).

El grado de rash cutáneo que aparece en algunos pacientes que está en tratamiento con cetuximab está asociado con buena respuesta (Uozumi S., 2018).

Así como el cetuximab asociado a una QT basada en platinos es considerado primera línea en pacientes con CCC recurrentes o metastásicos , (Rivera F., 2009) su labor en los CCC localmente avanzados sigue sin estar bien definida.

Es una buena opción en pacientes frágiles que no son candidatos a tratamientos con platino por su comorbilidad o una pobre condición clínica. La ausencia de biomarcadores de respuesta al cetuximab y la falta de estudios bien diseñados con una comparación directa con la QT concomitante + RT han condicionado la expansión de uso en los CCC localmente avanzados (Taberna M., 2019).

1.7.3.5 Radioterapia

Aunque la RT sólo ha tenido mucho protagonismo como tratamiento formando parte del protocolo de preservación, con la introducción de la quimioterapia y terapias moleculares ha disminuido considerablemente sus indicaciones.

A partir de la RT convencional (Fraccionamiento estándar de 70 Gy) se han desarrollado nuevas modalidades de tratamiento radioterápico basado en:

- El fraccionamiento: la RT hiperfraccionada, RT fraccionada acelerada, RT fraccionada continua y RT acelerada con boost concomitante.
- La forma de planificación espacial: 3D, IMRT.

En un metaanálisis (Fu K.K., 2000) que se estudiaba los distintos fraccionamientos llamado MARCH (Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinoma of the Head and Neck) se mostró un mejor control locoregional tanto en la RT hiperfraccionada como la acelerada. La RT hiperfraccionada, a diferencia de las demás sí que evidenció una mejoría del 8% en la supervivencia global sin aumentar la toxicidad tardía. Estos resultados fueron corroborados en la última actualización de este estudio (Beitler J.J., 2014).

Los ensayos clínicos anteriormente comentados, se realizaron siendo el brazo terapéutico de la RT sólo del tipo convencional. Sería necesario hacer estudios comparativos entre QT-RT y RT hiperfraccionada sólo.

Además de la evolución de la RT en el fraccionamiento, también se produjo un cambio de la RT 2D a la 3D y de ésta, a la RT de intensidad modulada (IMRT). Gracias al desarrollo de las nuevas tecnologías, se ha podido mejorar mucho en la planificación y administración de la RT. Actualmente, en cabeza y cuello se utiliza IMRT que es una técnica más avanzada derivada de la RT 3D.

El IMRT permite reducir significativamente la cantidad de tejidos normales sometidos a altas dosis de radiación, con la consiguiente disminución del riesgo de complicaciones agudas y tardías. Existe un alto grado de precisión y concentración en tejidos tumorales lo que mejora la respuesta del tumor y la preservación de la función (Sola A., 2011).

Se han realizado innumerables estudios con los diferentes opciones de RT con los distintos quimioterápicos por lo que es muy difícil unificar los criterios de elección de la mejor terapia.

A pesar de ello, actualmente, la IMRT es el modalidad de RT de elección en CCC y ha demostrado mejores resultados que las técnicas anteriores de RT (Gupta T., 2018 y Marta G.N., 2014) con respecto a los efectos secundarios como una menor xerostomía sin comprometer ni el control locorregional ni la supervivencia.

1.7.3.6 Inmunoterapia

Los CCC son quimiosensibles al principio pero tras las recurrencias se vuelven resistentes. La inmunoterapia se está abriendo paso en este tipo de tumores. Hasta ahora en los pacientes con CCC recurrentes o metastásicos, las opciones de tratamiento en pacientes refractarios al platino han sido quimioterápicos citotóxicos e inhibidores de EGFR. Estos tenían una eficacia limitada y sustanciales efectos secundarios. Por ello, se están desarrollando otros activos frente a este tipo de pacientes.

El nivolumab es un fármaco que tiene afinidad por la PDL-1 (una proteína transmembrana tipo 1 que si está sobreexpresada en alguna células como los linfocitos T pueden bloquear la respuesta inmune antitumoral). Ha sido el primer fármaco reconocido por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) como segunda línea de tratamiento por haber demostrado un aumento en la

supervivencia en los CCC recurrentes o metastásicos (Ferris R.L., 2016). Se obtendrían mejores beneficios en los pacientes PDL-1 positivo o VPH positivo (Karabajakian A., 2018). Pero los biomarcadores aún están por ser demostrados, ya que el PDL-1 parece no ser suficiente y es un fármaco de considerable coste (Ward M.C., 2017).

El pembrolizumab bloquea la PD-1, un receptor inmunológico, y sus ligandos PDL-1 y 2. Este fármaco también demostró una mejoría en la supervivencia en estos pacientes y alta tolerabilidad (Sheth S., 2018) por lo que fue aprobado por la FDA (Chow L.Q.M., 2016) para el tratamiento de los CCC recurrentes o metastásicos.

En el último congreso de ASCO de 2019 se presentó un ensayo cuyos resultados apoyan que el pembrolizumab y pembrolizumab + platino + 5-FU son la nueva primera línea para el tratamiento de los tumores recurrentes o metastásicos en CCC con una seguridad favorable (Rischi D., 2019).

Para mejorar la selección de pacientes que se pueden beneficiar de estos fármacos aún hay que investigar nuevos biomarcadores.

Hay pacientes en los que el pembrolizumab y el nivolumab no sólo no se benefician del efecto anti-PDL-1/PD-1 sino que sufren una hiperprogresión tumoral debido a una aceleración de la cinética de crecimiento tumoral. Esto ocurre en cerca del 30% de los pacientes tratados con estos fármacos (Saâda-Bouzid E., 2017).

Todavía hay que ver que papel tiene esta modalidad de tratamiento en el cáncer de laringe e hipofaringe en localmente avanzados.

1.7.3.7 ¿Cuál es el papel de la opción no quirúrgica en la preservación de órgano?

Hay que decir que existen múltiples modalidades no quirúrgicas de preservación de órgano. Dependiendo de diferentes factores que van desde los recursos de cada hospital a los propios profesionales médicos, se realiza una modalidad u otra.

La emergencia de nuevos quimioterápicos para inducción, la introducción de terapias moleculares, los cambios de fraccionamiento en la RT y las terapias híbridas hacen complicado y poco claro cual es la mejor opción para el paciente.

Por ello, es fundamental el abordaje multidisciplinario para seleccionar el mejor tratamiento para cada paciente.

A pesar de los esfuerzos por investigar nuevas líneas de tratamiento más efectivas, no han mejorado las tasas de supervivencia en los tumores T3 y T4, pero sí que la preservación es mayor al 50%.

1.8 Factores predictivos y pronósticos

Los factores pronósticos nos informan sobre la evolución de la enfermedad, reflejando la mayor o menor agresividad del tumor. Los factores predictivos nos indican la probabilidad de respuesta o resistencia tumoral a un tratamiento determinado.

Ambos factores están vinculados de forma indirecta y también con la supervivencia.

Estos factores se dividen en los relacionados con el tumor, el paciente y el tratamiento.

1.8.1. El tumor

- **Estadaje tumoral:**

Se calcula con el TNM y es el mejor indicador pronóstico en pacientes con carcinoma escamoso laríngeo e hipofaríngeo. Esta clasificación valora el tamaño y la extensión local del tumor (T), el grado de afectación de los ganglios linfáticos cervicales (N) y la existencia o no de metástasis a distancia (M).

Cada localización anatómica comparte el significado de N y M pero difiere en el de T, que es específico de cada zona.

Es el factor pronóstico por excelencia y prácticamente todos los estudios en los que se recogen diferentes factores pronósticos en el cáncer de laringe e hipofaringe, aparece como un factor independiente sobre la supervivencia (Layland M.K., 2005, Celakovsky P., 2017).

- **Tamaño tumoral (T):**

El tamaño tumoral es conocido por ser un factor pronóstico independiente de en cáncer localmente avanzados de laringe e hipofaringe confirmado en numerosos estudios (Chen S. W., 2006 y Yang C. J., 2013).

Es factor pronóstico independiente en supervivencia global, supervivencia global específica y en supervivencia libre de enfermedad tras tratamiento con quimiorradioterapia (Kamal M, 2018).

Actualmente, se ha ido un paso más allá gracias al uso y los avances radiológicos que permiten ser cada vez más exhaustivos como las imágenes en 3 dimensiones y la tomografía computerizada y se valora el volumen tumoral que parece tener incluso más fiabilidad pronóstica que el T o el N (Strogin A., 2012)

Bradford realizó un estudio en el que se vio que el T podía predecir la respuesta a la QT. Cuanto más pequeño era el T mejor respuesta había a la QT (Bradford C.R., 1999).

- **Afectación ganglionar (N):**

Las metástasis ganglionares son uno de los factores pronósticos más importantes y cuya frecuencia varía según localización y tamaño tumoral.

El N es un factor pronóstico negativo con respecto a la supervivencia de los tumores de laringe, de tal manera que cuanto mayor sea en N, peor será la supervivencia (Manni J., 1993 y Celakovsky P., 2017).

Dentro de lo importante que es la afectación ganglionar, se ha estudiado también la afectación extracapsular y se puede decir que es un importante factor pronóstico en el cáncer de laringe e hipofaringe (Liu B., 2006) . Si existe este hecho, la supervivencia parece disminuir considerablemente. En un estudio realizado en 1991 por Hirabayashi et al, los pacientes con cáncer de laringe que no tenían metástasis ganglionares tenían una supervivencia a los 5 años del 81%, los que tenía metástasis ganglionares sin extensión extracapsular la tenían de 76% y los que tenían extensión extracapsular descendía hasta un 17% (Hirabayashi H., 1991). Ciertamente es que, a pesar que existen criterios radiológicos

para detectar la afectación extracapsular, el más fiable sigue siendo la confirmación histológica que no se puede documentar cuando el tratamiento es con QT-RT exclusivamente.

Está comprobada una discordancia entre el N clínico y el N histopatológico hasta en un 32% de los casos (Celakovsky P., 2017).

- **Grado de diferenciación:**

El grado de diferenciación es la similitud morfológica o funcional de un tumor al tenido normal del que procede.

En nuestro estudio, hemos utilizado el grado de diferenciación de Broders (Broders A.C., 1926). Se analiza la formación de queratina por el tumor, su pleomorfismo nuclear, la presencia de nucléolos y el número de mitosis. Los tumores bien diferenciados son los que mejor evolución tienen, asociándose a una menor afectación ganglionar y menor número de metástasis a distancia, así como menor tasa de recurrencias y una mejor supervivencia global (Zatterstrom U.K., 1991).

Los mal diferenciados están relacionados una mejor respuesta al tratamiento pero con un mayor riesgo de recidiva y una peor supervivencia (Ensley J.F., 1986).

En algunos estudios, el grado de diferenciación no aparece como un factor pronóstico independiente (Wolf G.T., 1984 y Hong W.K., 1985)

- **Localización tumoral:**

Los tumores glóticos son los que mejor pronóstico tienen ya que es raro que den metástasis cervicales o a distancia en comparación con los tumores supraglóticos o subglóticos. También influye que los tumores glóticos suelen diagnosticarse en estadios más tempranos y suelen ser tumores bien

diferenciados más frecuentemente por lo que la supervivencia es mejor (Stell P. M., 1990). Dentro de la localización glótica, los tumores

Como hemos podido ver en el apartado de la historia natural de la enfermedad en las tablas de la base de datos SEER, los tumores de hipofaringe son los que peor supervivencia tienen a los 5 años, seguidos de los tumores de localización supraglótica (SEER Data Base, 2018).

La localización tumoral ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en múltiples estudios (Bertino J-R., 1975 y Spaulding M.B., 1983).

1.8.2. El paciente

- **Edad:**

Se estima que entre un 25-40% de los pacientes con tumores de cabeza y cuello son mayores de 70 años (Kruse A.L., 2010).

Una de las opciones de tratamiento en los CCC es la QT-RT. Hay muy pocos estudios que incluyen pacientes mayores de 70 años en la muestra, por lo que hay una limitada evidencia científica sobre la idoneidad de estos tratamientos en estos pacientes. A los enfermos mayores de 70 años se les asocia una gran toxicidad que no les permite seguir el tratamiento en su totalidad, teniendo que cambiar muchas veces el esquema terapéutico inicial (Sanabria A., 2007).

Se ha asociado el incremento de la edad con una mayor comorbilidad. Esto puede influir en múltiples aspectos del tratamiento (la respuesta al tratamiento, selección y cumplimiento del tratamiento).

Como bien estudia el metaanálisis de Pignon, los pacientes por encima de los 70 años tienen peor tolerancia y cumplimiento del tratamiento y tienen mayores tasas de muerte no relacionadas con el cáncer (Pignon J.P., 2009).

Todo esto ha derivado a que las personas mayores se les suela tratar muchas veces con tratamientos subóptimos por el simple hecho de la edad.

Algunos esquemas plantean que es mejor dar sólo RT, pues aunque se den QT subóptima siguen teniendo altas tasas de toxicidad y un riesgo mayor de muerte en los tres primeros meses de tratamiento (Strom T.J., 2017).

En un estudio sobre la base de datos nacional de cáncer de EEUU, se incluyeron 4042 pacientes ≥ 70 años. Se comprobó que hay que tener en cuenta otros factores además de la edad como pueden ser el estado del paciente y el estadio tumoral. Esto permitiría seleccionar a los pacientes para un tratamiento con quimioradioterapia. Se ha visto que los pacientes seleccionados ≥ 70 años tratados con QT-RT concomitante tienen similares resultados de supervivencia y este tratamiento es mejor que la RT sólo (Amini A, 2016).

Se han realizado estudios en los que seleccionando los pacientes mayores según el índice de Karnosky, comorbilidad y función renal, pueden tener los mismos resultados de supervivencia y toxicidad que los pacientes más jóvenes con tratamiento óptimo de quimioradioterapia. Si bien es cierto que estos pacientes necesitarán más ingresos hospitalarios (Bahig H., 2015).

La edad biológica no es igual a la edad cronológica por lo que un paciente mayor puede tener las mismas opciones terapéuticas que uno más joven mirando su comorbilidad. Si bien es cierto que según se van cumpliendo años se tiene más posibilidades de tener más comorbilidad, hay pacientes jóvenes que pueden tener mucho peor estado de salud. Esto parece tener mucha más importancia que la edad.

También los avances en radioterapia han mejorado la tolerancia en este tipo de pacientes pues se irradia menos los tejidos sanos (Nguyen N.P., 2011).

- **Sexo:**

Existen estudios que demuestran que ser hombre es un factor de mal pronóstico (Cognetti, 1989); Y otros que consideran que siendo mujer se obtienen mejores resultados en la respuesta al tratamiento en la supervivencia global.

Esto puede deberse a la existencia de receptores hormonales encontrados en la laringe y en el tracto digestivo superior. Estos receptores servirían para regular el crecimiento tumoral en la laringe (Kokoska M.S., 1995).

- **Hábitos tóxicos:**

En un estudio realizado en Dinamarca de 1455 pacientes, se ha observado que, por lo menos, la mitad de los pacientes diagnosticados de un CCC no dejan de fumar tras el diagnóstico y continúan fumando durante el tratamiento. Se ha visto que este comportamiento es más frecuente en pacientes más jóvenes con pobre status social, bajos ingresos, que comenzaron antes con su hábito tabáquico y viven solos (Moller P.K., 2015).

Seguir fumando durante el tratamiento oncológico supone una peor respuesta al tratamiento, un aumento en la toxicidad del tratamiento y más probabilidad de necesitar hospitalización (Jensen K., 2007 y Zevallos J.P., 2009).

Los pacientes que fuman tras el tratamiento tienen mayor riesgo de padecer un segundo primario y de recurrencia que los antiguos fumadores y los pacientes que nunca han fumado (Khuri F.R., 2001).

La morbilidad asociada al tabaco que puede ocasionar durante el tratamiento del cáncer es equiparable a la morbilidad asociada con otras enfermedades crónicas (Kuhn K.G., 2005).

El alto consumo de alcohol antes del tratamiento se asocia más negativamente a la supervivencia global y específica mientras que la duración del consumo de tabaco se relaciona más con recurrencias y segundos primarios (Leoncini E., 2015 y Giraldi L., 2017).

- **Factores inmunitarios:**

Hay dos tipos de factores inmunitarios: séricos e intratumorales.

Los factores intratumorales son más complicados de analizar pues hace falta una muestra del tejido tumoral para aplicar diferentes técnicas y hay que dedicar más tiempo.

Los factores séricos son más sencillos y rápidos de analizar ya que con una muestra de sangre se tiene acceso a múltiples factores inmunitarios importantes en la dinámica del cáncer.

Existe una evidencia científica creciente de que las células inflamatorias son un componente muy importante en el microambiente tumoral y tienen un rol determinante en la progresión tumoral (Mantovani A., 2008). Uno de esos

marcadores inflamatorios es el ratio neutrófilos/linfocitos (NLR) que además es fácilmente medible. Este ratio ha demostrado ser un factor pronóstico en tumores como los pancreáticos o gástricos (An X., 2010 y Cho I.R., 2014).

La relevancia pronóstica de este factor también ha sido demostrado en los tumores de laringe e hipofaringe localmente avanzados tratados con QT-RT. Se ha podido comprobar que un alto NLR está asociado a un pobre pronóstico disminuyendo la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad (Zeng Y.C., 2016 y Kuo C., 2019). En cambio, no se ha visto relación con la supervivencia específica y aumento en la toxicidad (Bojaxhiu B., 2018). Además, puede predecir los pacientes que tienen más probabilidad de recurrencia o metástasis a distancia (Yu Y., 2018). En tumores de hipofaringe además, puede predecir la agresividad del tumor y la respuesta a la quimioradioterapia (Kuo C., 2019).

Las cifras tras QT-RT también han sido analizadas. Un alto NLR empobrece el pronóstico en el cáncer de laringe y se ha postulado como un factor pronóstico independiente (Kim D. Y., 2017).

Hay un NLR modificado que se llama ratio de neutrófilos y linfocitos derivados (dNLR). Es el resultado de los neutrófilos/ leucocitos-linfocitos. Ha sido también estudiado como posible factor pronóstico. A pesar de que sí que parece tener poder predictivo en el cáncer de laringe, no se ha confirmado como factor pronóstico independiente, a diferencia de NLR (Eskiizmir G., 2018).

Una justificación a este hecho sería que disminuyen el número y la función de los linfocitos y el aumento de los neutrófilos (Donnem T., 2010). Los linfocitos son las células encargadas de la respuesta inmune antitumoral y los linfocitos T CD8+ controlan la actividad tumoral a través de la apoptosis y efectos citotóxicos. De hecho, se ha visto que si existe un infiltrado linfocitario peritumoral hay un mejor pronóstico que los que no lo tienen (Martinet L., 2011). En cáncer de laringe, se han analizado inmunohistoquímicamente la expresión de diferentes moléculas de diferenciación (CD) en los linfocitos. Se ha observado que los estadios tumorales iniciales tienen un mayor número de linfocitos CD 8+ y CD3+ y menor número de CD68+ y CD163+ en comparación con los tumores en estadios avanzados. De hecho, se ha observado que los

pacientes que tienen más recaídas y peor pronóstico expresan más CD 68+ y CD163+ (Zhou L., 2019).

También se ha usado la infiltración linfocitaria asociada con la expresión de PDL-1 y se ha encontrado que niveles altos de ambos factores mejora el pronóstico de los pacientes con cáncer de laringe (Vassilakopoulou M., 2016 y Jiang Y., 2017).

Se han estudiado otros recuentos hematológicos en sangre periférica para ver su influencia como factores pronósticos en el cáncer de laringe. Estos son el ratio plaquetas/ linfocitos(PLR) y el ratio monocitos/linfocitos (MLR), y el recuento de linfocitos, monocitos, plaquetas, neutrófilos pretratamiento. Los linfocitos pretratamiento han sido las únicas células hematológicas que individualmente han mostrado su influencia pronóstica en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia específica. Esto también ocurre con el MLR y PLR (Hsueh C., 2017). Unas cifras altas de estos ratios incrementa la mortalidad (Kara M., 2017).

Otro factor analizado es la proteína C reactiva (CRP). La CRP es una proteína que mide la inflamación sistémica elevando sus niveles. En los tumores de laringe e hipofaringe, su elevación significa una mayor actividad proliferativa (Chen H.H., 2013). Unos valores altos pretratamiento pueden significar un pobre pronóstico en los casos de cáncer de laringe localmente avanzados tratados con quimioradioterapia (Zeng Y.C., 2012).

- **Comorbilidad:**

La comorbilidad se define como la presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario.

Existen múltiples métodos para valorar el grado de comorbilidad como el índice de Kaplan-Feinstein (IKF), Head and Neck Cancer Index, Washington University Hean and Neck Comorbidity Index (WUHNCI) índice de Charlston (IC) o el Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE 27). Estos dos últimos han sido los más utilizados en estos años.

El IC ha sido validado para su uso en CCC (Singh B., 1997). Se compone de 22 ítems y es bastante simple (Charlson M.E., 1987). No clasifica la comorbilidad por la severidad de la misma por lo que el poder predictivo es menor.

El ACE 27, como bien dice su nombre se compone de 27 elementos y deriva del original Kaplan-Feinstein que inicialmente era utilizado para valorar la comorbilidad en diabéticos (Kaplan M.H., 1974). Más tarde Piccirillo validaría el ACE 27 para el uso en CCC, añadiéndole ítems específicos con importancia para el cáncer (Piccirillo J.F., 2000). Tiene una escala de 4 grados (ninguna, leve, moderada y severa) y su poder predictivo es bueno.

En muchos estudios realizados, se ha visto una capacidad pronóstica similar en los índices de comorbilidad (Reid B.C., 2002 y Piccirillo J.F., 2004). En comparativas directas entre el IC y ACE 27, éste último ha demostrado ser más fiable prediciendo la supervivencia en los carcinoma escamosos de laringe (Nesic V.S., 2012).

Hall et al demuestra en su estudio un mayor poder predictivo del ACE 27 comparable al que se consigue con la afectación ganglionar (N) (Hall S.F., 2002). Hasta un 65% de los pacientes con CCC padecen algún grado de comorbilidad pretratamiento relevante (Paleri V., 2003 y Piccirillo J.F. 2000). Esto es debido en gran parte a los hábitos tóxicos (consumo de alcohol y tabaco) que predispone al CCC (Paleri V., 2010) y a otras enfermedades. Los pacientes con este tipo de tumor se han relacionado con un riesgo mayor de padecer enfermedades respiratorias y cardiovasculares (Hall S.F., 2000, Mell L.K., 2010 y Gimeno-Hernandez J.,2011).

La comorbilidad ha demostrado tener un papel fundamental en los pacientes con cáncer en aspectos tales como selección y respuesta al tratamiento, progresión tumoral y resultados en la supervivencia. En múltiples estudios se ha visto que la comorbilidad pretratamiento es un factor pronóstico independiente en la supervivencia global (Rose B.S., 2011, Boje C.R. 2014 y Shen W., 2015).

Un reciente estudio de 548 pacientes ha demostrado que la comorbilidad es un factor predictivo significativo en pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado con respecto a la supervivencia no ocasionada por el cáncer y la

supervivencia global. No se ha relacionado con la supervivencia global específica (Multidisciplinary Larynx Cancer Working Group, 2018).

Aquí cabe reseñar la importancia también de la fragilidad de los pacientes, íntimamente ligado con la comorbilidad, y que demostrado también ser un factor pronóstico negativo en la supervivencia en cualquier tipo de tratamiento quirúrgico o no quirúrgico (Nieman C.L., 2018).

El paciente frágil se considera aquel que posee una disminución de las reservas fisiológicas de múltiples sistemas corporales y un mayor riesgo de declinar, lo que lo posiciona en una situación de mayor vulnerabilidad ante perturbaciones externas y resulta una mayor probabilidad para presentar episodios adversos de salud como pueden ser caídas, hospitalización pérdida de función, discapacidad o incluso muerte (Bergman H., 2007).

Desde el punto de vista fisiológico, la fragilidad simboliza un estado de mayor vulnerabilidad por una homeostasis alterada ante un evento estresor. (Clegg A., 2013). Desde el punto de vista clínico, la fragilidad puede reconocerse como un acúmulo de déficits en la actividad física, movilidad, balance, fuerza muscular, cognición y nutrición.

Los pacientes frágiles presentan uno o más de los siguientes factores :

- Mayor de 80 años
- Pluripatología
- Polifarmacia
- Problemas cognitivos o afectivos
- Reingresos frecuentes
- Patología crónica invalidante, sobre todo:
 - Accidente cerebrovascular
 - Cardiopatía isquémica
 - Enfermedad de Parkinson
 - Artrosis o enfermedad osteoarticular avanzada
 - Déficit visual o auditivo importantes
- Sin soporte social (viven solos)
- Pérdida de su pareja recientemente (en el último año)
- Problemas de deambulación (caídas)

- Pobreza
- Estado nutricional

En CCC, hay entre un 20-30% de paciente considerados frágiles, cifra que es mucho mayor que en otros tumores.

Ligado a este concepto de fragilidad, aparecen los “unfit patients” cuya valoración es subjetiva y condicionada por el estado general, el estado respiratorio y si ha habido o no un infarto de miocardio reciente. Suelen ser valorados por especialistas experimentados y también puede condicionar la elección del tratamiento (Smee R.I., 2013). Este tipo de pacientes, por ejemplo, no suelen considerarse candidatos para tratamientos con quimioterapia basada en cisplatino (que es la más efectiva), ni para programas intensivos de radioterapia que pueden ser más eficaces. Por lo tanto, muchos de estos pacientes reciben tratamiento subóptimo.

- **Estado nutricional:**

Los pacientes con CCC están relacionados con un estado nutricional más precario que va a influir en el estado inmunológico del paciente y, por tanto, en la respuesta al tratamiento. Esto se debe a que frecuentemente los síntomas que padecen son problemas para la deglución y también su relación con los hábitos tóxicos como el alcohol y el tabaco.

Los pacientes con malnutrición se asocian a más número de infecciones y toxicidad de los tratamientos debido a su vulnerabilidad (De Luis D.A., 2007).

Los pacientes con un bajo índice de masa corporal ($<19\text{kg/m}^2$) se asocian con una muerte más temprana en los tumores de cabeza y cuello (Chang P.H., 2013). La sarcopenia se ha expresado como un factor pronóstico negativo en la supervivencia global y específicamente y puede predecir recurrencias. Estos pacientes suelen tener más interrupciones en el tratamiento con QT-RT (Cho Y., 2018 y Jung A.R., 2019).

El implementar el manejo nutricional del paciente con CCC puede mejorar la clínica de los pacientes y su supervivencia (Müller-Richter U., 2017). De hecho, aparte de la edad, un buen estado nutricional del paciente ayuda a disminuir la toxicidad del tratamiento QT (Bernadach M., 2019)

Se han estudiado diferentes marcadores y scores bioquímicos para intentar predecir la supervivencia en los CCC.

El SCORE Glasgow es un score que valora el estado de caquexia del paciente a través de la CRP, que como hemos dicho anteriormente representa la inflamación sistémica, y los niveles séricos de albúmina (refleja el estado nutricional del paciente). En la tabla 10, se exponen los valores de de los diferentes índices, el Glasgow Score modificado (mGPS) y el Glasgow Score modificado de alta sensibilidad (HS-mGPS):

Tabla 10 Scores pronósticos Glasgow. Tabla obtenida de artículo de Hanai N., 2018

Prognostic score	Criteria	Score allocated
mGPS	CRP \leq 1.0mg/dl	0
	CRP >1.0mg/dl and Alb \geq 3.5g/dl	1
	CRP >1.0mg/dl and Alb <3.5g/dl	2
HS-mGPS	CRP \leq 0.3mg/dl	0
	CRP >0.3mg/dl and Alb \geq 3.5g/dl	1
	CRP >0.3mg/dl and Alb <3.5g/dl	2

Este índice ya ha demostrado una gran sensibilidad pronóstica para la supervivencia en otro tipo de tumores como el cáncer gastrointestinal, urológico y de pulmón. En CCC, se han hecho pocos estudios todavía pero los realizados sugieren que estos índices son factores pronósticos independientes para supervivencia, siendo el HS-mGPS más sensible que el mGPS (Hanai N., 2018). Los pacientes con un score de 0 tienen mejor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad que los pacientes con un score de 1 ó 2 (Nakayama M., 2015).

Se han realizado múltiples estudios de cáncer en seres humanos en los que el ratio de albúmina/proteínas pretratamiento es un factor pronóstico de supervivencia y para la aparición de metástasis ganglionares. Un bajo nivel de este ratio significa una pobre supervivencia (Lv G.Y., 2018 y Chi J., 2018). Los valores de albúmina sérica pretratamiento (hipoalbuminemia) son también válidos como factor pronóstico en tumores de cabeza y cuello (Lim W.S., 2017 y Jung A.R., 2019).

En tumores de laringe e hipofaringe, se han elaborado scores pronósticos para seleccionar a los pacientes susceptibles a la QT-RT y la albúmina sérica pretratamiento es uno de los ítems utilizados. Se considera que influye negativamente en la supervivencia en los valores $<3,5\text{g/dl}$ (Otsuki N., 2018).

El índice pronóstico nutricional (PNI) se calcula con la concentración sérica de albúmina (g/l)+5 x linfocitos totales (10⁹/L). Valora a la vez la inflamación sistémica y el estado nutricional. Se ha erigido como otro factor pronóstico independiente para CCC. Un valor bajo en este índice está relacionado con un pobre pronóstico de la supervivencia (Bruixola G., 2018).

- **Anemia:**

La hemoglobina (Hb) es una proteína rica en hierro que transporta el oxígeno desde los pulmones a todo el cuerpo y que se encuentra en el interior de los glóbulos rojos.

Cuando hay déficit de glóbulos rojos se presenta un cuadro llamado anemia. Si hay anemia, hay un déficit en el reparto del oxígeno en el cuerpo y tiene unos síntomas asociados como la astenia.

Se postula que la anemia dirige al crecimiento tumoral pues induce la angiogénesis, las mutaciones genéticas y resistencia a la apoptosis. Existe una correlación entre los bajos niveles de hemoglobina y la hipoxia tumoral con un pobre pronóstico (Varlotta J., 2005).

Estos hechos conllevan unas consecuencias demostradas tanto a nivel de respuesta a tratamiento como pronósticas de supervivencia. Además, empeoran

la calidad de vida en los pacientes con cáncer, ya que hasta una anemia leve (12-10 g/dL) es capaz de ocasionar fatiga (Crawford J, 2002).

En el estudio de Prosnitz et al, se concluyó que la hemoglobina pretratamiento condicionaba negativamente la respuesta a tratamiento, disminuyendo la efectividad del mismo con valores de Hb menores de 13g/dL (Prosnitz R.G., 2015).

La anemia en CCC puede estar también ocasionada por los tratamientos quimioterápicos, llegando a tener una prevalencia del 80%, con hasta un 20-30% de anemia severa(<8g/dL)(Argiris A., 2004).

El grado de severidad de la anemia vendrá determinado por el número de quimioterápicos y la hemoglobina basal. Se prevé que a mayor número de quimioterápicos y la hemoglobina basal baja, más grado de severidad habrá (Tanvetyanon T., 2006).

Se ha visto que los pacientes con Hb < 10g/dL durante el tratamiento tiene mayor riesgo de muerte temprana (dentro de los 60 primeros días desde el comienzo del tratamiento o mientras el paciente está recibiendo el tratamiento) (Dixon L., 2017).

La **radioterapia** interacciona con el oxígeno de la célula tumoral para la creación de radicales libres, dañar el DNA celular y conseguir la muerte de esa célula tumoral.

Por ello, las células hipóxicas son más resistentes a la acción de la radiación ionizante (Stadler P., 1998).

La hemoglobina pretratamiento baja está relacionada con mayor riesgo de mala respuesta a la radioterapia (Schäfer U., 2003 y Eskiizmir G., 2016).

La influencia de los valores de la hemoglobina y su modificación (anemización) durante el tratamiento también son un factor pronóstico negativo para la respuesta a la radioterapia. Esto explica por qué los pacientes que continúan fumando durante el tratamiento tienen una peor respuesta a la radioterapia probada. El tabaco disminuye la capacidad de la sangre de transportar oxígeno a través de la formación de carboxihemoglobina (Hoff C. M., 2012)

La **quimioterapia** también necesita de un soporte de sangre para su acción en el tumor y hace su acción sobre todo en la fase de crecimiento celular, fase que se encuentra menguada en las células tumorales hipóxicas.

Hay estudios que relacionan la anemia durante la quimioterapia concomitante con una peor supervivencia y respuesta al tratamiento (Sasha D. 2001).

Dado la influencia comprobada de la anemia en la supervivencia de los pacientes con cáncer, se pensó que solucionando la anemia, aumentando los niveles de Hb, mejoraría la supervivencia de estos pacientes o por lo menos se igualaría a los pacientes sin anemia al mejorar la oxigenación tumoral.

Se han usado dos tipos de tratamientos en estos pacientes: la eritropoyetina (EPO) y transfusiones sanguíneas.

La **EPO** es una citoquina que incrementa la eritropoyesis previniendo la apoptosis de las células precursoras eritropoyéticas. El aumento de la hemoglobina es uno de sus efectos en el cuerpo humano y con este fin ha sido estudiado en múltiples ensayos.

En CCC, estos estudios van dirigidos a averiguar si la administración de EPO durante el tratamiento con quimiorradioterapia en pacientes con anemia mejora la respuesta a la radioterapia.

Se realizó un estudio llamado ENHANCED en el que efectivamente la EPO aumentaba los niveles de Hb pero se vió que también aumentaba la progresión tumoral (Henke M., 2003).

En el estudio de Shenouda et al, se confirma que la administración de EPO no mejora la respuesta a la radioterapia pero no puede aclarar si la administración de EPO puede aportar un efecto dañino en la evolución tumoral como sí paso en el estudio ENHANCED.

Si que está demostrado con un nivel 1 de evidencia que la EPO en los pacientes anémicos tratados con quimiorradioterapia aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos e hipertensión (Bokemeyer C., 2007).

El efecto negativo de la EPO en este tipo de tumores podría explicarse por la expresión de los receptores tumorales de EPO. Estos receptores parecen tener la función de proteger de la apoptosis inducida por la hipoxia a las células que

los expresan (Caro J.J., 2001). Se ha comprobado la expresión de estos receptores en las células tumorales (Westphal G., 2002).

Si las células tumorales tienen estos receptores de EPO, al administrar EPO al paciente anémico, se estaría promoviendo la supervivencia de estas células tumorales (Dunst J., 2004).

Las *transfusiones sanguíneas* son usadas como tratamiento en las anemias producidas en los pacientes tratados con quimiorradioterapia en CCC. Bhide et al demostraron que la transfusión en estos pacientes era un factor pronóstico negativo para la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad (Bhide S.A., 2009). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en tumores de otras localizaciones (Lim M.C., 2008).

Si bien es cierto en un estudio prospectivo de 2017, se comprobó que las transfusiones no mejoraban la hipoxia tumoral. Debe haber otros mecanismos como una alteración inmunológica, por ejemplo, que explique efecto negativo de las transfusiones en el cáncer (Welsh L., 2017).

Como hemos dicho con anterioridad, la anemia se considera como uno de las causas de la hipoxia tumoral. Por ello, se valoran los valores de hemoglobina antes, durante y después del tratamiento del cáncer. Además de la hemoglobina, hoy en día se están estudiando múltiples marcadores de hipoxia como la anhidrasa carbónica-9 (AC-9) o el factor inductor de hipoxia 1 α . La expresión de AC-9 parece ser un signo de mal pronóstico disminuyendo la supervivencia y aumentando las recurrencias tumorales en carcinomas escamosos de laringe e hipofaringe localmente avanzados (Bernstein J.M., 2015)

1.8.3. El tratamiento

- **Respuesta a la quimioterapia de inducción:**

Como se ha hablado en el apartado de tratamiento, el uso de la QT neoadyuvante en el cáncer de laringe e hipofaringe sigue siendo controvertido. Se suele utilizar para detectar los tumores radiosensibles pues se sabe que los tumores que responden a la quimioterapia de inducción, también responderán a la radioterapia (Ensley J.F., 1984).

Se realizaron múltiples estudios en los años 80 en los que se detectó que la respuesta a la QT_i era un factor pronóstico de supervivencia (Cognetti F., 1989 y Ervin T.J., 1987)

En un estudio retrospectivo de 370 pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe localmente avanzado (León X., 2009), se realizaron 3 brazos de tratamiento para comprobar la importancia de la QT_i. Todos los pacientes (salvo contraindicación) susceptibles a LT fueron tratados con QT_i. Los pacientes que respondieron de manera completa a la QT_i fueron tratados con RT radical. Los pacientes no respondedores fueron sometidos a LT. Hubo pacientes que no se pudo realizar LT o bien porque se negaron a su realización o bien porque el tumor era irreseccable. Los resultados fueron los siguientes:

- Los pacientes que respondieron completamente a la QT_i y fueron tratados con RT radical tienen una supervivencia y preservación de órgano similar (73% y 42%, respectivamente) con respecto a los pacientes que no respondieron y tuvieron que someterse a LT.
- Los pacientes que no respondieron pero que se les trató con RT sí que tuvieron de forma significativa una menor supervivencia.
- La respuesta a la QT_i fue el factor más importante de cara a la preservación de órgano.

Este estudio fue actualizado en 2017 (Leon X., 2017), el que se vio una relación entre la respuesta a la quimioterapia de inducción y el control locorregional. El grupo que tuvo mejores resultados fue el que tuvo una respuesta completa tras QT_i. Los pacientes que no respondieron de manera completa a la QT_i y fueron sometidos a RT conservadora se tradujo en una disminución significativa de la supervivencia.

- **Calidad de la QT y RT recibida:**

- a. *Intensidad de dosis:* es la cantidad de QT que se pone en un tiempo determinado/densidad de dosis se refiere en un tiempo establecido las posibles interrupciones .

La intensidad de dosis de QT representa la unidad de dosis de QT por unidad de tiempo. Este valor puede aumentar o disminuir dependiendo de la alteración de la dosis administrada o el cambio en el tiempo de administración o ambas. El límite de dosis de la quimioterapia lo pone la toxicidad cuyos efectos adversos van desde la fiebre neutropénica a la mielosupresión. Por ello, hay que encontrar un equilibrio entre la intensidad de dosis a administrar para que sea efectiva y una toxicidad asumible. En estudios retrospectivos en otros tumores, se ha podido ver que una disminución de la intensidad de dosis se relaciona con una pobre supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (Meyer R.M., 1991 y Budman D. R., 1998).

En la actualidad, la disminución de la intensidad de dosis y las interrupciones del tratamiento con QT-RT suelen deberse a la toxicidad en el tratamiento (fiebre neutropénica, mucositis severa...) (Lyman G., 2009) .

Las interrupciones de tratamiento en los pacientes con CCC tiene un impacto en el control de la enfermedad. Se estima que por cada día de interrupción en la RT el control de la enfermedad de estos pacientes disminuye un 1% (Robertson C., 1998 y Russo G., 2008)

b. QT_i Óptima /subóptima:

A lo largo de los años, el papel de la QT_i ha sido controvertido. A pesar de lo esperanzador que parecía su introducción en los CCC, no se han conseguido los resultados esperados hasta el momento. Todo ello ha conllevado a la realización de un sinnúmero de estudios para aclarar su rol en este ámbito.

Se ha visto en los múltiples ensayos que la calidad de QT_i sí que influye en la supervivencia (Hitt R. 2005 y Posner M.R. 2007). La QT óptima se considera el TPF demostrando su superioridad con respecto al PF u otros esquemas (Vermoken J.B., 2007 y Lorch J.H., 2011).

c. Tipo de QT concomitante:

En la selección de los tratamientos quimioterápicos, hay siempre que tener en cuenta el poder tumoricida del fármaco y la dosis límite del

mismo con respecto a los efectos secundarios (Vermoken J.B., 2017). En múltiples estudios, se ha demostrado que los esquemas de quimioterapia basados en cisplatino son los más efectivos y los considerados óptimos en el momento actual (Adelstein D.J., 2003 y Grégoire V., 2010).

En un estudio llamado RTOG 91-11 (Forastiere A.A., 2013), se vió que la terapia con cisplatino en los pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado era la mejor con respecto a la preservación de órgano, el control locorregional y a distancia y el tiempo libre de recidiva. Adelstein et al también evidencia una mejora en la supervivencia global que no se confirma en este último. La terapia con cisplatino no sólo es la considerada estándar en pacientes con CCC no quirúrgicos sino que también es la más efectiva en el esquema de QT-RT postoperatorio. En estos casos, también ha demostrado un aumento considerable en la supervivencia global, además de en el control logorregional y en la supervivencia libre de enfermedad (Cooper S.J., 2003 y Bernier J., 2004). El cisplatino, como hemos comentado anteriormente, tiene efectos secundarios importantes y no todos los pacientes pueden soportarlos. Se prevee que entre un 20-40% de los pacientes que reciban terapia con cisplatino desarrollaran toxicidad a largo plazo, mucositis o disfagia aguda severa, estimándose que de todos los pacientes con CCC tan sólo se podrá administrar la terapia completa de cisplatino entre un 61 y un 85% (Cooper S.J., 2012 y Forastiere A.A., 2013).

Por tanto, se han buscado otras alternativas al cisplatino en pacientes que por diferentes factores se sabe que no van a poder soportar esa terapia. Esas terapias subóptimas se basan en modificaciones de esquemas previos adaptados al grado de fragilidad del paciente. Existe poca información sobre la eficacia de estos tratamientos, ya que se suelen aplicar en pacientes no candidatos a ensayos clínicos, de la vida real.

Las opciones son el cetuximab, el carboplatino o incluso no dar QT concomitante en pacientes en los que no sea posible pautar un tratamiento sistémico.

El cetuximab añadido a la RT ha demostrado tener un efecto positivo en la supervivencia en comparación con la RT sólo (Bonner J.A., 2010). Pero si comparamos el cetuximab con la terapia con cisplatino, ambos concomitantes con la RT se ve claramente una supervivencia inferior con el primero (Xiang M., 2018 y Bauml J.M., 2019). En estos estudio se ve como existe un aumento de la mortalidad específica por cáncer en los tratados con cetuximab.

El carboplatino ha sido también utilizado como sustituto del cisplatino. Este fármaco se ha mostrado como menos tóxico y con unos datos interesantes convirtiéndose en una buena alternativa al cisplatino en los carcinomas escamosos localmente avanzados de cabeza y cuello (Hmauchi S., 2015). Algunos estudios encuentran resultados comparables en supervivencia del carboplatino en comparación con los obtenidos en el cisplatino (Founzilias G., 2004 y Nagasaka M., 2017). Pero hay que ser crítico en estos casos ya que suelen ser estudios con una cohorte reducida los tratados con carboplatino comparados con los tratados con cisplatino, además de usar diferentes dosis.

En el estudio de Pignon, se ve que la monoterapia con cisplatino o la poliquimioterapia que contiene cisplatino es la que arroja mejora en la supervivencia comparada con la monoterapia con carboplatino usado como radiosensibilizador (Pignon J.P., 2009).

d. Retraso en el tratamiento:

El retraso entre los síntomas iniciales presentados por el paciente, el diagnóstico y el posterior tratamiento en tumores de cabeza y cuello está asociado con una progresión tumoral y un aumento en el estadiaje.

