
Factores pronósticos en el carcinoma de cabeza y cuello *Prognostic factors in carcinomas of the head and neck*

F. Arias¹, E. Villafranca², M.T. Dueñas³, R. Vera¹

RESUMEN

Los carcinomas de cabeza y cuello incluyen los carcinomas de la cavidad oral, faringe, laringe, y los menos frecuentes de la cavidad nasal, senos paranasales, y glándulas salivares. Presentan una alta incidencia en nuestro país, donde suponen del 10 al 15% de todas las neoplasias del varón. A pesar del buen pronóstico de los pacientes con neoplasias precoces, dicho pronóstico es mucho peor para los tumores avanzados. En la actualidad, los principales factores pronósticos en el cáncer de cabeza y cuello son los factores clínicos (T y N), aunque la importancia de los factores moleculares está aumentando y probablemente serán los factores determinantes del pronóstico y tratamiento de estos tumores en un futuro inmediato.

Palabras clave: Cáncer de cabeza y cuello. Factores pronósticos.

ABSTRACT

Head and neck cancers include the carcinomas of the oral cavity, pharynx, larynx, and the less frequent tumours of the nasal cavity, paranasal sinuses and salivary glands. There is a high incidence in our country, where they represent from 10 to 15% of all new cancers in males. In spite of the relatively good prognosis of patients with early cancer, the prognosis is much worse for advanced tumours. At present, the principal prognostic factors in cancer of the head and neck are the clinical factors (T and N), although the importance of molecular factors is increasing and they will probably be the determining factors for prognosis and treatment of these tumours in the immediate future.

Key words: Head and neck cancer. Prognostic factors.

ANALES Sis San Navarra 2000; 24 (Supl. 1): 73-81.

1. Servicio de Oncología. Hospital de Navarra. Pamplona
2. Servicio de Oncología Radioterápica. Clínica Universitaria. Pamplona
3. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital General Yagüe. Burgos

Correspondencia:
Fernando Arias de la Vega
Servicio de Oncología
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 3
31003 Pamplona.
Tfno. 948 422162
E-mail: farias@nacom.es

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas de cabeza y cuello (CCC) constituyen aproximadamente el 7% de todas las neoplasias, siendo la cuarta causa de muerte por cáncer en el varón. Una característica de estos tumores es su heterogeneidad, que no sólo es histológica, sino que comprende distintos aspectos epidemiológicos y etiológicos, diferentes formas clínicas de presentación y progresión, así como diversos enfoques terapéuticos y pronósticos¹. En España se diagnostican unos 5.000 casos nuevos por año, correspondiendo a Navarra unos 100 casos anuales. La gran mayoría (15/1) se presentan en varones, aunque en los próximos años se espera un aumento de la incidencia de estos tumores en las mujeres, debido fundamentalmente a la más reciente incorporación de éstas a las prácticas de riesgo (alcohol y tabaco). La incidencia de CCC es mayor a partir de los 50 años, aunque pueden verse a partir de la tercera década de la vida.

En el 95% se trata de carcinomas epidermoides. El abuso del tabaco y del alcohol juegan un papel fundamental en la carcinogénesis de todos los CCC, a excepción de los carcinomas de nasofaringe, siendo la prevalencia de estas prácticas de riesgo del 90% entre los pacientes con CCC. Otra característica de estos tumores, es la posibilidad elevada de curación cuando se encuentran en estadios precoces (estadios I y II), con cifras de curación próximas al 80%. Desgraciadamente, únicamente un 30-35% de pacientes con CCC se encuentran en estadios precoces de la enfermedad. Cuando la enfermedad se presenta en fase avanzada localmente (estadios III y IV), la supervivencia a los 5 años no alcanza al 30% de los pacientes. Si la enfermedad se encuentra ya en fase metastásica, la supervivencia más allá de los dos años es excepcional. A pesar de lo comentado anteriormente, no existe en la actualidad ningún screening estandarizado para el diagnóstico precoz de estos tumores. Las características epidemiológicas de los pacientes de riesgo –fumadores y bebedores– dificultan además las posibles campañas de detección precoz del CCC, por lo que en la actualidad la mejor prevención es la abstención del tabaco y del consumo abusivo