El primer estudio realizado por Van Harten et al en 2015 es el que determinó que el aumento del tiempo de espera para iniciar tratamiento ya fuera quirúrgico, radioterapia o QT-RT era un factor

pronóstico negativo para la supervivencia en los tumores de cabeza y cuello (Van Harten M. C., 2015).

Más adelante, se confirmó que es un factor pronóstico independiente en la supervivencia del cáncer de laringe e hipofaringe. Esto se empieza a ver entre los 45 y 52 días pero es mucho más llamativo a partir de los 60 días. Esto significa que a mayor tiempo de espera para inicio de tratamiento peor será la supervivencia (Murphy C.T., 2016 y Coca-Pelaz A., 2018)

JUSTIFICACIÓN,
HIPÓTESIS
Y
OBJETIVOS

2. Justificación, hipótesis y objetivos

2.1 Justificación

El cáncer de laringe es el tumor más frecuente de cabeza y cuello. A pesar de los avances terapéuticos, apenas se ha conseguido una mejoría importante en la supervivencia como ha pasado con otro tipo de tumores, como los cánceres de mama o linfomas (SEER Data Base, 2018).

Inicialmente, el tratamiento siempre había sido cirugía radical con laringectomía total, pero con la aparición de nuevos tratamientos con quimiorradioterapia se ha tendido a ser más conservador. La QT-RT se ha utilizado tanto como tratamiento radical en tumores irresecables o inoperables como con intención de preservación de órgano en pacientes resecables. Aunque la frontera entre unos y otros pacientes a veces es dudosa.

Con una supervivencia similar, la QT-RT ha permitido dar opciones no mutilantes a los pacientes con cáncer de laringe.

Generalmente, los pacientes incluidos en los estudios oncológicos suelen ser seleccionados meticulosamente y deben cumplir unos requisitos la mayor parte de las veces estrictos. Las características ideales en las que se desarrollan estos estudios limitan su aplicabilidad. Y en CCC, los pacientes no suelen ser ideales. Son pacientes cuyas características clínicas suelen ir ligadas a historia de hábitos tóxicos, pues es la etiología principal de estos tumores.

Nuestro estudio se centra en los pacientes tratados con tratamiento secuencial de QT + QT-RT como primera opción terapéutica en los tumores de laringe localmente avanzados. Hemos querido analizar los factores pronósticos relacionados con la supervivencia en pacientes bajo condiciones reales. Por lo tanto, nuestro estudio es retrospectivo y analiza una cohorte de pacientes de un único hospital, y con un tamaño muestral ampliamente superior si lo comparamos con los estudios publicados hasta la fecha.

Esta forma de analizar los datos probablemente nos va a aportar más información sobre los pacientes de la “vida real” y puede tener incluso mayor aplicabilidad clínica, si además estudiamos los factores pronósticos implicados en la evolución.

Se han realizado muchos estudios de factores pronósticos en cáncer de laringe e hipofaringe, pero no existen estudios amplios en poblaciones homogéneamente tratadas con terapia secuencial en pacientes no seleccionados.

Estos factores son accesibles a cualquier profesional que forme parte de un equipo multidisciplinar oncológico. Además su registro nos puede dar mucha información tanto de la evolución como del pronóstico del paciente (según sus características). También nos puede ayudar de cara al planteamiento terapéutico de cada paciente. La calidad del tratamiento con QT, entendida como el grado de aproximación del tratamiento a los esquemas de QT más reconocidos como eficaces, es considerado un factor pronóstico que también puede influir en la supervivencia y hasta ahora no ha sido estudiado. Creemos que es importante tener en cuenta este aspecto ya que puede dar lugar a un sesgo, puesto que la selección de tratamiento es subjetivo y puede modificar la evolución del paciente tanto como cualquier factor pronóstico.

2.2 Hipótesis

- Una evaluación pronóstica global en cáncer de laringe e hipofaringe localmente avanzado tratado con QT_i + QT-RT concomitante, teniendo en cuenta el mayor número posible de factores relacionados con el paciente, el tumor y el tratamiento recibido, puede ser clave para establecer no sólo un pronóstico sino también un SCORE que nos permita una mejor selección de los pacientes.
- Existen factores pronósticos relacionados con el paciente (comorbilidad, valores de Hb, valores de albúmina, parámetros relacionados con la respuesta inmune) y el tratamiento recibido (calidad de QT recibida) que pueden aportar mayor información que los factores pronósticos clásicos.
- Los pacientes tratados con una QT_i o concomitante subóptima pueden tener menor supervivencia que los pacientes tratados con una QT óptima.

- La evolución a lo largo del tratamiento de diferentes valores analíticos puede tener mayor relevancia pronóstica que las determinaciones aisladas.

2.3 Objetivos

Objetivo principal:

- Calcular un SCORE pronóstico de carácter global en una población real con pacientes no seleccionados con carcinoma escamoso localmente avanzado tratados con QT_i +QT-RT concomitante de inicio. De esta manera, evitaremos el sesgo de selección que se produce en los ensayos clínicos que han testado este tipo de tratamientos y nos puede ayudar a detectar los pacientes que no se vayan a beneficiar de la modalidad no quirúrgica.

Objetivos secundarios:

- Analizar las características clínicas de los pacientes, del tumor y del tratamiento recibido de manera multidisciplinar de la población a estudio entre 1997 y 2016 en el Hospital Universitario Miguel Servet con cáncer de laringe e hipofaringe localmente avanzado.
- Realizar un análisis de la supervivencia con respecto a las diferentes variables recogidas en el estudio para descubrir cuáles son factores pronósticos de supervivencia de forma independiente.
- Comparar los factores pronósticos clásicos analizados en este estudio (grado de diferenciación, comorbilidad, estadio etc.) con otros factores dinámicos (biomarcadores séricos) o relacionados con el tratamiento como la calidad de la QT de inducción para valorar los que tienen mayor peso a nivel pronóstico.
- Verificar si nuestros resultados en población real sobre Supervivencia Global, Supervivencia Libre de Recidiva y control locorregional son equiparables con los de la literatura científica hasta la actualidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

3 Material y métodos

3.1 Características de la muestra

Los 337 pacientes incluidos en este estudio fueron seleccionados de los pacientes presentados en el Comité de Cabeza y Cuello del Hospital Universitario Miguel Servet entre los años 1997, fecha en la que se introdujo y sistematizó el protocolo de tratamiento multidisciplinar de CCC y 2014, cumpliendo los siguientes criterios de inclusión:

- Estadios II, III y IV de cáncer epidermoide de laringe y/o hipofaringe.
- No haber recibido tratamiento previo sobre esa patología.
- Ausencia de otros cánceres de cabeza y cuello, pulmón o cualquier otro en los últimos 5 años, con excepción de un cáncer espino o basocelular cutáneo o un cáncer de cérvix in situ.
- Seguimiento mínimo 2 años a la finalización del tratamiento.
- Muestras de anatomía patológica accesibles conservadas en parafina en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet.

No se incluyeron en el estudio pacientes:

- Con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.
- Que presentaban extensión desde la laringe o hipofaringe a la base de la lengua o algún territorio oral y maxilofacial.
- Con metástasis ganglionares cervicales de origen desconocido.
- Embarazadas o en periodo de lactancia.

Al ser una muestra tan amplia y con tanto tiempo de seguimiento, existe una pérdida de algunos datos de algunos pacientes que ha sido imposible recoger. Esto se especifica en la muestra de cada variable.

3.2 Diagnóstico

3.2.1. Enfoque otorrinolaringológico

Todos los pacientes fueron valorados en las Consultas Externas de Otorrinolaringología de nuestro hospital por un especialista Otorrinolaringólogo (ORL). Estos pacientes eran derivados sobre todo desde Atención Primaria y el Servicio de Urgencias aunque también con menos frecuencia desde otras especialidades clínicas.

En la historia clínica del Otorrinolaringólogo se registró la siguiente información:

1. Antecedentes familiares oncológicos
2. Hábito tóxicos:
 - Tabaco: cantidad diaria y años de consumo
 - Alcohol: sabiendo las consumiciones diarias de los pacientes, se clasificaron en bebedores leves (Hombres: <40g/día; Mujeres: <20g/día), moderados (41-60g/día; mujeres: 21-40g/día) y severos (Hombres:>61g/día; mujeres: >41g/día).
3. Antecedentes laborales
4. Otras enfermedades: patología pulmonar, hepática, cardiovascular etc.
5. Clínica: síntomas padecidos.
6. Exploración física:
 - Tumor primario (nasofibrolaringoscopia flexible): localización, extensión, tamaño, conservación o no de la movilidad laríngea y características morfológicas
 - Palpación cervical: presencia o ausencia de adenopatías cervicales de aspecto sospechoso, número, tamaño, áreas ganglionares afectadas, ipsilateral o contralateral de las adenopatías, adherencia o no a planos profundos, consistencia de la adenopatía.
7. Diagnóstico anatomopatológico: la biopsia se llevó a cabo en la gran mayoría de las ocasiones a través de una laringoscopia directa con anestesia general. Después se envió la muestra al Servicio de Anatomía Patológica. Allí se realizó la

preparación de la lesión enviada y se teñó con hematoxilina-eosina. Un anatomopatólogo experto valoró y catalogó la muestra.

8. Diagnóstico por imagen: En la mayoría de los pacientes, se hizo una Tomografía Axial Computarizada (TAC) cervicofacial con contraste para el estadiaje TNM radiológico del tumor. Para el estudio de extensión y según el estadiaje inicial se pidió TAC torácico. En la actualidad y en los últimos años del estudio, dado a los avances tecnológicos, se estuvo empleando más el PET/TAC tanto en el estudio de extensión como el control evolutivo de la enfermedad, sobre todo, para detectar posibles recidivas y respuesta a tratamiento.

3.2.2 Enfoque oncológico médico-radioterápico

El paciente oncológico visitó la consulta del oncólogo médico de forma inicial cuando se decidió en el Comité de Tumores de Cabeza y Cuello (CTCC) que el mismo se adhiriese al protocolo de preservación de órganos. Se valoró:

- El estado general según la escala ECOG (Anexo).
- La comorbilidad según el ACE 27 (ver tabla en Anexo).
- Medición del peso, talla, masa magra e IMC
- Analítica sanguínea incluyendo: hemograma, bioquímica básica, creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, LDH, fosfatasa alcalina, GOT, GPT, estudio nutricional (PCR, proteínas totales, albúmina y prealbúmina) y bilirrubina
- Exploración clínica de las adenopatías cervicales
- Estudio de extensión para la detección de metástasis a distancia

El oncólogo radioterápico también valoró el estado del paciente de cara a la planificación terapéutica teniendo en cuenta otros parámetros como salud bucodental, movilidad, hábitos higiénicos, estado cognitivo y mental, soporte familiar y limitaciones geográficas.

Una vez evaluado el paciente y según los resultados de esta valoración se decidió el tipo de tratamiento de manera totalmente individualizada.

En ocasiones, hubo pacientes que de inicio tras ser presentados en el CTCC para realizar tratamiento con quimioradioterapia, fueron valorados por el oncólogo y desestimaron

esa posibilidad porque se preveía que el paciente no iba a poder hacer frente al tratamiento. También puede ser que se empezara con quimioterapia de inducción y no existiera respuesta, por lo que se volvía a derivar al paciente para tratamiento quirúrgico.

3.3 Tratamiento

Al tratarse de un estudio tan extenso en el tiempo, hay que tener en cuenta que ha habido una evolución en los tratamientos y que algunos de nuestros pacientes se han incluido en algún estudio que ha variado el tratamiento convencional realizado, sobre todo de cara a la quimioterapia neoadyuvante o de inducción.

También puntualizamos los conceptos de QT óptima o subóptima. Estos términos no han sido descritos con anterioridad y pueden ser aplicados tanto a la QT_i o la QT empleada con la RT concomitante. Nos referimos a la QT óptima como el esquema quimioterápico más eficaz en el momento de administración del tratamiento que un paciente puede recibir. Cualquier otro esquema se consideraría subóptimo ya que existen otros quimioterápicos más eficaces y que han demostrado mejores resultados oncológicos. Las pautas subóptimas es la opción terapéutica de elección cuando se prevee que el paciente no vaya a poder aguantar el tratamiento más potente.

3.3.1 Quimioterapia de inducción

Inicialmente, el esquema de QT_i era de PF, llamado “Al-Sarraf”. Posteriormente, y durante un ensayo multicéntrico en el que se incluyó varios de nuestros pacientes se administró el esquema PTF (Paclitaxel-CDDP-5FU). Finalmente, se impuso el uso del esquema TPF (docetaxel-CDDP-5FU) ya que es el que tuvo mayor nivel de evidencia (Vermoken J.B., 2007 y Lorch J.H., 2011) y es el que se ha ido utilizando en los últimos años. Además, subsana uno de los efectos adversos más importantes del PTF y es la neuropatía periférica a largo plazo. Los pacientes que presentaron toxicidad importante al esquema de inducción óptimo se les administró otros esquemas (mayoritariamente

carboplatino con paclitaxel). Lo mismo ocurrió con aquellos pacientes con patología renal o cardiológica. Los esquemas de QT_i óptima en nuestro estudio fueron TPF y PTF. La QT_i con esquema Al-sarraf, carboplatino con paclitaxel u otras combinaciones con carboplatino se han considerado esquemas subóptimos en este estudio.

Los esquemas de tratamiento fueron los siguientes:

- CDDP-5FU: CDDP día 1 a dosis de 100mg/m² y 5-FU 1000mg/m² los días 1-5, cada 21 días.
- PTF: Paclitaxel 175 mg/m² día 1, CDDP 100mg/m² día 2 y 5-FU 500mg/m² aplicados los días 2-6, cada 3 semanas.
- Carboplatino-paclitaxel: paclitaxel 175mg/m² día 1, carboplatino 5-6 AUC (área bajo la curva); día 1 cada 3 semanas.
- Carboplatino- 5-FU:
- Docetaxel-CDDP-5FU (TPF): Docetaxel 75mg/m² día 1, CDDP 75mg/M² día 1 , 5-FU 750mg/m² días 1-5

El paciente se reevaluaba 3 ciclos después del esquema seleccionado. Esta valoración se realizó a través de una exploración física por parte del otorrinolaringólogo y radiológicamente a través de una TAC. Se midió la respuesta a la QT_i a través del tamaño del tumor primario y las adenopatías cervicales. La respuesta a QT_i se evaluó según los criterios RECIST (Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos) (Eisenhauer E.A., 2009):

- Respuesta completa (RC): ausencia a la exploración clínica y radiológica de tumor primario y adenopatías cervicales.
- Respuesta parcial (RP) que puede ser: de al menos el 30% según RECIST. Nosotros hemos considerado importante la división en subgrupos basada en el estudio Hitt (referencia) utilizado por nuestro CMT desde entonces:
 - ✓ >80%: el volumen tumoral (tumor inicial/adenopatías) se ha reducido hasta un 80% del tamaño inicial.
 - ✓ <80%: la reducción del volumen tumoral es menor al 80% del tumor primario y de las adenopatías cervicales.
- Enfermedad estable (EE): Tras la QT_i no existen diferencias con respecto al tamaño inicial tanto de las metástasis ganglionares como del tumor inicial. Se

admiten que si existe un crecimiento tumoral de menor o igual 20% o reducción menor del 30%.

- Progresión de la enfermedad (PE): Tras el tratamiento se ha producido un incremento en el tamaño tumoral y/o de las adenopatías cervicales.

Hay pacientes a los que se le dio la QT_i para evitar intervalos sin tratamiento hasta el comienzo de la RT, ya que se ha demostrado que empeora el pronóstico con respecto a la supervivencia, ya que mientras no se trata el tumor, progresa (Van Harten M. C., 2015 y Coca-Pelaz A., 2018).

Tras terminar la QT_i, se volvieron a repetir la analítica sanguínea (Hemograma, hematimetría y bioquímica).

3.3.2 Quimioradioterapia

En los pacientes con RC, RP >80% o que fueron inicialmente irreseccables o inoperables se continuó tratamiento con QT-RT concomitante. El esquema de referencia fue CDDP a dosis de 100mg/m² los días 1, 22 y 43 de la RT. Los pacientes que por su estado general o analítico se preveía que no pudieran aguantar el tratamiento con CDDP, recibieron tratamientos considerados subóptimos que, como bien hemos dicho con anterioridad, es aquel que no incluye cisplatino.

Estos tratamiento subóptimos administrados en nuestro estudio fueron:

- Carboplatino: 2 AUC; se calculó la dosis según el peso y el aclaramiento de creatinina semanal durante el tratamiento con RT.
- Cetuximab: dosis de carga 400mg/m² seguido de 250mg/m² semanal mientras dure la RT.

Ha existido durante estos años un cambio continuo en las técnica radioterápicas a utilizar en los pacientes oncológicos. Esto habla a favor de los continuos avances en este ámbito en pocos años.

Se administró RT convencional con cobalto los primeros años hasta 2003 y después con acelerador y planificación 2D.

A partir de 2008 el tratamiento con RT era con planificación 3D con TAC.

En 2014 se comenzó a hacer IMRT en el Hospital Universitario Miguel Servet y sigue siendo en la actualidad el modo utilizado.

La pauta habitual de RT que se aplicó fueron dosis totales de 60-70 Gy sobre el lecho del tumor primario y de 50 Gy en ambas cadenas ganglionares cervicales, recibiendo 2Gy por sesión y día, completando aproximadamente 30 sesiones repartidas en 6 semanas de tratamiento, 5 días a la semana.

Los pacientes que tras el tratamiento con QT-RT concomitante persistió algún resto tumoral tanto del tumor inicial como a nivel ganglionar se realizó una cirugía de rescate. Esta cirugía de rescate consistió en Laringectomía total con vaciamiento ganglionar cervical si el resto tumoral fue en el tumor primario o vaciamiento cervical si el residuo tumoral fue a nivel ganglionar únicamente.

En ocasiones, el paciente rechazó la cirugía, el resto tumoral era irreseccable o inoperable o su estado general no permitía la intervención quirúrgica, por lo que se aplicó otros tratamientos alternativos como QT con o sin cetuximab.

Al finalizar el tratamiento con QT-RT concomitante se volvieron a realizar analíticas sanguíneas con idénticos parámetros a valorar.

También se procedió a valorar de nuevo al paciente por parte del otorrinolaringólogo con otra exploración física y una nueva TAC cervicofacial a los 2 meses posttratamiento radioterápico.

La respuesta podía ser:

- ✓ Respuesta completa: no existía resto tumoral y el paciente comenzaba con los controles evolutivos pertinentes.
- ✓ Persistencia tumoral tras el tratamiento: como hemos comentado el paciente se sometió a un rescate quirúrgico si precedía o tratamiento alternativo con quimioterapia paliativa.

3.4 Controles evolutivos

Los pacientes que tras terminar el tratamiento completo se encontraron en respuesta completa libres de enfermedad continuaron con el siguiente calendario de controles:

- El primer año, las visitas al Otorrinolaringólogo eran cada mes. Al Oncólogo médico acudían cada 3 meses donde se solicitaban controles analíticos y radiografía de tórax. A los 6 meses se realizaba una TAC cervicofacial de control.
- Entre el primer y segundo año, las visitas al Otorrinolaringólogo se podían espaciar cada tres meses. TAC cada 4 mes
- Del tercer al quinto año las visitas eran ya cada 6 meses por parte de cada especialista, con control de radiografía de tórax y TAC cervicofacial cada 6 meses.
- Aunque se dice que a partir de los 5 años un paciente oncológico está curado (se considera que tiene las mismas posibilidades de padecer cáncer que la población general) se recomendó una revisión anual por ambos especialistas con una radiografía de tórax. Así será hasta los 10 años.

3.5 Análisis de los factores pronósticos

Se define factor pronóstico como la situación, afección o característica del paciente que puede usarse para calcular la probabilidad de recuperación de una enfermedad o la probabilidad de que la enfermedad recidive. Por tanto, estos factores tienen una implicación directa sobre la SG, SGE y la SLR.

Los factores pronósticos analizados en nuestro estudio fueron:

1. Edad
2. Estadio
3. Sexo
4. Comorbilidad
5. Localización anatómica
6. Grado de diferenciación
7. Hemoglobina basal (al diagnóstico)
8. Hemoglobina postQT_i
9. Respuesta global a la QT_i

10. Hemoglobina post QT-RT
11. Albúmina pretratamiento
12. Albúmina posttratamiento
13. Proteínas pretratamiento
14. Proteínas posttratamiento
15. Leucocitos pretratamiento
16. Leucocitos posttratamiento
17. Neutrófilos pretratamiento
18. Neutrófilos posttratamiento
19. Monocitos pretratamiento
20. Monocitos posttratamiento
21. Linfocitos pretratamiento
22. Linfocitos posttratamiento
23. Tipo de QT_i
24. NLR (Ratio Neutrófilos/Linfocitos)
25. dNLR (Ratio Neutrófilos/Linfocitos + neutrófilos)
26. Porcentaje de cambio de la Hemoglobina (Anemización)
27. Ratio monocitos/linfocitos (MLR)
28. Porcentaje de cambio de linfocitos
29. Porcentaje de cambio de neutrófilos
30. NLR post-tratamiento
31. Tipo de QT concomitante

Agrupaciones realizadas en nuestro estudio estadístico en el análisis de supervivencia:

En nuestro estudio y para facilitar y simplificar el análisis estadístico debido a las múltiples opciones de cada variable hemos agrupado en algunas de ellas:

1. *Comorbilidad:* se ha calculado en los 4 grupos de comorbilidad y luego se ha realizado una agrupación llamada comorbilidad₂ en la que hay sólo dos grupos: los pacientes con comorbilidad ninguna-leve y comorbilidad moderada-severa.
2. *Localización anatómica:* en la variable extensa hay 6 localizaciones diferentes que se ha reducido a dos en la agrupada: laringe e hipofaringe.

3. *Respuesta global*: De las 5 variables iniciales se ha reducido a dos:
- Respuesta completa: en este grupo se incluyen los pacientes en respuesta completa y aquellos con una respuesta parcial >80% ya que la actitud terapéutica posterior es la misma
 - Respuesta parcial: < 80% + PE + EE

3.6 Parámetros a analizar los factores pronósticos

El análisis a realizar de los factores pronósticos se hará con respecto a:

- o **Supervivencia global (SG)**: tiempo en meses desde el diagnóstico del tumor hasta la fecha de éxitus por cualquier causa o hasta la fecha de última revisión en caso de no fallecimiento en el momento del cierre del estudio de seguimiento.
- o **Supervivencia Global Específica(SGE)**: tiempo en meses desde el diagnóstico del tumor hasta fecha de éxitus por el tumor inicial exclusivamente o hasta la fecha de última revisión en caso de no fallecimiento en el momento del cierre del estudio de seguimiento.
- o **Supervivencia libre de recidiva (SLR)**: tiempo en meses desde el fin del tratamiento hasta la fecha de recidiva tumoral, si ha habido recurrencia o hasta la fecha de la última revisión si no ha habido recurrencia.

3.7 Material utilizado

Los pacientes incluidos en este estudio son aquellos que cumplen los criterios de inclusión señalados en el apartado 3.1. Fueron introducidos desde los años 1997 hasta 2014 siendo la fecha de cierre de inclusión de pacientes el 18 de Marzo de 2014 . La última actualización de seguimiento fue a fecha de 8 de Noviembre de 2016.

Se elaboró una base de datos en el SPSS Incluido en PASW Statistic v. 18.0.0 donde se fueron recogiendo todos los datos de los pacientes y que posteriormente nos sirvió para realizar en análisis estadístico.

3.8 Metodología estadística

El objetivo de los siguientes análisis es determinar qué variables o factores influyen o modifican el riesgo de padecer un evento, en nuestro caso, tenemos tres eventos: Exitus, Exitus por tumor inicial y Recidiva, considerando dos tiempos (SG: Tiempo hasta exitus y SLR: Tiempo hasta recidiva, meses transcurridos desde que se introdujo en el estudio hasta la aparición del evento, si lo ha habido, o hasta que se terminó el tiempo de seguimiento sin haberse producido el evento, o dejó de tener información acerca del paciente (casos censurados).

Se han realizado 3 análisis de supervivencia:

- Supervivencia Global (tiempo hasta muerte).
- Supervivencia Libre Recidiva (tiempo hasta recidiva).
- Supervivencia Global Específica (tiempo hasta muerte por tumor inicial).

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

3.8.1 Análisis descriptivo

En primer lugar, se ha realizado un análisis descriptivo de las características basales de los sujetos de la muestra mediante proporciones, medidas de tendencia y de dispersión, según la naturaleza de las variables.

3.8.2 Kaplan-Meier

Se ha procedido a analizar de una forma puramente descriptiva la función de supervivencia y la función de riesgo acumulado (estimador producto límite de Kaplan-Meier), contrastando si la función de riesgo es diferente en función de la presencia de ciertos factores, para ello se ha utilizado el estimador producto límite de Kaplan-Meier, haciendo el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) por parejas de grupos para variables cualitativas, y el de tendencia lineal para variables ordinales o continuas. Anteriormente se ha contrastado la hipótesis de riesgo proporcional que exige el contraste. Esta hipótesis exige que las curvas de supervivencia de los distintos grupos no se crucen, y que los logaritmos de los estimadores de la función de riesgo acumulado en los grupos sean líneas paralelas.

Para llevar a cabo los contrastes en las covariables de tipo cuantitativo se han agrupado en intervalos.

Por otra parte, se han realizado los gráficos de supervivencia con objeto de comprobar la hipótesis de riesgo proporcional que exige el contraste. Esta hipótesis implica que las curvas de supervivencia de los distintos grupos no se cruzan, pero no es condición suficiente, para contrastar su validez se deben representar los logaritmos de los estimadores de la función de riesgo acumulado en ambos grupos, y si es cierta se deberían observar dos líneas aproximadamente paralelas, se han contrastado.

3.8.3 Regresión de Cox

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué variables influyen en el tiempo de supervivencia hasta el evento exitus (muerte) (SG), de forma conjunta.

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

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

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

Para la selección de las variables, se han probado diferentes algoritmos de construcción del modelo, y se ha seleccionado el modelo elaborado mediante un algoritmo paso-a-paso hacia adelante de razón de verosimilitud para la selección de variables, por ser el que nos proporciona un mejor ajuste. El criterio de entrada en el modelo es que la probabilidad de su score (puntuación que valora el cambio en la verosimilitud del modelo con la entrada de una nueva variable) sea inferior a 0,05, y el criterio de salida es que la probabilidad del estadístico de razón de verosimilitud (basándose en las estimaciones de máxima verosimilitud parcial) sea superior a 0,10.

Las estimaciones de los coeficientes son los valores B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación, no obstante, se debe llevar a cabo con $\exp(B_i)$, Hazard ratio, que indica el porcentaje de cambio de la función de riesgo por unidad de incremento en la covariable.

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

3.8.4 Cálculo del SCORE

El objetivo expuesto en el presente apartado es determinar un Score pronóstico de supervivencia global utilizando el análisis multivariante de supervivencia Regresión de Cox. A partir de él se seleccionaran las variables que formen el Score junto con los pesos asignados a cada una.

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué variables influyen en el tiempo de supervivencia hasta el evento muerte, de forma conjunta. Las covariables de las que se pretende estudiar la influencia, han sido las detectadas como significativas con Kaplan-Meier.

Las variables que se han introducido en la Regresión de Cox son las que se han seleccionado para crear el Score. Para asignar el peso a cada variable se ha utilizado el siguiente criterio: se asigna un punto a la variable con menor valor de Hazard ratio (en nuestro caso, Ratio monocitos/linfocitos), el resto de variables, se divide su Hazard ratio por este valor menor de Hazard ratio, y se redondea al entero más próximo.

El software utilizado para la realización de este estudio, ha sido:

- PASW Statistic v.18.0.0 (SPSS Inc.).

RESULTADOS

4 Resultados

4.1 Estadística descriptiva

4.1.1 Características de los pacientes

- **Edad al diagnóstico:** Las edades de los pacientes van desde los 38 años a los 81 años con una mediana de 57 años.

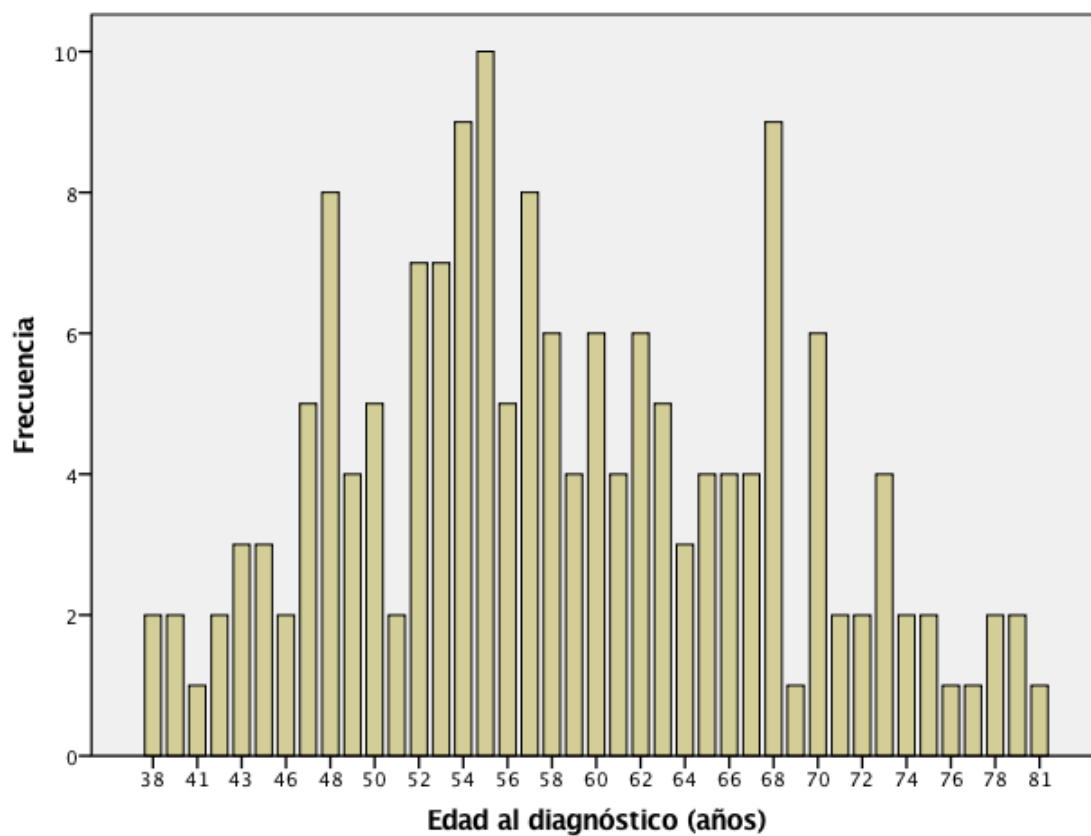


Figura 4 Frecuencia de distribución de grupos en base a la edad al diagnóstico

- **Sexo:** En el estudio, hay 8,01% mujeres y 91,99% hombres.

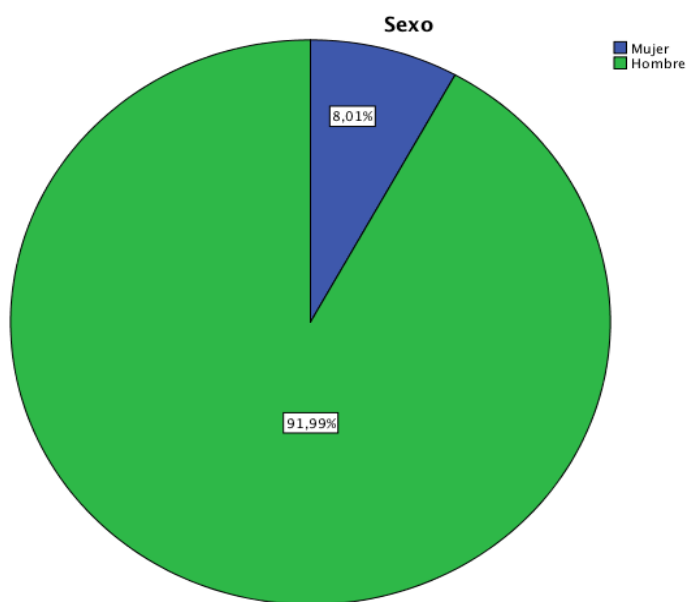


Figura 5 Prevalencia de hombres y mujeres de la muestra

- **Hábitos tóxicos:**

- **Tabaco:** Un 3,9% de los pacientes no había fumado nunca mientras que el 47,5 % fumaba más de 30 cig/día. El 13,4% eran ex-fumadores. Tan solo un 7,1% fumaba menos de 20cig/día.

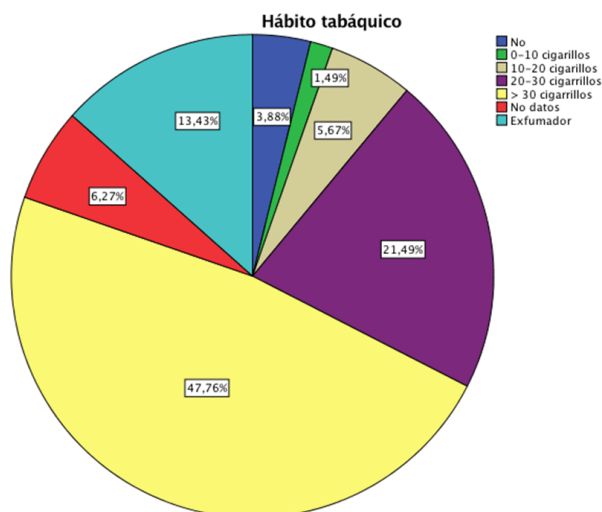


Figura 6 Prevalencia de hábito tabáquico de la muestra

- **Alcohol:** Un 14,5% eran abstemios. Un 57 % tenían un hábito enólico moderado-servero y un 5,6% padecían alcoholismo.

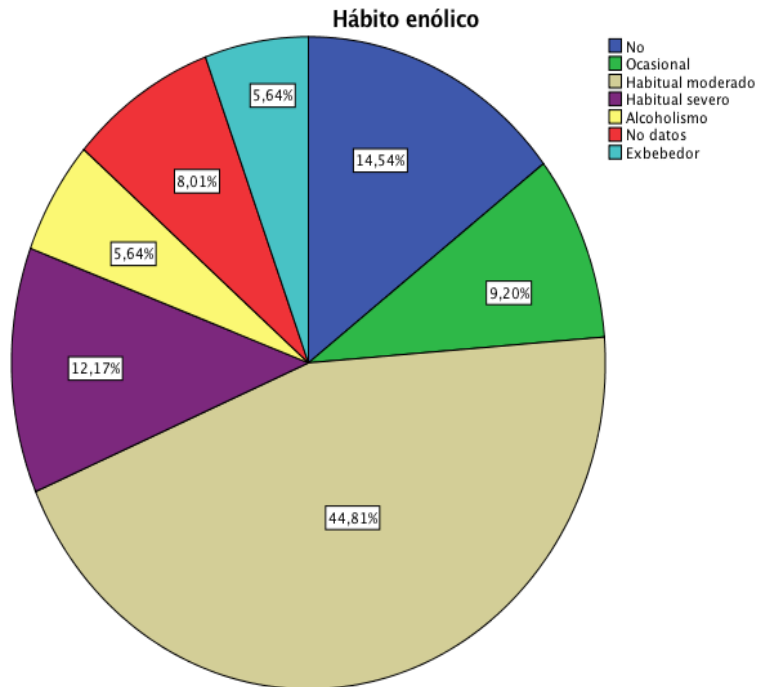


Figura 7 Prevalencia de hábito enólico de la muestra

- **Comorbilidad:** Un 33,5% de los pacientes no tenían ningún tipo comorbilidad.

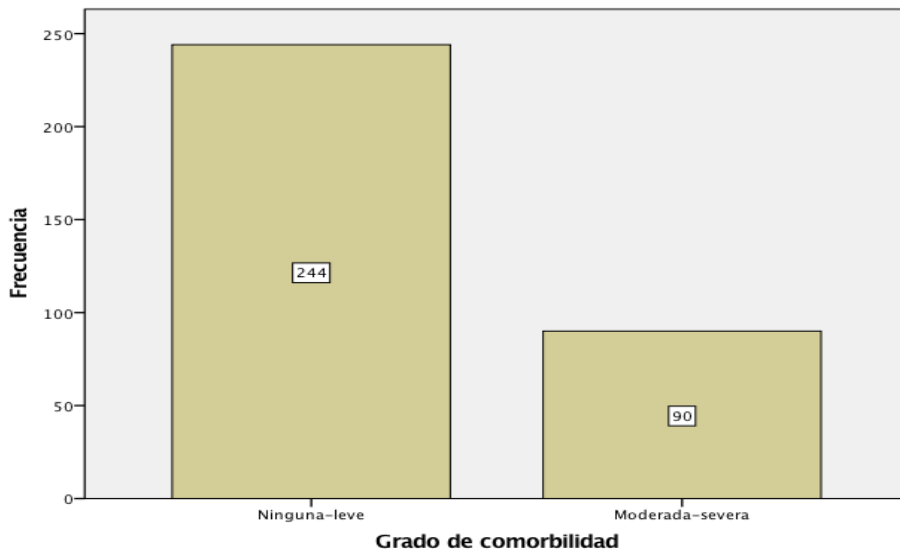


Figura 8 Frecuencia de distribución de grupos en base a la comorbilidad

Casi un 27% tienen una comorbilidad moderada severa.

- **Estadio:** Un casi 60% fueron diagnosticados en estadio IV y un 35,9% en estadio III. Tan solo un 4,2% estaba en estadio II.

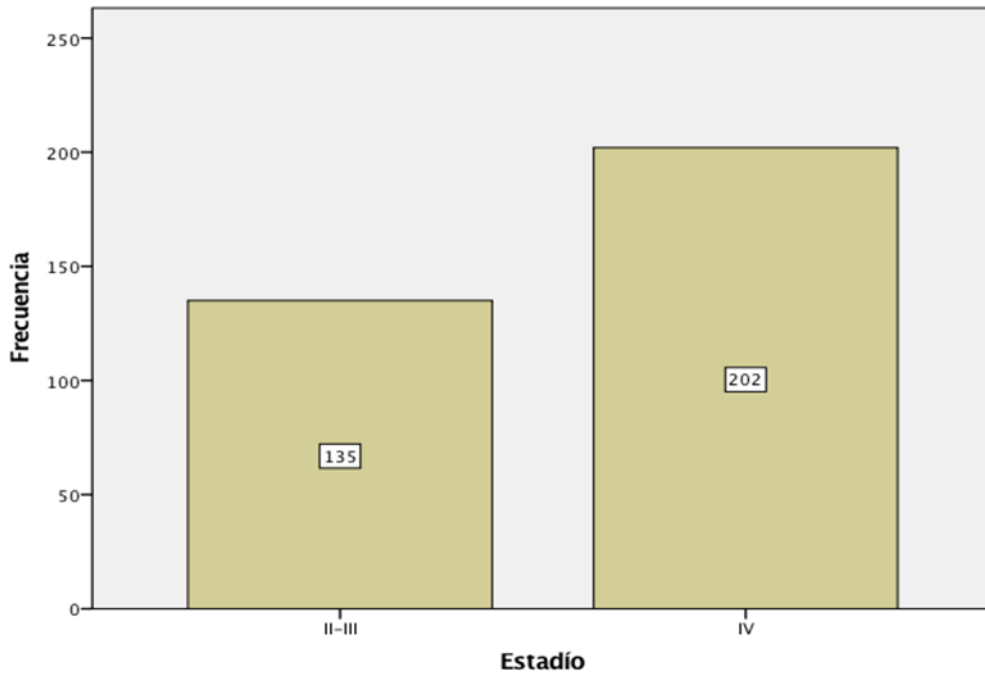


Figura 9 Distribución por estadios

- **Grado de diferenciación:** Un 52,5% de los tumores eran medianamente

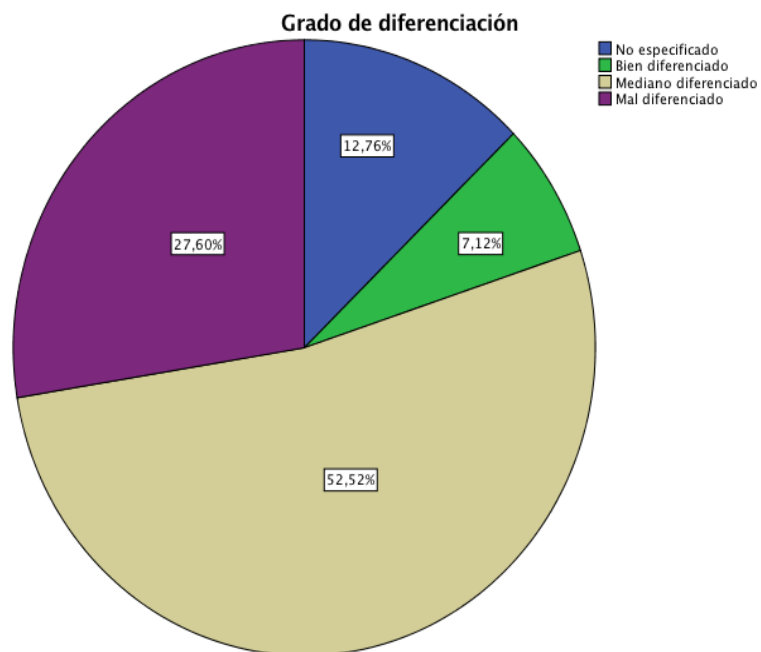


Figura 10 Prevalencia del grado de diferenciación de la muestra

diferenciados mientras que un 27,6% estaban mal diferenciados

- **Localización tumoral:** La localización más frecuente es la laringe supraglótica con un 41,8%. La glotis representa un 9,8% del total, la subglotis 1,8% y los tumores transglóticos un 13,4%. Los tumores exclusivos de hipofaringe son el 16,3% y los que ocupan laringe e hipofaringe el 16,9%.

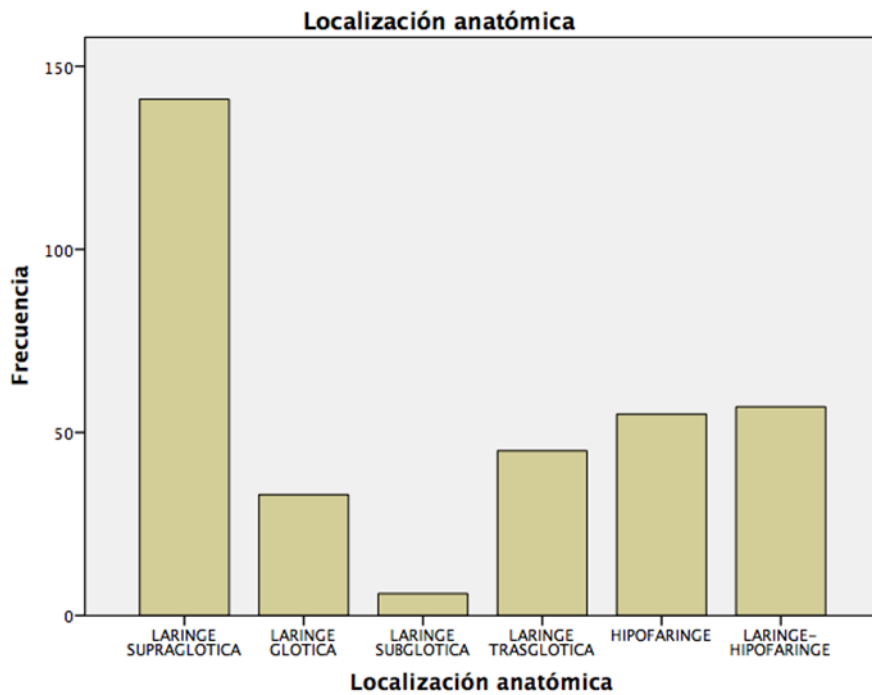


Figura 11 Distribución por localización anatómica

4.1.2. Características del tratamiento recibido

- **Tipo de quimioterapia de inducción:** La QT óptima fue administrada en el 60,2% de los pacientes mientras que en el 36,2% de los pacientes.