de alcohol, así como la consulta inmediata al especialista ante cualquier sintomatología dentro del área ORL que persista más de una semana. Los pacientes con CCC localmente avanzados aún pueden ser curados², pero para ello generalmente es preciso la utilización de tratamientos agresivos y con frecuencia combinados –cirugía, quimioterapia y radioterapia– lo que puede afectar a la calidad de vida de estos pacientes, sobre todo la de aquellos que no responden al tratamiento pero sí sufren sus efectos secundarios. Es por ello de extraordinario interés el conocer en este grupo de pacientes, los factores pronósticos para la respuesta al tratamiento, ya que ayudaría a seleccionar los pacientes candidatos a recibir tratamientos agresivos con finalidad curativa.

Se denominan factores pronósticos (FP) a aquellos datos que suministran información sobre la evolución de una enfermedad. Son un conjunto de datos que informan sobre el posible futuro de un enfermo, futuro referido a la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, respuesta al tratamiento o a una determinada complicación.

La importancia de conocer los factores pronósticos de los CCC es múltiple, ya que ayudan a predecir el futuro evolutivo de la enfermedad y a comprender hechos de su fisiopatología. También sirven para comparar tratamientos, agrupar a los pacientes en grupos con pronóstico semejante, diseñar ensayos clínicos, e incluso seleccionar el tratamiento de elección para cada paciente.

Dentro de los factores pronósticos de los CCC, se distinguen tres grandes grupos: los relacionados con el enfermo, los relacionados con la enfermedad y los relacionados con el tratamiento.

FP RELACIONADOS CON EL ENFERMO

Sintomatología

Es importante la existencia o no de síntomas generales como pérdida de peso, astenia, o anorexia, ya que estos síntomas conllevan un peor pronóstico global. La evolución es completamente diferente si el

tumor se descubre casualmente o si existían síntomas inicialmente. También los enfermos cuyos primeros síntomas les fuerzan a ingresar urgentemente (sangrado, obstrucciones) tienen peor evolución que aquellos que acuden a una consulta y son diagnosticados por enfermedad sintomática. Otro dato importante para el pronóstico es el tiempo que transcurre desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico. En general, los enfermos que refieren molestias prolongadas suelen ser portadores de neoplasias de crecimiento lento, y por tanto, menos agresivas. Por el contrario, la corta patocronía de unos síntomas no siempre es significativo de crecimiento rápido, ya que un CCC puede permanecer silente durante bastante tiempo y luego dar una clínica rápidamente progresiva. Es de reseñar que la sintomatología, especialmente la inicial, de los CCC suele ser anodina e inespecífica, similar a la de otros procesos no neoplásicos. Es la evolución tórpida de esa sintomatología y una correcta exploración clínica la que orientará hacia un proceso neoplásico de base.

Edad, sexo y factores socioeconómicos

La edad es un factor importante, aunque no determinante, en la evolución de la enfermedad. La edad avanzada conlleva un mayor riesgo de padecer enfermedades como cardiopatías o neumopatías, y ello condicionar la elección de un tratamiento determinado. La edad avanzada predispone además a mayores complicaciones para una rehabilitación adecuada tras cirugías consideradas radicales. Aunque los pacientes con CCC de avanzada edad presentan lógicamente una menor supervivencia, la probabilidad de respuesta al tratamiento oncológico (cirugía, radioterapia, quimioterapia o cualquier combinación entre ellas) es similar a la de los pacientes de menor edad³. No está claro, aunque algunos estudios así lo apuntan⁴, que los pacientes con CCC de sexo masculino tengan peor pronóstico que los del sexo femenino. Los factores socioeconómicos no son pronósticos, aunque determinadas situaciones como la lejanía del centro hospitalario, escasa higiene medioambiental, o el bajo nivel socioeconómico,

puede dificultar un tratamiento determinado.