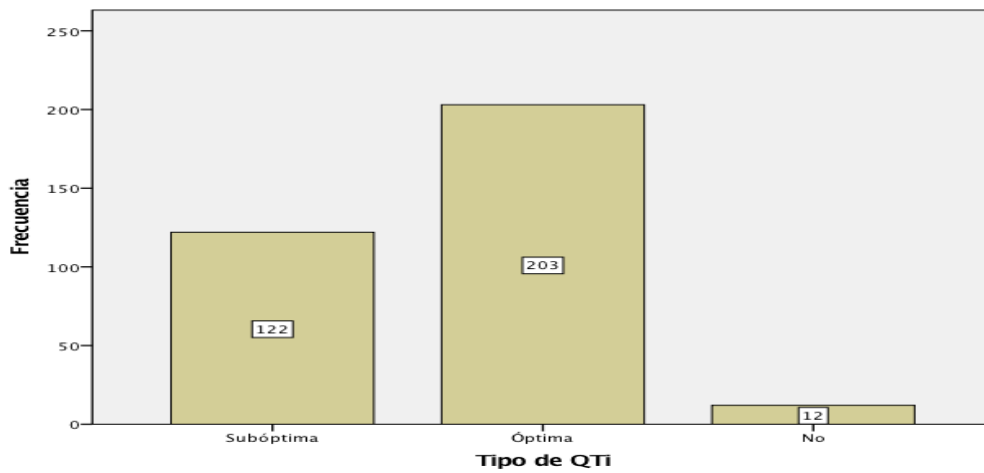


Figura 12 Frecuencia de distribución de grupos en base al tipo de QTi

- *Número de ciclos de QTi recibidos:* el 85% de los pacientes recibieron 3 ciclos de QTi.
- *Respuesta global a las QTi:* El 66,5% de los pacientes hicieron una respuesta completa y el 26,1% una respuesta parcial.

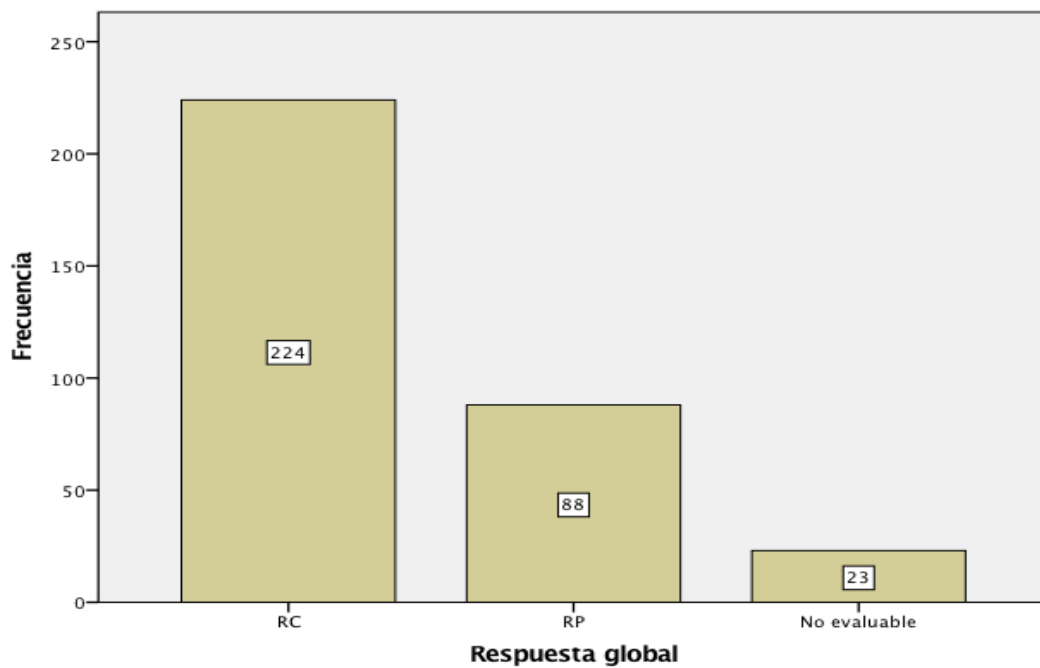


Figura 13 Frecuencia de distribución de grupos en base a la respuesta global

En la siguiente tabla (tabla 11) se puede apreciar la respuesta que hicieron los pacientes según el tipo de QT_i que recibieron.

Tabla 11 Respuesta según la QT_i

		Tipo de QT _i	
		Óptima	Subóptima
Respuesta global	RC	153 (68,3)	71 (31,7)
	RP	45 (51,1)	43 (48,9)
	No evaluable	5 (21,7)	6 (26,1)
	Total	203 (60,6)	120 (35,8)

Los valores quedan expresados como frecuencia y porcentaje, entre paréntesis.

El 68,3% de los pacientes que que hacen una RC recibieron una Q_t_i óptima.

- *Tipo de QT concomitante recibida:* Un 45,4% recibieron cisplatino, 32,3% otros tipos de quimioterápicos y 21,7% no recibieron QT concomitante.

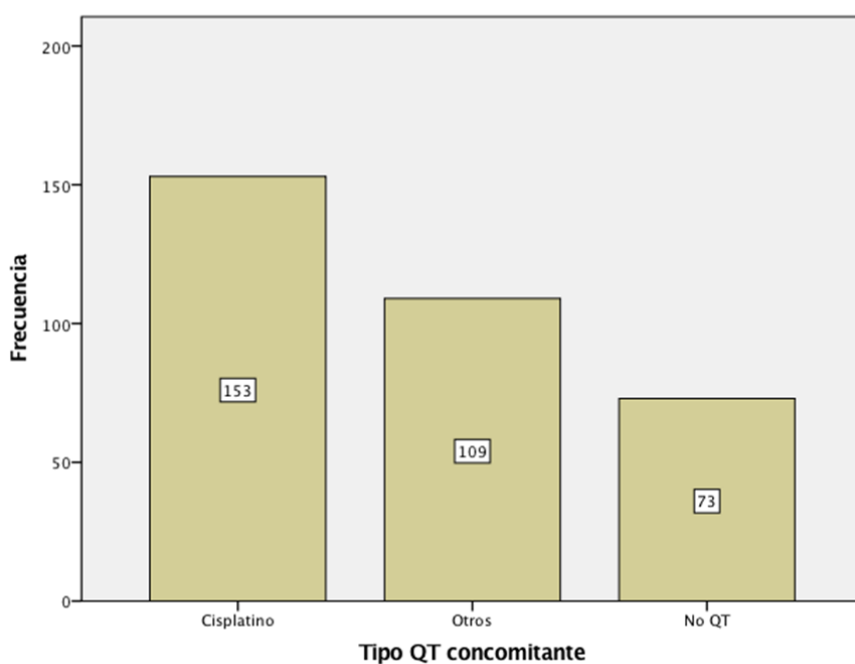


Figura 14 Frecuencia de distribución de grupos en base al tipo de QT concomitante

- *Respuesta final a la QT-RT concomitante:* un 66,2% de los pacientes tuvieron una respuesta completa tras el tratamiento. La respuesta parcial fue realizada por un 8,9% de los casos y la enfermedad se mantuvo estable en un 3,3% de los pacientes. En la tabla 12, vemos que el 62,3% de los pacientes que hicieron una RC recibieron cisplatino.

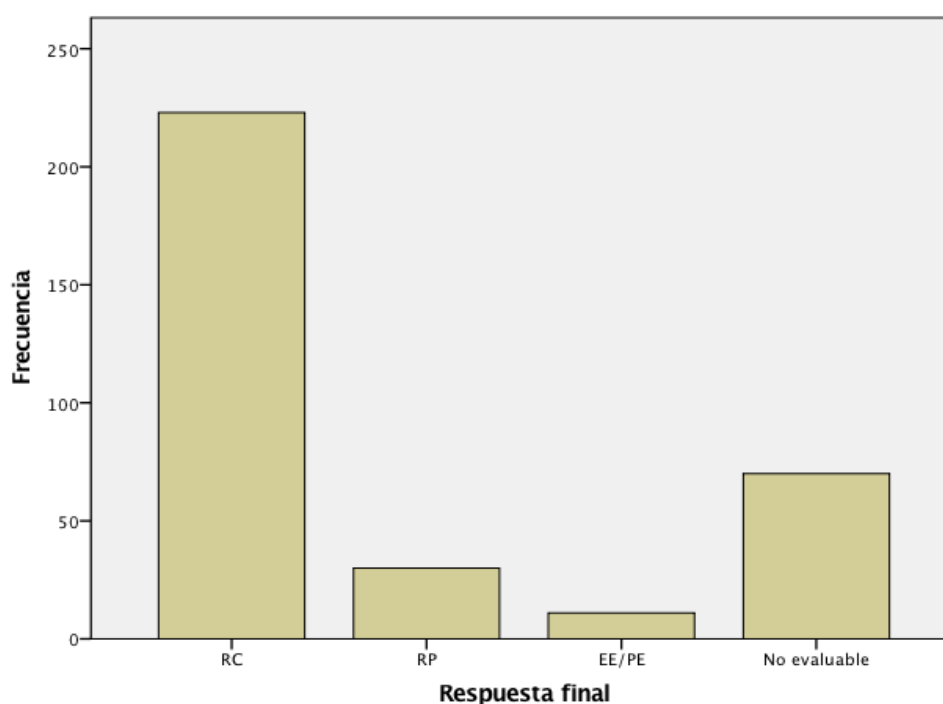


Figura 15 Frecuencia de distribución de grupos en base a la respuesta final

Tabla 12 Distribución de respuesta final según QT concomitante

		QT concomitante		
		Cisplatino	Otros	No QT
Respuesta final	RC	139 (62,3)	80 (35,9)	4 (1,8)
	RP	11 (36,7)	17 (56,7)	2 (6,7)
	EE/PE	1 (9,1)	7 (63,6)	3 (27,3)
	No evaluable	2 (2,9)	4 (5,7)	64 (91,4)
	Total	153 (45,8)	108 (32,3)	73 (21,9)

Los valores quedan expresados como frecuencia y porcentaje, entre paréntesis

- *Pacientes sometidos a cirugía por la no respuesta al tratamiento de preservación:* en un 71,2% de los pacientes nunca se llegó a realizar cirugía. La LT con Vto se realizó en un 12,5% de la muestra y sólo LT en un 10,4%.

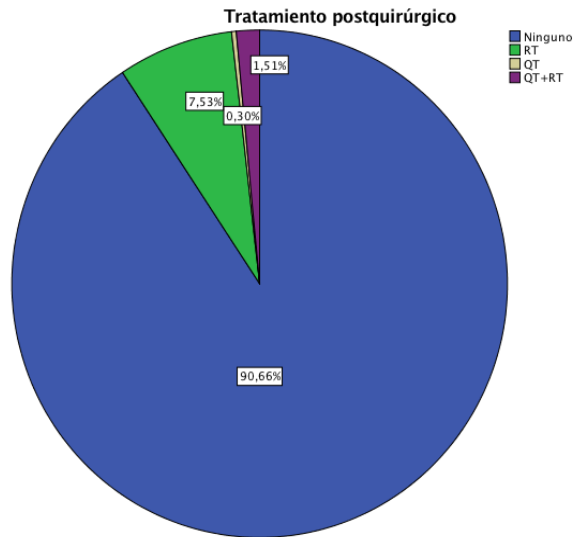


Figura 16 Frecuencia de distribución de grupos en base a la cirugía de rescate

- *Tratamiento postquirúrgico recibido:* El 90,66% de los pacientes no recibió ningún tratamiento tras la cirugía y 7,53% recibió RT.

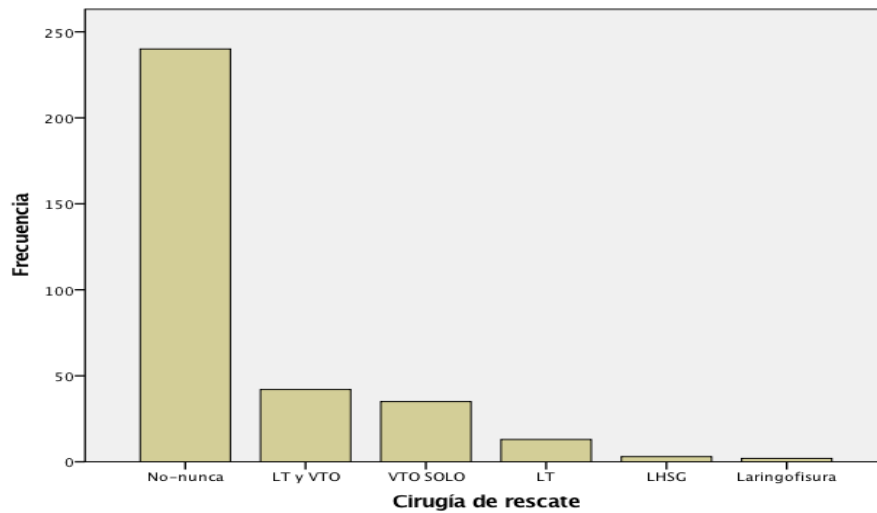


Figura 17 Frecuencia de distribución del tratamiento postquirúrgico

- *Recidiva:* Tan sólo un 34,6% de los pacientes no tuvieron ningún episodio de recurrencia.

Un 23,9% de los pacientes tuvieron una recidiva locorregional. Un 14,6 % de los pacientes nunca estuvo libre de enfermedad.

Un 10,5% de los pacientes desarrollaron metástasis a distancia.

Un 18,7% de los pacientes desarrollaron un segundo primario. La localización más frecuente fue la pulmonar seguida de otros tumor de cabeza y cuello.

En la siguiente tabla (tabla 13), se ve la frecuencia según la localización de aparición del segundo primario.

Tabla 13 Frecuencia de la localización de los segundos primarios

Localización	Nº de casos
Pulmón	35
Área ORL	5
Otras localizaciones	19
Pulmón y otras regiones	4

- *Tratamiento de la recidiva:* El 37,98% de los pacientes que sufrieron una recidiva se les realizó cirugía radical (LT, VTO o LT +VTO). El resto de los pacientes recibieron tratamientos paliativos como QT o RT paliativa.

4.1.3. Características de los parámetros séricos

- **Proteínas totales pretratamiento:** La mediana de proteínas es de 6,9 g/dL. La media es de 6,91 g/dL y la moda es de 7 g/dL.
- **Proteínas totales posttratamiento:** La mediana de proteínas totales post es de 6,6 g/dL. La media es de 6,57 g/dl y la moda es de 6,4 g/dl.
- **Albúmina inicial :** La mediana de albúmina es de 4,00 g/dL. La media 3,90 g/dl y la moda es de 3,70 g/dl.

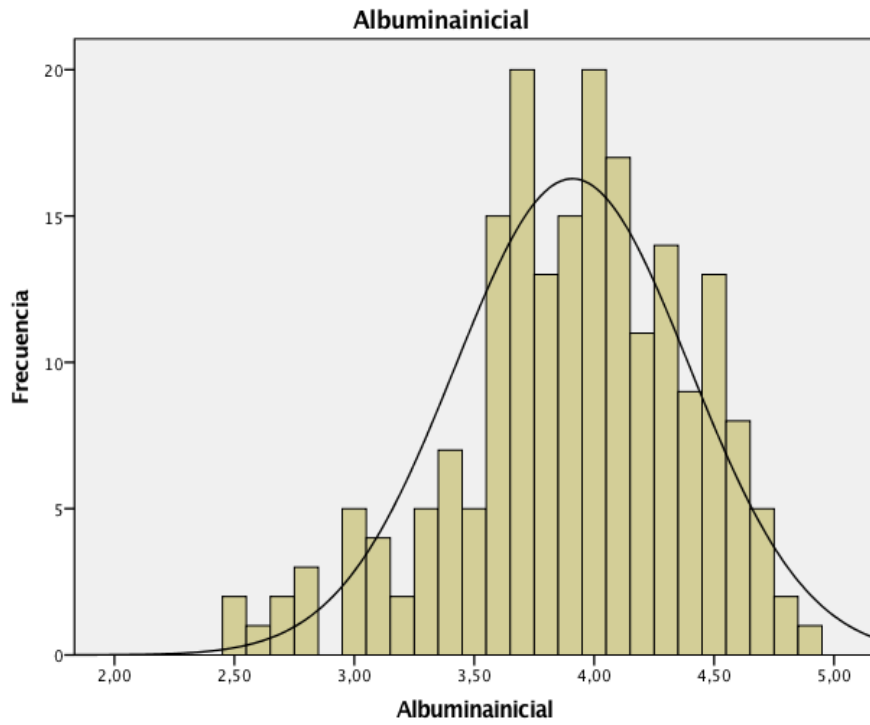


Figura 18 Valores de la albúmina inicial

- **Albúmina al final del tratamiento:** La mediana de albúmina es de 4,10 g/d. La media es de 3,77 g/dl y la moda es 3,80 g/dl.

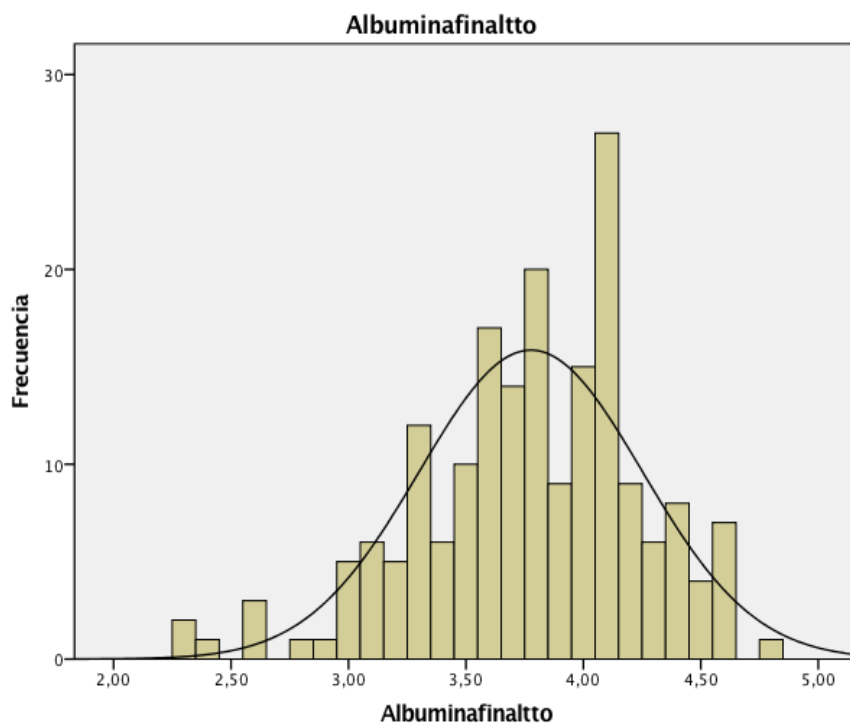


Figura 19 Valores de la albúmina al final del tratamiento

- **Hemoglobina basal** : La mediana de Hb basal es de 14,45 g/dL, siendo el rango entre 8,7-18,4 g/dL. La media es de 14,35 g/dl y la moda 14,8 g/dL.

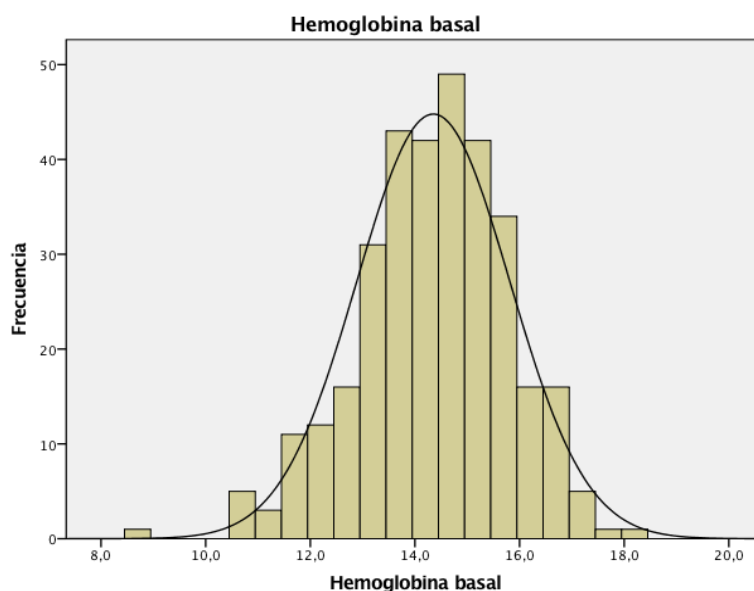


Figura 20 Valores Hemoglobina basal

- **Hemoglobina postQTi**: La mediana de Hb postqttna fue de 12,10 g/dL, siendo el rango entre 7,4-16,1 g/dL. La media es de 12,09g/dLy la moda es de 12,1 g/dL.
- **Hemoglobina postQT-RT**: La mediana de Hb postQT-RT fue de 12,10 g/dL, siendo el rango entre 8,3-16,1 g/dL. La media es de 11,96 g/dLmoda de Hb: 11,6 g/dL.

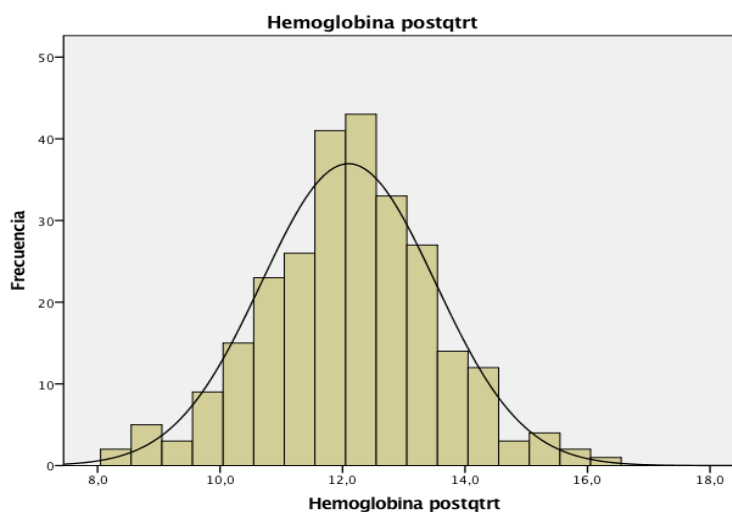


Figura 21 Valores de la Hemoglobina post QT-RT

- **Leucocitos pretratamiento:** La mediana de leucocitos pretratamiento es de 8,80 mil/mm³. La media es de 9,22 mil/mm³ y la moda es de 7,90 mil/mm³.
- **Leucocitos posttratamiento:** La mediana de leucocitos posttratamiento es de 4,70 mil/mm³. La media es de 5,6 mil/mm³ y la moda es de 3,40 mil/mm³.
- **Linfocitos pretratamiento:** La mediana de linfocitos pretratamiento es de 2,14 mil/mm³. La media es de 2,32 mil/mm³ y la moda es de 2,5 mil/mm³.
- **Linfocitos posttratamiento:** La mediana de linfocitos posttratamiento es de 0,9 mil/mm³. La media es de 1,07 mil/mm³ y la moda es 0,6 mil/mm³.
- **Neutrófilos pretratamiento:** La mediana de neutrófilos pretratamiento es de 5,4 mil/mm³. La media es de 5,91 mil/mm³ y la moda es de 4,6 mil/mm³.
- **Neutrófilos posttratamiento:** La mediana de neutrófilos posttratamiento es de 2,3 mil/mm³. La media es de 3,85 mil/mm³ y la moda es de 3,10 mil/mm³.

4.1.4. Características de preservación de órgano

Del total de la muestra, preservó órgano un 70,3% de los pacientes.

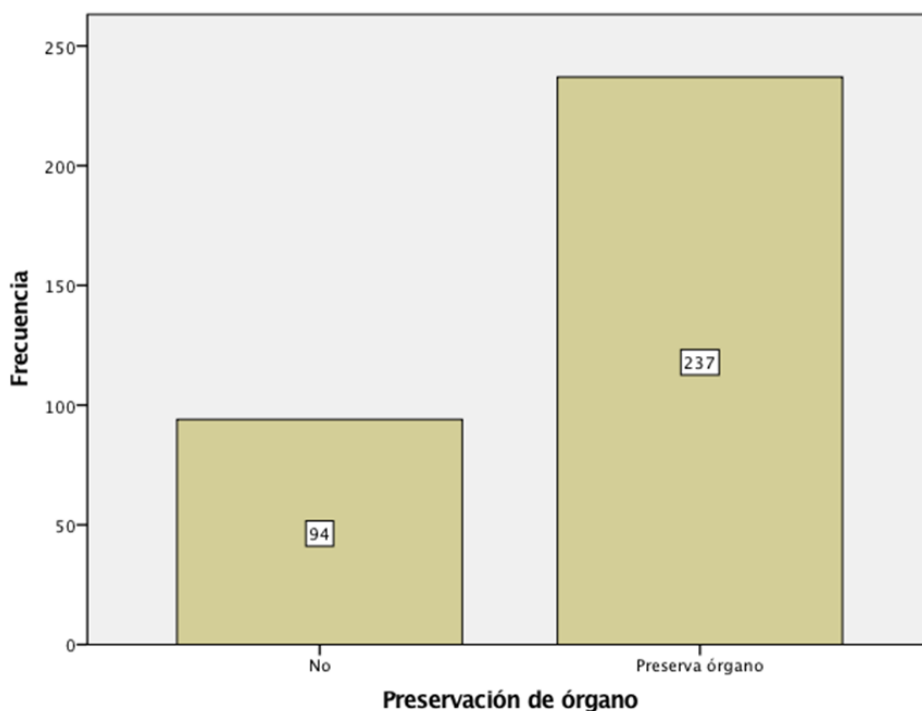


Figura 22 Frecuencia de distribución de grupos en base a la preservación del órgano

- **Preservación de órgano según tipo de QT:** En la tabla 14 y diagrama de barras se puede observar que 73,3 % de los pacientes que recibieron QT óptima preservaron órgano.

Tabla 14 Distribución de frecuencias de la preservación de órganos sobre la QT

		Preservación de órganos	
		Si	No
QTi	Óptima	148 (73,3)	54 (26,7)
	Subóptima	79 (67,5)	38 (32,5)
	No	10 (83,3)	2 (16,7)

Los valores quedan expresados como frecuencia y porcentaje, entre paréntesis.

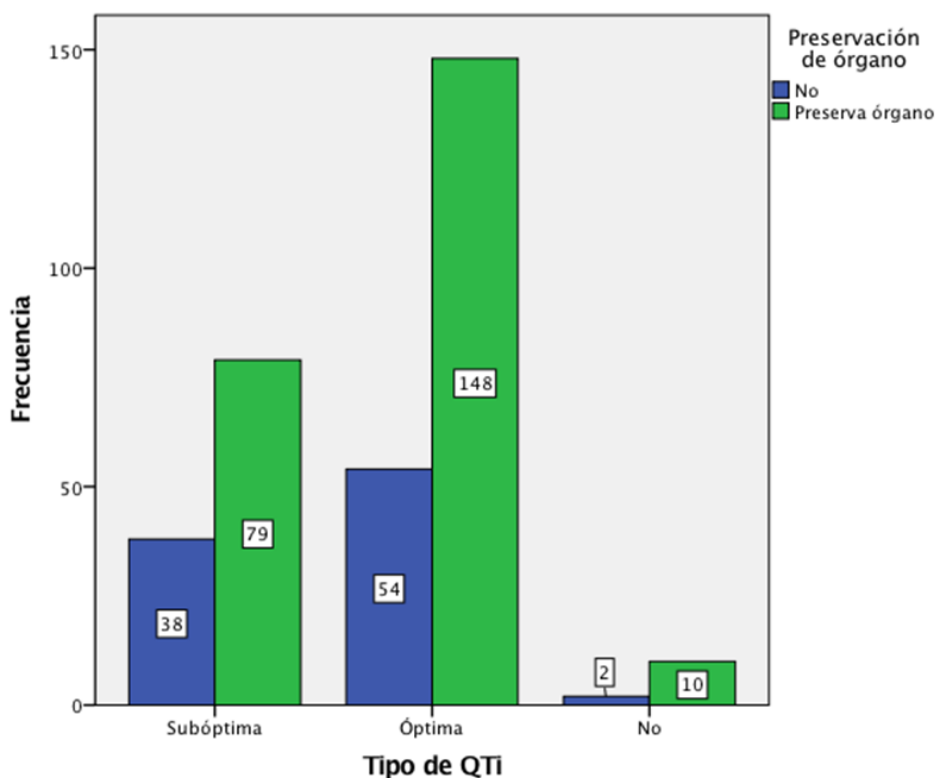


Figura 23 Diagrama de barras agrupadas de preservación de órganos sobre QT

- **Preservación de órganos según tipo de QT concomitante:** En la tabla 15 y diagrama de barras, se puede observar que el 82,8% de los pacientes que fueron tratados con cisplatino conservaron la laringe.

Tabla 15 Distribución de frecuencias de la preservación de órganos sobre la QT concomitante

		Preservación de órganos	
		Sí	No
QT concomitante	Cisplatino	125 (82,8)	26 (17,2)
	Otros	83 (76,1)	26 (23,9)
	No QT	28 (40,0)	42 (60,0)

Los valores quedan expresados como frecuencia y porcentaje, entre paréntesis.

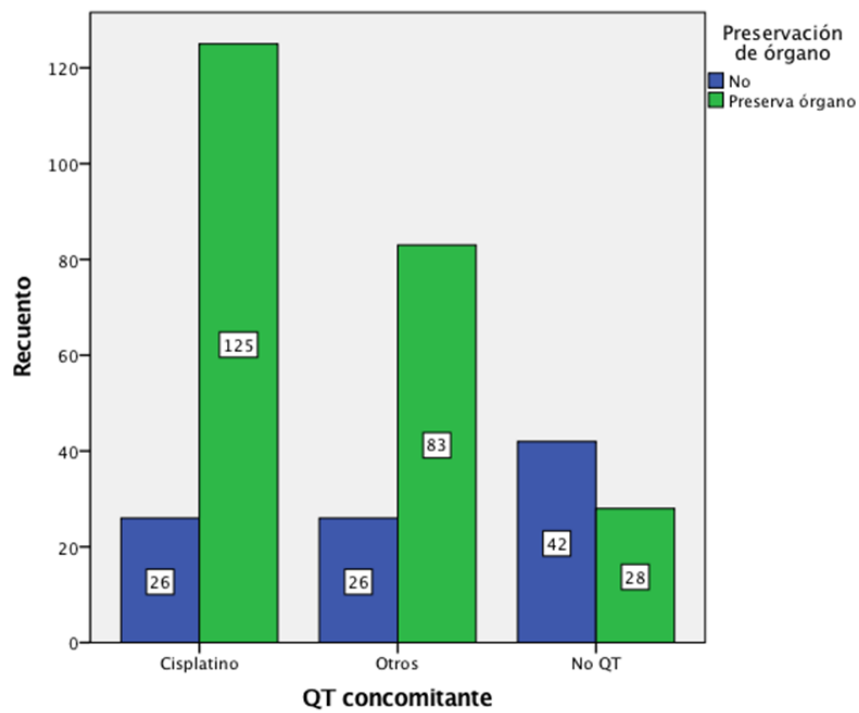


Figura 24 Diagrama de barras agrupadas de preservación de órgano según QT concomitante

4.2 Resultados del análisis de supervivencia

Los datos de supervivencia se recogieron hasta el 8 de Noviembre de 2016, el seguimiento máximo fue de 224 meses. La media de seguimiento fue de 60,09 meses con una mediana de 42,5 meses.

A continuación se exponen los resultados del análisis de cada factor de riesgo.

- Supervivencia Global:

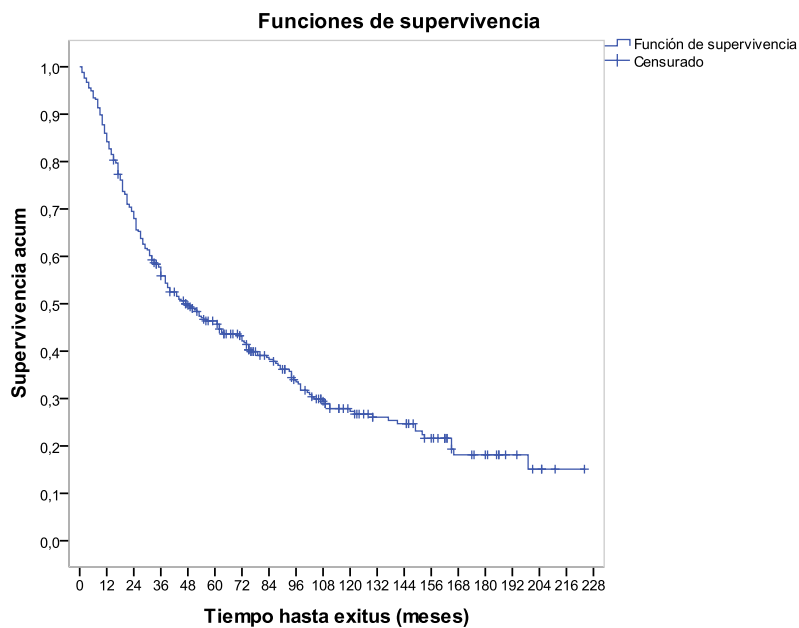


Figura 25 Supervivencia Global

Se tiene que el 15,1% de los datos no han presentado evento a los 224 meses.

La mediana de supervivencia de toda la serie es de 47 meses (I.C.: 95%: 34,5-59,49)

La supervivencia actuarial a los 5 años (60 meses) es del 46,4%.

- Supervivencia Libre Recidiva:

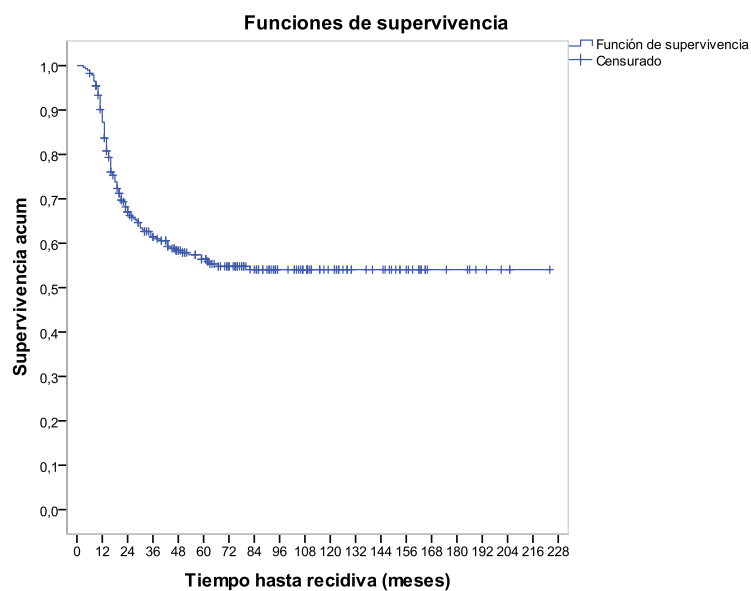


Figura 26 Supervivencia Libre de Recidiva

Se tiene que el 54,1% de los datos no han presentado evento a los 224 meses.

La media de seguimiento es de 49,76 meses con una mediana de 29 meses.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) es del 56,4%.

- Supervivencia Global Específica:

Se tiene que el 54,2% de los datos no han presentado evento a los 224 meses.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) es del 60,1%.

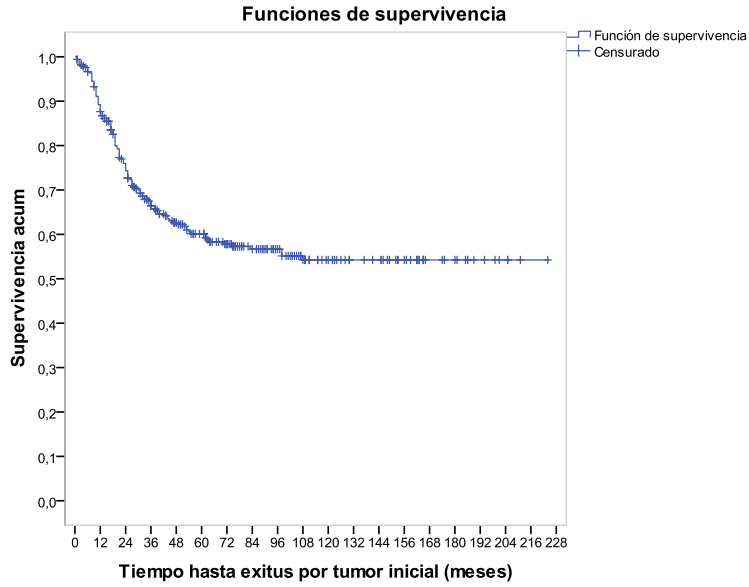


Figura 27 Supervivencia Global Especifica

4.2.1 Supervivencia global

A continuación, exponemos los resultados de las diferentes variables con respecto a la supervivencia global:

➤ **Edad (≤ 70 años, >70 años):**

Se ha realizado el análisis estadístico en 337 pacientes.

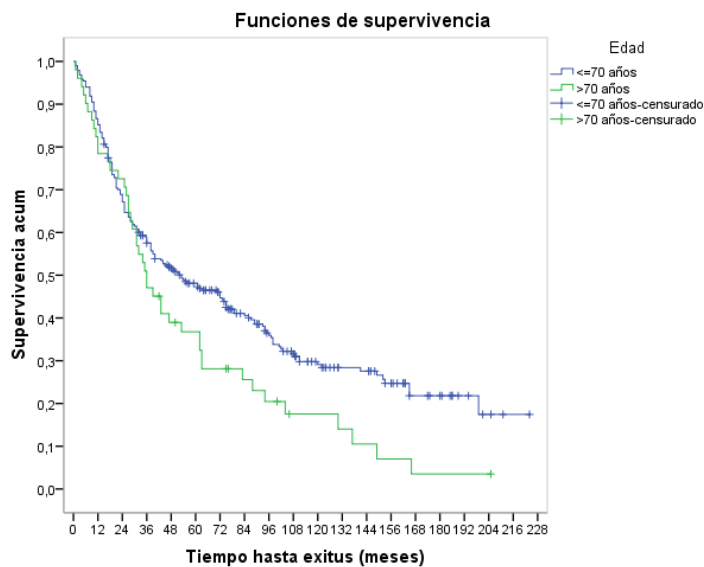


Figura 28 Supervivencia global según Edad

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Edad (≤ 70 , >70) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta éxitus.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), se concluye que sí hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=5,090; p-valor=0,024). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de >70 años, es decir, el grupo de Edad >70 años presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Edad: $\leq 70=48,6\%$; $>70=36,8\%$.

➤ **Comorbilidad (ninguna-leve, moderada-severa):**

Se ha realizado el análisis estadístico en 332 pacientes.

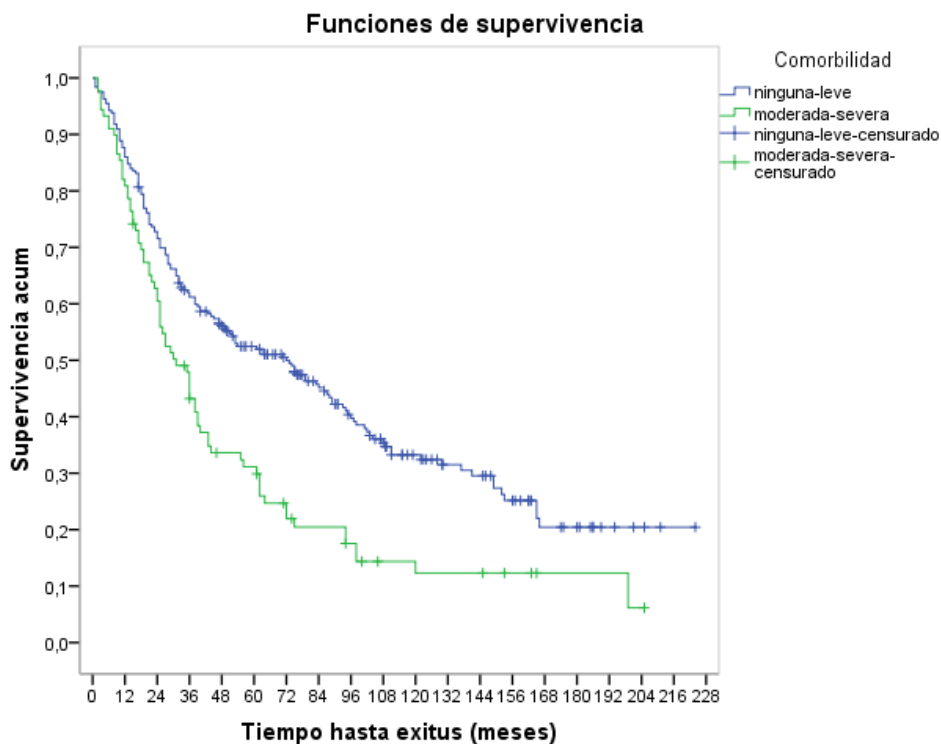


Figura 29 Supervivencia global según Comorbilidad

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Comorbilidad (Ninguna-leve, Moderada-severa) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta éxitus.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), se concluye que sí hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=15,688; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Moderada-severa, es decir, el grupo de Comorbilidad Moderada-severa presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Comorbilidad: Ninguna-leve=52,5%; Moderada-severa=31,1%.

➤ **Localización anatómica (Laringe, Hipofaringe):**

Se ha realizado el análisis estadístico en 335 pacientes.

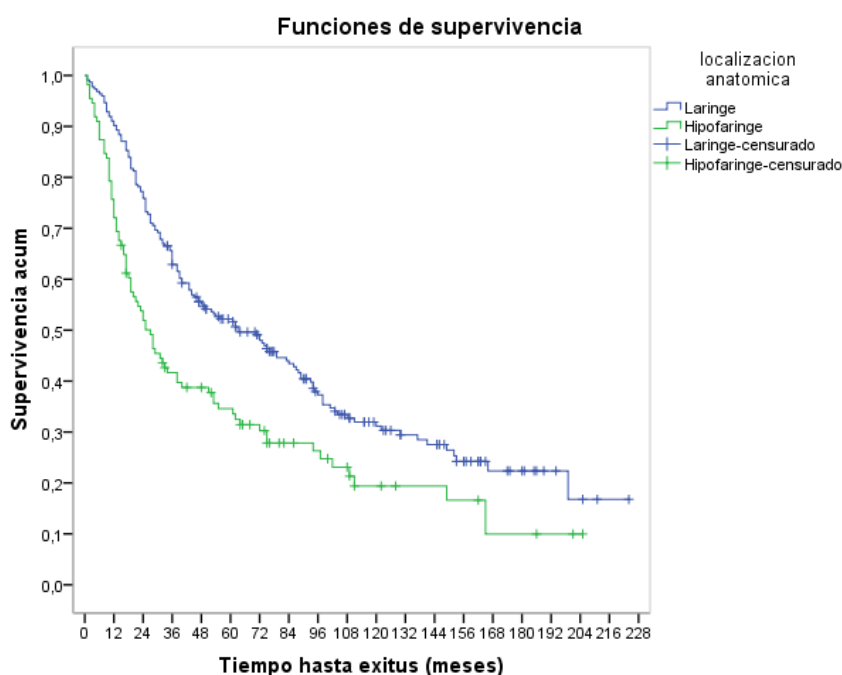


Figura 30 Supervivencia global según Localización anatómica

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Localización anatómica (Laringe, Hipofaringe) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta éxitus.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), se concluye que sí hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=13,875; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Hipofaringe, es decir, el grupo de Localización anatómica Hipofaringe presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Localización anatómica: Laringe=52,5%; Hipofaringe=34,6%.

➤ **Estadío:**

Se ha realizado el análisis estadístico en 335 pacientes.

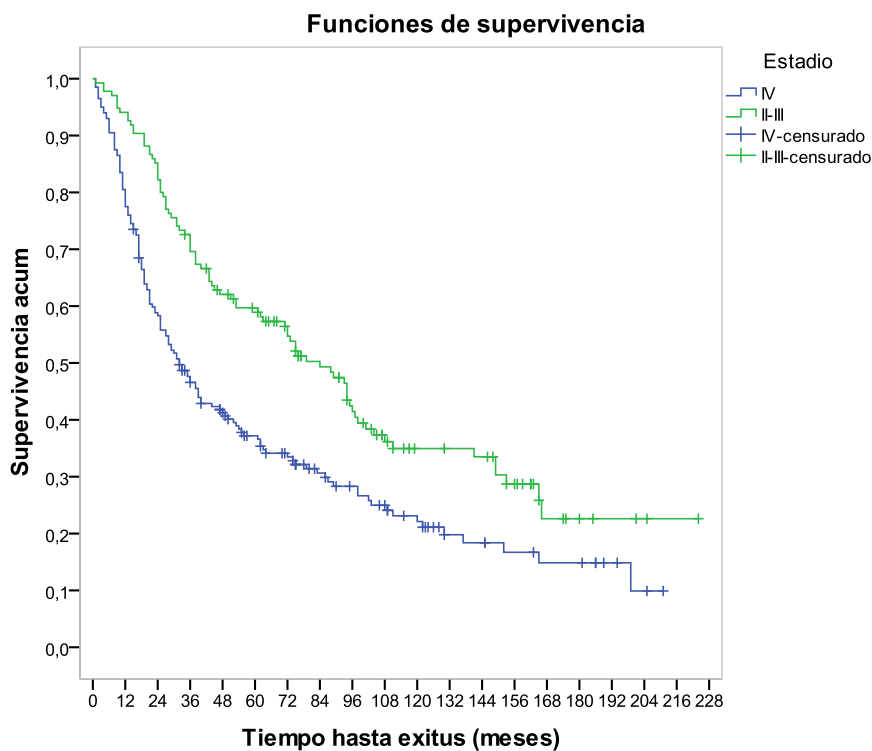


Figura 31 Supervivencia global según Estadío

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Estadío (IV, II-III) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxitus.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=15,844; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Estadío IV, es decir, el grupo de Estadío IV presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Estadío: IV=37,2%; II-III=59,7%.

➤ **Hemoglobina post-QTi (<10, ≥10):**

Se ha realizado el análisis estadístico en 305 pacientes.

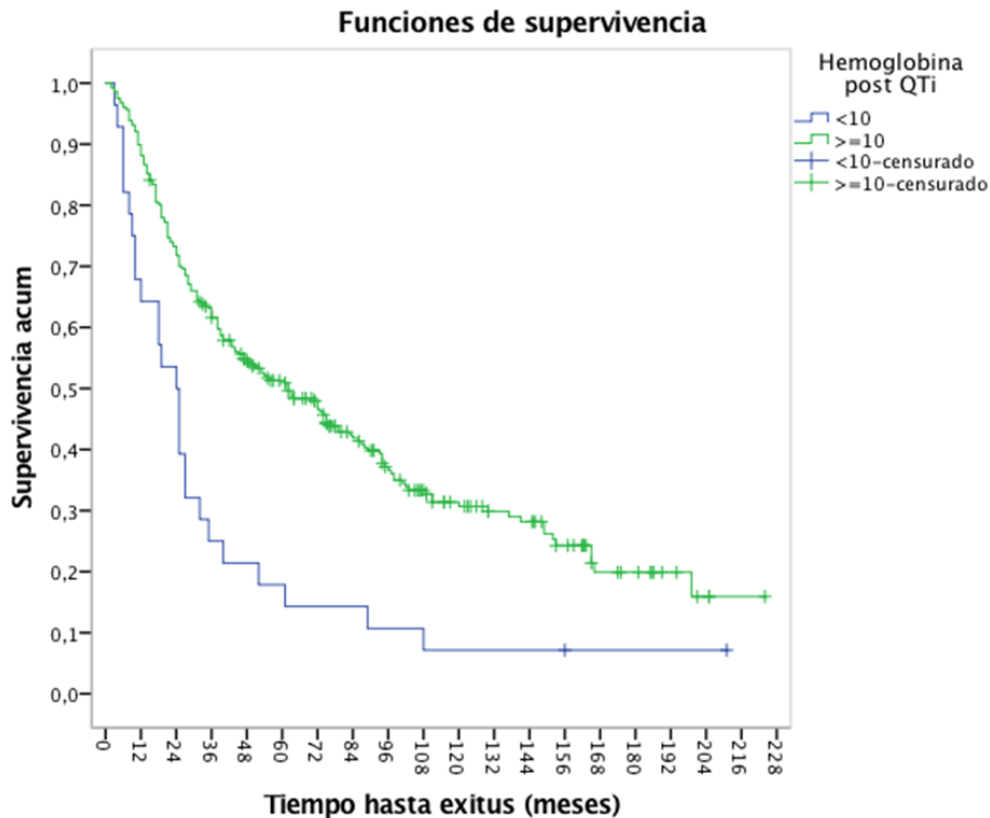


Figura 32 Supervivencia global según Hemoglobina post QTi

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Hemoglobina postQTi (<10, ≥10) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxitus.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=16,394; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Hemoglobina postQTi <10, es decir, el grupo de Hemoglobina postQTi <10 presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Hemoglobina postQTi: <10=17,9%; ≥10=51,3%.

➤ **Respuesta global (RC=RC-RP>80, RP=RP<80+EE-PE):**

Se ha realizado el análisis estadístico en 311 pacientes.

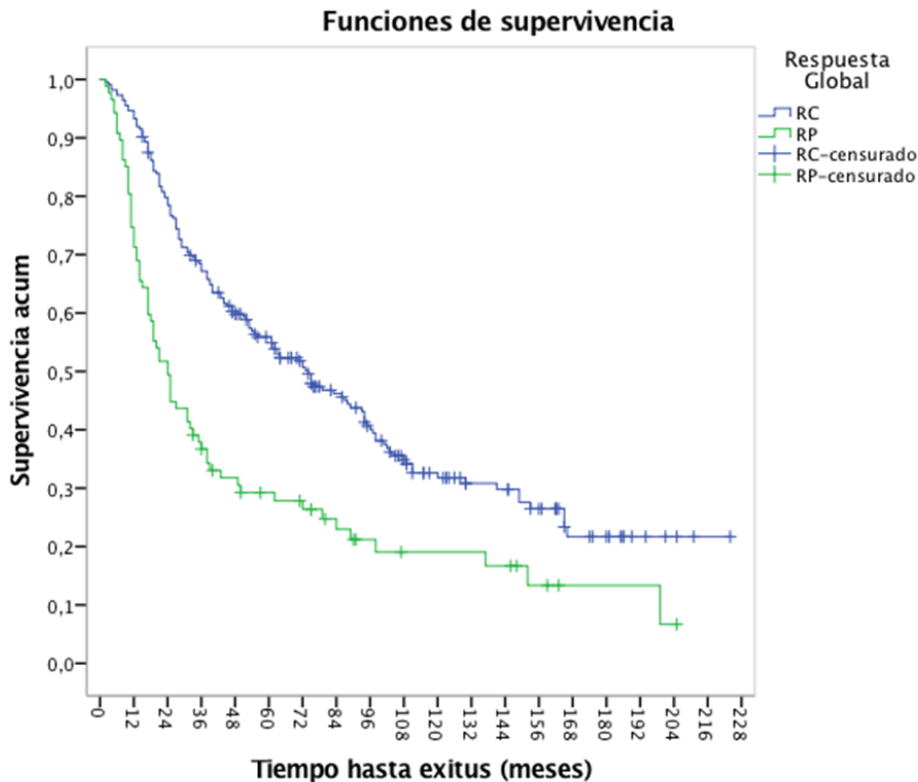


Figura 33 Supervivencia Global según Respuesta Global

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Respuesta Global (RC, RP) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxitus.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=24,007; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de RP, es decir, el grupo de Respuesta Global=RP presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Respuesta global: RC=55,9%; RP=29,2%.

➤ Hemoglobina post QT-RT ($\leq 12,1$; $>12,1$): (12,1=mediana)

Se ha realizado el análisis estadístico en 262 pacientes.

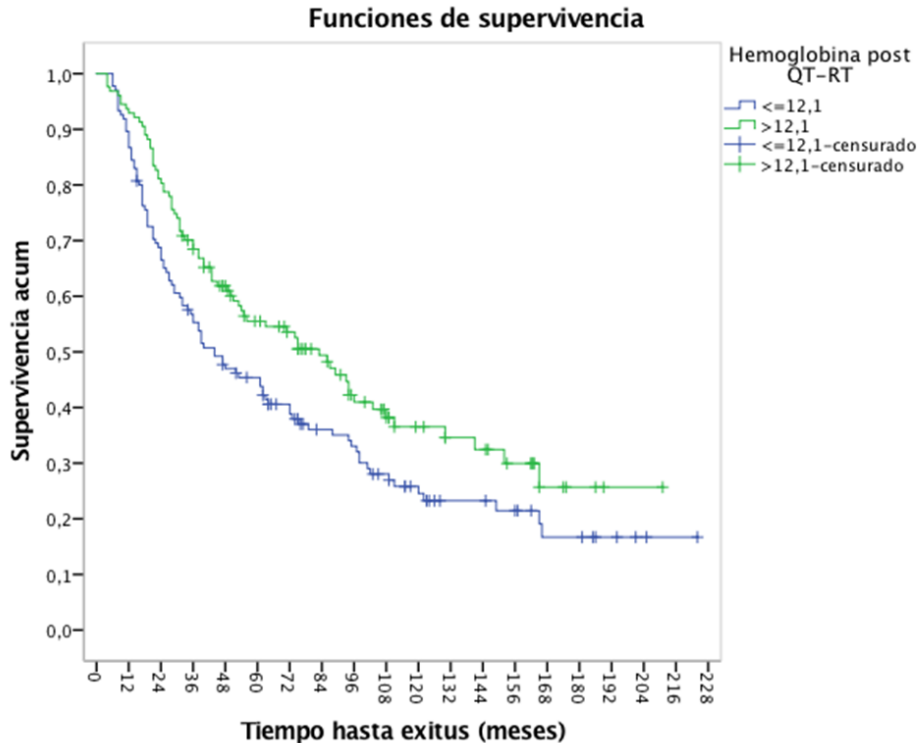


Figura 34 Supervivencia global según Hemoglobina post QT-RT

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Hemoglobina post QT-RT ($\leq 12,1$; $>12,1$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxitus.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=5,499; p-valor=0,019). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Hemoglobina post QT-RT $\leq 12,1$, es decir, el grupo de Hemoglobina post QT-RT $\leq 12,1$ presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Hemoglobina post QT-RT: $\leq 12,1=45,4\%$; $>12,1=55,5\%$.

➤ **Albúmina pretratamiento. ($\leq 4,0$; $>4,0$): (4,0=mediana)**

Se ha realizado el análisis estadístico en 198 pacientes.

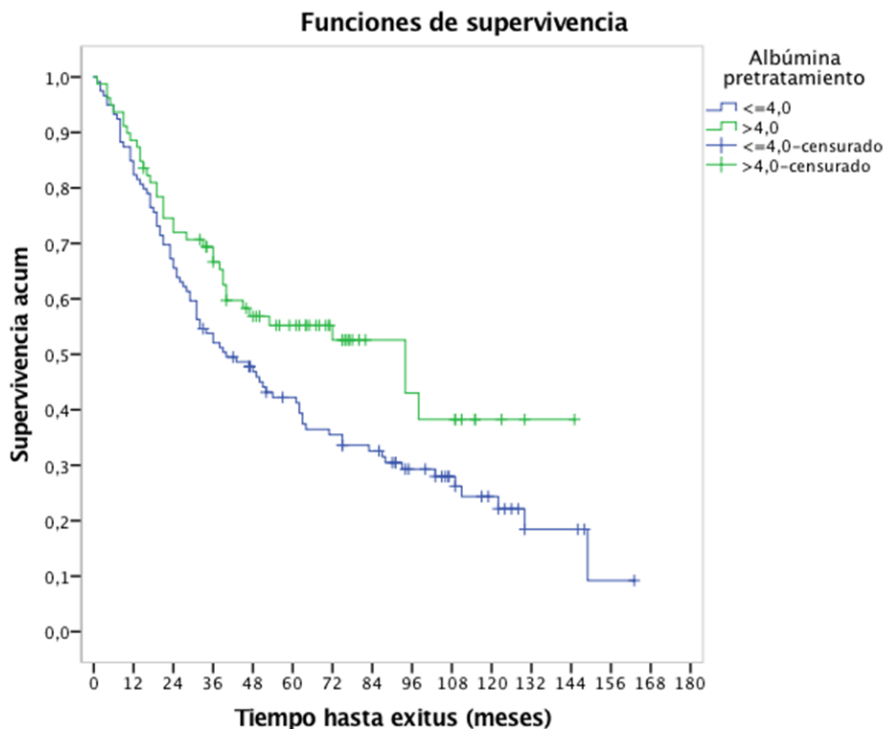


Figura 35 Supervivencia global según Albúmina pretratamiento

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Albúmina pretratamiento. ($\leq 4,0$; $>4,0$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxitus.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=4,873; p-valor=0,027). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Albúmina pretratamiento. $\leq 4,0$, es decir, el grupo de Albúmina pretratamiento. $\leq 4,0$ presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Albúmina pretratamiento.: $\leq 4,0=42,2\%$; $>4,0=55,2\%$.

➤ **Albúmina postrtratamiento. ($\leq 3,8$; $>3,8$): (3,8=mediana)**

Se ha realizado el análisis estadístico en 188 pacientes.

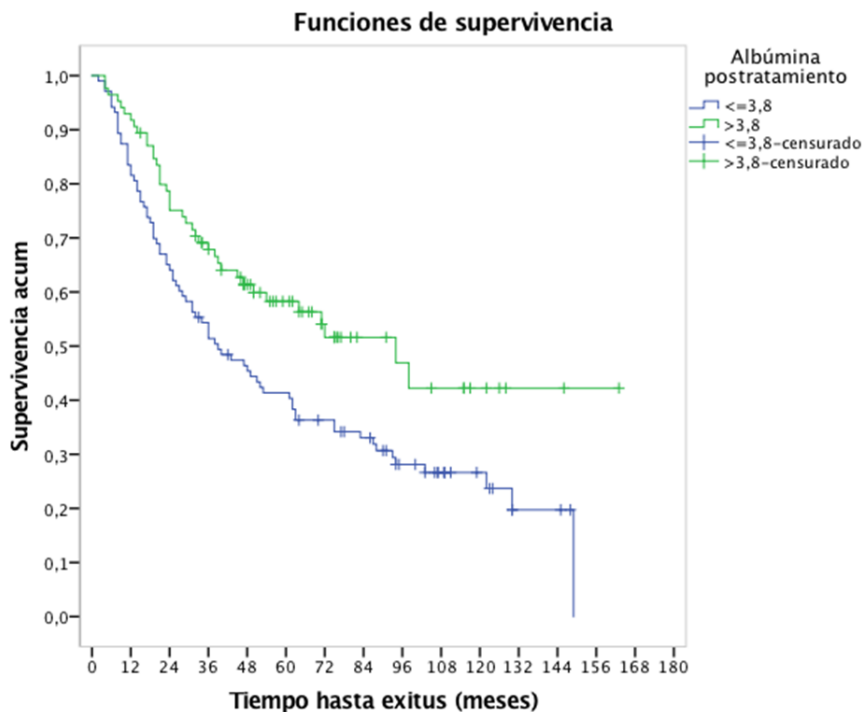


Figura 36 Supervivencia global según Albúmina postrtratamiento

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Albúmina posttratamiento. ($\leq 3,8$; $> 3,8$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxitus.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=7,503; p-valor=0,006). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Albúmina posttratamiento. $\leq 3,8$, es decir, el grupo de Albúmina posttratamiento. $\leq 3,8$ presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Albúmina posttratamiento.: $\leq 3,8=41,4\%$; $> 3,8=58,3\%$.

➤ **Tipo QTí:**

Se ha realizado el análisis estadístico en 335 pacientes.

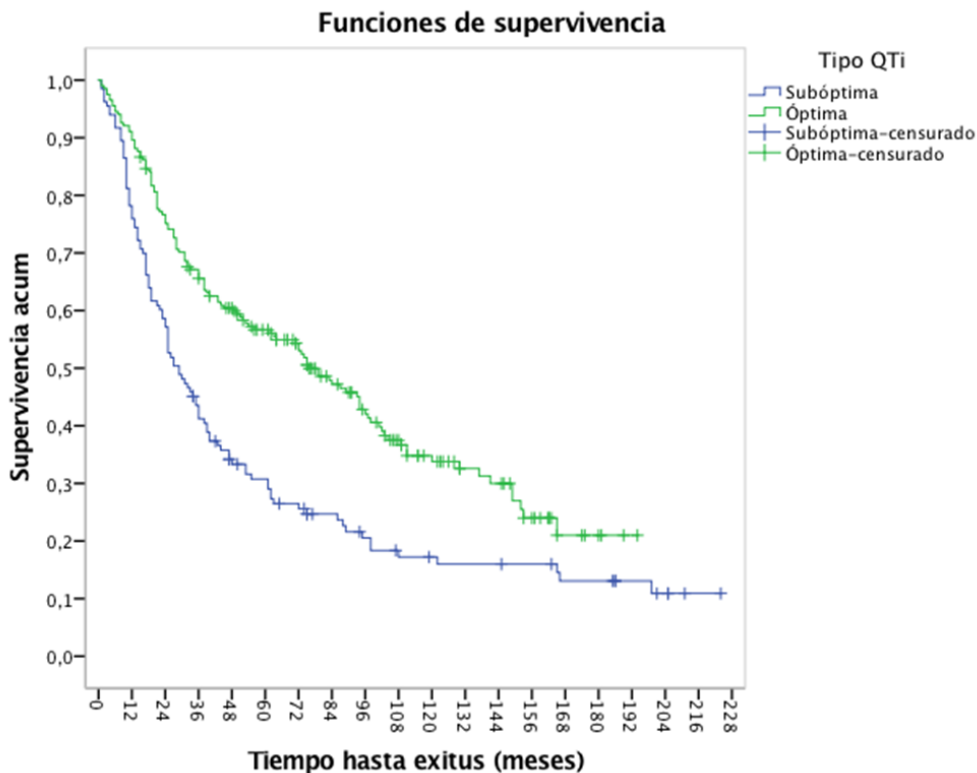


Figure 37 Supervivencia global según Tipo de QTí

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Tipo QTi (Subóptima, Óptima) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxitus.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=19,934; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Subóptima, es decir, el grupo de Tipo QTi Subóptima presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Tipo QTi: Subóptima=30,8%; Óptima=56,7%.

➤ **Ratio Monocitos/linfocitos ($\leq 3,15$; $> 3,15$): (3,15=mediana)**

Se ha realizado el análisis estadístico en 227 pacientes.

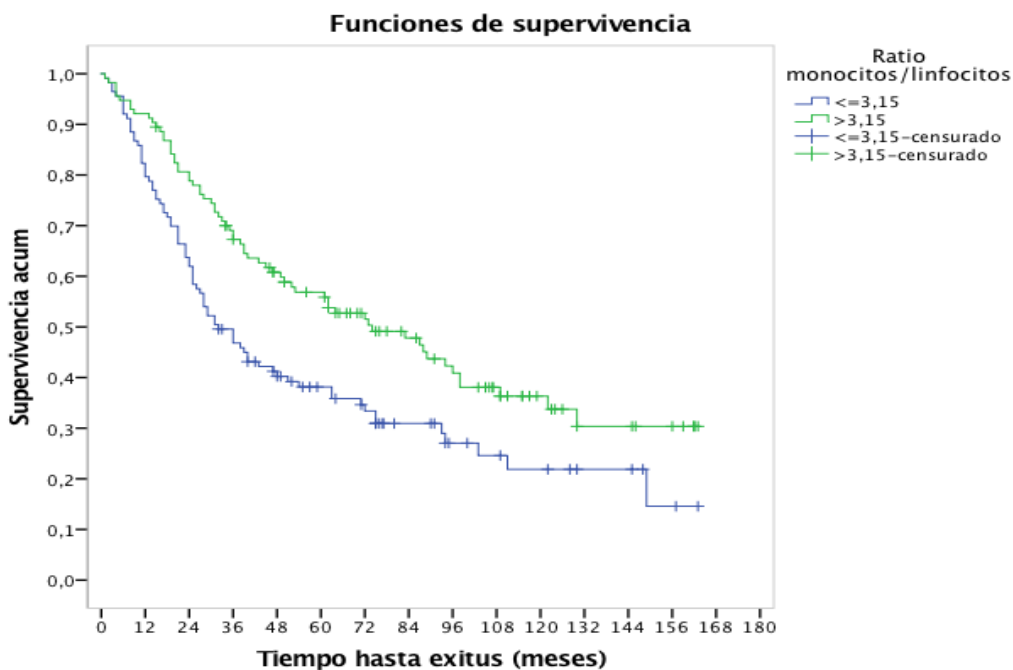


Figura 38 Supervivencia global según Ratio monocitos/linfocitos

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Ratio monocitos/linfocitos ($\leq 3,15$; $> 3,15$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxitus.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=8,775; p-valor=0,003). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Ratio monocitos/linfocitos $\leq 3,15$, es decir, el grupo de Ratio monocitos/linfocitos $\leq 3,15$ presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Ratio monocitos/linfocitos: $\leq 3,15=38,1\%$; $> 3,15=56,9\%$.

➤ **Tipo de QT concomitante:**

Se ha realizado el análisis estadístico en 335 pacientes.

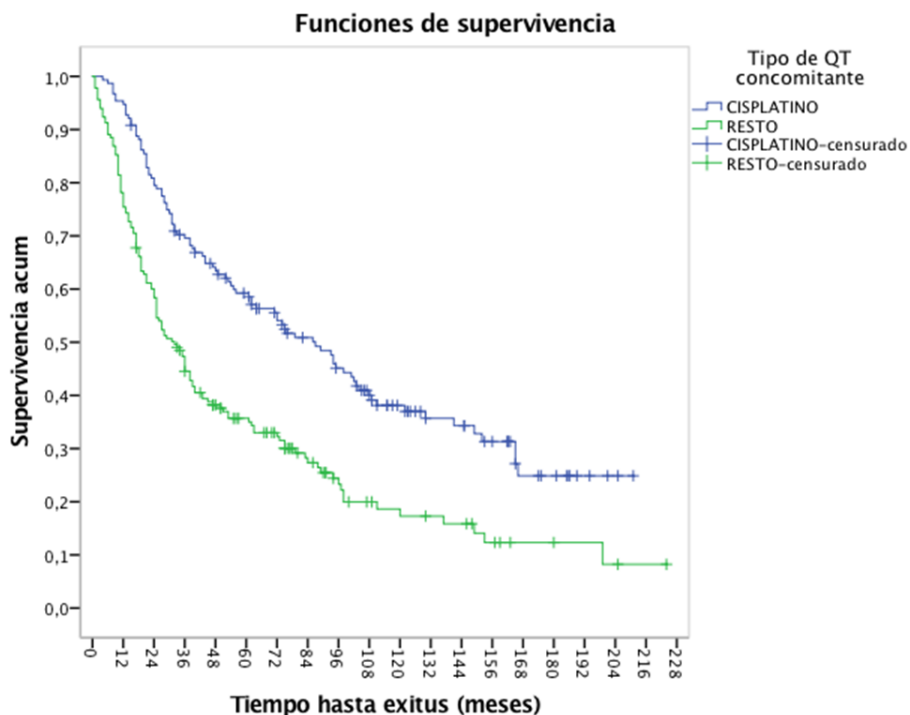


Figura 39 Supervivencia global según Tipo de QT concomitante

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Tipo de QT concomitante (Cisplatino, Resto) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxitus.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=25,049; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Resto, es decir, el grupo de Tipo de QT concomitante Resto presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Tipo de QT concomitante: Cisplatino=59,2%; Resto=35,7%.

Las variables en las que no se ha encontrado diferencias significativas en el análisis estadístico son:

- Sexo
- Grado de diferenciación
- Hb basal (< 11; >ó=11)
- Hb basal (<12;>ó=12)
- Proteínas pretratamiento (<ó=6,9 ; > 6,9)
- Proteínas posttratamiento (<ó=6,6; >6,6)
- Leucocitos pretratamiento (<ó=8,8;>8,8)
- Leucocitos posttratamiento (<ó=4,7;>4,7)
- Neutrófilos pretratamiento (>ó=5,4;>5,4)
- Neutrófilos posttratamiento (<ó=3,1;>3,1)
- Monocitos pretratamiento (<ó=0,7;>0,7)
- Monocitos posttratamiento (<ó=0,5; >0,5)
- Linfocitos pretratamiento (<ó=2,145;>2,145)
- Linfocitos posttratamiento (<ó=0,9; >0,9)
- NLR (<ó=2,47; >2,47)

- dNLR (<ó=1,70;>1,70)
- NLR posttratamiento (<ó=3,26;>3,26)
- % de cambio de Hb (<ó=84,40; >84,40)
- % de cambio de linfocitos (<ó=40; >40)
- % de cambio de neutrófilos (<ó=57,14; >57,14)

Estudio multivariante

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué variables influyen en el tiempo de supervivencia hasta el evento exitus (muerte) (SG), de forma conjunta.

Las covariables de las que se pretende estudiar la influencia y que han sido detectadas como significativas con Kaplan-Meier son las siguientes:

Tabla 16 Covariables significativos en Kaplan Meier en SG

Covariable	Valor	Significado del valor
Edad	1*	≤70
	2	>70
Comorbilidad	0*	Ninguna-leve
	1	Moderada-severa
Localización anatómica	0*	Laringe
	1	Hipofaringe
Estadío	0	IV
	1*	II-III
Hemoglobina postQTi	1	<10
	2*	≥10

<i>Covariable</i>	<i>Valor</i>	<i>Significado del valor</i>
Hemoglobina post QT-RT	1	$\leq 12,1$
	2*	$>12,1$
Respuesta global	0*	RC
	1	RP
Albumina pretratamiento.	1	$\leq 4,0$
	2*	$>4,0$
Albumina posttratamiento.	1	$\leq 3,8$
	2*	$>3,8$
Tipo QT _i	0	Subóptima
	1*	Óptima
Ratio Monocitos/linfocitos	1	$\leq 3,15$
	2*	$>3,15$
Tipo de QT concomitante	0*	Cisplatino
	1	Resto

*** categoría de referencia**

Para la selección de las variables, se han probado diferentes algoritmos de construcción del modelo, y se ha seleccionado el modelo elaborado mediante un algoritmo paso-a-paso hacia adelante de razón de verosimilitud para la selección de variables, por ser el que nos proporciona un mejor ajuste. El criterio de entrada en el modelo es que la probabilidad de su score (puntuación que valora el cambio en la verosimilitud del modelo con la entrada de una nueva variable) sea inferior a 0,05, y el criterio de salida

es que la probabilidad del estadístico de razón de verosimilitud (basándose en las estimaciones de máxima verosimilitud parcial) sea superior a 0,10. La regresión se ha calculado con 158 pacientes.

El que proporciona mejor ajuste es el que incluye como covariables: Respuesta Global, Localización anatómica, Tipo QT_i, Hemoglobina postQT_i, Ratio Monocitos/linfocitos y Albumina post tto.

Tabla 17 Covariables significativas en regresión de Cox en SG

<i>Covariable</i>	<i>Estimación del coeficiente (B_i)</i>	<i>S.E. de la estimación</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp(B) (H.R.)</i>	<i>IC 95% (H.R.)</i>
Localización anatómica	0,619	0,225	0,006	1,858	1,195-2,888
Hemoglobina postQT _i	0,955	0,398	0,016	2,600	1,191-5,677
Respuesta global	0,949	0,254	0,000	2,582	1,570-4,249
Albumina posttratamiento.	0,478	0,226	0,034	1,613	1,036-2,512
Tipo QT _i	0,624	0,241	0,010	1,866	1,164-2,990
Ratio Monocitos/linfocitos	0,468	0,213	0,028	1,596	1,051-2,424

Las estimaciones de los coeficientes son los valores B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación, no obstante, se debe llevar a cabo con $\exp(B_i)$, Hazard ratio, que indica el porcentaje de cambio de la función de riesgo por unidad de incremento en la covariable.

- Los pacientes con localización anatómica de hipofaringe incrementan el riesgo de éxitus en un 85,8% sobre los pacientes con Localización anatómica Laringe, en cualquier unidad de tiempo.
- Los pacientes con Hemoglobina postQT_i <10 incrementan el riesgo de éxitus en 2,600 veces sobre los pacientes con valor mayor o igual a 10.
- Los pacientes pertenecientes al grupo RP de Respuesta Global incrementan el riesgo de muerte en 2,582 veces sobre los pacientes con valor RC, en cualquier unidad de tiempo.
- Los pacientes con Albumina posttratamiento. $\leq 3,8$ incrementan el riesgo de muerte en un 61,3% sobre los pacientes con valor mayor a 3,8.
- Los pacientes con Tipo QT_i Subóptima incrementan el riesgo de éxitus en un 86,6% sobre los pacientes con Tipo QT_i Óptima, en cualquier unidad de tiempo.
- Los pacientes con Ratio Monocitos/linfocitos $\leq 3,15$ incrementan el riesgo de muerte en un 59,6% sobre los pacientes con valor mayor a 3,15.

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

4.2.2 Supervivencia Libre de Recidiva

A continuación, exponemos los resultados de las diferentes variables con respecto a la supervivencia libre de recidiva:

➤ Localización anatómica (Laringe, Hipofaringe):

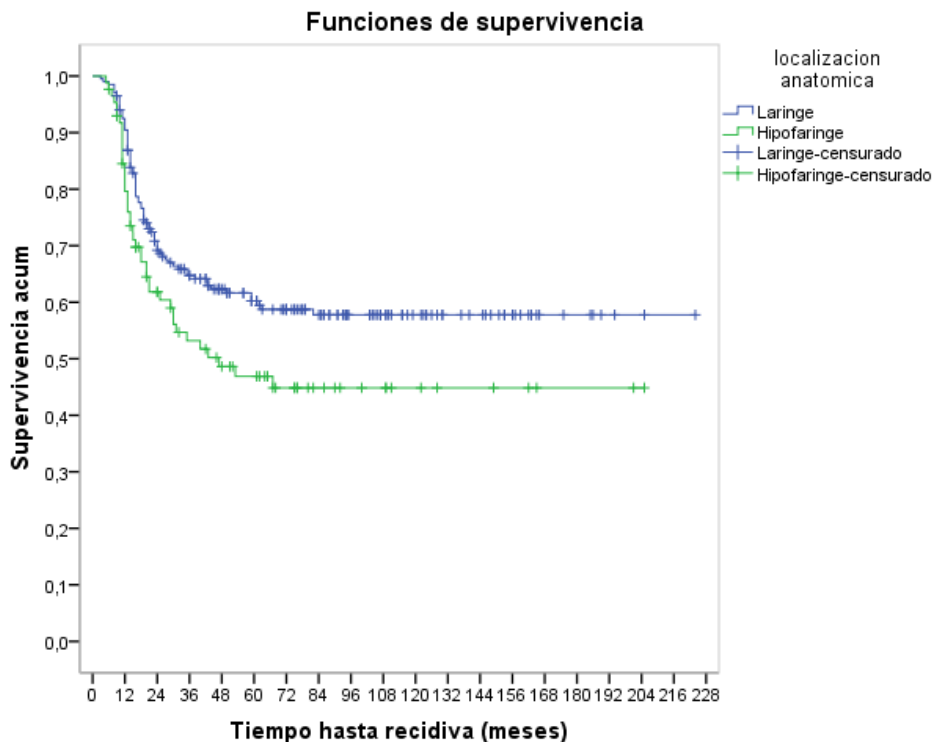


Figura 40 Supervivencia Libre de Recidiva según Localización Anatómica

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Localización anatómica (Laringe, Hipofaringe) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta recidiva.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), se concluye que sí hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=4,420; p-valor=0,036). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Hipofaringe, es decir, el grupo de Localización anatómica Hipofaringe presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Localización anatómica: Laringe=60,2%; Hipofaringe=46,9%.

➤ Estadío:

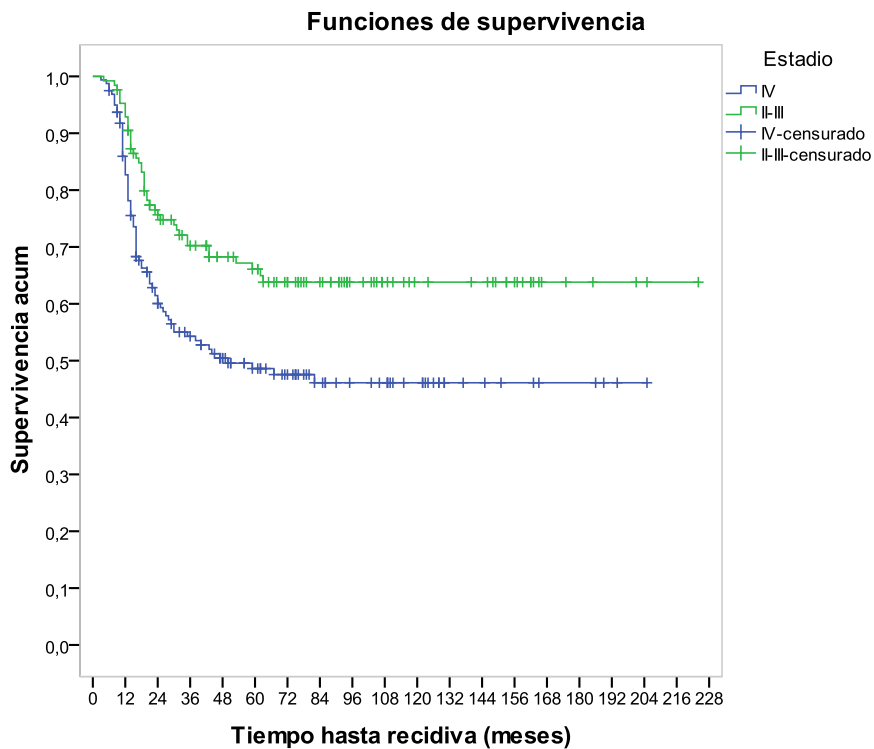


Figura 41 Supervivencia Libre de Recidiva según Estadío

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Estadío (IV, II-III) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recidiva.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=9,371; p-valor=0,002). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Estadío IV, es decir, el grupo de Estadío IV presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Estadío: IV=48,6%; II-III=66,1%.

➤ Hemoglobina postQTi (<10, ≥10):

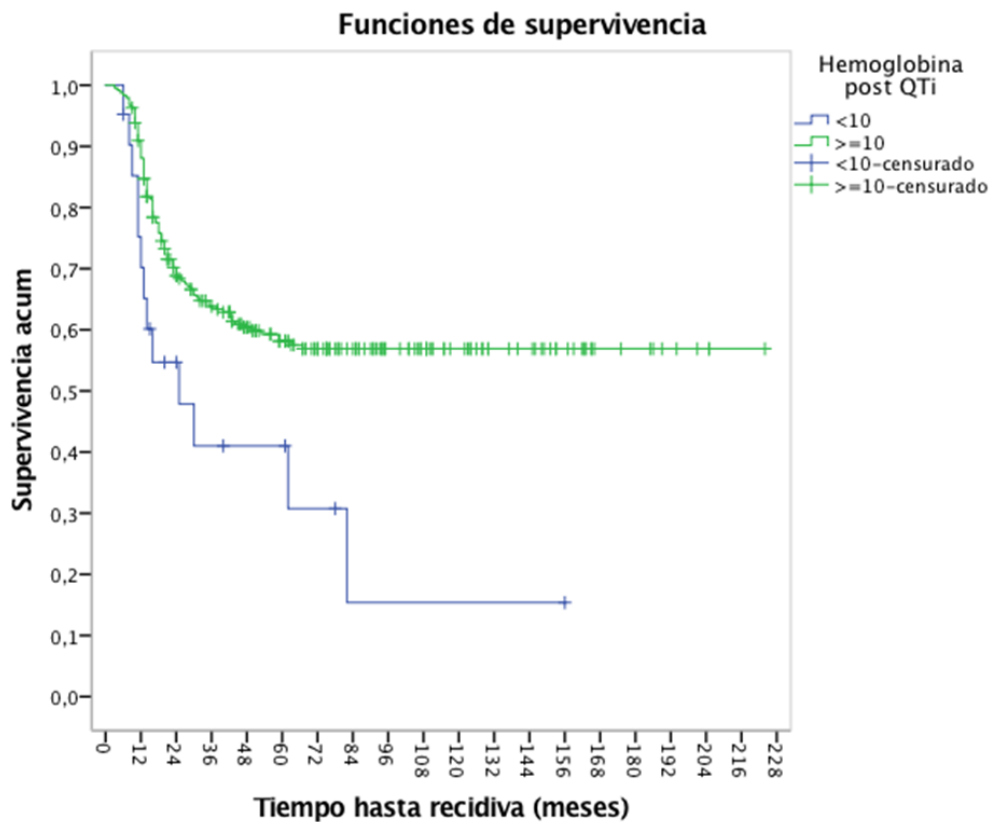


Figura 42 Supervivencia Libre de Recidiva según Hemoglobina post QT_i

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Hemoglobina post QT_i (<10, ≥10) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recidiva.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=7,665; p-valor=0,006). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Hemoglobina post QT_i <10, es decir, el grupo de Hemoglobina post QT_i <10 presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Hemoglobina post QTí: <10=41,0%; ≥10=58,1%.

➤ Respuesta global (RC=RC-RP>80, RP=RP<80+EE-PE):

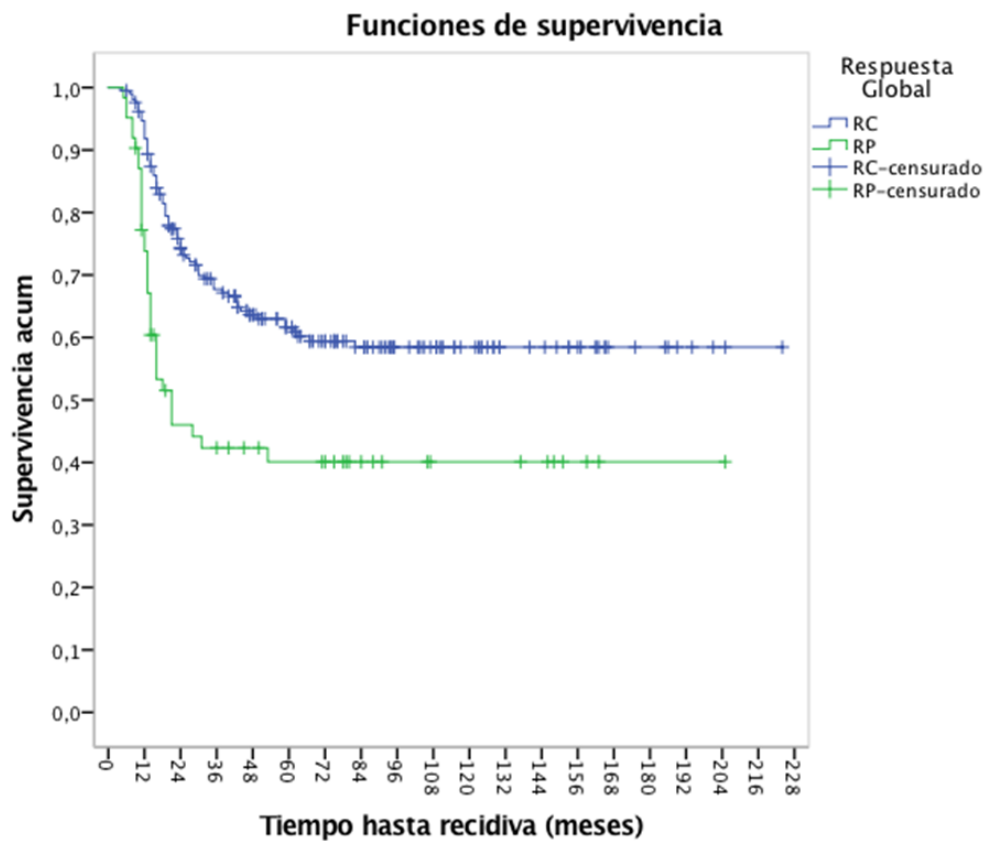


Figura 43 Supervivencia Libre de Recidiva según Respuesta Global

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Respuesta Global (RC, RP) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recidiva.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=13,972; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el

gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de RP, es decir, el grupo de Respuesta Global=RP presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Respuesta global: RC=61,6%; RP=40,1%.