Consumo de alcohol y tabaco

Podemos afirmar que el consumo de alcohol, y sobre todo de tabaco, juega un papel fundamental en la génesis de los CCC, objetivándose este hábito en el 90-95% de los pacientes con CCC. Aunque este hábito tóxico no afecta a la tasa de respuesta al tratamiento oncológico, sí que aumenta la toxicidad del tratamiento, sobre todo de la radioterapia (RT). Los pacientes con CCC que obtienen una respuesta completa de su tumoración tras el tratamiento administrado y que continúan fumando, tienen además una mayor tasa de recidivas, una mayor probabilidad de desarrollar segundas neoplasias, sobre todo en el área ORL, y, finalmente, una menor supervivencia global⁵.

Situación general del paciente (Performance status)

Puede definirse como la capacidad que tiene el paciente de valerse por sí mismo. Existen diversas escalas utilizadas en oncología, siendo la más habitual el llamado índice de Karnofsky (IK)(Tabla 1). En general, los pacientes con CCC e IK >70% toleran mejor los tratamientos y presentan una mayor supervivencia⁶, aunque la tasa de respuesta a igual tratamiento y estadio es similar a la de pacientes con menor IK⁷. Lógicamente, existe una relación entre el IK y el estado nutricional, pérdida de peso y enfermedades colaterales. El IK del paciente también puede ser determinante a la hora de seleccionar pacientes para tratamientos más agresivos o también para incluirlos en ensayos clínicos.

Factores inmunológicos

Se han intentado identificar los factores inmunológicos que predicen la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes con CCC. Aunque existen autores que relacionan la supervivencia de estos pacientes con determinados factores inmunológicos: número de linfocitos en sangre periférica⁸, subpoblaciones linfocitarias⁹, características fenotípicas de los linfocitos¹⁰, linfocitos citolíticos (NK)¹¹ o

Tabla 1. Índice de Karnofski.

Normal. No hay indicios de enfermedad.	100%
Signos o síntomas menores. Desarrolla actividad normal.	90%
Actividad normal con dificultad. Algunos síntomas.	80%
Se vale por sí mismo, aunque no trabaja activamente.	70%
Capaz de cubrir la mayor parte de sus necesidades.	60%
Precisa asistencia médica frecuentemente, y ayuda considerable.	50%
Incapacitado. Precisa asistencia y cuidados especiales.	40%
Gravemente incapacitado. Recomendable hospitalización.	30%
Muy grave. Necesita hospitalización y soporte activo.	20%
Agonizante en rápido proceso.	10%
Muerto.	0

del estado de la inmunidad celular¹² en la actualidad su valor pronóstico está muy controvertido, motivo por el que no se utilizan en la práctica clínica habitual.

FP RELACIONADOS CON LA NEOPLASIA

Los FP relacionados con el tumor predicen la historia natural de los CCC de forma más precisa que los FP relacionados con el enfermo.

Localización tumoral

La localización del tumor primario es de una importancia fundamental, ya que entre otros hechos, determina el patrón de crecimiento de los CCC. Así, mientras que los tumores de cavidad oral y laringe glótica tienen propensión al crecimiento local, los carcinomas de laringe supraglótica, hipofaringe, y nasofaringe, tienen tendencia a desarrollar precozmente adenopatías locoregionales. Estos dos últimos tienen además mayor potencial metastásico. La localización determina además la accesibilidad quirúrgica, siendo ésta más factible en los tumores de glándulas salivares y cavidad oral, que en la nasofaringe o hipofaringe. Los tumores del cávum tienen mayor probabilidad de respuesta al tratamiento quimioterápico o radioterápico que los CCC de cualquier otra localización, siendo los de hipofaringe los más resistentes a los tratamientos oncológicos. En límites generales, puede decirse que dentro de los CCC de laringe y faringe, los tumores de laringe tienen mejor pronóstico, y, dentro de los tumores de laringe, los localizados en la glotis son los menos agresivos.

Dentro de los tumores de glándulas salivares, son los de parótida los de mejor pronóstico, al igual que dentro de los tumores de senos paranasales son los de localización maxilar y etmoidal.

Estadio

El estadio de la enfermedad mediante la clasificación TNM, es el factor más importante para evaluar el pronóstico y el tratamiento de los CCC. El tamaño tumoral y sus relaciones con las estructuras anatómicas vecinas, así como su extensión a los ganglios linfáticos de drenaje, son los condicionantes más importantes para predecir una recaída locoregional o a distancia.