➤ Albúmina pretratamiento. ($\leq 4,0$; $>4,0$): (4,0=mediana)

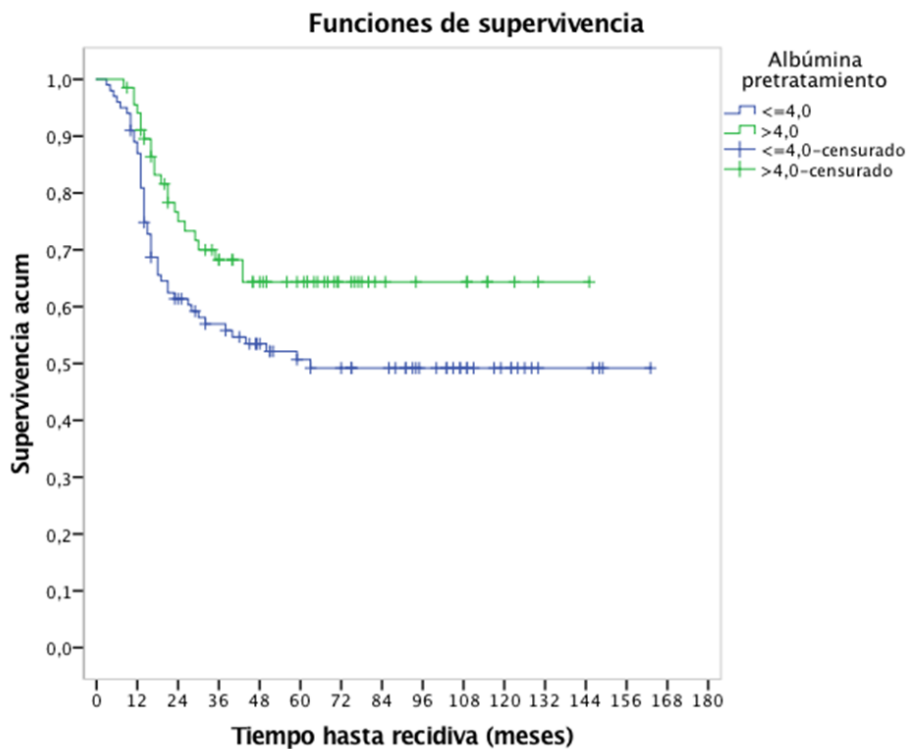


Figura 44 Supervivencia Libre de Recidiva según Albúmina pretratamiento

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Albúmina pretratamiento. ($\leq 4,0$; $>4,0$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recidiva.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=3,948; p-valor=0,047). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de

Albúmina pretratamiento. $\leq 4,0$, es decir, el grupo de Albúmina pretratamiento. $\leq 4,0$ presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Albúmina pretratamiento.: $\leq 4,0=50,7\%$; $>4,0=64,3\%$.

➤ Tipo QTí:

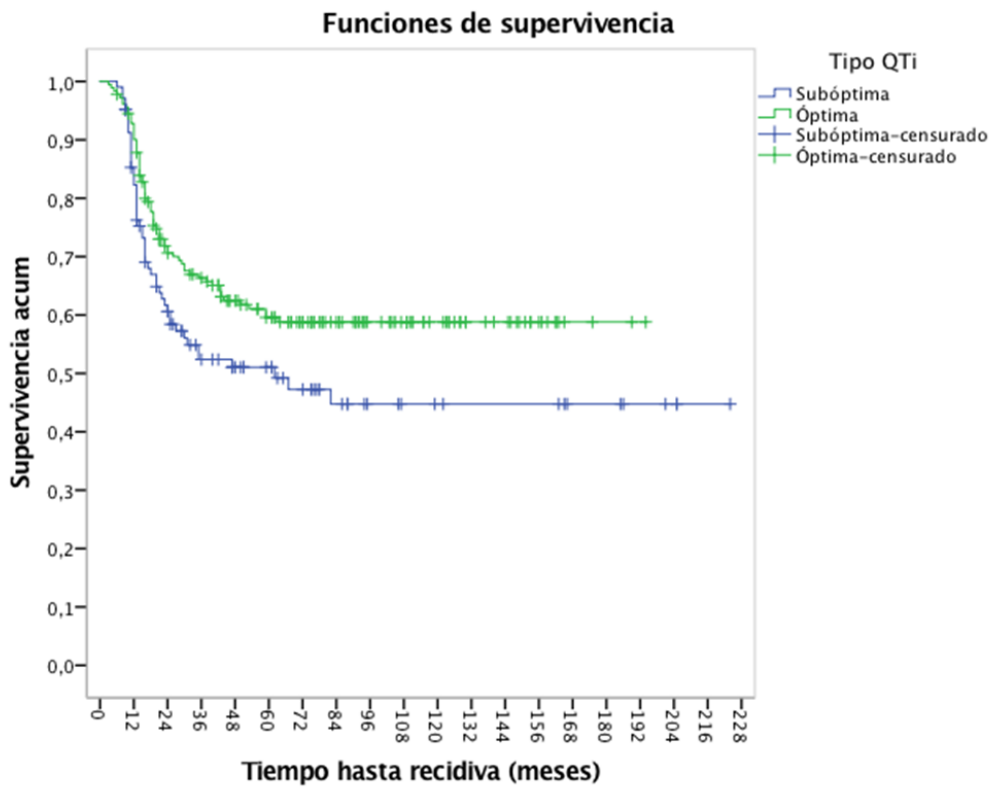


Figura 45 Supervivencia Libre de Recidiva según Tipo de QTí

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Tipo QTí (Subóptima, Óptima) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recidiva.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=4,621; p-valor=0,032). Tal y como se puede apreciar en el

gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Subóptima, es decir, el grupo de Tipo QTi Subóptima presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Tipo QTi : Subóptima=51,0%; Óptima=59,6%.

➤ **Ratio Monocitos/linfocitos ($\leq 3,15$; $> 3,15$): (3,15=mediana)**

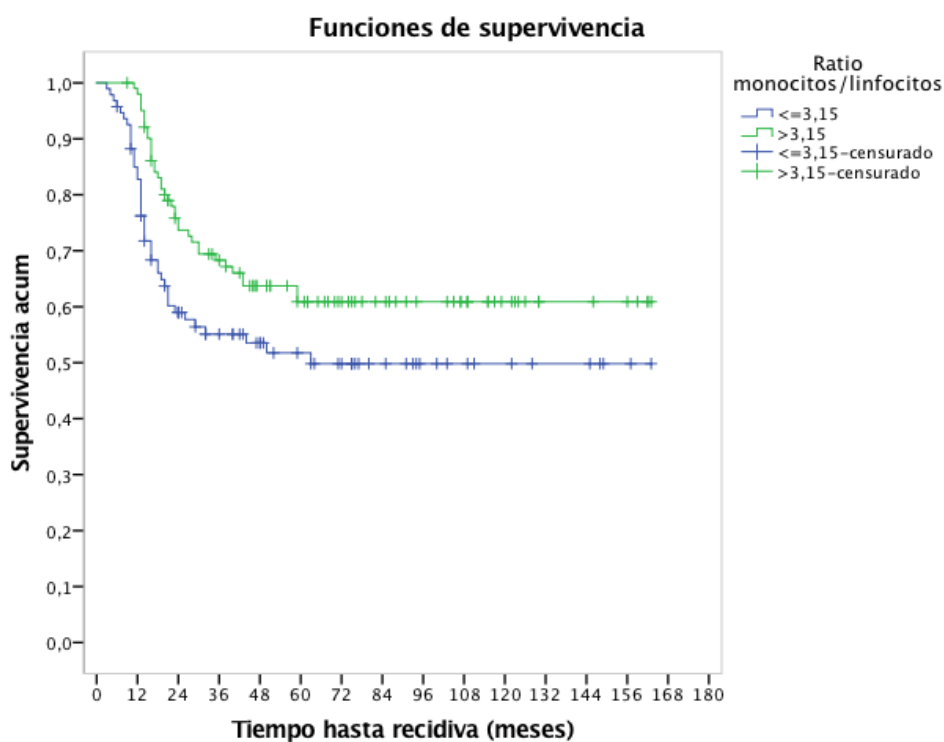


Figura 46 Supervivencia Libre de Recidiva según Ratio monocitos/linfocitos

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Ratio monocitos/linfocitos ($\leq 3,15$; $> 3,15$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recidiva.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=4,621; p-valor=0,032). Tal y como se puede apreciar en el

gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Ratio monocitos/linfocitos $\leq 3,15$, es decir, el grupo de Ratio monocitos/linfocitos $\leq 3,15$ presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Ratio monocitos/linfocitos: $\leq 3,15=51,7\%$; $>3,15=60,9\%$.

Las variables en las que no se ha encontrado diferencias significativas en el análisis estadístico son:

- Sexo
- Comorbilidad
- Grado de diferenciación
- Hb basal (< 11 ; ≥ 11)
- Hb basal (< 12 ; ≥ 12)
- Hb post QT-RT ($< 12,1$; $\geq 12,1$)
- Albúmina posttratamiento ($< 3,8$; $\geq 3,8$)
- Proteínas pretratamiento ($< 6,9$; $\geq 6,9$)
- Proteínas posttratamiento ($< 6,6$; $\geq 6,6$)
- Leucocitos pretratamiento ($< 8,8$; $\geq 8,8$)
- Leucocitos posttratamiento ($< 4,7$; $\geq 4,7$)
- Neutrófilos pretratamiento ($\geq 5,4$; $< 5,4$)
- Neutrófilos posttratamiento ($< 3,1$; $\geq 3,1$)
- Monocitos pretratamiento ($< 0,7$; $\geq 0,7$)
- Monocitos posttratamiento ($< 0,5$; $\geq 0,5$)
- Linfocitos pretratamiento ($< 2,145$; $\geq 2,145$)
- Linfocitos posttratamiento ($< 0,9$; $\geq 0,9$)
- NLR ($< 2,47$; $\geq 2,47$)
- dNLR ($< 1,70$; $\geq 1,70$)
- NLR posttratamiento ($< 3,26$; $\geq 3,26$)
- % de cambio de Hb ($< 84,40$; $\geq 84,40$)
- % de cambio de linfocitos (< 40 ; ≥ 40)
- % de cambio de neutrófilos ($< 57,14$; $\geq 57,14$)
- Tipo de QT concomitante

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué variables influyen en el tiempo de supervivencia hasta el evento recidiva (SLR), de forma conjunta.

Las covariables de las que se pretende estudiar la influencia y que han sido detectadas como significativas con Kaplan-Meier y otras por interés médico (que no llegan a ser significativas al 95%, pero sí al 90%), son las siguientes:

Tabla 18 Covariables significativas en Kaplan-Meier en SLR

Covariable	Valor	Significado del valor
Localización anatómica	0*	Laringe
	1	Hipofaringe
Estadío	0	IV
	1*	II-III
Hemoglobina post QT _i	1	<10
	2*	≥10
Respuesta global	0*	RC
	1	RP
Albúmina pretratamiento	1	≤4,0
	2*	>4,0
Tipo QT _i	0	Subóptima
	1*	Óptima
Ratio monocitos/linfocitos	1	≤3,15
	2*	>3,15

*** categoría de referencia**

Para la selección de las variables, se han probado diferentes algoritmos de construcción del modelo, y se ha seleccionado el modelo elaborado mediante un algoritmo paso-a-paso hacia adelante de razón de verosimilitud para la selección de variables, por ser el que nos proporciona un mejor ajuste. El criterio de entrada en el modelo es que la probabilidad de su score (puntuación que valora el cambio en la verosimilitud del modelo con la entrada de una nueva variable) sea inferior a 0,05, y el criterio de salida es que la probabilidad del estadístico de razón de verosimilitud (basándose en las estimaciones de máxima verosimilitud parcial) sea superior a 0,10. La regresión se ha calculado con 155 pacientes.

El que proporciona mejor ajuste es el que incluye como covariables: Respuesta Global y Hemoglobina post QT_i.

Tabla 19 Covariables significativas en regresión de Cox en SLR

<i>Covariable</i>	<i>Estimación del coeficiente (B_i)</i>	<i>S.E. de la estimación</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp(B) (H.R.)</i>	<i>IC 95% (H.R.)</i>
Respuesta global	0,969	0,271	0,000	2,635	1,548-4,484
Hemoglobina postQT_i	0,501	0,254	0,049	1,650	1,002-2,716

Las estimaciones de los coeficientes son los valores B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación, no obstante, se debe llevar a cabo con $\exp(B_i)$, Hazard ratio, que indica el porcentaje de cambio de la función de riesgo por unidad de incremento en la covariable.

- Los pacientes pertenecientes al grupo RP de Respuesta Global incrementan el riesgo de recidiva en 2,635 veces sobre los pacientes con valor RC, en cualquier unidad de tiempo.
- Los pacientes con Hemoglobina post QTi <10 incrementan el riesgo de recidiva en un 65,0% sobre los pacientes con valor mayor o igual a 10.

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

En los siguientes gráficos se muestran las funciones de supervivencia estimadas con el modelo propuesto, para los distintos niveles de los factores influyentes categóricos.

4.2.3 Supervivencia Global Específica

A continuación, exponemos los resultados de las diferentes variables con respecto a la supervivencia global específica:

➤ Comorbilidad (ninguna-leve, moderada-severa):

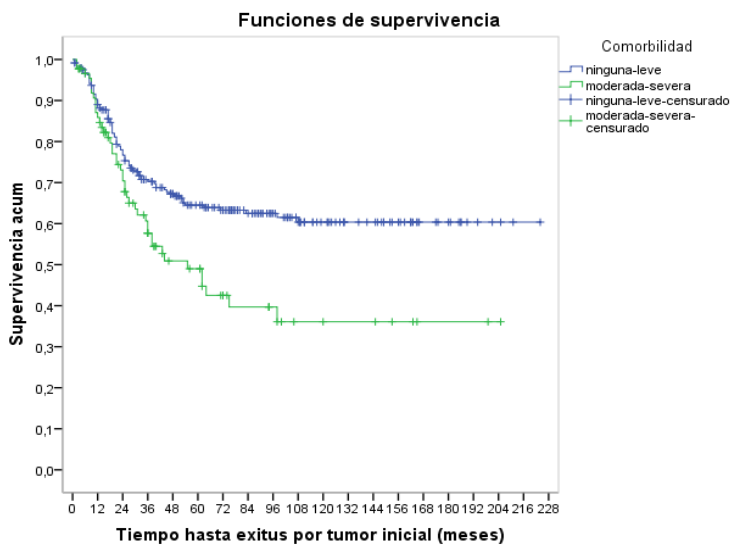


Figura 47 Supervivencia Global Específica según Comorbilidad

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Comorbilidad² (Ninguna-leve, Moderada-severa) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta éxitus por tumor inicial.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), se concluye que sí hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=8,427; p-valor=0,004). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Moderada-severa, es decir, el grupo de Comorbilidad Moderada-severa presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Comorbilidad: Ninguna-leve=64,5%; Moderada-severa=49,0%.

➤ Localización anatómica (Laringe, Hipofaringe):

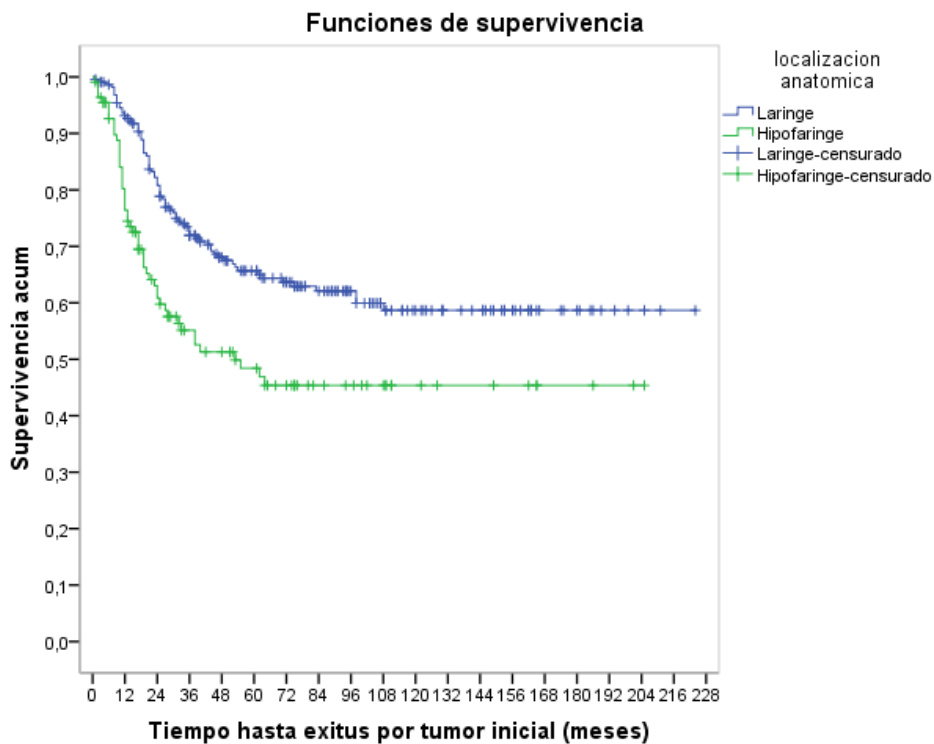


Figura 48 Supervivencia Global Específica según Localización anatómica

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Localización anatómica (Laringe, Hipofaringe) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta éxitus por tumor inicial.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), se concluye que sí hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=11,743; p-valor=0,001). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Hipofaringe, es decir, el grupo de Localización anatómica Hipofaringe presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Localización anatómica: Laringe=65,7%; Hipofaringe=48,4%.

➤ **Estadío:**

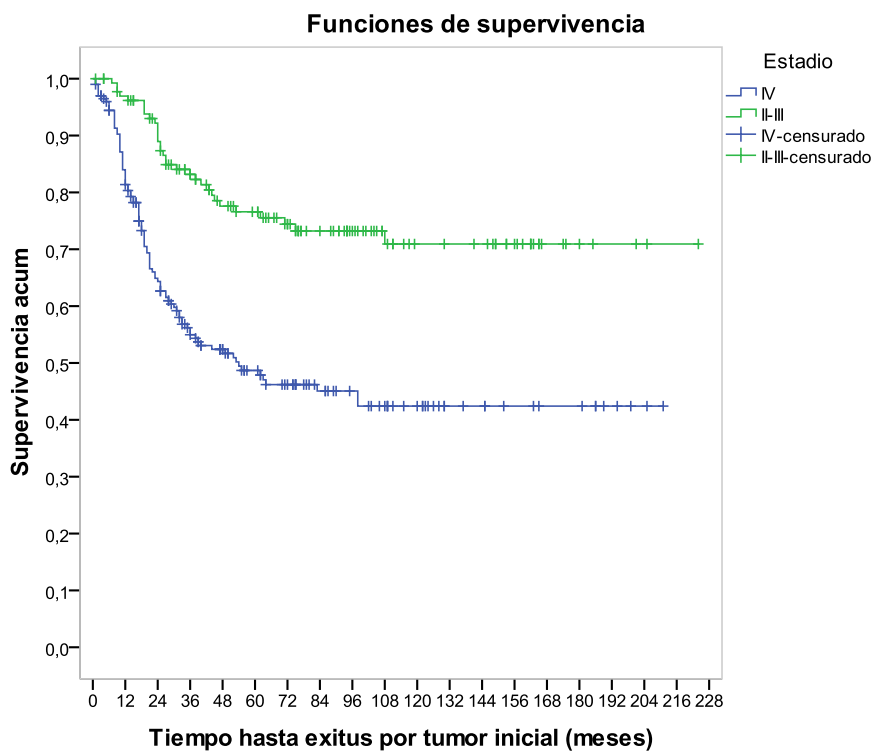


Figura 49 Supervivencia Global Específica según Estadío

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Estadío (IV, II-III) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxitus por tumor inicial.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=27,568; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Estadío IV, es decir, el grupo de Estadío IV presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Estadío: IV=48,7%; II-III=76,6%.

➤ Hemoglobina post QT_i (<10, ≥10):

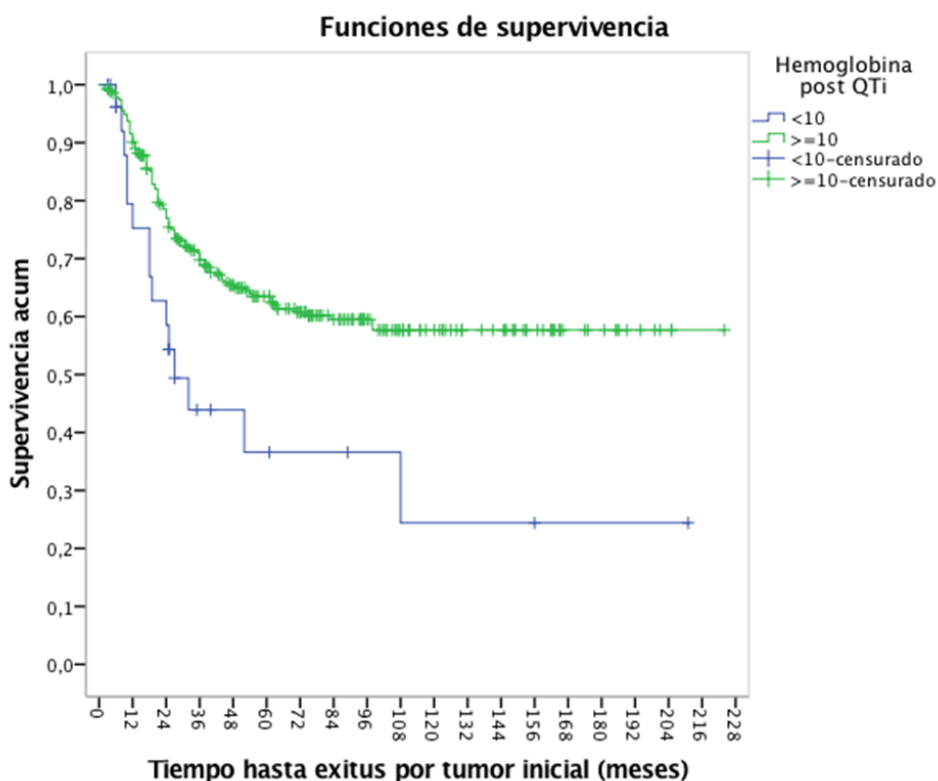


Figura 50 Supervivencia Global Específica según Hemoglobina post QT_i

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Hemoglobina post QT_i (<10, ≥10) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxitus por tumor inicial.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=8,853; p-valor=0,003). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Hemoglobina post QT_i <10, es decir, el grupo de Hemoglobina post QT_i <10 presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Hemoglobina post QT_i: <10=36,6%; ≥10=63,5%.

➤ **Respuesta global (RC=RC-RP>80, RP=RP<80+EE-PE):**

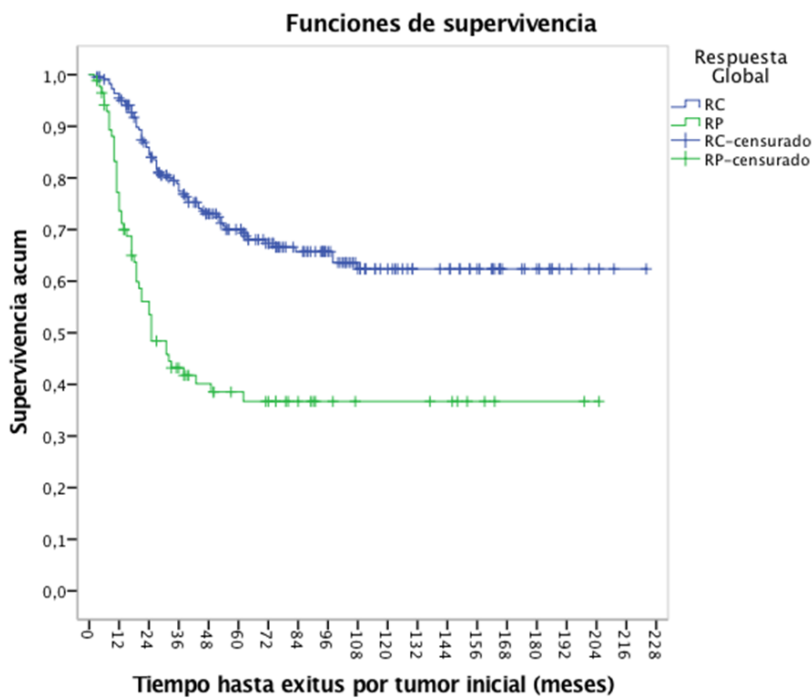


Figura 51 Supervivencia Global Específica según Respuesta global

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Respuesta Global (RC, RP) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxitus por tumor inicial.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=34,354; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de RP, es decir, el grupo de Respuesta Global=RP presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Respuesta global: RC=70,0%; RP=38,5%.

➤ Hemoglobina post QT-RT ($\leq 12,1$; $>12,1$): (12,1=mediana)

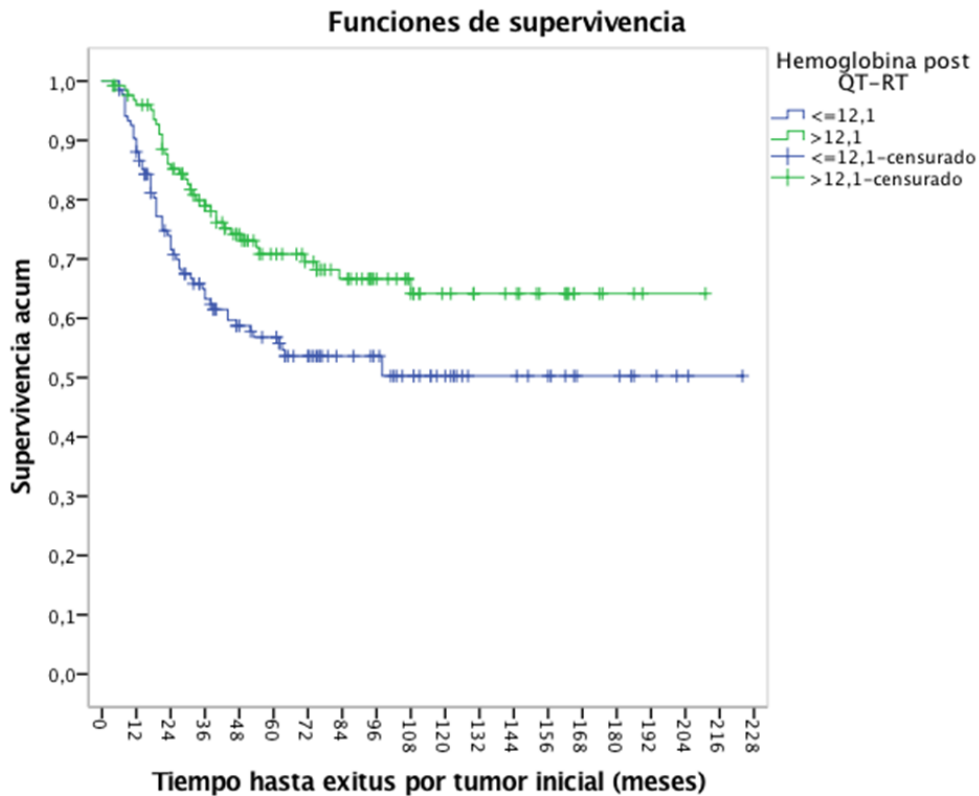


Figura 52 Supervivencia Global Específica según Hemoglobina post QT-RT

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Hemoglobina post QT-RT ($\leq 12,1$; $>12,1$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxitus por tumor inicial.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=7,048; p-valor=0,008). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Hemoglobina post QT-RT $\leq 12,1$, es decir, el grupo de Hemoglobina post QT-RT $\leq 12,1$ presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Hemoglobina post QT-RT: $\leq 12,1=56,8\%$; $>12,1=70,8\%$.

➤ **Albúmina pretratamiento. ($\leq 4,0$; $>4,0$): (4,0=mediana)**

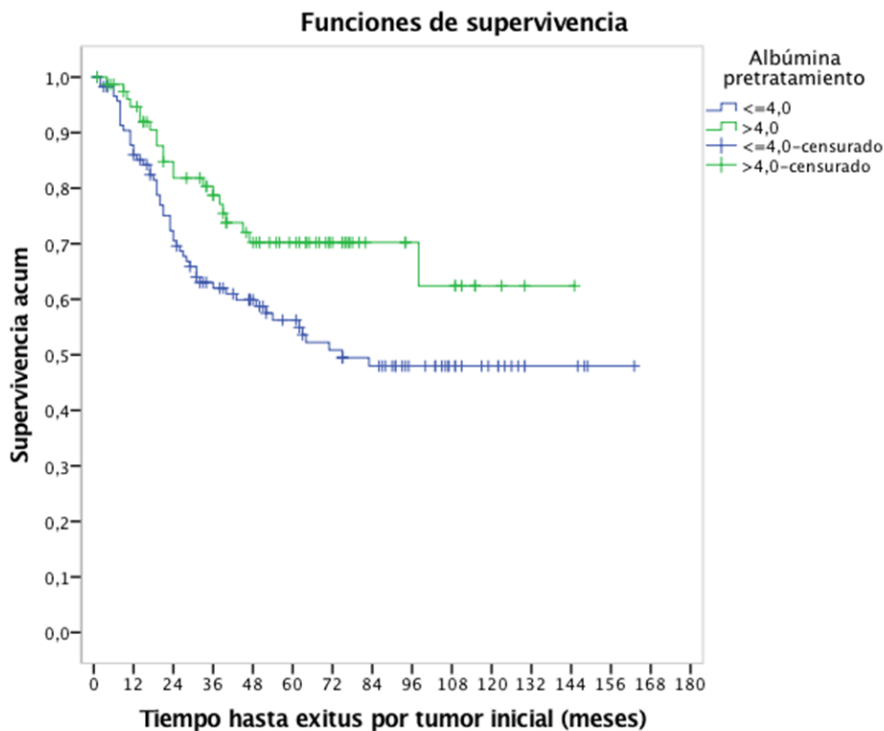


Figura 53 Supervivencia Global Específica según Albúmina pretratamiento

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Albúmina pretratamiento. ($\leq 4,0$; $>4,0$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxitus por tumor inicial.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=5,199; p-valor=0,023). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Albúmina pretratamiento. $\leq 4,0$, es decir, el grupo de Albúmina pretratamiento. $\leq 4,0$ presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Albúmina pretratamiento.: $\leq 4,0=56,2\%$; $>4,0=70,2\%$.

➤ Tipo QTí:

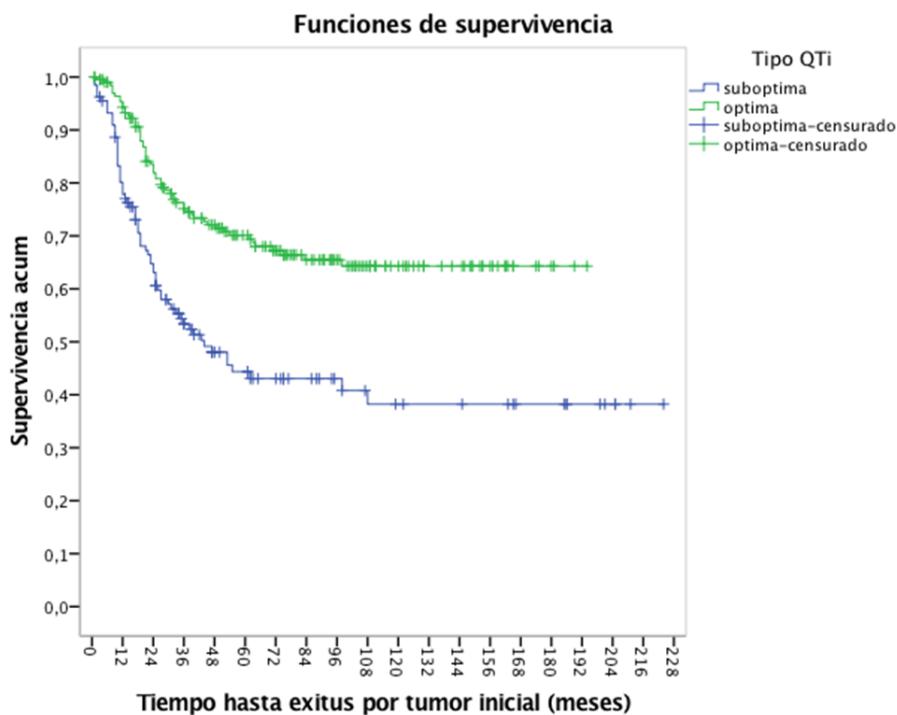


Figura 54 Supervivencia Global Específica según Tipo de QTí

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Tipo QTí (Subóptima, Óptima) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxitus por tumor inicial.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=22,309; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Subóptima, es decir, el grupo de Tipo QT_i Subóptima presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Tipo QT_i: Subóptima=44,4%; Óptima=70,1%.

➤ dNLR ($\leq 1,70$; $> 1,70$): (1,70=mediana)

Se ha realizado el análisis estadístico en 226 pacientes.

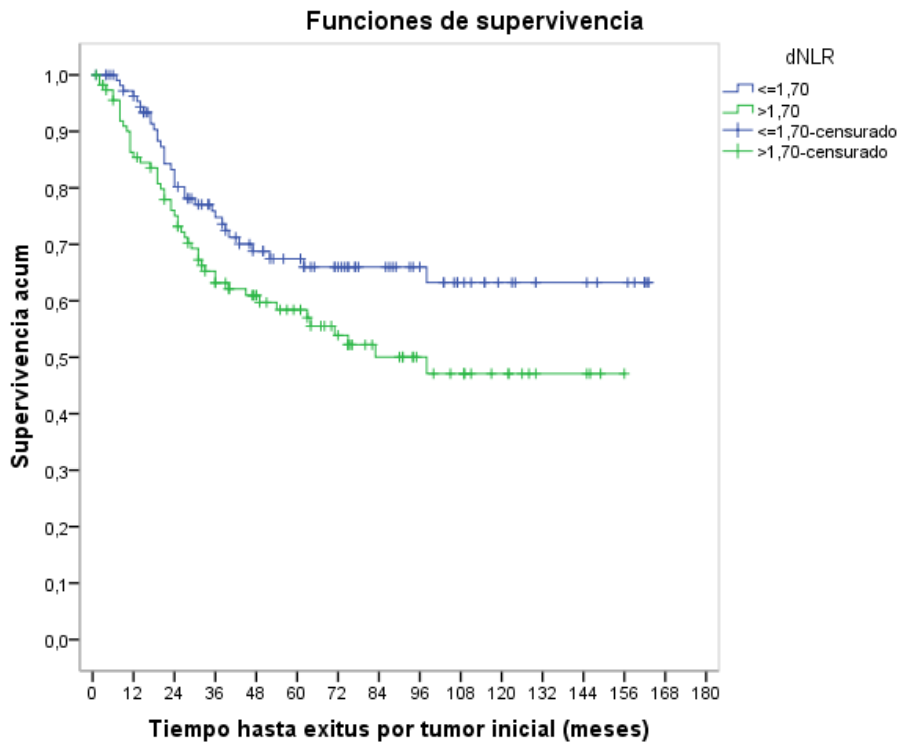


Figura 55 Supervivencia Global Específica según dNLR

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por dNLR ($\leq 1,70$; $> 1,70$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxodo por tumor inicial.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=4,015; p-valor=0,045). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de >1,70, es decir, el grupo de dNLR >1,70 presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según dNLR: $\leq 1,70=67,4\%$; $< 1,70=58,4\%$.

➤ **Ratio Monocitos/linfocitos ($\leq 3,15$; $> 3,15$): (3,15=mediana)**

Se ha realizado el análisis estadístico en 226 pacientes.

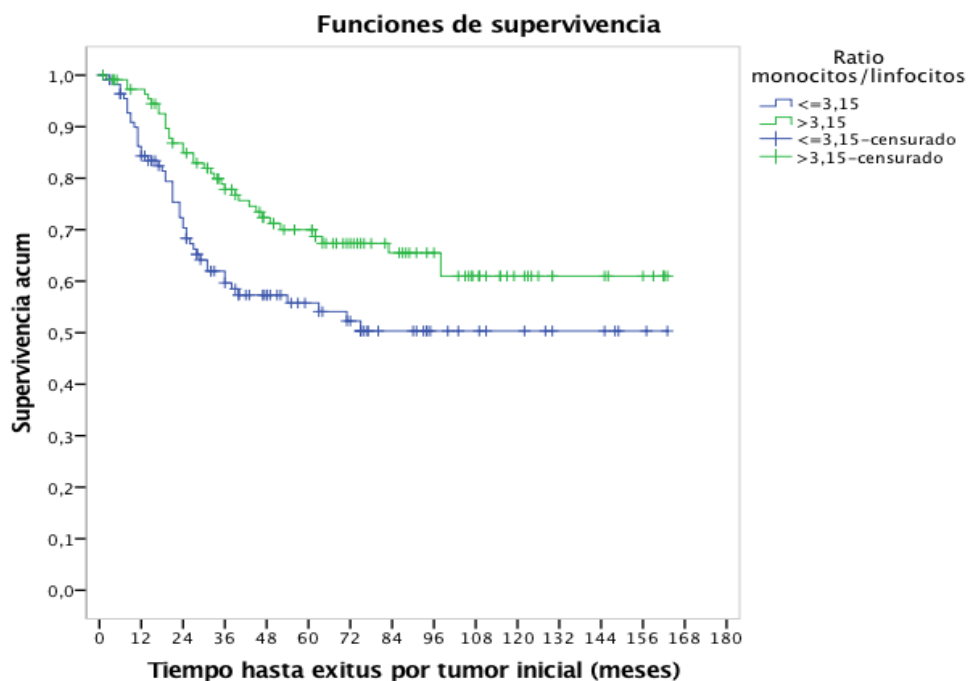


Figura 56 Supervivencia Global Específica según Ratio monocitos/linfocitos

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Ratio Monocitos/linfocitos ($\leq 3,15$; $> 3,15$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxito por tumor inicial.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=5,914; p-valor=0,015). Tal y como se puede apreciar en el

gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Ratio monocitos/linfocitos $\leq 3,15$, es decir, el grupo de Ratio monocitos/linfocitos $\leq 3,15$ presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Ratio monocitos/linfocitos: $\leq 3,15=55,8\%$; $>3,15=70,0\%$.

➤ Tipo de QT concomitante:

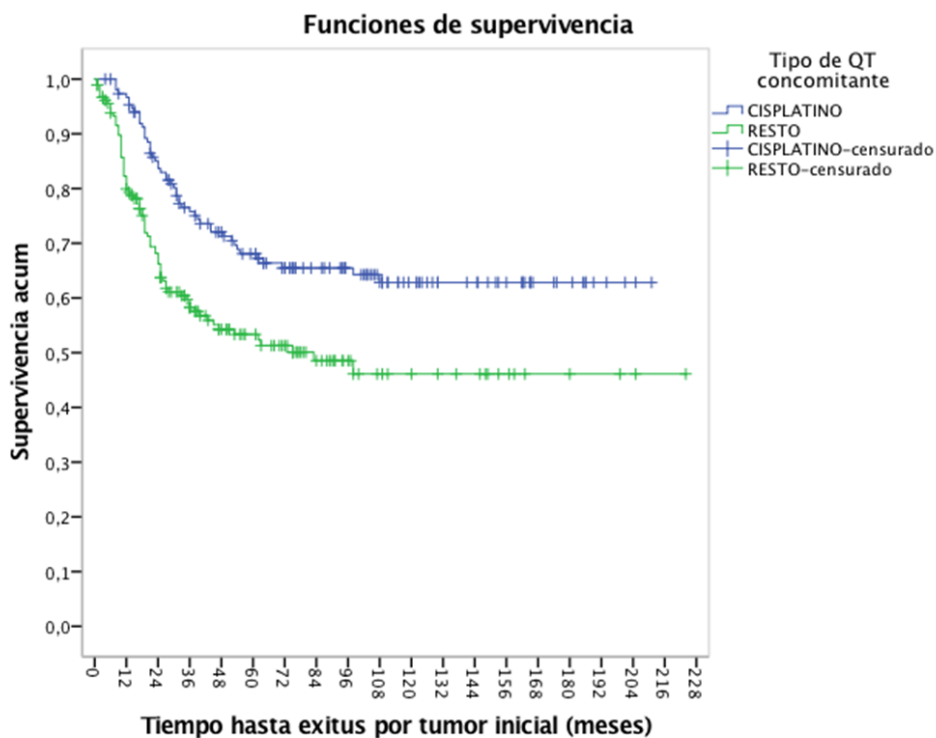


Figura 57 Supervivencia Global Específica según Tipo de QT concomitante

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por tipo de QT concomitante (Cisplatino, Resto) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta éxitus por tumor inicial.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=11,831; p-valor=0,001). Tal y como se puede apreciar en el

gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo de Resto, es decir, el grupo de tipo de QT concomitante Resto presenta un tiempo de supervivencia menor.

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según tipo de QT concomitante: Cisplatino=68,1%; Resto=53,3%.

Las variables en las que no se ha encontrado diferencias significativas en el análisis estadístico son:

- Sexo
- Grado de diferenciación
- Hb basal (< 11; >ó=11)
- Hb basal (<12;>ó=12)
- Hb post QT_i (<11; >ó=11)
- Hb post QT_i (<12;>ó=12)
- Albúmina posttratamiento (<ó=3,8 ; >3,8)
- Proteínas pretratamiento (<ó=6,9 ; > 6,9)
- Proteínas posttratamiento (<ó=6,6; >6,6)
- Leucocitos pretratamiento (<ó=8,8;>8,8)
- Leucocitos posttratamiento (<ó=4,7;>4,7)
- Neutrófilos pretratamiento (>ó=5,4;>5,4)
- Neutrófilos posttratamiento (<ó=3,1;>3,1)
- Monocitos pre tratamiento (<ó=0,7;>0,7)
- Monocitos posttratamiento (<ó=0,5; >0,5)
- Linfocitos pretratamiento (<ó=2,145;>2,145)
- Linfocitos posttratamiento (<ó=0,9; >0,9)
- NLR (<ó=2,47; >2,47)
- NLR posttratamiento (<ó=3,26;>3,26)
- % de cambio de Hb (<ó=84,40; >84,40)
- % de cambio de linfocitos (<ó=40; >40)
- % de cambio de neutrófilos (<ó=57,14; >57,14)

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué variables influyen en el tiempo de supervivencia hasta el evento éxitus por tumor inicial (muerte), de forma conjunta.

Las covariables de las que se pretende estudiar la influencia y que han sido detectadas como significativas con Kaplan-Meier son las siguientes:

Tabla 20 Covariables significativas en el Kaplan-Meier en SGE

Covariable	Valor	Significado del valor
Comorbilidad	0*	Ninguna-leve
	1	Moderada-severa
Localización anatómica	0*	Laringe
	1	Hipofaringe
Estadío	0	IV
	1*	II-III
Hemoglobina post QT _i	1	<10
	2*	≥10
Hemoglobina post QT-RT	1	≤12,1
	2*	>12,1
Respuesta global	0*	RC
	1	RP
Albumina pretratamiento	1	≤4,0
	2*	>4,0
Tipo QT _i	0	Subóptima
	1*	Óptima

<i>Covariable</i>	<i>Valor</i>	<i>Significado del valor</i>
dNLR	1*	$\leq 1,70$
	2	$>1,70$
Ratio monocitos/linfocitos	1	$\leq 3,15$
	2*	$>3,15$
Tipo de QT concomitante	0*	Cisplatino
	1	Resto

*** categoría de referencia**

Para la selección de las variables, se han probado diferentes algoritmos de construcción del modelo, y se ha seleccionado el modelo elaborado mediante un algoritmo paso-a-paso hacia adelante de razón de verosimilitud para la selección de variables, por ser el que nos proporciona un mejor ajuste. El criterio de entrada en el modelo es que la probabilidad de su score (puntuación que valora el cambio en la verosimilitud del modelo con la entrada de una nueva variable) sea inferior a 0,05, y el criterio de salida es que la probabilidad del estadístico de razón de verosimilitud (basándose en las estimaciones de máxima verosimilitud parcial) sea superior a 0,10. La regresión se ha calculado con 164 pacientes.

El que proporciona mejor ajuste es el que incluye como covariables: Respuesta Global, Hemoglobina post QT-RT y Ratio monocitos/linfocitos.

Tabla 21 Covariables significativas en regresión de Cox en SGE

<i>Covariable</i>	<i>Estimación del coeficiente (B_i)</i>	<i>S.E. de la estimación</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp(B) (H.R.)</i>	<i>IC 95% (H.R.)</i>
Hemoglobina post QT-RT	0,684	0,266	0,010	1,982	1,178-3,336
Respuesta global	1,401	0,281	0,000	4,060	2,340-7,045
Ratio Monocitos/Linfocitos	0,686	0,267	0,010	1,986	1,176-3,353

Las estimaciones de los coeficientes son los valores B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación, no obstante, se debe llevar a cabo con $\exp(B_i)$, Hazard ratio, que indica el porcentaje de cambio de la función de riesgo por unidad de incremento en la covariable.

- Los pacientes con Hemoglobina post QT-RT $\leq 12,1$ incrementan el riesgo de éxitus por tumor inicial en un 98,2% sobre los pacientes con valor mayor a 12,1.
- Los pacientes pertenecientes al grupo RP de Respuesta Global incrementan el riesgo de muerte por tumor inicial en 4,060 veces sobre los pacientes con valor RC, en cualquier unidad de tiempo.
- Los pacientes con Ratio Monocitos/linfocitos $\leq 3,15$ incrementan el riesgo de muerte en un 98,6% sobre los pacientes con valor mayor a 3,15.

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

4.3 Cálculo del SCORE en la SG

Las variables que se han introducido en la Regresión de Cox son las que se han seleccionado para crear el SCORE. Para asignar el peso a cada variable se ha utilizado el siguiente criterio: se asigna un punto a la variable con menor valor de Hazard ratio (en nuestro caso, Ratio monocitos/monocitos), el resto de variables, se divide su Hazard ratio por este valor menor de Hazard ratio, y se redondea al entero más próximo (ejemplo Hemoglobina post QT_i: $2,600/1,596=1,629 \cong 2$).

A continuación se presenta una tabla (tabla 21) con los valores de los pesos de cada variable para el cálculo del SCORE:

Tabla 22 Valores de los pesos de cada variable

<i>Variable</i>	<i>HR</i>	<i>Cociente</i>	<i>Peso SCORE</i>
Localización anatómica (hipofaringe)	1,858	1,858 / 1,596	1
Hemoglobina post QT _i (<10)	2,600	2,600 / 1,596	2
Respuesta global (RP)	2,582	2,582 / 1,596	2
Albumina posttratamiento. ($\leq 3,8$)	1,613	1,613 / 1,596	1
Tipo QT _i (Suboptima)	1,866	1,866 / 1,596	1
Ratio Monocitos/Linfocitos ($\leq 3,15$)	1,596	1,596 / 1,596	1

Una vez creado el SCORE vamos a analizar si nos permite clasificar los pacientes según el riesgo de exitus. Para ello realizamos un Kaplan-Meier, con los siguientes resultados:

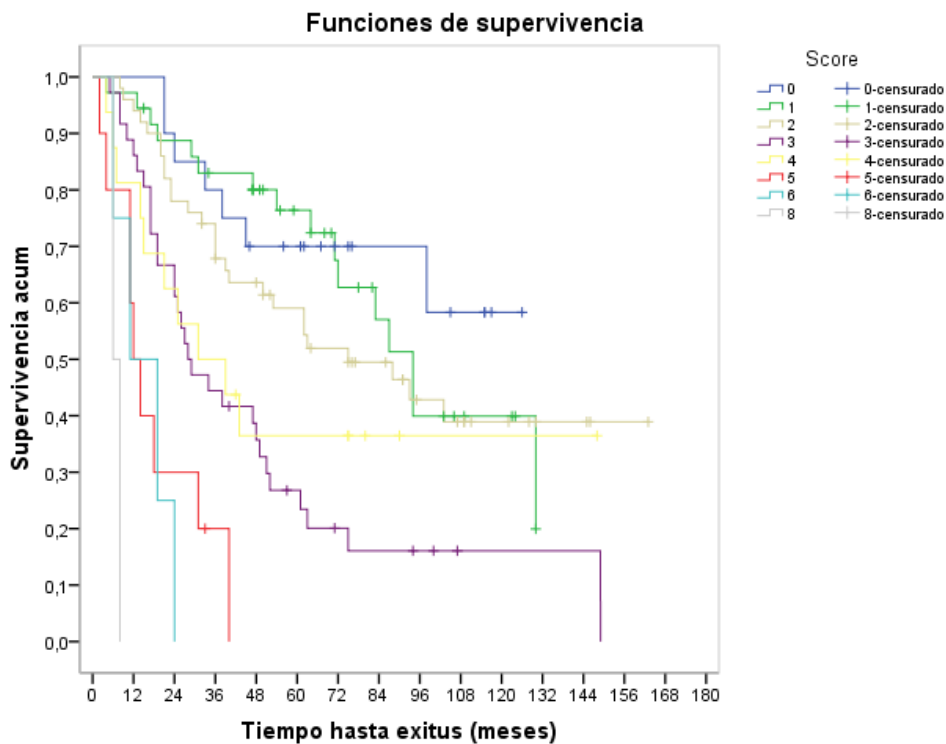


Figura 58 Supervivencia según riesgo de muerte por SCORE

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por SCORE, se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta muerte.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel, suponiendo tendencia lineal, se concluye que hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=44,701; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia y en las estadísticas numéricas presentadas a continuación, a mayor valor de SCORE mayor riesgo.

Tabla 23 Estadísticas numéricas de evento muerte y SCORE

Evento Muerte

SCORE	Tota l	Nº event os	Nº censura do	% censurad o	Media na	IC 95% Media na	P ₂₅	P ₇₅
0	20	7	13	65,0%	-	-	-	38
1	36	16	20	55,6%	94,0	80,3- 107,7	13 0	64
2	50	27	23	46,0%	75,0	39,3- 110,7	-	32
3	36	30	6	16,7%	28,0	16,2- 39,8	61	17
4	16	10	6	37,5%	31,0	3,6-58,4	-	14
5	10	9	1	10,0%	12,0	7,4-16,6	31	11
6	4	4	0	0,0%	11,0	0,0-23,7	19	6
8	2	2	0	0,0%	6,0	-	8	6
Total	174	105	69	39,7%	54,0	36,3- 71,7	14 9	21

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Score: 0=70,0%; 1=76,4%; 2=59,0%; 3=26,8%; 4=36,5%; 5=0,0%; 6=0,0%; 8=0,0%.

El objetivo es construir un SCORE que clasifique a los individuos en tres grupos: bajo, medio y alto riesgo. En vista de los resultados presentados anteriormente, así como, las comparaciones dos a dos realizadas (aunque no expuestas en este informe), se propone los siguientes puntos de corte.

Tabla 24 Puntos de corte en el SCORE según riesgo

Riesgo	Score
Bajo	0 - 2
Medio	3 - 4
Alto	≥ 5

Bajo este criterio se presentan las conclusiones del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier según estos puntos de corte del SCORE.

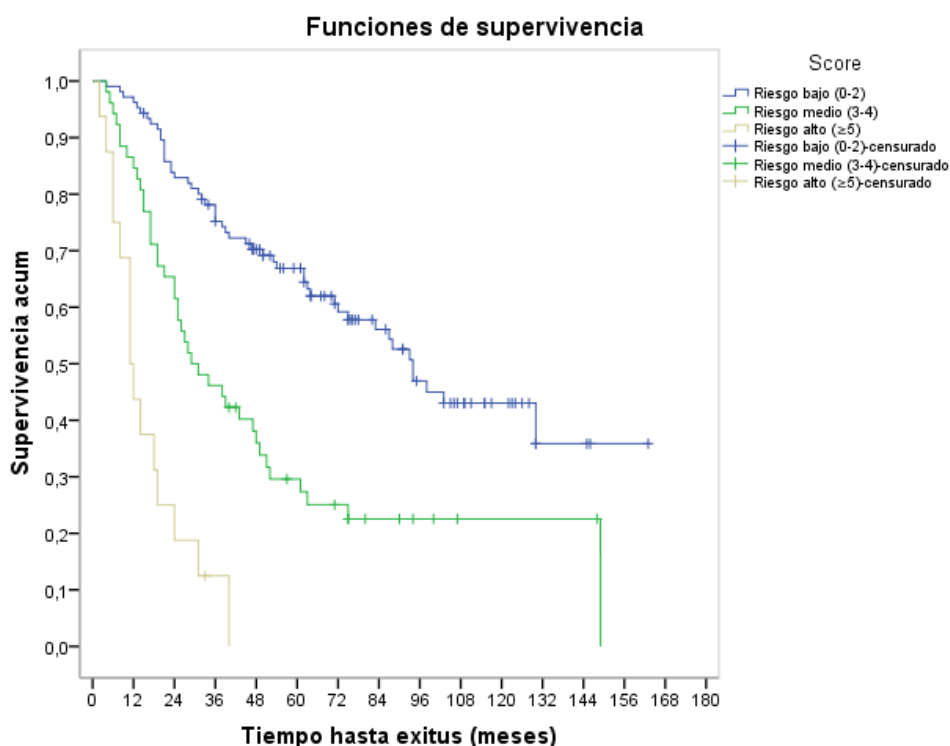


Figura 59 Supervivencia según puntos de corte del SCORE

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Score (Riesgo Bajo, Riesgo Medio, Riesgo Alto) se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta muerte.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), desde dos puntos de vista, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor, y tratándola cualitativamente.

Con el contraste de Mantel-Haenszel, suponiendo tendencia lineal, se concluye que hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=53,760; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia y en las estadísticas numéricas presentadas a continuación, a mayor valor de Score mayor riesgo.

Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), tratando la variable como categórica, se concluye que sí hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=66,621; p-valor=0,000). Comparando los grupos dos a dos se concluye que la curva de supervivencia del grupo de Alto Riesgo es significativamente inferior a la de los grupos Bajo (estadístico=68,422; p-valor=0,000) y Medio (estadístico=14,509; p-valor=0,000). Así mismo, la curva de supervivencia del grupo de Riesgo Medio es significativamente inferior a la del grupo de Bajo (estadístico=19,404; p-valor=0,000).

Tabla 25 Estadística numérica de Riesgo del SCORE y evento muerte

RIESGO SCORE	Tota l	Nº evento s	Nº censurad o	% censurad o	Media na	IC 95% Mediana	P ₂₅	P ₇₅
Bajo (0-2)	106	50	56	52,8%	94,0	78,6- 109,4	-	38
Medio (3-4)	52	40	12	23,1%	29,0	14,9- 43,1	75	17
Alto (≥5)	16	15	1	6,3%	11,0	7,1-14,9	19	6
Total	174	105	69	39,7%	54,0	36,3- 71,7	14 9	21

Tabla 26 Resultado de Hazard ratio según riesgo

<i>Categoría</i>	<i>Hazard Ratio</i>	<i>IC 95% Hazard Ratio</i>	<i>Significació n</i>
Medio vs Bajo	2,479	1,628-3,776	0,000
Alto vs Bajo	8,886	4,787-16,495	0,000

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Score: Riesgo Bajo=66,9%; Riesgo Medio=29,6%; Riesgo Alto=0,0%.

El objetivo es ver si el Score creado para la SG se puede usar para la SLR.

Tabla 27 Valores del SCORE según riesgo

<i>Riesgo</i>	<i>Score</i>
Bajo	0 - 2
Medio	3 - 4
Alto	≥ 5

Bajo este criterio se presentan las conclusiones del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier según el Score.

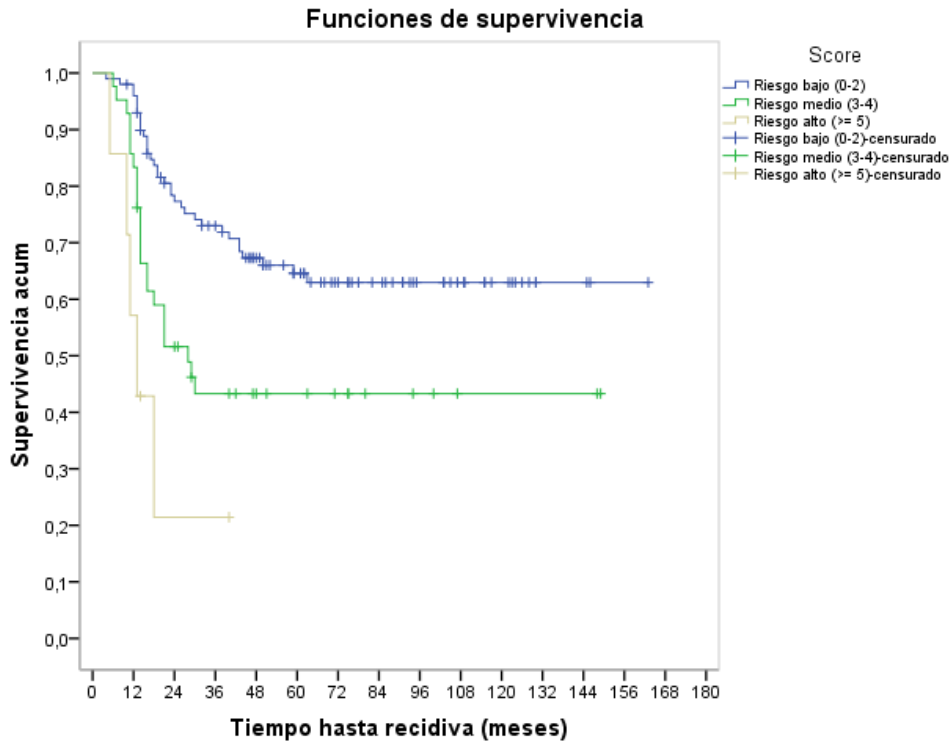


Figura 90 Supervivencia según SCORE

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Score (Riesgo Bajo, Riesgo Medio, Riesgo Alto) se aprecia descriptivamente que entre los grupos parece que existen diferencias en el tiempo hasta recidiva.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), desde dos puntos de vista, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor, y tratándola cualitativamente.

Con el contraste de Mantel-Haenszel, suponiendo tendencia lineal, se concluye que hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=17,274; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia y en las estadísticas numéricas presentadas a continuación, a mayor valor de Score mayor riesgo.

Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), tratando la variable como categórica, se concluye que sí hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=19,478; p-valor=0,000). Comparando los grupos dos a dos se concluye que la curva de supervivencia del grupo de Bajo Riesgo es significativamente superior a la de los grupos Medio (estadístico=8,796; p-valor=0,003) y Alto (estadístico=17,910; p-valor=0,000). Así mismo, se tiene que la curva de supervivencia del grupo de Riesgo Medio no es significativamente diferente a la del grupo de Alto (estadístico=2,778; p-valor=0,096).

Tabla 28 Estadística numérica de Riesgo del SCORE y evento muerte

RIESGO SCORE	<i>Tota l</i>	<i>Nº evento s</i>	<i>Nº censurad o</i>	<i>% censurad o</i>	<i>Media na</i>	<i>IC 95% Median a</i>	<i>P₂₅</i>	<i>P₇₅</i>
Bajo (0-2)	100	34	66	66,0%	-	-	-	30
Medio (3-4)	42	23	19	45,2%	28,0	16,2- 39,8	-	14
Alto (≥5)	7	5	2	28,6%	13,0	7,9-18,1	18	10
Total	149	62	87	58,4%	-	-	-	18

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según Score: Riesgo Bajo=64,6%; Riesgo Medio=43,3%; Riesgo Alto= 0,0% .

DISCUSIÓN

5 Discusión

5.1 Discusión sobre la estadística descriptiva

La distribución por **edad** del cáncer de laringe en nuestro estudio es equiparable a otros estudios epidemiológicos sobre este tipo de tumores. Esto implica que la máxima incidencia se encuentra en personas en la sexta década de la vida (Mediana de 57 años) (Haddad R., 2013 y Cohen E., 2014). El rango de edad es similar a otros estudios.

La distribución por **sexo** en nuestra muestra es de predominio masculino con un ratio de 11:1. En la actualidad, la proporción existente es 5:1 también a favor de los hombres. No se aprecia tan claramente el ascenso de la incidencia en la mujer como en otros países como EEUU o los países escandinavos (Brandstorp-Boesen J., 2014) por el aumento de éstas en los hábitos tóxicos.

Con respecto a los **hábitos tóxicos**, se puede observar que el 94,3% de los pacientes son o han sido fumadores. EL 62,6% de los pacientes tenían un consumo de alcohol moderado a severo e incluso alcoholismo y un 5,6% era ex-bebedores. Esto confirma la relación del tabaco y el alcohol con el cáncer de laringe, algo ya comprobado en múltiples estudios como principal causa etiológica. (Menvielle G., 2004 y Maasland D.H., 2014).

Un 33,5 % de los pacientes de nuestro estudio no tenían ningún tipo de **comorbilidad**. Un 27% presentaban una comorbilidad moderada- severa. Nuestros datos son equiparables a otros estudios en CCC con comorbilidad moderada-severa similares iempre rondando el 30% y los pacientes sin ninguna comorbilidad también cercanos al 30% (Paleri V., 2003 y Nesic V.S., 2012). Son diferentes a los presentados por Piccirillo, en cuyo estudio un 20% tenía una comorbilidad moderada-severa y un 56% de los pacientes no presentaban ninguna comorbilidad (Piccirilo J. F., 2000).

La distribución por **estadío** en nuestro estudio ha sido de 35,9% en estadío III y un 60% en el estadío IV. Por lo tanto, sólo vamos a compara con estudios que seleccionan pacientes con CCC localmente avanzados. En estudios como el de Yang, la distribución

es exactamente igual a la de nuestro estudio con predominio del estadio IV (Yang C. J., 2013 y Ryu I.S., 2015).

En nuestro estudio, el **grado de diferenciación** se distribuye en: 52,5% medianamente diferenciados, 27,6% mal diferenciados y 7,12% bien diferenciados. En estudios similares, se han encontrado los mismos porcentajes en el grado de diferenciación predominando los medianamente diferenciados (Ensley J.F., 1989 y Zatterström U.K., 1991). En el estudio de Park M et al, un 54,2% de los tumores analizados eran medianamente diferenciados y el 26,1% mal diferenciados (Park M., 2018). Esto se podría justificar por que son estudios en estadios avanzados y los tumores peor diferenciados tienen un desarrollo tumoral más rápido y se suelen diagnosticar en estadios más avanzados.

Con respecto a la **localización anatómica**, el 32,9% de los tumores se encontraba localizados en hipofaringe mientras que el resto estaban en laringe. En la mayoría de los estudios que estudian laringe e hipofaringe, los tumores de hipofaringe son menos frecuentes (Wang J., 2013 y Bernstein J. M., 2014). Esto también se refleja en los datos recogidos en las bases de datos de cáncer de cabeza y cuello, en los que la hipofaringe tiene una representación menor (Janz T.A., 2019). En algún estudio llega a tener una representación menor que en el nuestro de incluso el 14% (Ryu I.S., 2014).

El **tipo de QTi** administrada fue hasta de un 60,2% de QTi óptima y un 36,2% de QTi subóptima. En los estudios más importantes en los que se compara el tipo de QTi, los porcentajes de un grupo y otro son próximos al 50%. Esto se produce porque son estudios prospectivos en los que se seleccionan pacientes de características similares para demostrar la eficacia del tratamiento más potente (Hitt R., 2005 y Lorch J.H., 2011). Nuestro estudio es sobre población real en los que se intentaba administrar el mejor tratamiento a cada paciente según sus características. No existen referencias sobre que porcentaje de pacientes en la vida real son tratados con QT de más o menos calidad, porque somos nosotros los primeros que lo hemos hecho.

La **respuesta global a la QTi** fue completa en un 66,5 % y parcial en un 26,1% de los pacientes. En el estudio de Ghi M., la respuesta completa se produjo en un 76% de los pacientes (Ghi M., 2017). En algunos estudios, en los que se compara la respuesta

según la QT_i recibida, se obtienen mejores resultados en los brazos con TPF que en los de PF con una respuesta de 80% y 59% respectivamente (Pointreau Y., 2009).

Con respecto al **tipo de QT concomitante**, el 45% de todos los pacientes recibió tratamiento con cisplatino mientras que al 32,3% de los pacientes se les administró otro tipo de quimioterápicos como carboplatino. Se dice que a tan sólo entre un 61%- 85% de los pacientes se les podrá administrar y completar un tratamiento con cisplatino a dosis plenas (Cooper S.J., 2012 y Forastiere A. A., 2013). A pesar de que inicialmente pueda parecer que no se cumple en nuestro estudio, eso no es así. El 45% de los pacientes que recibieron cisplatino corresponden al total de los pacientes de la muestra. Pero en esa muestra también se tiene en cuenta pacientes que fallecieron antes de la QT-RT concomitante y pacientes que no respondieron a la QT_i y fueron derivados para cirugía. Si tenemos en cuenta exclusivamente los pacientes que recibieron QT concomitante, los pacientes que recibieron cisplatino representan cerca del 60%. Por tanto, esta cifra sí que se aproxima en lo esperado en la literatura.

Lo mismo ocurre con **la respuesta final tras la QT-RT concomitante**, el 66,2% de toda la muestra hizo una respuesta completa pero si esa cifra la calculamos sólo con los pacientes que recibieron QT-RT concomitante se convierte en cerca de un 85% de respuestas completas. Estos datos son equiparables a los de otros estudios con planteamiento similar como el estudio DeCIDE y el estudio italiano de Ghi M. et al con un 79% y 80% en los brazos con QT_i (Cohen E., 2014 y Ghi M., 2017).

El 71,2% de los pacientes no necesitó cirugía como tratamiento inicial. Un 12,5% precisó de laringectomía total con vaciamiento y un 10,4% se le realizó sólo laringectomía total. Estos datos son similares a los encontrados en otros estudios en los que la cirugía mutilante se realizó en cerca del 20% de los pacientes (Adelstein D.J., 2003 y Ghi M., 2017).

Recidiva: Nuestras cifras de recidiva locorregional son de un 23,9% y están en consonancia con la literatura, ya que en algunos estudios es cercana al 16% (Haddad R., 2013) y otros al 40% (Cohen E., 2014 y Ghi M., 2017). Las recidivas locorregionales en nuestro estudio precisaron de cirugía radical en el 38% de los pacientes. En estudios similares se reducen al 21,5% (Ghi M., 2017).

Las metástasis a distancia con o sin recidiva locorregional se produjeron en un 10,5% de los pacientes. Son similares a otros estudios de planteamiento similar que rondan entre un 10 y un 15% (Haddad R., 2013 y Ghi M., 2017)

Nuestra tasa de segundos primarios es de 18,7% (63 pacientes). No es excesivamente alta ya que es una cifra muy variable que va del 5 al 36% y que aumenta cada año que pasa. Nuestra muestra es seguida durante un largo periodo y sí que vemos que la mayoría de los segundos primarios se acumulan en los pacientes que más tiempo llevan de seguimiento.

La mayoría de los segundos primarios aparecieron en pulmón y en zonas afectadas por el tabaco y el alcohol como el esófago, hígado o la vejiga. También hay otras regiones como el cerebro, el riñón, el estómago y distintos tipos de leucemia. En el área ORL, la incidencia fue discreta siendo la zona más frecuente la orofaringe.

Hubo 4 pacientes que desarrollaron varios tipos de segundos primarios durante los años, en un caso hasta 4 localizaciones diferentes demostrando que no eran metástasis a distancia.

Se puede observar que los segundos primarios más frecuentes en nuestra serie coinciden con los expuestos en la literatura (pulmón) que son localizaciones afectadas por el consumo de alcohol y tabaco (Álvarez Marcos C.A., 2006 y González-García R., 2009).

Seguimiento: La muestra ha sido recogida y analizada desde 1997 a 2016 con un máximo de seguimiento de 224 meses. La media de seguimiento fue de 60 meses y una mediana de 42,5 meses. Es un periodo largo que nos ha permitido juntar un número de pacientes importante. Esto hace que nuestro estudio tenga unas conclusiones a tener en cuenta y con valor para planificar de forma sólida futuros estudios.

Causas de muerte: De 337 pacientes, 236 fallecieron haciéndolo 124 por el tumor inicial. En la siguiente tabla (tabla 29) se pueden observar las distintas causas de muerte de nuestra serie.

Tabla 29 Causas de muerte de la muestra

Causa de muerte	Tumor inicial	124 (52,5)
	Toxicidad	11 (4,6)
	Otras causas	46 (19,5)
	Secundario a tumor primario: pulmón	28 (11,8)
	Secundario a tumor primario: ORL	5 (2,1)
	Desconocida	2 (0,8)
	Secundario a tumor primario: otro	19 (8)
	Tumor inicial + 2ºTP	1 (0,4)

Los valores quedan expresados como frecuencia y porcentaje, entre paréntesis.

Nuestros datos se aproximan a los estimados en la literatura donde las causas de muerte por el tumor inicial (sobre todo por recurrencias) es cercano al 60% y el 40% restante son causa no relacionadas con el tumor inicial como comorbilidad, segundos primarios, toxicidad al tratamiento o desconocidas (Muzumder S., 2018).

Supervivencia: Nuestro datos sobre supervivencia están calculados a 5 años. La SG es de 46,4%, la SGE es de 60,1% y la SLR tiene un valor de 56,4%.

En la tabla 30, se comparan la SG y SLR de nuestro estudio con los principales estudios de preservación de órgano en CCC localmente avanzado.

Hay que tener en cuenta que los estudios de Vermoken et al y Pignon et al, son estudio con tumores de cabeza y cuello, mientras que el resto son específicos de laringe.

No obstante, al ver los datos se puede decir que nuestros resultados son equiparables a los de la literatura, con la diferencia de que nosotros hemos incluido pacientes no representados en ensayos clínicos prospectivos.

Tabla 30 Resultados de los estudio más importantes y nuestro estudio

	N	Mediana de seguimiento	Tratamiento	SG	SLR
Veteran Affairs, 1991	332	33 meses	QTi+RT Cx + RT	2años: 68% para ambos	----
Vermoken J.B., 2007	358	32,5 meses	TPF+ RT PF+RT	3años: TPF+RT:37% PF+RT: 26%	3años: TPF+RT:17% PF+RT:14%
Pignon J.P., 2009	16485 de 87 ensayos	5,6 años	Cx+RT QT-RT concomitante QTi+RT	5 años: QT-RT concomitante:33,7% QTi+RT: 32,4%	5años: QT-RT concomitante: 30,9% QTi+RT:26,8%
Forastiere A. A., 2013	520	10,8 años	RT sólo QT-RT concomitante QTi+RT	5años: QTi+RT:58,1% QT-RT concomitante: 55%	5 años: QTi+RT:37% QT-RT concomitante: 38%
Nuestro estudio	337	42,5 meses	QTi+QT-RT concomitante	5 años: 46,4%	5 años: 56,4%

Preservación de órgano: El 70,3% de los pacientes de nuestra serie ha conservado órgano. Se puede observar que los pacientes que recibieron un tratamiento más óptimo tanto en la QTi (TPF) y la QT concomitante (cisplatino) conservaron con más frecuencia la laringe (73,3% y 82,8% respectivamente) que los que no.

Estos datos son bastante similares a los logrados por otros estudios (Pointreau Y., 2009 y Ghi M., 2017). No obstante, hay estudios importantes que llegan a tener preservación

de órgano de más del 80% (Forastiere A.A., 2013). Nuestros datos son bastante satisfactorios teniendo en cuenta que está obtenido en una muestra con un seguimiento largo en la que se ha visto que tratamientos que en su momento se pensaban que eran los mejores luego han sido desbancados por otros que han demostrado tener mejores resultados. De hecho, nuestros datos también coinciden con muchos estudios que demuestran que la QT con TPF mejora los datos de preservación frente a otros esquemas como el PF (Pointreau Y., 2009 y Janoray G., 2015). También, apoyaría los estudios cuyos resultados de preservación son superiores en los esquemas de cisplatino en la QT concomitante en comparación con otros (Forastiere A.A., 2006 y Forastiere A.A., 2013). Probablemente si toda la muestra hubiera tenido los mejores tratamientos desde el inicio nuestra cifra de preservación de órgano sería mayor.

5.2 Discusión sobre los factores pronósticos en el análisis de supervivencia

Existen varios factores ya conocidos en la literatura que influyen en la supervivencia como factores pronósticos independientes como son la localización tumoral y el estadio global.

A continuación, comentaremos nuestros resultados y los compararemos con la literatura.

5.2.1 Factores relacionados con el tumor

El **estadio** que es el resultado del TNM aparece como un valor pronóstico significativo en el univariante de SG, SGE y SLR. En cambio, en el multivariante no es significativo en ninguna de las tres categorías. En múltiples estudios y de forma clásica, se ha tenido al TNM como un factor pronóstico independiente siendo uno de los más importantes (Layland M.K., 2005, Celakovsky P., 2017). Además, también son considerados como factores pronósticos de supervivencia independientes el estadio T (Kamal M., 2018) y por supuesto el estadio N (Manni J., 1993). Esto se podría justificar por dos motivos:

- En nuestro estudio, no hay estadíos precoces. Son estadíos localmente avanzados (III y IV), por lo que no es lo mismo comparar estadíos precoces con avanzados que sólo estadíos avanzados.

- Por otro lado, en nuestro estudio hay variables que nadie había tenido en cuenta de forma conjunta hasta ahora. Por ello, aparece que el estadío está asociado con la supervivencia aunque no de forma independiente. Hay otros factores que tienen más peso. Esto es una novedad, y subraya la importancia de estudios como el nuestro. Nuestros datos apoyan, que en CCC la selección de tratamientos debe hacerse en función de muchos más datos clínicos que el simple estadío .

En nuestro estudio, el **grado de diferenciación** no aparece como un factor pronóstico independiente en el estudio univariante en ninguna de las tres supervivencias. En los distintos estudios existentes en la literatura, se pueden encontrar diferentes resultados: algunos en los que sí son significativos (Ensley J.F., 1989 y Zatterstrom U.K., 1991) y otros en los que no (Wolf G.T., 1984 y Hong W.K., 1985). En estos estudios, se valoraba el grado de diferenciación como un marcador de respuesta a la QTi o QT concomitante + RT y su relación con las recurrencias tras la respuesta al tratamiento. En aquellos estudios en los que sí aparece como un factor significativo, los tumores con peor diferenciación están relacionados con una mejor respuesta al tratamiento pero mayor índice de recurrencias. Y los tumores mejor diferenciados tienen una mejor supervivencia (Ensley J.F., 1986). Hay que tener en cuenta, que en nuestro estudio, valoramos cada posible factor pronóstico con la SG, SGE y SLR y no directamente con la respuesta al tratamiento, por lo que no se puede comparar ese aspecto del grado de diferenciación como factor predictivo de respuesta al tratamiento. En cambio, sí que lo podemos hacer con las recidivas, siendo que no aparece significativo como factor pronóstico en la SLR. Con todo ello, podemos decir que el grado de diferenciación no es un factor pronóstico de supervivencia consistente ni tampoco a la hora de predecir las recurrencias.

La **localización tumoral** es de suma importancia ya que según donde se halle el tumor tendrá un comportamiento y unas vías de diseminación diferentes. La localización tumoral es un factor pronóstico clásico y es considerado con un factor

pronóstico independiente en múltiples estudios (Bertino J.R., 1975 y Spaulding M.B., 1983). Esto se podría justificar ya que por ejemplo los tumores glóticos tienen menor afectación ganglionar que los de supraglotis o hipofaringe, por lo que a menor metástasis locorregionales mejor pronóstico (Ma H., 2014) En nuestro estudio univariante, aparece como significativo estadísticamente en las tres supervivencias valoradas. Y en estudio multivariante, resulta un factor pronóstico independiente en la SG. Los pacientes con un tumor en hipofaringe incrementan el riesgo de muerte en un 85,8% comparados con los de laringe. Esto es corroborado por la base de datos SEER, en la que se ve que los tumores de hipofaringe tienen una menor supervivencia (SEER Data Base, 2018). Esto puede deberse a que tienen más facilidad para metastatizar y responden peor a los esquemas quimioterápicos.

La localización anatómica ha presentado el suficiente peso como factor pronóstico en la SG como para ser uno de los valores a tener en cuenta en el SCORE pronóstico diseñado.

5.2.2 Factores relacionados con el paciente

La **edad** en nuestro estudio aparece como significativo en el estudio de Kaplan Meier, pero no en la regresión de Cox en la SG. Esto significa que la variable edad está ligada a otras variables como puede ser la comorbilidad. La edad y la comorbilidad están relacionados pues se ha visto que a más edad más comorbilidad asociada. En pacientes entre 60 y 69 años puede suele haber una comorbilidad alrededor del 50% mientras que en menores de 50 sólo un 35% la poseen en CCC (Bøje C.R., 2014). Esto está teniendo cada vez más peso a la hora de la selección de tratamientos e incluso a la inclusión de pacientes en ensayos clínicos. Antaño no se incluían pacientes mayores de 70 años en ensayos clínicos porque se pensaba tenían más toxicidad y soportaban peor los tratamientos administrándoles en más ocasiones tratamientos subóptimos (Liu C.T., 2010). En la actualidad, se está valorando los pacientes mayores según su “performance status” y su comorbilidad, llegando a tratarles con los mismos tratamientos agresivos que pacientes más jóvenes. Se está viendo una igualdad en la supervivencia y toxicidad (Bahig H., 2015).

El **sexo** ha aparecido en algunos estudios como factor pronóstico. El hombre estaría considerado como un factor de mal pronóstico (Cognetti F., 1989) y la mujer obtendría una mejor respuesta al tratamiento causando un impacto en la supervivencia global (Kokoska M.S., 1995). Estas afirmaciones no han podido ser confirmadas en nuestra serie por su falta de significación estadística en SG, SGE y SLR.

La **comorbilidad** es significativa en el estudio de Kaplan-meier pero no en la regresión de Cox. Esto implica que es una variable que por sí sola no es un factor pronóstico negativo sobre la supervivencia en el cáncer de laringe. Esto contradice a muchos estudios que sí que lo consideran un factor pronóstico independiente (Gimeno-Hernandez J., 2011, Montero E.H., 2008). Incluso invitan a valorarla como uno de los factores pronósticos fundamentales en los tumores de laringe tratados no quirúrgicamente por su potencia (Hu M., 2012).

Nuestra población incluye pacientes que casi nunca han sido analizados dentro de otros ensayos clínicos y factores pronósticos que nunca se han estudiado o no se han estudiado conjuntamente. Esos factores han demostrado tener más peso y pueden tener relación con la comorbilidad como los valores de Hb o el tipo de tratamiento recibido. Tanto la hemoglobina, la albumina y el ratio neutro/ monocitos son como una foto más precisa del estado del paciente que el índice de comorbilidad aislado. La comorbilidad es muy importante pero cuando metemos otros factores más concretos y los comparamos, se ve que tienen más importancia los concretos. Esto nos llevaría a pensar que hay datos que merecen la pena explorar más como la anemia, el estado nutricional y los factores inmunológicos. Según nuestros resultados, el tener mayor comorbilidad por sí sola no implicaría un mayor riesgo de exitus, éxitus por el tumor inicial o recidiva.

Además, en nuestra población hay un sesgo de subjetividad a la hora de seleccionar los tratamientos relacionada justamente con la comorbilidad. Seguramente las QT subóptimas se han puesto precisamente en pacientes con más comorbilidad, y eso ha podido ahorrar y evitar muchos riesgos de mortalidad relacionados con el tratamiento. Es posible que la comorbilidad no haya salido tan significativa en pronóstico, precisamente porque va asociada a una QT menos agresiva que ha disminuido los riesgos.

La **Hb basal** baja no ha salido significativa en el modelo de Kaplan Meier en ninguna de las tres categorías de supervivencia. Este hecho también es llamativo ya que en múltiples estudios se ha visto que la Hb pretratamiento baja influye negativamente en la respuesta al tratamiento y a la supervivencia (Varlotta J., 2005, Prosnitz R.G., 2015 y Gorphe P., 2019) e incluso hay mayor riesgo de muerte temprana (Tanvetyanon T., 2006). Esta premisa se basa en que la anemia dirige el crecimiento tumoral induciendo la angiogénesis, mutaciones genéticas y resistencia a la apoptosis. Además, el efecto de la QT se produce durante la fase de crecimiento celular y en pacientes con anemia esta fase se encuentra acortada. Por lo tanto, la QT en pacientes con anemia sería menos efectiva (Sasha D., 2001). También se conoce que las células hipóxicas son más resistentes a la RT (Stadler P., 1998). Aunque no se cumple esta hipótesis en la Hb basal en nuestro estudio, en la **Hb post QT_i** sí. Y el razonamiento podría ser el mismo. Si tras la QT_i el paciente está más anémico, tendrá menor respuesta a la QT-RT concomitante que es el tratamiento más efectivo. Esta menor respuesta repercute negativamente en la supervivencia. La hemoglobina tras la QT_i ha sido evaluada en diferentes rangos (<10, <11, <12) y todos ellos han salido significativos en el Kaplan-Meier de los 3 tipos de supervivencia. La Hb post QT_i <10 también aparece como factor pronóstico independiente en el estudio multivariante de la SG. Tiene un peso en el SCORE realizado mayor que el de otros factores como la localización anatómica o la respuesta global.

La Hb post-QT_i <10 también aparece como un factor pronóstico independiente en la SLR.

El hecho de que los pacientes anémicos tras la QT_i tengan peor respuesta a la QT-RT concomitante por el mecanismo explicado previamente, podría explicar por qué el tratamiento secuencial no ha demostrado ser mejor que la QT-RT concomitante. Esta hipótesis interesaría confirmarla en más estudios, y sería de gran ayuda para poder mejorar la eficacia de los tratamientos secuenciales.

La Hb post-QT_i apenas ha sido analizada en los estudios publicados el momento. Y en algún estudio que ha sido estudiada no se ha asociado con una menor supervivencia (Gorphe P., 2019).

La Hb tras finalizar el tratamiento QT concomitante-RT tampoco ha sido estudiada con anterioridad. En nuestro serie, la **Hb post-QTRT** <12,1 ha resultado significativa en el

Kaplan- Meier en la SG y SGE. Según nuestro estudio, la Hb post-QTRT < 12,1 es un factor pronóstico independiente en la SGE.

El **porcentaje de cambio en los valores de la Hb** a lo largo del tratamiento no aparece como factor pronóstico independiente ni parece tener relación con ninguna de las tres supervivencias estudiadas. Hay pocos estudios que hagan un seguimiento de los valores de hemoglobina antes, durante y después del tratamiento por lo que los resultados obtenidos al respecto a día de hoy se consideran subóptimos (Montgomery J., 2010).

A pesar de este hecho en nuestro estudio, se ha visto que con los valores de Hb medidas en los distintos momentos del tratamiento, cuando existe anemia, sí es un factor pronóstico independiente en los casos comentados anteriormente. Estos valores siempre son más bajos que los valores de Hb basal del paciente. Por lo que la anemización podría suponer un factor pronóstico de supervivencia.

Sería interesante que se realizaran más estudios investigando la influencia de la Hb post-QTi y Hb post-QTRT en el pronóstico de los CCC.

Los **factores inmunitarios** analizados en nuestro estudio han sido diversos. Los leucocitos pre y post tratamiento, los neutrófilos pre y post tratamiento, los monocitos pre y post tratamiento, los linfocitos pre y post tratamiento, el porcentaje de cambio de los linfocitos y el porcentaje de cambio de los neutrófilos no han salido significativos en el modelo de Kaplan Meier de ninguna de las tres categorías de supervivencia. En algunos estudios, se ha analizado los recuentos celulares hematológicos antes del tratamiento. De todas las estirpes celulares hematológicas sólo los linfocitos pretratamiento han demostrado su influencia pronóstica en la SGE y la SLR (Hsueh C., 2017).

Otro asunto diferente son los ratios calculados en base a las células hematológicas como son el ratio monocitos/linfocitos (MLR), el ratio linfocitos/neutrófilos (NLR) y el ratio derivado de linfocitos/neutrófilos (dNLR).

El NLR alto está asociado a una disminución de la SG y SLR (Zeng Y.C., 2016 y Kuo C., 2019). También hay estudios que destacan la influencia de NLR para predecir recurrencias o metástasis a distancia (Yu Y., 2018). En nuestro estudio, el NRL no es

significativo en el univariante de ninguna de las supervivencias. En cambio, si que parece estar asociado a la supervivencia sin llegar a ser un factor pronóstico independiente el dNLR alto en la SGE. Este mismo resultado se puede observar en otros estudios similares de la literatura (Eskiizmir G., 2018).

El MLR $< 3,15$ aparece en nuestra serie como una factor pronóstico independiente en la SG y SGE. En la SLR se ve una influencia pero no se confirma como un factor pronóstico independiente. En el SCORE pronóstico realizado en este estudio el MLR es uno de las variables seleccionadas por su influencia en la SG.

En la literatura, el MLR bajo está relacionado con una peor SGE y SLR (Hsueh C., 2017). No obstante, la mayoría de los estudios sobre el recuento celular hematológico y sus ratios se centran en el NLR y el PLR.

El MLR puede ser un buen reflejo de los cambios provocados por el cáncer en el sistema inmune. Por un lado, la linfopenia puede ser un marcador de una débil respuesta inmune y por otro, un aumento del recuento total de monocitos representa el microambiente del cáncer en el que existe una alta carga tumoral (Gu L., 2016).

Nuestro estudio da más visibilidad al MLR , abriendo una oportunidad para que el MLR sea más estudiado y considerado en futuros proyectos.

El estado nutricional lo hemos valorado a través de los valores de albúmina pre y post tratamiento y de las proteínas totales pre y post tratamiento. Las proteínas totales no se ha demostrado relación pronóstica con la ninguna de las categorías de supervivencia. La albúmina sérica pretratamiento $< 4\text{g/dL}$ tiene una asociación con los tres tipos de supervivencia revelado a través del modelo de Kaplan Meier, pero no ha resultado ser un factor pronóstico independiente en ninguna de las supervivencias valoradas. En contraposición, la albúmina sérica posttratamiento $< 3,8\text{ g/dL}$ es un factor pronóstico independiente en la SG. Forma parte también del SCORE pronóstico calculado para la SG.

Esto va en desacuerdo con lo encontrado en la literatura, donde la albúmina sérica pretratamiento baja se considera un factor pronóstico independiente en los CCC (Otsuki N., 2018 y Jung A.R., 2019).

Pero también podría justificar la mejoría en los resultados oncológicos en los pacientes a los que se les proporciona diferentes intervenciones nutricionales como suplementos orales o consejos dietéticos. Con ello se consigue un mejor estado nutricional durante el tratamiento con RT y por tanto una mejor albúmina posttratamiento (Ravasco P., 2005, Ravasco P., 2011). Este dato invita a considerar la atención e intervención nutricional durante el tratamiento secuencial como una herramienta para mejorar los resultados.

5.2.3 Factores relacionados con el tratamiento

Las variables estudiadas con respecto al tratamiento han sido tres: el tipo de QT_i (óptima y subóptima), respuesta global a la QT_i (RC vs RP) y tipo de QT concomitante (cisplatino vs otros).

Hemos considerado que El **tipo de QT_i** puede ser óptima (TPF o cualquier régimen que incluya un taxano, cisplatino y 5-FU) o subóptima (PF,carboplatino-5FU, carboplatino + paclitaxel, carboplatino+cetuximab).

El TPF ha demostrado mejor preservación de órgano y mejor supervivencia con laringe funcionante que el PF (Pointreau Y., 2009 y Janoray G., 2015).

En nuestro estudio, el tipo de QT_i administrada es significativa en el Kaplan Meier en las tres supervivencias y aparece como factor pronóstico independiente en la SG.

Con todo ello se puede afirmar que el uso de TPF está asociado a una mejor SG independientemente de otros factores como la comorbilidad o el estadio. Y que los pacientes que recibieron unos esquemas de QT_i subóptima obtienen peores resultado de SG, incrementando el riesgo de exitus en un 86,6% sobre los pacientes con Tipo QT neoadyuvante Óptima, en cualquier unidad de tiempo.

A pesar de que la QT_i ha sido ampliamente estudiada por las posibilidades que se pensaban podían aportar en los paciente con CCC, su uso en la actualidad sigue siendo controvertido por la ausencia de resultados consistentes.

En los estudios publicados, la QT_i no tiene los resultados oncologicos deseados (Budach W., 2016), y sólo en algunos estudios se ha visto su impacto en la disminución de las

metástasis a distancia (Rodrigo J. P., 2009 y Ma J., 2012) y en otros una mejora en la tasa de respuesta y en la SLR (Kim R., 2016)

De hecho, en la última actualización de la guía ASCO, se describe que la adición de la QT_i a la QT concomitante +RT no ha demostrado una mejoría clara de los resultados oncológicos (Forastiere A.A., 2018).

Nuestros resultados pueden ayudar dar luz a esta cuestión que ha estado en entredicho durante años.

En la tabla 31, se comparan los datos de los estudios más importantes hasta la fecha con los datos obtenidos en nuestro estudio.

Como se puede observar en la tabla, los porcentajes obtenidos en nuestro es equiparables a estudios similares en los que se compara la QT_i (en todos ellos se usa TPF). Si bien es cierto, el estudio PARADIGM arroja datos de SG superiores pero hay que tener en cuenta que son a 3 años, en DeCIDE son a 2,5 años y en nuestro estudio es a 5 años. Los datos del ensayo italiano están calculados a los 3 años. Es el estudio que tiene los datos más similares al nuestro. Tenemos mejores resultados en SLR en los pacientes que recibieron QT_i óptima. Nuestros resultados en control locoregional se quedan en una intermedio entre estos 3 estudios. Coinciden con lo que afirma la literatura sobre mayor número de recurrencias pero menos metástasis a distancia en los pacientes en los que se administra QT_i (Department of Veteran Affairs Laryngeal Cancer Study Group, 1991).

Es un estudio realizado en pacientes de la vida real, sin tener que pasar los exigentes criterios de selección de la mayoría de los ensayos clínicos en Oncología.

Debido a la longitud temporal del estudio, ha habido múltiples cambios en los criterios de selección de pacientes para el tratamiento con QT_i. Inicialmente, prácticamente todo los pacientes que pasaban por el CTCC y eran incluidos en el tratamiento combinado con QT-RT y se decidía comenzar por QT_i. Esto ha sido defendido por múltiples razones. Primero, porque permite predecir la respuesta a la QT-RT concomitante. Los pacientes que no responden a la QT_i, si se podía, pasaban a cirugía. También es una manera de que el paciente no se quede sin tratamiento por las demoras en la aplicación de la RT.

Este retraso se ha visto que empeora el pronóstico (Murphy C.T., 2016 y Coca-Pelaz A., 2018).

Tabla 31 Resultados de los estudios más importantes y nuestro estudio

Estudio	Autor y Año	N	Seguimiento	SG	SLR	Control locorregional
PARADIGM	Haddad R., 2013	145	Mediana: 49meses	Brazo con QT _i : 73% vs 72% sin QT _i p=0,72	Brazo con QT _i : 66%vs 55% sin QT _i P=0,42	Brazo con QT _i :16% vs 15% sin QT _i p>0,05
DeCIDE	Cohen E., 2014	285	30meses	Mortalidad. Brazo con QT _i : 28% vs 31% sin QT _i p=0,69		Brazo con QT _i :10% vs 13% sin QT _i p=0,57
Ensayo italiano	Ghi M., 2017	414	Mediana: 44,8meses	> SG en brazo con QT _i . 57.5% vs. 46.5% p=0,031	> SLR en brazo con QT _i . 47% vs. 38.5% p=0,013	< en brazo con QT _i . 41% vs. 48% p=0,036
Nuestro estudio	Orte C., 2019	337	Mediana: 42,5 meses	>SG en QT _i óptima que QT _i subóptima 56,7% vs 30,8% p=0,000	>SLR en QT _i óptima que QT _i subóptima: 59,6% vs 51%	23,8% de recurrencias locorregionales

Lo ideal sería administrarlo en pacientes con buen estado general, en los que se prevee que aguantarán el esquema más potente y eficaz, el TPF (Vermoken J.B., 2007 y Lorch

J.H., 2011). También se pauta en tumores irresecables o resecables pero con baja probabilidad de curación a pesar de que no ha demostrado aportar ventajas (Hitt R., 2014). En este caso, se da sobre todo para no retrasar el inicio de tratamiento.

La QT_i no deja de tener toxicidad que se sumará al posterior tratamiento con QT-RT y por eso no todos los pacientes son candidatos.

Hay ocasiones en las que el paciente se niega a operarse o por la demora en el tratamiento en RT y se decide poner QT_i aunque no pueda ser la óptima. No son candidatos y sabemos que la QT_i subóptima no tiene los resultados deseados, pero es la mejor opción del paciente en esos momentos.

Hay que recordar que cada paciente es un individuo y tiene sus preferencias y trae consigo además unas comorbilidades asociadas. Por lo que no siempre, se va a poder hacer lo que sería ideal para ese paciente, pero siempre se hace lo mejor para cada sujeto dadas las circunstancias.

La respuesta global a la QT_i se ha considerado un factor pronóstico muy importante para predecir la supervivencia en muchos trabajos (Ervin T.J., 1987 y Cagnetti F., 1989). Los pacientes que tienen una respuesta completa a la QT_i tienen una mayor supervivencia que los no respondedores.

Además, los pacientes con respuesta pobre a la QT_i y que fueron sometidos a RT tienen una disminución de la supervivencia (León X., 2017).

Esto se basa en la capacidad de la QT_i de detectar los tumores que responderán a la RT. Los pacientes que respondan a la QT_i probablemente también responderán a la RT (Ensley J.F., 1984).

Estos datos se confirman en nuestro estudio. La respuesta global a la QT_i es un factor pronóstico independiente en la SG, SGE y SLR.

En SG, los pacientes que tuvieron una respuesta parcial a la QT_i incrementan el riesgo de muerte en 2,582 veces sobre los pacientes con RC.

En SLR, los pacientes con RP incrementan el riesgo de recidiva en 2,635 veces sobre los pacientes con RC.

En SGE, los pacientes con RP incrementan el riesgo de muerte por tumor inicial en 4,060 veces sobre los pacientes con RC.

Además, en el SCORE obtenido para la SG, la respuesta global es una variable con el doble de peso que los demás factores, salvo la Hb postQTi que tiene el mismo peso.

La valoración de las respuestas a la QTi fue realizada de manera muy rigurosa mediante la exploración las pruebas de imagen, lo que da mayor validez a los resultados de nuestro estudio.

El tipo de QT concomitante también la hemos valorado en nuestro estudio. No ha resultado ser un factor pronóstico independiente en ninguna de las tres categorías de supervivencia. Parece tener cierta asociación con la supervivencia en la SG y la SGE ya que es un resultado significativo estadísticamente en el Kaplan Meier.

Esto significa que en los pacientes a los que se les ha administrado cisplatino no tienen una mejor supervivencia que los que recibieron otros esquemas, sólo por este hecho, cuando se incluyen otros factores como el tipo de QTi.

Estos resultados son totalmente contrarios a los existentes en la literatura. Los estudios muestran que la concomitancia con cisplatino mejora la SG, SLR, el control locorregional y la preservación de órgano (Adelstein D.J., 2003, Forastiere A.A., 2013 y Forastiere A.A, 2018)

Estos estudios comparan diferentes esquemas de la QT-RT concomitante. Cuando se incluye QTi en la modalidad terapéutica, los resultados pueden variar. De hecho, hay evidencia científica de que los cambios en la calidad de la QTi tienen una repercusión directa sobre la SG (Hitt R., 2005, Posner M.R., 2007, Vermoken J.B., 2007 y Lorch J.H., 2011). Por lo que, tal vez no tenga tanta importancia el tipo de QT concomitante y sí la calidad de la QTi sobre la supervivencia.

5.2.4 Cálculo de SCORE

En la actualidad, sólo se ha diseñado en cáncer de laringe e hipofaringe en preservación de órgano un SCORE pronóstico de supervivencia, a pesar de que sí que existen muchos

estudios que analizan diversos posibles factores pronósticos. Existe otro SCORE en carcinoma escamoso de cabeza y cuello que usa para su cálculo los biomarcadores séricos.

En el primer SCORE llamado TALK modificado en 2018 se valoran las siguientes variables:

- Estadío T : $\geq T3$
- Niveles de albúmina sérica $< 3,5\text{g/dL}$
- Hábito enólico: \geq a una lata de cerveza al día o cantidad equivalente
- Escala de Karnofsky: $< 80\%$

Este SCORE se ha diseñado para valorar la posibilidad de preservación de la laringe y el pronóstico de supervivencia (Otsuki N., 2018).

Es un estudio retrospectivo y de una sólo institución como el nuestro, pero con un tamaño muestral claramente inferior (21 pacientes con cáncer de laringe y 50 con cáncer de hipofaringe). Este hecho le resta potencia a los resultados en comparación con los de nuestro SCORE que se calculó con una muestra de 337 pacientes.

El segundo SCORE es aquel basado en los biomarcadores séricos (Park M.J., 2018). Es un estudio que se realizó sobre 310 pacientes con CCC localmente avanzado. Los pacientes reciben tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos con intención curativa. Analizan el valor pronóstico de los marcadores séricos pretratamiento y postratamiento. Los factores que incluye el SCORE pretratamiento y postratamiento son los mismos y son los siguientes:

- Anemia (Hb $< 12\text{g/dL}$)
- Hipoproteinemia ($< 6\text{g/dL}$)
- Hipoalbuminemia ($< 3,5\text{g/dL}$)
- Calcio sérico ($> 9,2\text{mg/dL}$)
- Fosfatasa alcalina ($> 65\text{ IU/L}$)
- Leucocitosis ($> 10000 \times 10^6/\text{L}$)
- NLR ($> 2,5$)
- PLR (> 200)
- MLR ($> 0,05$)

- CRP (>5)

Tanto el SCORE pretratamiento como el posttratamiento tiene dos grados de riesgo: bajo (0-5) y alto (6-10).

Cada factor que se encuentre alterado sumaría un punto en el SCORE.

Ambos SCORE (pretratamiento y posttratamiento) son factores pronósticos independientes en la supervivencia por lo que pueden ser útiles para predecir los resultados.

También se intentó averiguar si la evolución del SCORE pretratamiento al posttratamiento podía influir en la supervivencia, pero no alcanzó significancia estadística.

Este estudio que puede resultar muy interesante a simple vista tiene varias limitaciones en comparación con el nuestro:

- Tiene heterogeneidad de la localización tumoral ya que incluye todos los tumores de cabeza y cuello y sus distintas modalidades de tratamiento, incluyendo quirúrgicas y no quirúrgicas. Nuestro estudio está enfocado a tumores de laringe e hipofaringe tratados con QT_i+QT-RT concomitante.
- El periodo de seguimiento posttratamiento es corto (2 meses), mientras que nosotros tenemos una mediana de seguimiento de 42,5 meses con un seguimiento máximo de 224 meses.

Nuestro SCORE puede ayudarnos a pronosticar la supervivencia de cada paciente según los siguientes factores pronósticos:

- Localización anatómica: Hipofaringe
- Hb post-QT_i: <10
- Respuesta global a la QT_i : RP
- Niveles de albúmina post- tratamiento: **≤3,8**
- **Tipo de QT_i: Subóptima**
- **Ratio monocitos/linfocitos: ≤3,15**

Con estos factores y según su peso (todos 1 salvo Hb post-QT_i y la respuesta global que son 2) se creó el SCORE para predecir el riesgo de exitus.

De tal manera que, el que tenga una puntuación entre 0 y 2 son considerados de riesgo bajo y se predice una supervivencia a los 5 años de 66,9%.

Los pacientes con una puntuación entre 3-4 se cataloga como riesgo medio y se predice una supervivencia a los 5 años del 29,6%.

Y por último, los pacientes con una puntuación ≥ 5 son considerados de riesgo alto con una supervivencia a los 5 años del 0%.

Este SCORE pronóstico también es válido para la SLR.

Además del valor pronóstico, este SCORE nos puede ayudar a seleccionar los mejores candidatos a la opción no quirúrgica de la preservación de órgano. Si observando su perfil de factores pronósticos, se ve que tiene un riesgo alto de éxito con este tratamiento, igual a ese paciente se le podría derivar para la realización de otros tratamientos como LT o alguna cirugía parcial con o sin RT.

Es un estudio bien diseñado habiendo estudiado y tenido en cuenta muchísimos posibles factores pronósticos y de ahí seleccionados los más potentes.

Nuestro estudio se atreve a estudiar factores pronósticos de forma dinámica y evolutiva valorando los eventos e incidencias que ocurren durante el desarrollo de un tratamiento en un paciente. Esto nos pueden alertar de un empeoramiento pronóstico. El perfil pronóstico puede variar a lo largo del tratamiento, y esto hay que tenerlo en cuenta. Esto abre la puerta a cambiar la decisión inicial antes de que sea tarde.

Al ser un estudio retrospectivo se incluyen pacientes que podrían formar parte de un ensayo y pacientes no seleccionados. Nos permite explorar y observar muchos factores en población real y aunque no tiene la fiabilidad de un estudio prospectivo controlado, nos genera una hipótesis de trabajo muy interesante para futuros estudios. Hasta que no se diseñen estudios estratificados para pacientes "unfit" solo podremos saber que les pasa a estos pacientes en estudios retrospectivos.

En esta línea en el reciente congreso de la Sociedad europea de Oncología Médica (ESMO) en Septiembre de 2019, y liderada por nuestro propio hospital, se presenta el primer ensayo prospectivo fase II en CCC con terapia secuencial para pacientes "unfit" con QT sin platino, que demuestra que es posible obtener buenos resultados con este

tratamiento también en pacientes no candidatos a QT con platino (Martínez Trufero J., 2019).

Estos son los pacientes con CCC que llenan las consultas de nuestros Hospitales cada día.

Por lo tanto, creemos que este SCORE podría extrapolarse en la práctica clínica de manera segura y fiable en pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe localmente avanzados resecables e irresecables candidatos a preservación de órgano.

CONCLUSIONES

6 Conclusiones

1. La población estudiada en este trabajo presenta unas características epidemiológicas similares a la de otros estudios, a pesar de ser pacientes en condiciones reales.
2. La implantación progresiva de la multidisciplinariedad a través de la formación de un Comité de Tumores de Cabeza y Cuello en la mayoría de los hospitales ha permitido sacar el mayor partido a los tratamientos disponibles en cada momento. También se ha podido individualizar el tratamiento para cada paciente con mejoras desde el punto de vista de preservación de órgano, calidad de vida y supervivencia comparado con los tratamientos clásicos de Cirugía y Radioterapia.
3. Los factores establecidos como grado de diferenciación, la comorbilidad y el estadio tienen menor peso pronóstico independiente cuando se confrontan con otros factores más dinámicos durante el tratamiento como son los biomarcadores séricos (Hemoglobina o albúmina). En nuestro estudio, no podemos afirmar que sean factores pronósticos independientes.
4. La localización anatómica es el único de los factores pronósticos clásicos analizados en nuestra serie que ha resultado ser factor pronóstico independiente en Supervivencia Global.
5. Los factores dinámicos (biomarcadores séricos) analizados en nuestro estudio tienen mayor valor pronóstico sobre la supervivencia que los estáticos (grado de diferenciación, comorbilidad etc.). De hecho, valores de la Hb post-QTi < 10 empeora la Supervivencia Global y la Supervivencia Libre de Enfermedad. La albúmina posttratamiento <3,8 g/dL también empobrece el pronóstico en Supervivencia Global, la Hb post-QTRT $\leq 12,1$ en la Supervivencia Global Específica y el MLR <3,15 en la Supervivencia Global y Específica como factores pronósticos independientes.
6. La respuesta a la quimioterapia de inducción es un factor pronóstico independiente en la Supervivencia Global, Supervivencia Global Específica y la Supervivencia Libre de Recidiva. Además, nos permite dirigir al paciente hacia el mejor tratamiento (Cirugía o QT+ RT concomitante).

7. La calidad de QT de inducción es un factor pronóstico independiente con más peso que otros factores pronósticos clásicos. Los pacientes que reciban QT de inducción óptima tienen una mejor supervivencia que los pacientes a los que se les pautó un esquema subóptimo. El término subóptimo es nuevo y no ha sido descrito hasta ahora.
8. El uso de Cisplatino durante la QT concomitante no tiene un peso pronóstico independiente frente al uso de otras terapias concomitantes. En nuestra serie la calidad de la QT de inducción tiene más importancia que la calidad de la QT concomitante, cuando se realiza un tratamiento secuencial.
9. Nuestros datos, a pesar de estar basados en población real, tienen resultados de supervivencia global, supervivencia libre de recidiva y control locoregional equiparables a otros estudios prospectivos de planteamiento similar en la literatura.
10. El SCORE pronóstico diseñado permite predecir el riesgo de muerte a 5 años en los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe localmente avanzados tratados con terapia secuencial QT_i+QT-RTconcomitante en población real. Puede ser una herramienta clínica fácilmente accesible para ayudar a la selección de tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

7 Bibliografía:

1. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr., Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* (2003) 21:92–8.
2. Ahn MJ, D’Cruz A, Vermorken JB, Chen JP, Chitapanarux I, Dang HQ, et al. Clinical recommendations for defining platinum unsuitable head and neck cancer patient populations on chemoradiotherapy: a literature review. *Oral Oncol.* (2016) 53:10–6
3. Akimoto T, Hunter NR, Buchmiller L, Mason K, Ang KK, Milas L. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Res.* (1999) 5:437–43.
4. Alonso JM. Conservative surgery of cancer of the larynx. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1947;51:633–42
5. Ang K, Berkey B, Tu X, Zhang H, Katz R, Hammond E, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res.* (2002) 62:7350–6
6. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute [based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010]. Bethesda, MD: 2010.
7. Álvarez Marcos CA, Llorente Pendás JL, Franco Gutiérrez V, et al. Second primary tumors in head and neck cancer. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006;57:462–466
8. Álvarez Marcos C, Llorente Pendás JL, Franco Gutiérrez V, et al. Tumour recurrence in squamous head and neck cancer. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007;58:156–163
9. Ambrosch P, Gonzalez-Donate M, Fazel A, Schmalz C, Hedderich J. Transoral Laser Microsurgery for Supraglottic Cancer. *Front Oncol.* 2018;8:158.
10. Amini A, Jones BL, McDermott JD, Serracino HS, Jimeno A, Raben D, et al. Survival outcomes with concurrent chemoradiation for elderly patients with locally

- advanced head and neck cancer according to the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2016 May 15;122(10):1533-43
11. An X, Ding PR, Li YH, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers* 2010;15:516–22
 12. Argiris A, Li Y, Murphy BA, Langer CJ, Forastiere AA. Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:262–268
 13. Bahig H, Fortin B, Alizadeh M, Lambert L, Filion E, Guertin L, et al Predictive factors of survival and treatment tolerance in older patients treated with chemotherapy and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2015 May;51(5):521-8
 14. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. In: Pathology and genetics of head and neck tumors. World Health Organization Classification of Tumors. (Volume 9), World Health Organization, Lyon, 177–180 (2005)
 15. Bauml JM, Vinnakota R, Anna Park YH, Bates SE, Fojo T, Aggarwal C, et al. Cisplatin versus cetuximab with definitive concurrent radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: An analysis of Veterans Health Affairs data. *Cancer*. 2019 Feb 1;125(3):406-415
 16. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, Trotti A, Spencer SA, Jones CU, et al. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 May 1;89(1):13-20
 17. Bergamini C, Locati L, Bossi P, Granata R, Alfieri S, Resteghini C, et al. Does a multidisciplinary team approach in a tertiary referral centre impact on the initial management of head and neck cancer? *Oral Oncol*. 2016;54:54–7
 18. Bernier J, Dommé C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. (2004) 350:1945–52

19. Bernstein JM, Andrews TD, Slevin NJ, West CM, Homer JJ. Prognostic value of hypoxia-associated markers in advanced larynx and hypopharynx squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2015 Jan;125(1):E8-15
20. Bertino JR, Boston B, Capizzi RL. The role of chemotherapy in the management of cancer of the head and neck: a review. *Cancer*. 1975 Aug;36 (2):752-8
21. Bhide SA, Ahmed M, Rengarajan V, Powell C, Miah A, Newbold K, et al. Anemia during sequential induction chemotherapy and chemoradiation for head and neck cancer: the impact of blood transfusion on treatment outcome. 2009. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73: 3389–3411
22. Bojaxhiu B, Templeton AJ, Elicin O, Shelan M, Zaugg K, Walser M, et al. Relation of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio to survival and toxicity in head and neck cancer patients treated with (chemo-) radiation. *Radiat Oncol*. 2018 Nov 6;13(1):216
23. Bøje CR. Impact of comorbidity on treatment outcome in head and neck squamous cell carcinoma - a systematic review. *Radiother Oncol*. 2014 Jan;110(1):81-90
24. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*. 2007 Jan;43(2):258-70
25. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11(1):21-8
26. Bossi P, Alfieri S. The Benefit of a Multidisciplinary Approach to the Patient Treated with (Chemo) Radiation for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2016 Oct;17(10):53
27. Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V, Maingon P, Calais G, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant

- chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* (2012) 13:145–53
28. Bradford CR, Wolf GT, Carey TE, Zhu S, Beals TF, Truelson JM, et al. Predictive markers for response to chemotherapy, organ preservation, and survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Nov;121(5):534-8
 29. Brandstorp-Boesen J, Falk RS, Boysen M, Brøndbo K. Long-term trends in gender, T-stage, subsite and treatment for laryngeal cancer at a single center. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Dec;271(12):3233-9
 30. Broders AC. Carcinoma: Grading and practical application. *Arch Pathol* 1926; 2: 276-381.
 31. Bruixola G, Caballero J, Papaccio F, Petrillo A, Iranzo A, Civera M, et al. Prognostic Nutritional Index as an independent prognostic factor in locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer. *ESMO Open.* 2018 Oct 24;3(6):e000425
 32. Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Orth K, Gripp S, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol.* 2016 Feb;118(2):238-43
 33. Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Aug 19;90(16):1205-11
 34. Cabanillas R, Ortega C, Rodrigo JP, Llorente JL, Ortega P, Suárez C. Resultados funcionales de la laringectomía supraglótica láser. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2005;56:156–60
 35. Canova C, Richiardi L, Merletti F, Pentenero M, Gervasio C, Tanturri G, et al. Alcohol, tobacco and genetic susceptibility in relation to cancers of the upper aerodigestive tract in northern Italy. *Tumori.* 2010 Jan-Feb;96(1):1-10

36. Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214–21C
37. Carter RL, Tanner SB. Local invasion by laryngeal carcinoma: the importance of focal (metaplastic) ossification within laryngeal cartilage. *Clin Otolaryngol* 1979; 4:283-290
38. Celakovsky P, Kalfert D, Smatanova K, Kordac P, Laco J, Chrobok V. Discordance between clinical and pathological TNM classification: influence on results of treatment and prognosis in patients with laryngeal cancer. *Neoplasma*. 2017;64(2):305-310
39. Chang PH, Yeh KY, Huang JS, Lai CH, Wu TH, Lan YJ, et al. Pretreatment performance status and nutrition are associated with early mortality of locally advanced head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 May;270(6):1909-15
40. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373–83
41. Chen D, Gong L, Jiang Q, Wang X, Zhang B. Interaction between MLL3 genetic polymorphisms, smoking, and alcohol drinking in laryngeal cancer: a case-control study. *Cancer Med*. 2016 Mar;5(3):527-33
42. Chen HH, Wang HM, Fan KH, Lin CY, Yen TC, Liao CT, et al. Pre-treatment levels of C-reactive protein and squamous cell carcinoma antigen for predicting the aggressiveness of pharyngolaryngeal carcinoma. *PLoS One*. 2013;8(1):e55327
43. Chen SW, Yang SN, Liang JA, Tsai MH, Shiau AC, Lin FJ. Value of computed tomography-based tumor volume as a predictor of outcomes in hypopharyngeal cancer after treatment with definitive radiotherapy. *Laryngoscope* 2006;116:2012–2017

44. Chen W, Wang ZY, Xu FL, Wu KM, Zhang Y, Xu L, et al. Association of XRCC1 genetic polymorphism (Arg399Gln) with laryngeal cancer: a meta-analysis based on 4,031 subjects. *Tumour Biol.* 2014 Feb;35(2):1637-40
45. Chi J, Xie Q, Jia J, Liu X, Sun J, Chen J, et al. Prognostic Value of Albumin/Globulin Ratio in Survival and Lymph Node Metastasis in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cancer.* 2018 Jun 12;9(13):2341-2348
46. Cho IR, Park JC, Park CH, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker to predict chemotherapeutic response and survival outcomes in metastatic advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014;17:703–10
47. Cho Y, Kim JW, Keum KC, Lee CG, Jeung HC, Lee IJ. Prognostic Significance of Sarcopenia With Inflammation in Patients With Head and Neck Cancer Who Underwent Definitive Chemoradiotherapy. *Front Oncol.* 2018 Oct 22;8:457
48. Chow LQM, Haddad R, Gupta S et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the Phase IB KEYNOTE-012 expansion cohort. *J. Clin. Oncol.* 34(32), 3838–3845 (2016)
49. Coca-Pelaz A, Takes RP, Hutcheson K, Saba NF, Haigentz M Jr, Bradford CR, et al. Head and Neck Cancer: A Review of the Impact of Treatment Delay on Outcome. *Adv Ther.* 2018 Feb;35(2):153-160
50. Cognetti F, Pinnarö P, Ruggeri EM, Carlini P, Perrino A, Impiombato FA, Calabresi F, Chilelli MG, Giannarelli D. Prognostic factors for chemotherapy response and survival using combination chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck squamous cell cancer. *J Clin Oncol.* 1989 Jul;7(7):829-37
51. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* (2004) 350:1937–44
52. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, et al. Longterm follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent

- radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2012) 84:1198– 205
53. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer.* 2002;95:888 – 895.
 54. Crissman JD. Laryngeal keratosis and subsequent carcinoma. *Head Neck Surg.* 1(5), 386–391 (1979)
 55. De Luis DA, Izaola O, Aller R (2007) Nutritional status in head and neck cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 11:239–243
 56. Decker DA, Drelichman A, Jacobs J, Hoschner J, Kinzie J, Loh JJ, et al. Adjuvant chemotherapy with cis-diamminodichloro- platinum II and 120-hour infusion 5-fluorouracil in stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 1983; 51:1353-5
 57. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol.* (2004) 22:69–76
 58. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, Laramore GE, Endicott JW, McClatchey K, Henderson WG. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991 Jun 13;324(24):1685-90
 59. Desai SC, Sung CK, Jang DW, Genden EM. Transoral robotic surgery using a carbon dioxide flexible laser for tumors of the upper aerodigestive tract. *Laryngoscope.* 2008;118:2187—9
 60. Dixon L, Garcez K, Lee LW, Sykes A, Slevin N, Thomson D. Ninety Day Mortality After Radical Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017 Dec;29(12):835-84

61. Donnem T, Al-Shibli K, Andersen S, Al-Saad S, Busund LT, Bremnes RM. Combination of low vascular endothelial growth factor A (VEGF-A)/VEGF receptor 2 expression and high lymphocyte infiltration is a strong and independent favorable prognostic factor in patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2010;116:4318-25
62. Dunst J. Management of anemia in patients undergoing curative radiotherapy. Erythropoietin, transfusions, or better nothing? *Strahlenther Onkol*. 2004 Nov;180(11):671-81
63. Eckel HE, Bradley PJ. Natural History of Treated and Untreated Hypopharyngeal Cancer. *Adv Otorhinolaryngol*. 2019;83:27-34
64. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45: 228-247, 2009
65. Ensley J, Crissman J, Kish J, Jacobs J, Weaver A, Kinzie J, et al. The impact of conventional morphologic analysis on response rates and survival in patients with advanced head and neck cancers treated initially with cisplatin-containing combination chemotherapy. *Cancer*. 1986 Feb 15;57(4):711-7
66. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, Kinzie J, Crissman J, Kish JA, et al. Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer*. 1984;54:811-4
67. Ensley JF, Kish JA, Weaver AA, Jacobs JR, Hassan M, Cummings G, Al-Sarraf M. The correlation of specific variables of tumor differentiation with response rate and survival in patients with advanced head and neck cancer treated with induction chemotherapy. *Cancer*. 1989 Apr 15;63(8):1487-92
68. Ervin TJ, Clark JR, Weichselbaum RR, Fallon BG, Miller D, Fabian RL, et al. An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 1987 Jan;5(1):10-20

69. Eskiizmir G, Baskın Y, Yalçın F, Ellidokuz H, Ferris RL. Risk factors for radiation failure in early-stage glottic carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2016 Nov;62:90-100
70. Eskiizmir G, Uz U, Onur E, Ozyurt B, Karaca Cikrikci G, Sahin N, et al. The evaluation of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and derived neutrophil-lymphocyte ratio in patients with laryngeal neoplasms. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018 Jun 8. pii: S1808-8694(18)30295-7
71. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1374-403
72. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Selective neck dissection (IIA, III): a rational replacement for complete functional neck dissection in patients with N0 supraglottic and glottic squamous carcinoma. *Laryngoscope.* 2008 Apr;118(4):676-9
73. Fernández E, Schiaffino A, García M, Saltó E, Villalbí JR, Borràs JM. Smoking in Spain, 1945-1995. A retrospective analysis based on the Spanish National Health Interview Surveys]. *Med Clin (Barc).* 2003 Jan 18;120(1):14-6.
74. Ferris RL, Blumenschein G Jr., Fayette J et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 375(19), 1856–1867 (2016)
75. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349:2091-8
76. Forastiere A, Maor M, Weber R, Pajak T, Glisson B, Trotti A, et al. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: a phase III trial to preserve the larynx-induction cisplatin/5FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2006;24: abstract 5517
77. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 1;31(7):845-52

78. Forastiere AA, Ismaila N, Wolf GT. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract.* 2018 Feb;14(2):123-128
79. Fountzilas G, Ciuleanu E, Dafni U, Plataniotis G, Kalogera-Fountzila A, Samantas E, et al. Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. *Med Oncol.* (2004) 21:95–107.
80. Friedland PL, Bozic B, Dewar J, Kuan R, Meyer C, Phillips M. Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients. *Br J Cancer.* 2011;104:1246–8
81. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48: 7-16
82. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Foa P, Alterio D, Codecà C, et al ; GSTTC (Gruppo di Studio Tumori della Testa e del Collo) Italian Study Group. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol.* 2017 Sep 1;28(9):2206-2212
83. Gillison ML, Koch WM, Shah KV. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma: are some head and neck cancers a sexually transmitted disease? *Curr Opin Oncol* 1999;11:191–199
84. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus Cetuximab or cisplatin in human papillomavirus- positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* (2019) 393:40–50
85. Gimeno-Hernandez J, Iglesias-Moreno MC, Gomez-Serrano M, Carricondo F, Gil-Loyzaga P, Poch-Broto J. The impact of comorbidity on the survival of patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(8):840-846

86. Giraldi L, Leoncini E, Pastorino R, Wünsch-Filho V, de Carvalho M, Lopez R, et al. Alcohol and cigarette consumption predict mortality in patients with head and neck cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Ann Oncol*. 2017 Nov 1;28(11):2843-2851
87. Giralt J, Benavente S, Arguis M. Optimizing approaches to head and neck cancer: strengths and weaknesses in multidisciplinary treatments of locally advanced disease. *Ann Oncol*. 2008;19(Suppl 7):vii195–9
88. Gobierno de Aragón. Departamento de Sanidad, bienestar social y familia. Incidencia del cáncer en Aragón en 2003-2007. Mayo 2013. Disponible en: https://www.aragon.es/documents/20127/674325/CANCER%2020032007_NUEVO_I_NFORME_MAYO_2013_.pdf/cd3fcb56-4f27-2fb5-4955-0da9df257364
89. González-García R, Naval-Gías L, Román-Romero L, Sastre-Pérez J, Rodríguez-Campo FJ. Local recurrences and second primary tumors from squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study of 500 patients. *Head Neck* 2009;31: 1168–1180
90. Gorphe P, Bouhir S, Garcia GCTE, Alali A, Even C, Breuskin I, T, et al. Anemia and neutrophil-to-lymphocyte ratio in laryngeal cancer treated with induction chemotherapy. *Laryngoscope*. 2019 Apr 22
91. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E; EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. (2010) 21(Suppl. 5):v184–6.
92. Grupo español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello. Guía de Práctica clínica para el Tratamiento del Cáncer de Cabeza y Cuello. *Clinical & Traslational Oncology*. Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO); 2010. <http://www.ttccgrupo.org/LinkClick.aspx?fileticket=xKW6VrShztI%3D&tabid=484>

93. Gu L, Li H, Chen L, Ma X, Li X, Gao Y, et al. Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio for patients with cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 May 31;7(22):31926-42
94. Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Systematic review and meta-analyses of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and/or or three-dimensional radiotherapy in curative-intent management of head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2018 Jul 6;13(7):e0200137
95. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Mar;14(3):257-64
96. Haddad RI, Posner M, Hitt R, Cohen EEW, Schulten J, Lefebvre JL, et al. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: role, controversy, and future directions. *Ann Oncol*. 2018 May 1;29(5):1130-1140
97. Hall SF, Groome PA, Rothwell D. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2000;22(4):317-322
98. Hamauchi S, Yokota T, Onozawa Y, Ogawa H, Onoe T, Kamijo T, et al. Safety and efficacy of concurrent carboplatin plus radiotherapy for locally advanced head and neck cancer patients ineligible for treatment with cisplatin. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Dec;45(12):1116-21
99. Hanai N, Sawabe M, Kimura T, Suzuki H, Ozawa T, Hirakawa H, et al. The high-sensitivity modified Glasgow prognostic score is superior to the modified Glasgow prognostic score as a prognostic predictor for head and neck cancer. *Oncotarget*. 2018 Dec 11;9(97):37008-37016

100. Hartmann S, Neckel N, Seher A, Mutzbauer G, Brands RC, Linz C, et al. Erlotinib and gefitinib responsiveness in head and neck cancer cell lines--a comparing analysis with cetuximab. *Clin Oral Investig*. 2016 May;20(4):759-69
101. Herman LC, Chen L, Garnett A, Feldman LE, Smith B, Weichselbaum RR, et al. Comparison of carboplatin-paclitaxel to docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2014 Jan;50(1):52-8
102. Herranz J, Martínez Vidal J, Martínez Morán A. Supraglottic laryngectomy. Still on-going. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2006 May;57(5):235-41
103. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, Sastre J, et al; Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):216-25
104. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8636-45
105. Hoff CM. Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Acta Oncol*. 2012 Apr;51(4):419-32
106. Hong WK, Popkin J, Bromer R et al. Adjuvant chemotherapy as initial treatment of advanced head neck cancer: survival data at three years. En: Salmon SE (eds). *Adjuvant therapy of cancer IV*. New York, Grune & Stratton, 1984:127-134
107. Hsueh C, Tao L, Zhang M, Cao W, Gong H, Zhou J, et al. The prognostic value of preoperative neutrophils, platelets, lymphocytes, monocytes and calculated ratios in patients with laryngeal squamous cell cancer. *Oncotarget*. 2017 Mar 15;8(36):60514-60527

108. Hu M, Ampil F, Clark C, Sonavane K, Caldito G, Nathan CA. Comorbid predictors of poor response to chemoradiotherapy for laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2012 Mar;122(3):565-71
109. Huang J, Zhang J, Shi C, Liu L, Wei Y. Survival, recurrence and toxicity of HNSCC in comparison of a radiotherapy combination with cisplatin versus cetuximab: a meta-analysis. *BMC Cancer*. (2016) 16:689
110. Iro H, Waldfahrer F, Altendorf-Hofmann A, Weidenbecher M, Sauer R, Steiner W. Transoral laser surgery of supraglottic cancer: follow-up of 141 patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:1245–50
111. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, et al. Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Dec 16;108(4)
112. Janz TA, Graboyes EM, Nguyen SA, Ellis MA, Neskey DM, Harruff EE, et al. A Comparison of the NCDB and SEER Database for Research Involving Head and Neck Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Feb;160(2):284-294
113. Jensen K , Jensen AB , Grau C . Smoking has a negative impact upon health related quality of life after treatment for head and neck cancer . *Oral Oncol* 2007; 43 : 187 – 92
114. Jiang Y, Lo AWI, Wong A, Chen W, Wang Y, Lin L, Xu J. Prognostic significance of tumor-infiltrating immune cells and PD-L1 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2017 May 2;8(18):30175-30189
115. Jung AR, Roh JL, Kim JS, Kim SB, Choi SH, Nam SY, et al. Prognostic value of body composition on recurrence and survival of advanced-stage head and neck cancer. *Eur J Cancer*. 2019 Jun 8;116:98-106
116. Kamal M, Ng SP, Eraj SA, Rock CD, Pham B, Messer JA, et al. Three-dimensional imaging assessment of anatomic invasion and volumetric considerations for chemo/radiotherapy-based laryngeal preservation in T3 larynx cancer. *Oral Oncol*. 2018 Apr;79:1-8

117. Kambic V, Gale N, Ferluga D. Laryngeal hyperplastic lesions, follow-up study and application of lectins and anticytokeratins for their evaluation. *Pathol. Res. Pract.* 188(8), 1067–1077 (1992).
118. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis* 1974;27(7–):387–404
119. Kara M, Uysal S, Altinişik U, Cevizci S, Güçlü O, Dereköy FS. The pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and red cell distribution width predict prognosis in patients with laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Jan;274(1):535-542
120. Karabajakian A, Reverdy T, Gau M, Fayette J. Nivolumab in recurrent/metastatic head and neck cancers. *Future Oncol.* 2018 Mar;14(7):603-609
121. Khuri FR, Kim ES, Lee JJ, Winn RJ, Benner SE, Lippman SM, et al. The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on second primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Aug;10(8):823-9
122. Kim DY, Kim IS, Park SG, Kim H, Choi YJ, Seol YM. Prognostic value of posttreatment neutrophil-lymphocyte ratio in head and neck squamous cell carcinoma treated by chemoradiotherapy. *Auris Nasus Larynx.* 2017 Apr;44(2):199-204
123. Kim R, Hahn S, Shin J, Ock CY, Kim M, Keam B, et al. The Effect of Induction Chemotherapy Using Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil on Survival in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. *Cancer Res Treat.* 2016 Jul;48(3):907-16
124. Kokoska MS, Piccirillo JF, Haughey BH. Gender differences in cancer of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995 Jun;104(6):419-24
125. Kruse AL, Bredell M, Luebbbers HT, Gratz KW. Head and neck cancer in the elderly: a retrospective study over 10 years (1999–2008). *Head Neck Oncol* 2010;2:25

126. Kuhn KG , Boesen E , Ross L , Johansen C . Evaluation and outcome of behavioral changes in the rehabilitation of cancer patients: A review . *Eur J Cancer* 2005; 41: 216 – 24
127. Kuo C, Hsueh WT, Wu YH, Yang MW, Cheng YJ, Pao TH, et al. The Role of Pretreatment Serum Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Hypopharyngeal Cancer Treated with Definitive Chemoradiotherapy: A Pilot Study. *Sci Rep.* 2019 Feb 7;9(1):1618
128. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope.* 2005 Apr;115(4):629-39
129. Lefebvre JL. Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol.* 2006;7:747-55
130. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLIN randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 1;31(7):853-9
131. León X, López M, García J, Quer M. Results of an organ conservation protocol in patients with locally advanced laryngeal tumours. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009 May-Jun;60(3):176-85
132. León X, Valero C, Rovira C, Rodriguez C, López M, García-Lorenzo J, et al. Relationship between response to induction chemotherapy and disease control in patients with advanced laryngeal carcinoma included in an organ preservation protocol. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Jun;274(6):2581-2587
133. Leoncini E, Vukovic V, Cadoni G, Pastorino R, Arzani D, Bosetti C, et al. Clinical features and prognostic factors in patients with head and neck cancer: Results from a multicentric study. *Cancer Epidemiol.* 2015 Jun;39(3):367-74
134. Li D, You HH, Jia YJ, Guo JD, Du HL. Association of C722T polymorphism in XRCC3 gene with larynx cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014 Jun;35(6):5427-30

135. Lim MC, Kim JY, Kim TH, Park S, Kong SY, Yoon JH, et al. Allogeneic blood transfusion given before radiotherapy is associated with the poor clinical outcome in patients with cervical cancer. *Yonsei Med J.* 2008. 49: 993–1003
136. Lim WS, Roh JL, Kim SB, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Pretreatment albumin level predicts survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2017 Dec;127(12):E437-E442
137. Liu B, Guan C, Ji WY, Pan ZM. Impact of extracapsular lymph node spread in the ipsilateral neck on contralateral neck metastasis and prognosis of laryngeal cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2006 Nov;28(11):871-5
138. Liu CT, Chiu TJ, Huang TL, Chien CY, Fang FM. Impact of comorbidity on survival for locally advanced head and neck cancer patients treated by radiotherapy or radiotherapy plus chemotherapy. *Chang Gung Med J* 2010;33:283–91
139. Liu JC, Bhayani M, Kuchta K, Galloway T, Fundakowski C. Patterns of distant metastasis in head and neck cancer at presentation: Implications for initial evaluation. *Oral Oncol.* 2019 Jan;88:131-136
140. López Llamas A, Núñez Batalla F, Llorente Pendás JL, Puente Vérez M, Aldama Barahona P, Suárez Nieto C. Cordectomías láser: resultados oncológicos y funcionales. *Acta Otorrinolaringol Esp.* Ene 2004; 55(1): 34-40
141. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al; TAX 324 Study Group. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011 Feb;12(2):153-9
142. Lv GY, An L, Sun XD, Hu YL, Sun DW. Pretreatment albumin to globulin ratio can serve as a prognostic marker in human cancers: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018 Jan;476:81-91
143. Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009 Jan;7(1):99-108

144. Lyu ZH, Xu W, Sa N, Ma JK, Tian JJ, Feng SH, et al. Significance of retropharyngeal node dissection in treatment of hypopharyngeal carcinoma. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2018 May 7;53(5):359-363
145. Ma H, Lian M, Feng L, Li P, Hou L, Liu H, et al. Management of cervical lymph nodes for cN0 advanced glottic laryngeal carcinoma and its long-term results. *Acta Otolaryngol*. 2014 Sep;134(9):952-8
146. Ma J, Liu Y, Huang XL, Zhang ZY, Myers JN, Neskey DM, et al. Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or locoregional control: a meta-analysis. *Oral Oncol*. 2012 Nov;48(11):1076-84
147. Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer*. 2014 Mar 14;14:187
148. Magrini SM, Buglione M, Corvò R, Pirtoli L, Paiar F, Ponticelli P, et al. Cetuximab and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. (2016) 34:427–35
149. Manni JJ, Terhaard CH, de Boer MF, Croll GA, Hilgers FJ, Annyas AA et al. Uni- and multivariate analysis of prognostic factors in T3 laryngeal cancers. *Laryngorhinootologie*. 1993 Nov;72(11):574-9
150. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436–44
151. Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, de Arruda FF, Hanna SA, Gadia R, da Silva JL, Correa SF, Vita Abreu CE, Riera R. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2014 Jan;110(1):9-15
152. Martinet L, Garrido I, Filleron T et al. Human solid tumors contain high endothelial venules: association with T- and B-lymphocyte infiltration and favorable prognosis in breast cancer. *Cancer Res* 2011;71:5678–87

153. Martínez-Trufero J, Mesia NinR, Ortega Izquierdo ME, Lozano A, Cirauqui B, Rubió-Casadevall J, et al. Final results of a phase II study of induction chemotherapy (CT) with paclitaxel (PTX) and panitumumab (P) followed by radiotherapy (RT) and P in patients (pts) with locally advanced head and neck cancer (LAHNC) no candidates to platinum: Study PANTERA . *Annals of Oncology* Sept 30 , 2019, in press.
154. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, et al. HPV-positive/p16-positive/EBV-negative nasopharyngeal carcinoma in white North Americans. *Head Neck* 2010;32:562–567
155. Mehanna H, Paleri V, Robson A, Wight R, Helliwell T. Consensus statement by otorhinolaryngologists and pathologists on the diagnosis and management of laryngeal dysplasia. *Clin. Otolaryngol.* 35(3), 170–176 (2010)
156. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or Cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* (2019) 393:51–60
157. Mell LK, Dignam JJ, Salama JK, et al. Predictors of competing mortality in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):15-20
158. Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. *Eur J Cancer Prev.* 2004 Jun;13(3):165-72
159. Meyer RM, Hryniuk WM, Goodyear MD. The role of dose intensity in determining outcome in intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1991 Feb;9(2):339-47
160. Miller AH, Fisher HR. Clues to the life history of carcinoma in situ of the larynx. *Laryngoscope* 81(9), 1475–1480 (1971)
161. Miller AH. Premalignant laryngeal lesions, carcinoma in situ, superficial carcinoma: definition and management. *Can J Otolaryngol.* 1974;3(4):573-5
162. Møller PK, Tolstrup JS, Olsen MH, Dalton SO, Overgaard J, Johansen J. Predictors of continuous tobacco smoking in a clinical cohort study of Danish laryngeal cancer

- patients smoking before treated with radiotherapy. *Acta Oncol.* 2015 May;54(5):685-92
163. Montero EH, Trufero JM, Romeo JA, Terré FC. Comorbidity and prognosis in advanced hypopharyngeal-laryngeal cancer under combined therapy. *Tumori.* 2008 Jan-Feb;94(1):24-9
164. Montgomery J, Syed MI, Rana I, Singh J, Clark LJ. Hemoglobin monitoring in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010 Jul;119(7):472-5
165. Motta G, Esposito E, Cassiano B, Motta S. T1-T2-T3 glottic tumors: fifteen years experience with CO₂ laser. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997; 527: 155-159
166. Multidisciplinary Larynx Cancer Working Group, Mulcahy CF, Mohamed ASR, Kanwar A, Hutcheson KA, Ghosh A, Vock D, et al. Age-adjusted comorbidity and survival in locally advanced laryngeal cancer. *Head Neck.* 2018 Sep;40(9):2060-2069
167. Moya-Plana A, Mirghani H, Janot f. Laringectomía total y laringofaringectomía total. *EMC- Cirugía Otorrinolaringológica y Cervicofacial.* 2015; 16(1), 1-6
168. Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, Egleston BL, Wang LS, Mehra R, et al. Survival impact of increasing time to treatment initiation for patients with head and neck cancer in the United States. *J Clin Oncol.* 2016;34:169–78
169. Muzumder S, Nirmala S, Avinash HU, Kainthaje PB, Sebastian MJ, Raj JM. Early Competing Deaths in Locally Advanced Head-and-Neck Cancer. *Indian J Palliat Care.* 2018 Oct-Dec;24(4):446-450
170. Nagasaka M, Zaki M, Issa M, Kim H, Abrams J, Sukari A. Definitive chemoradiotherapy with carboplatin for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2017 Oct;127(10):2260-2264
171. Nakayama M, Tabuchi K, Hara A. Clinical utility of the modified Glasgow prognostic score in patients with advanced head and neck cancer. *Head Neck.* 2015; 37:1745-9

172. Nayan S , Gupta MK , Strychowsky JE , Sommer DD . Smoking cessation interventions and cessation rates in the oncology population: An updated systematic review and meta-analysis . *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 ; 149 : 200 – 11
173. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on cancer services improving outcomes in head and neck cancers. The manual. London 2004
174. NCCN practice guidelines in oncology. Head and neck cancers. V.1.2019. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf.
175. Nestic VS, Petrovic ZM, Sipetic SB, Jesic SD, Soldatovic IA, Kastratovic DA. Comparison of the Adult Comorbidity Evaluation 27 and the Charlson Comorbidity indices in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol*. 2012 May;126(5):516-24
176. Nguyen NP, Abraham D, Desai A, Betz M, Davis R, Sroka T, et al. Impact of image-guided radiotherapy to reduce laryngeal edema following treatment for non-laryngeal and non-hypopharyngeal head and neck cancers. *Oral Oncol* 2011;47:900–4
177. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, Weber RS, Rosenthal DI, Soulieres D, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol*. (2014) 32:3858–66
178. Nieman CL, Pitman KT, Tufaro AP, Eisele DW, Frick KD, Gourin CG. The effect of frailty on short-term outcomes after head and neck cancer surgery. *Laryngoscope*. 2018 Jan;128(1):102-110
179. Numico G, Franco P, Cristofano A, Migliaccio F, Spinazzé S, Silvestris N, et al. Is the combination of Cetuximab with chemo-radiotherapy regimens worthwhile in the treatment of locally advanced head and neck cancer? A review of current evidence. *Crit Rev Oncol Hematol*. (2013) 85:112–20
180. Otsuki N, Matsui M, Takahashi M, Sasaki R, Kiyota N, Usami M, et al. Modified TALK Score for Japanese Patients with Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers to

Predict the Possibility of Laryngeal Preservation by Concurrent Chemoradiotherapy.
Kobe J Med Sci. 2018 Apr 19;63(4):E113-E122

181. Paleri V, Wight RG, Davies GR. Impact of comorbidity on the outcome of laryngeal squamous cancer. *Head Neck*. 2003;25 (12):1019-1026
182. Paleri V, Wight RG, Silver CE, Haigentz M Jr, Takes RP, Bradley PJ, Rinaldo A, Sanabria A, Bień S, Ferlito A. Comorbidity in head and neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice. *Oral Oncol*. 2010 Oct;46(10):712-9
183. Panwar A, Lindau R 3rd, Wieland A. Management of premalignant lesions of the larynx. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013 Sep;13(9):1045-51.
184. Park MJ, Roh JL, Kim SB, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Prognostic value of circulating biomarker score in advanced-stage head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2018 Mar;92:69-76
185. Pearson BW. Subtotal laryngectomy. *Laryngoscope*. 1981 Nov;91(11):1904-12
186. Pearson BW, Woods RD 2nd, Hartman DE. Extended hemilaryngectomy for T3 glottic carcinoma with preservation of speech and swallowing. *Laryngoscope*. 1980 Dec;90(12):1950-61
187. Peddi P, Bhi R, Nair B, Ampil F, Mills GM, Jafri SH. Cisplatin, cetuximab, and radiation in locally advanced head and neck squamous cell cancer: a retrospective review. *Clin Med Insights Oncol*. (2015) 9:1–7
188. Pérez Delgado L, El-Uali Abeida M, de Miguel García F, Astier Peña P, Herrera Tolosana S, Lisbona Alquézar MP et al. CO2 laser surgery of supraglottic carcinoma: our experience over 6 years. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010 Jan-Feb;61(1):12-8
189. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24: 3693-704
190. Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2000;110(4):593-602

191. Piccirillo JF, Spitznagel Jr EL, Vermani N, Costas I, Schnitzler M. Comparison of comorbidity indices for patients with head and neck cancer. *Med Care* 2004;42(5):482–6
192. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet*. 2000;355:949-55
193. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009 Jul;92(1):4-14
194. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, et al; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1705-15
195. Prades J, Remue E, van Hoof E, Borrás JM. Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. *Health Policy*. 2015;119:464–74
196. Pressman JJ, Simon MB, Moneli C. Anatomical studies related to the dissemination of the cancer of the larynx. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1960; 64:628
197. Prosnitz RG, Yao B, Farrell CL, Clough R, Brizel DM. Pretreatment anemia is correlated with the reduced effectiveness of radiation and concurrent chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 15;61(4):1087-95
198. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck*. 2005 Aug;27(8):659-68
199. Ravasco P. Nutritional support in head and neck cancer: how and why? *Anticancer Drugs*. 2011 Aug;22(7):639-46

200. Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, Rozier RG, Garcia I, Winn DM, et al. A comparison of three comorbidity indexes in a head and neck cancer population. *Oral Oncol* 2002;38(2):187–94
201. Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H, Bradley P, Chevalier D, Djukic V et al. Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2007; 264(5), 499–504
202. Rischin D, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Makoto T, De Castro G et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab(pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019. 37:15 suppl, 6000-6000
203. Rivera F, García-Castaño A, Vega N, Vega-Villegas ME, Gutiérrez-Sanz L. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009 Oct;9(10):1421-8
204. Robertson C, Robertson AG, Hendry JH, Roberts SA, Slevin NJ, Duncan WB, et al. Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Jan 15;40(2):319-29
205. Rodrigo JP, López A. Resultados de la preservación de órgano no quirúrgica en carcinomas de laringe e hipofaringe. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2009; 60(Supl2):8-15.
206. Rodrigo JP, Coca-Pelaz A, Suárez C. The current role of partial surgery as a strategy for functional preservation in laryngeal carcinoma. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2011 May-Jun;62(3):231-8
207. Rose BS, Jeong JH, Nath SK, Lu SM, Mell LK. Populationbased study of competing mortality in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3503-3509
208. Russo G, Haddad R, Posner M, Machtay M. Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer. *Oncologist*. 2008 Aug;13(8):886-98

209. Ryu IS, Lee JH, Roh JL, Choi SH, Nam SY, Kim SY, et al. Clinical implication of computed tomography findings in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Oct;272(10):2939-45
210. Saâda-Bouزيد E, Defaucheux C, Karabajakian A, Coloma VP, Servois V, Paoletti X, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(7):1605-1611
211. Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP. Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1449–57
212. Sheth S, Weiss J. Pembrolizumab and its use in the treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer. *Future Oncol*. 2018 Jul;14(16):1547-1558
213. Shasha D. The negative impact of anemia on radiotherapy and chemoradiation outcomes. *Semin Hematol*. 2001 Jul;38(3 Suppl 7):8-15
214. Schäfer U, Micke O, Müller SB, Schüller P, Willich N. Hemoglobin as an independent prognostic factor in the radiotherapy of head and neck tumors. *Strahlenther Onkol*. 2003 Aug;179(8):527-34
215. Scheel A, Bellile E, McHugh JB, Walline HM, Prince ME, Urba S, et al. Classification of TP53 mutations and HPV predict survival in advanced larynx cancer. *Laryngoscope*. 2016 Sep;126(9):E292-9
216. Semrau S, Waldfahrer F, Lell M, Linke R, Klautke G, Kuwert T, et al. Feasibility, toxicity, and efficacy of short induction chemotherapy of docetaxel plus cisplatin or carboplatin (TP) followed by concurrent chemoradio-therapy for organ preservation in advanced cancer of the hypopharynx, larynx, and base of tongue. Early results. *Strahlenther Onkol* 2011;187(1):15–22.
217. Sevilla MA, Rodrigo JP, Llorente JL, Cabanillas R, López F, Suárez C. Supraglottic laryngectomy: analysis of 267 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265:11—6

218. Shen CX, Li YS, Wang ZH, Liu C, Lu T, Zeng Q, et al. Characteristics of cervical lymph node metastasis of cN0 laryngeal carcinoma. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019 May 7;54(5):343-348
219. Shen W, Sakamoto N, Yang L. Cancer-specific mortality and competing mortality in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a competing risk analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):264-271
220. Shenouda G, Zhang Q, Ang KK, Machtay M, Parliament MB, Hershock D, et al. Long-term results of radiation therapy oncology group 9903: a randomized phase 3 trial to assess the effect of erythropoietin on local-regional control in anemic patients treated with radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Apr 1;91(5):907-15
221. Singh B, Bhaya M, Stern J, Roland JT, Zimble M, Rosenfeld RM, et al. : Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study. *Laryngoscope* 1997;107(11 Pt. 1):1469–75
222. Smee RI, De-loyde KJ, Broadley K, Williams JR. Prognostic factors for supraglottic laryngeal carcinoma: Importance of the unfit patient. *Head Neck*. 2013 Jul;35(7):949-58
223. Sola A. Radioterapia de intensidad modulada (IMRT). *Revista Médica Clínica de Las Condes*. 2011; 22(6): 834-843.
224. Spaulding MB, Vasquez J, Khan A, Sundquist N, Lorè JM. A nontoxic adjuvant treatment for advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol*. 1983 Dec;109(12):789-91
225. Stadler P, Feldmann HJ, Creighton C, Kau R, Molls M. Changes in tumor oxygenation during combined treatment with splitcourse radiotherapy and chemotherapy in patients with head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 1998;48:157–164
226. Stell PM. Prognosis in laryngeal carcinoma: tumour factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1990 Feb;15(1):69-81

227. Strojan P, Smid L, Cizmurevic B, Zagar T, Auersperg M. Verrucous carcinoma of the larynx: determining the best treatment option. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Nov;32(9):984-8
228. Strong MS, Jako GJ. Laser surgery in the larynx: early clinical experience with continuous CO2 laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1972;81:791-8
229. Strongin A, Yovino S, Taylor R, Wolf J, Cullen K, Zimrin A, et al. Primary tumor volume is an important predictor of clinical outcomes among patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck treated with definitive chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Apr 1;82(5):1823-30
230. Strom TJ, Naghavi AO, Trotti AM, Russell J, Kish JA, McCaffrey J, et al. Increased acute mortality with chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer in patients ≥ 70 years. *J Geriatr Oncol*. 2017 Jan;8(1):50-55
231. Suárez C, Rodrigo JP, Herranz J, Díaz C, Fernández JA. Complications of supraglottic laryngectomy for carcinomas of the supraglottis and the base of the tongue. *Clin Otolaryngol*. 1996;21:87-90
232. Szturz P, Cristina V, Herrera Gómez RG, Bourhis J, Simon C, Vermorken JB. Cisplatin Eligibility Issues and Alternative Regimens in Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer: Recommendations for Clinical Practice. *Front Oncol*. 2019 Jun 11;9:464
233. Szturz P, Wouters K, Kiyota N, Tahara M, Prabhash K, Noronha V, et al. Altered fractionation radiotherapy combined with concurrent low- dose or high-dose cisplatin in head and neck cancer: a systematic review of literature and meta-analysis. *Oral Oncol*. (2018) 76:52-60.
234. Taberna M, Oliva M, Mesía R. Cetuximab-Containing Combinations in Locally Advanced and Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2019 May 20;9:383
235. Tanvetyanon T, Choudhury AM. Severity, risk factors, and physician practices in the management of anemia during concurrent chemoradiation for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006 Apr 1;106(7):1554-9

236. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition, Wiley, Oxford, 2017
237. Tucker GF, Smith HR. A histological demonstration of development of laryngeal connective tissue compartments. *Trans Am Acad Ophtalmol Otolaryngol* 1962; 166:308
238. Uozumi S, Enokida T, Suzuki S, Nishizawa A, Kamata H, Okano T, et al Predictive Value of Cetuximab-Induced Skin Toxicity in Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and NECK. *Front Oncol.* 2018 Dec 13;8:616
239. Van Harten MC, Hoebbers FJ, Kross KW, van Werkhoven ED, van den Brekel MW, van Dijk BA. Determinants of treatment waiting times for head and neck cancer in the Netherlands and their relation to survival. *Oral Oncol.* 2015;51:272–8. 12
240. Varlotto J, Stevenson MA. Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Sep 1;63(1):25-36
241. Vassilakopoulou M, Avgeris M, Velcheti V, Kotoula V, Rampias T, Chatzopoulos K, et al. Evaluation of PD-L1 Expression and Associated Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2016 Feb 1;22(3):704-13
242. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus Cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* (2008) 359:1116–27
243. Vermorken JB. Patient and treatment factors in concurrent chemoradiotherapy. In: Vermorken JB, Budach V, Leemans CR, Machiels JP, Nicolai P, O’Sullivan B, editors. *Critical Issues in Head and Neck Oncology: Key Concepts From the Fifth THNO Meeting.* Cham: Springer International Publishing AG (2017). p. 189–201
244. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695–704
245. Wang J, Gao J, Li Y, et al. Functional polymorphisms in FAS and FASL contribute to risk of squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx in a Chinese population. *Gene.* 2013;524(2):193–6

246. Ward MC, Shah C, Adelstein DJ, Geiger JL, Miller JA, Koyfman SA, et al. Cost-effectiveness of nivolumab for recurrent or metastatic head and neck cancer☆. *Oral Oncol.* 2017 Nov;74:49-55
247. Weller MD, Nankivell PC, McConkey C, Paleri V, Mehanna HM. The risk and interval to malignancy of patients with laryngeal dysplasia; a systematic review of case series and meta-analysis. *Clin. Otolaryngol.* 35(5), 364–372 (2010)
248. Welsh L, Panek R, Riddell A, Wong K, Leach MO, Tavassoli M, et al. Blood transfusion during radical chemo-radiotherapy does not reduce tumour hypoxia in squamous cell cancer of the head and neck. *Br J Cancer.* 2017 Jan 3;116(1):28-35
249. Welsh LW, Welsh JJ, Belhke FM. Analysis of laryngeal compartments. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1962; 71:913-24
250. Welsh LW, Welsh JJ, Rizzo TA. Internal anatomy of the larynx and the spread of cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98: 228-234
251. Wen SX, Zhang XM, Tang PZ, Zhao D, Guo YL, Tan W, et al. Association between genetic polymorphism in DNA repair genes XRCC3 and risks of laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2007;42(11): 856–589
252. Westphal G, Niederberger L, Blum C, et al. Erythropoietin and G-CSF receptors in human tumor cells: expression and aspects regarding functionality. *Tumori* 2002;88:150–9
253. Wolf GT, Makuch RW, Baker SR. Predictive factors for tumor response to preoperative chemotherapy in patients with head and neck squamous carcinoma. The Head and Neck Contracts Program. *Cancer.* 1984 Dec 15;54(12):2869-77
254. Xiang M, Holsinger FC, Colevas AD, Chen MM, Le QT, Beadle BM. Survival of patients with head and neck cancer treated with definitive radiotherapy and concurrent cisplatin or concurrent cetuximab: A Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer.* 2018 Dec 1;124(23):4486-4494

255. Yang CJ, Kim DY, Lee JH, Roh JL, Choi SH, Nam SY, et al. Prognostic value of total tumor volume in advanced-stage laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *J Surg Oncol*. 2013 Dec;108(8):509-15
256. Yom SS. HPV and oropharyngeal cancer: etiology and prognostic importance. *Semin Cutan Med Surg*. 2015 Dec;34(4):178-81
257. Yousem DM, Gad K, Tufano RP. Resectability issues with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Nov-Dec;27(10):2024-36
258. Yu WB, Zeng ZY, Chen FJ, Zhang Q. Neck relapse-related factors of cN0 stage supraglottic cancer. *Ai Zheng*. 2006 Mar;25(3):355-8
259. Yu Y, Wang H, Yan A, Wang H, Li X, Liu J, et al. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in determining the prognosis of head and neck cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018 Apr 4;18(1):383
260. Zätterström UK, Wennerberg J, Ewers SB, Willén R, Attewell R. Prognostic factors in head and neck cancer: histologic grading, DNA ploidy, and nodal status. *Head Neck*. 1991 Nov-Dec;13(6):477-87
261. Zeng YC, Chi F, Xing R, Xue M, Wu LN, Tang MY, Wu R. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prognosis in patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 Feb;46(2):126-31
262. Zeng YC, Xue M, Chi F, Xu ZG, Fan GL, Wu R, et al. C-reactive protein level predicts prognosis in patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Tumour Biol*. 2012 Jun;33(3):891-5
263. Zevallos JP, Mallen MJ, Lam CY, Karam-Hage M, Blalock J, Wetter DW, et al. Complications of radiotherapy in laryngopharyngeal cancer: Effects of a prospective smoking cessation program. *Cancer* 2009; 115: 4636 – 44
264. Zhang Q, Lai FY, Guo ZM, Zeng ZY, Song M, Yu WB, et al. Correlation of cervical lymphatic metastasis to prognosis of glottic carcinoma: a report of 333 cases. *Ai Zheng*. 2007 Oct;26(10):1138-42

265. Zhang D, Zhou J, Chen B, Zhou L, Tao L. Gastroesophageal reflux and carcinoma of larynx or pharynx: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol.* 2014 Oct;134(10):982-9
266. Zhou L, Li Y, Gao W, Huangfu H, Wen S, Zhang C, Zhao Q, et al. Assessment of tumor-associated immune cells in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019 Jul;145(7):1761-1772

8 Índice de contenidos

1. Introducción	8
1.1 <i>Epidemiología</i>	8
1.2 <i>Etiología</i>	11
1.3 <i>Anatomía patológica</i>	13
1.4 <i>Historia natural de la enfermedad:</i>	15
1.5 <i>Importancia de la localización anatómica</i>	19
1.6 <i>Estadaje:</i>	20
1.7 <i>Tratamiento:</i>	25
1.7.1 Evolución de la preservación de órgano	26
1.7.2 Opciones quirúrgicas	27
1.7.3 Opciones no quirúrgicas	34
1.8 <i>Factores predictivos y pronósticos</i>	46
1.8.1. El tumor	46
1.8.2. El paciente	49
1.8.3. El tratamiento	61
2. Justificación, hipótesis y objetivos	69
2.1 <i>Justificación</i>	69
2.2 <i>Hipótesis</i>	70
2.3 <i>Objetivos</i>	71
3 Material y métodos	74
3.1 <i>Características de la muestra</i>	74
3.2 <i>Diagnóstico</i>	75
3.2.1. Enfoque otorrinolaringológico	75
3.2.2 Enfoque oncológico médico-radioterápico	76
3.3 <i>Tratamiento</i>	77
3.3.1 Quimioterapia de inducción	77
3.3.2 Quimioradioterapia	79
3.4 <i>Controles evolutivos</i>	80
3.5 <i>Análisis de los factores pronósticos</i>	81
3.6 <i>Parámetros a analizar los factores pronósticos</i>	83
3.7 <i>Material utilizado</i>	83
3.8 <i>Metodología estadística</i>	84
3.8.1 Análisis descriptivo	85
3.8.2 Kaplan-Meier	85
3.8.3 Regresión de Cox	86
3.8.4 Cálculo del SCORE	87
4 Resultados	90
4.1 <i>Estadística descriptiva</i>	90
4.1.1 Características de los pacientes	90
4.1.2. Características del tratamiento recibido	94
4.1.3. Características de los parámetros séricos	99
4.1.4. Características de preservación de órgano	102
4.2 <i>Resultados del análisis de supervivencia</i>	105

4.2.1 Supervivencia global	107
4.2.2 Supervivencia Libre de Recidiva	123
4.2.3 Supervivencia Global Específica	134
4.3 Cálculo del SCORE en la SG	149
5 Discusión	159
5.1 <i>Discusión sobre la estadística descriptiva</i>	159
5.2 <i>Discusión sobre los factores pronósticos en el análisis de supervivencia</i>	165
5.2.1 Factores relacionados con el tumor	165
5.2.2 Factores relacionados con el paciente	167
5.2.3 Factores relacionados con el tratamiento	172
5.2.4 Cálculo de SCORE	176
6 Conclusiones	183
7 Bibliografía:	187
8 Índice de contenidos	218
9 Índice de figuras	220
10 Índice de tablas	223
11 Abreviaturas	225
12 Anexo	228

9 Índice de figuras

Figura 1 Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en el año 2017 (ambos sexos).	9
Figura 2 Distribución de cáncer en Aragón	9
Figura 3 Distribución según localización anatómica Hospital Miguel Servet de Zaragoza hasta 2013	10
Figura 4 Frecuencia de distribución de grupos en base a la edad al diagnóstico	90
Figura 5 Prevalencia de hombres y mujeres de la muestra.....	93
Figura 6 Prevalencia de hábito tabáquico de la muestra.....	91
Figura 7 Prevalencia de hábito enólico de la muestra.....	94
Figura 8 Frecuencia de distribución de grupos en base a la comorbilidad.....	94
Figura 9 Distribución por estadios.....	95
Figura 10 Prevalencia del grado de diferenciación de la muestra.....	95
Figura 11 Distribución por localización anatómica.....	96
Figura 12 Frecuencia de distribución de grupos en base al tipo de QT _i	97
Figura 13 Frecuencia de distribución de grupos en base a la respuesta global.....	97
Figura 14 Frecuencia de distribución de grupos en base al tipo de QT concomitante.....	98
Figura 15 Frecuencia de distribución de grupos en base a la respuesta final.....	99
Figura 16 Frecuencia de distribución de grupos en base a la cirugía de rescate.....	100
Figura 17 Frecuencia de distribución del tratamiento postquirúrgico.....	100
Figura 18 Valores de la albúmina inicial	102
Figura 19 Valores de la albúmina al final del tratamiento.....	102
Figura 20 Valores Hemoglobina basal.....	103
Figura 21 Valores de la Hemoglobina post QT-RT.....	103
Figura 22 Frecuencia de distribución de grupos en base a la preservación del órgano.....	104
Figura 23 Diagrama de barras agrupadas de preservación de órganos sobre QT _i	105

Figura 24 Diagrama de barras agrupadas de preservación de órgano según QT concomitante.....	106
Figura 25 Supervivencia Global.....	107
Figura 26 Supervivencia Libre de Recidiva.....	108
Figura 27 Supervivencia Global Específica.....	109
Figura 28 Supervivencia global según Edad.....	109
Figura 29 Supervivencia global según Comorbilidad.....	110
Figura 30 Supervivencia global según Localización anatómica.....	111
Figura 31 Supervivencia global según Estadío.....	112
Figura 32 Supervivencia global según Hemoglobina post QT _i	113
Figura 33 Supervivencia Global según Respuesta Global.....	114
Figura 34 Supervivencia global según Hemoglobina post QT-RT.....	115
Figura 35 Supervivencia global según Albúmina pretratamiento.....	116
Figura 36 Supervivencia global según Albúmina posttratamiento.....	117
Figure 37 Supervivencia global según Tipo de QT _i	118
Figura 38 Supervivencia global según Ratio monocitos/linfocitos.....	119
Figura 39 Supervivencia global según Tipo de QT concomitante.....	120
Figura 40 Supervivencia Libre de Recidiva según Localización Anatómica.....	126
Figura 41 Supervivencia Libre de Recidiva según Estadío.....	127
Figura 42 Supervivencia Libre de Recidiva según Hemoglobina post QT _i	128
Figura 43 Supervivencia Libre de Recidiva según Respuesta Global.....	129
Figura 44 Supervivencia Libre de Recidiva según Albúmina pretratamiento.....	130
Figura 45 Supervivencia Libre de Recidiva según Tipo de QT _i	131
Figura 46 Supervivencia Libre de Recidiva según Ratio monocitos/linfocitos.....	132
Figura 47 Supervivencia Global Específica según Comorbilidad.....	136

Figura 48 Supervivencia Global Específica según Localización anatómica.....	137
Figura 49 Supervivencia Global Específica según Estadío.....	138
Figura 50 Supervivencia Global Específica según Hemoglobina post QTí.....	139
Figura 51 Supervivencia Global Específica según Respuesta global.....	140
Figura 52 Supervivencia Global Específica según Hemoglobina post QT-RT.....	141
Figura 53 Supervivencia Global Específica según Albúmina pretratamiento.....	142
Figura 54 Supervivencia Global Específica según Tipo de QTí.....	143
Figura 55 Supervivencia Global Específica según dNLR	144
Figura 56 Supervivencia Global Específica según Ratio monocitos/linfocitos.....	145
Figura 57 Supervivencia Global Específica según Tipo de QT concomitante.....	146
Figura 58 Supervivencia según riesgo de muerte por SCORE.....	152
Figura 59 Supervivencia según puntos de corte del SCORE.....	154
Figura 60 Supervivencia según SCORE.....	157

10 Índice de tablas

Tabla 1 Evolución de la supervivencia a los 5 años en EEUU de distintos tumores primarios	11
Tabla 2 Supervivencia a los 5 años en supraglotis	17
Tabla 3 Supervivencia a los 5 años en glotis	17
Tabla 4 Supervivencia a los 5 años en subglotis.....	17
Tabla 5 Supervivencia a los 5 años en hipofaringe	18
Tabla 6 Estadíaje	24
Tabla 7 Tipos de cordectomía láser	29
Tabla 8 Contraindicaciones relativas y absolutas del uso del cisplatino	38
Tabla 9 Resultados de los principales estudios comparando el tratamiento secuencial con QT-RT concomitante	41
Tabla 10 Scores pronósticos Glasgow. Tabla obtenida de artículo de Hanai N., 2018 ...	57
Tabla 11 Respuesta según la QTí.....	96
Tabla 12 Distribución de respuesta final según QT concomitante	97
Tabla 13 Frecuencia de la localización de los segundos primarios.....	99
Tabla 14 Distribución de frecuencias de la preservación de órganos sobre la QTí.....	103
Tabla 15 Distribución de frecuencias de la preservación de órganos sobre la QT concomitante	104
Tabla 16 Covariables significativos en Kaplan Meier en SG	120
Tabla 17 Covariables significativas en regresión de Cox en SG	122
Tabla 18 Covariables significativas en Kaplan-Meier en SLR	132
Tabla 19 Covariables significativas en regresión de Cox en SLR.....	133
Tabla 20 Covariables significativas en el Kaplan-Meier en SGE.....	146
Tabla 21 Covariables significativas en regresión de Cox en SGE	148
Tabla 22 Valores de los pesos de cada variable	149
Tabla 23 Estadísticas numéricas de evento muerte y SCORE.....	151
Tabla 24 Puntos de corte en el SCORE según riesgo.....	152
Tabla 25 Estadística numérica de Riesgo del SCORE y evento muerte.....	153
Tabla 26 Resultado de Hazard ratio según riesgo.....	154
Tabla 27 Valores del SCORE según riesgo	154

Tabla 28 Estadística numérica de Riesgo del SCORE y evento muerte	156
Tabla 29 Causas de muerte de la muestra	163
Tabla 30 Resultados de los estudio más importantes y nuestro estudio	164
Tabla 31 Resultados de los estudios más importantes y nuestro estudio	174

11 Abreviaturas

5-FU: 5 fluoracilo

ACE-27: Adult Comorbidity Evaluation 27

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASCO: American Society of Clinical Oncology

CCC: Cáncer de Cabeza y Cuello

CDDP: Cisplatino

CI: contraindicación

CMT: Comité Multidisciplinar de Tumores

CRP: proteína C reactiva

CTCC: Comité de Tumores de Cabeza y Cuello

Cx: Cirugía

DMIN: Diabetes Mellitus Insulinodependiente

dNLR: ratio neutrófilos y linfocitos derivados

EE: Enfermedad estable

EGFR: Receptor el factor de crecimiento epidérmico

EPO: Eritropoyetina

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos

GORTEC: Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou

Gy: Grey

Hb: Hemoglobina

HS-mGPS: Glasgow Score modificado de alta sensibilidad

IC: Intervalo de Confianza

IKF: Índice de Kaplan-Feinstein

IMRT: Radioterapia de intensidad modulada

LHSG: Laringectomía horizontal supraglótica

LT: Laringectomía total

MACH-NC: Meta- Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group

MARCH: Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinoma of the Head and Neck

mGPS: Glasgow Score modificado

MLR: ratio monocitos/linfocitos
N: Tamaño muestral
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
NLR: Ratio de Neutrófilos/Linfocitos
ORL: Otorrinolaringólogo
PE: Progresión de la enfermedad
PET: Tomografía por Emisión de Positrones
PF: cisplatino + 5FU
PLR: ratio linfocitos/ plaquetas
PNI: índice pronóstico nutricional
PTF: Paclitaxel + cisplatino + 5FU
QT: Quimioterapia
QTi: Quimioterapia de inducción
RC: Respuesta completa
RECIST: Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos
RP: Respuesta parcial
RT: Radioterapia
SG: Supervivencia global
SGE: Supervivencia global específica
SLR: Supervivencia libre de recidiva
TAC: Tomografía axial computerizada.
TNM: Tamaño tumoral, N, afectación ganglionar y M metástasis
TPF: Docetaxel+cisplatino+5-FU
UICC: International Union Against Cancer
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
VTO: Vaciamiento cervical
WHO: World Health Organization
WUHCI: Washington University Hean and Neck Comorbidity Index

Adult Comorbidity Evaluation-27

Identify the important medical comorbidities and grade severity using the index.
Overall Comorbidity Score is defined according to the highest ranked single ailment,
except in the case where two or more Grade 2 ailments occur in different organ systems.
In this situation, the overall comorbidity score should be designated Grade 3.

Cogent comorbid ailment	Grade 3 Severe Decompensation	Grade 2 Moderate Decompensation	Grade 1 Mild Decompensation
Cardiovascular System			
Myocardial Infarct	<input type="checkbox"/> MI ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> MI > 6 months ago	<input type="checkbox"/> MI by ECG only, age undetermined
Angina / Coronary Artery Disease	<input type="checkbox"/> Unstable angina	<input type="checkbox"/> Chronic exertional angina <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) Coronary Artery Bypass Graft (CABG) or Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) coronary stent	<input type="checkbox"/> ECG or stress test evidence or catheterization evidence of coronary disease without symptoms <input type="checkbox"/> Angina pectoris not requiring hospitalization <input type="checkbox"/> CABG or PTCA (>6 mos.) <input type="checkbox"/> Coronary stent (>6 mos.)
Congestive Heart Failure (CHF)	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF within past 6 months <input type="checkbox"/> Ejection fraction < 20%	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF >6 months prior <input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which limits activities	<input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> Exertional dyspnea <input type="checkbox"/> Paroxysmal Nocturnal Dyspnea (PND)
Arrhythmias	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia > 6 months <input type="checkbox"/> Chronic atrial fibrillation or flutter <input type="checkbox"/> Pacemaker	<input type="checkbox"/> Sick Sinus Syndrome <input type="checkbox"/> Supraventricular tachycardia
Hypertension	<input type="checkbox"/> DBP ≥ 130 mm Hg <input type="checkbox"/> Severe malignant papilledema or other eye changes <input type="checkbox"/> Encephalopathy	<input type="checkbox"/> DBP 115-129 mm Hg <input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Secondary cardiovascular symptoms: vertigo, epistaxis, headaches	<input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while <u>not</u> taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> DBP < 90 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Hypertension, not otherwise specified
Venous Disease	<input type="checkbox"/> Recent PE (≤ 6 mos.) <input type="checkbox"/> Use of venous filter for PE's	<input type="checkbox"/> DVT controlled with Coumadin or heparin <input type="checkbox"/> Old PE > 6 months	<input type="checkbox"/> Old DVT no longer treated with Coumadin or Heparin
Peripheral Arterial Disease	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency < 6 months ago <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (≥ 6 cm)	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency > 6 months ago <input type="checkbox"/> Chronic insufficiency	<input type="checkbox"/> Intermittent claudication <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (< 6 cm) <input type="checkbox"/> s/p abdominal or thoracic aortic aneurysm repair
Respiratory System			
	<input type="checkbox"/> Marked pulmonary insufficiency <input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD with dyspnea at rest despite treatment <input type="checkbox"/> Chronic supplemental O ₂ <input type="checkbox"/> CO ₂ retention (pCO ₂ > 50 torr) <input type="checkbox"/> Baseline pO ₂ < 50 torr <input type="checkbox"/> FEV1 (< 50%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which limits activities <input type="checkbox"/> FEV1 (51%-65%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> FEV1 (66%-80%)
Gastrointestinal System			
Hepatic	<input type="checkbox"/> Portal hypertension and/or esophageal bleeding ≤ 6 mos. (Encephalopathy, Ascites, Jaundice with Total Bilirubin > 2)	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis, cirrhosis, portal hypertension with moderate symptoms "compensated hepatic failure"	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis or cirrhosis without portal hypertension <input type="checkbox"/> Acute hepatitis without cirrhosis <input type="checkbox"/> Chronic liver disease manifested on biopsy or persistently elevated bilirubin (>3 mg/dl)
Stomach / Intestine	<input type="checkbox"/> Recent ulcers (≤ 6 months ago) requiring blood transfusion	<input type="checkbox"/> Ulcers requiring surgery or transfusion > 6 months ago	<input type="checkbox"/> Diagnosis of ulcers treated with meds <input type="checkbox"/> Chronic malabsorption syndrome <input type="checkbox"/> Inflammatory bowel disease (IBD) on meds or h/o with complications and/or surgery
Pancreas	<input type="checkbox"/> Acute or chronic pancreatitis with major complications (phlegmon, abscess, or pseudocyst)	<input type="checkbox"/> Uncomplicated acute pancreatitis <input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis with minor complications (malabsorption, impaired glucose tolerance, or GI bleeding)	<input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis w/o complications

Cogent comorbid ailment	Grade 3			Grade 2			Grade 1		
	Severe Decompensation			Moderate Decompensation			Mild Decompensation		
Renal System									
End-stage renal disease	<input type="checkbox"/> Creatinine > 3 mg% with multi-organ failure, shock, or sepsis <input type="checkbox"/> Acute dialysis			<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine >3 mg% <input type="checkbox"/> Chronic dialysis			<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine 2-3 mg%.		
Endocrine System (Code the comorbid ailments with the (*) in both the Endocrine system and other organ systems if applicable)									
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> Hospitalization ≤ 6 months for DKA <input type="checkbox"/> Diabetes causing end-organ failure <input type="checkbox"/> retinopathy <input type="checkbox"/> neuropathy <input type="checkbox"/> nephropathy* <input type="checkbox"/> coronary disease* <input type="checkbox"/> peripheral arterial disease*			<input type="checkbox"/> IDDM without complications <input type="checkbox"/> Poorly controlled AODM with oral agents			<input type="checkbox"/> AODM controlled by oral agents only		
Neurological System									
Stroke	<input type="checkbox"/> Acute stroke with significant neurologic deficit			<input type="checkbox"/> Old stroke with neurologic residual			<input type="checkbox"/> Stroke with no residual <input type="checkbox"/> Past or recent TIA		
Dementia	<input type="checkbox"/> Severe dementia requiring full support for activities of daily living			<input type="checkbox"/> Moderate dementia (not completely self-sufficient, needs supervising)			<input type="checkbox"/> Mild dementia (can take care of self)		
Paralysis	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring full support for activities of daily living			<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring wheelchair, able to do some self care			<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia, ambulatory and providing most of self care		
Neuromuscular	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder and requiring full support for activities of daily living			<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but able to do some self care			<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but ambulatory and providing most of self care		
Psychiatric									
	<input type="checkbox"/> Recent suicidal attempt <input type="checkbox"/> Active schizophrenia			<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder uncontrolled <input type="checkbox"/> Schizophrenia controlled w/ meds			<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder controlled w/ medication		
Rheumatologic (Incl. Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus, Mixed Connective Tissue Disorder, Polymyositis, Rheumatic Polymyositis)									
	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder with secondary end-organ failure (renal, cardiac, CNS)			<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on steroids or immunosuppressant medications			<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on NSAIDs or no treatment		
Immunological System (AIDS should not be considered a comorbidity for Kaposi's Sarcoma or Non-Hodgkin's Lymphoma)									
AIDS	<input type="checkbox"/> Fulminant AIDS w/KS, MAI, PCP (AIDS defining illness)			<input type="checkbox"/> HIV+ with h/o defining illness. CD4+ < 200/μL			<input type="checkbox"/> Asymptomatic HIV+ patient. <input type="checkbox"/> HIV+ w/o h/o AIDS defining illness. CD4+ > 200/μL		
Malignancy (Excluding Cutaneous Basal Cell Ca., Cutaneous SCCA, Carcinoma in-situ, and Intraepithelial Neoplasm)									
Solid Tumor including melanoma	<input type="checkbox"/> Uncontrolled cancer <input type="checkbox"/> Newly diagnosed but not yet treated <input type="checkbox"/> Metastatic solid tumor			<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated within the last 5 years			<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated > 5 years ago		
Leukemia and Myeloma	<input type="checkbox"/> Relapse <input type="checkbox"/> Disease out of control			<input type="checkbox"/> 1 st remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy			<input type="checkbox"/> H/o leukemia or myeloma with last Rx > 1 yr prior		
Lymphoma	<input type="checkbox"/> Relapse			<input type="checkbox"/> 1 st remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy			<input type="checkbox"/> H/o lymphoma w/ last Rx >1 yr prior		
Substance Abuse (Must be accompanied by social, behavioral, or medical complications)									
Alcohol	<input type="checkbox"/> Delirium tremens			<input type="checkbox"/> Active alcohol abuse with social, behavioral, or medical complications			<input type="checkbox"/> H/o alcohol abuse but not presently drinking		
Illicit Drugs	<input type="checkbox"/> Acute Withdrawal Syndrome			<input type="checkbox"/> Active substance abuse with social, behavioral, or medical complications			<input type="checkbox"/> H/o substance abuse but not presently using		
Body Weight									
Obesity				<input type="checkbox"/> Morbid (i.e., BMI ≥ 38)					

OVERALL COMORBIDITY SCORE (Circle one.)

0 1 2 3 9
None Mild Moderate Severe Unknown

Escala ECOG

ETAPA O NIVEL	EQUIVALENCIA I.K.	DESCRIPCIÓN
0	IK 100 – 90 %	Asintomático y con actividad normal hogareña y laboral
1	IK 80 – 70 %	Síntomas de enfermedad, pero ambulatorio. Capaz de desarrollar actividades del diario vivir.
2	IK 60 – 50 %	Postrado o en reposo menos del 50% del tiempo. Solo necesita ocasionalmente asistencia.
3	IK 40 – 30 %	Postrado o en reposo más del 50% del tiempo. Necesita cuidados parciales de la familia o enfermería.
4	IK 20 – 10 %	Postrado 100 % del tiempo. Incapacidad total. Necesita cuidados totales de la familia o enfermería