El factor T hace referencia fundamentalmente al tamaño tumoral y al grado de infiltración de los tejidos próximos. El tamaño tumoral es la principal variable entre los estadios precoces (T1, T2), siendo el grado de infiltración el condicionante principal en los estadios avanzados (T3, T4). No siempre la gradación de la T de un CCC es una tarea sencilla, dado que para ello sería preciso la resección completa del tumor, lo que daría una correcta medición tanto del tamaño, como del grado de infiltración de las estructuras próximas. El tamaño de la T tiene una correlación inversa con la tasa de respuesta a la radioterapia y a la quimioterapia¹³. También tiene correlación con la supervivencia global después de la cirugía o de cualquier otra modalidad de tratamiento. Baste como referencia las tasas descritas de supervivencia global a los 5 años en los carcinomas de glotis (82-96% para los T1, 51-85% los T2, 45-72% los T3, y 25-30% los T4)¹⁴. Dentro del sistema de estadiaje TNM, la

demonstración histológica de metástasis ganglionares –factor N– es el factor pronóstico más importante para el paciente. Aunque el tamaño de la neoplasia primitiva se correlaciona con la existencia de afectación ganglionar, existen tumores pequeños que pueden dar lugar a metástasis ganglionares, en muchos casos con la misma frecuencia que otros tumores de gran tamaño. Esto es más evidente en tumores de la nasofaringe y de hipofaringe. El factor N es función del número de ganglios linfáticos afectados, el tamaño de los mismos y su lateralidad, de tal manera que cuanto mayor sea el número de ganglios afectados, mayor sea el tamaño de éstos, y se detecten además en los dos lados del cuello, peor será el pronóstico independientemente del resto de factores y del propio tratamiento. En los tumores localmente avanzados de cabeza y cuello, el factor N, especialmente la existencia de N2-N3 es el factor más importante de respuesta al tratamiento y de supervivencia¹⁵. Estos datos son consistentes con nuestra propia experiencia en tumores de laringe localmente avanzados tratados con quimio-radioterapia, cuyos resultados, expuestos en el *1st World Congress on Head and Neck Oncology*, Madrid 1998, mostraban en el análisis multivariante de los factores pronósticos para la supervivencia y control local, la presencia de N3 como el único FP con significación estadística ($p=0,0009$)¹⁶.

Otro factor importante es el nivel en que se encuentra el ganglio o ganglios afectados. En el cuello se consideran 5 niveles ganglionares principales: submandibular, yúgulo-digástrico, yugular, cervical posterior y supraclavicular. Las adenopatías cervicales posteriores y las supraclaviculares son las que conllevan un peor pronóstico para la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad¹⁷. La invasión de la cápsula ganglionar es otro FP importante. La invasión de la cápsula ganglionar aumenta el riesgo de recidiva y de metástasis a distancia y, por tanto, empeora el pronóstico¹⁸. En cuanto a la movilidad del ganglio afectado, supone un FP negativo tanto para la reseccabilidad como para la recidiva y supervivencia, aunque más parece un factor dependiente

del anterior (infiltración de la cápsula y posterior afectación de la grasa periganglionar y músculo subyacente) que un FP independiente “per se”.

La combinación de los factores T, N, y M, determina el estadio global de la enfermedad (Tabla 2). Se consideran estadios localizados o precoces los estadios I y II, con una tasa global de supervivencia del 65-70%. Por el contrario, los estadios avanzados (III y IV) tienen un pronóstico mucho peor, con una supervivencia próxima al 25-30%. El estadio global no sólo determina el tratamiento y pronóstico, sino que también condiciona el tipo de respuesta a dicho tratamiento. A mayor estadio, menor respuesta al tratamiento quimio o radioterápico. Otro FP relacionado con el anterior puede considerarse la reseccabilidad inicial de la tumoración, dado que los CCC considerados inicialmente como reseccables, independientemente de que se operen o no, tienen una tasa mayor de respuestas al tratamiento multidisciplinar¹⁹.

Grado histológico

A pesar del tiempo transcurrido desde su aparición, aún se sigue utilizando la clasificación de Broders para cuantificar el grado de diferenciación tumoral²⁰. Básicamente se analiza la formación de queratina por el tumor, su pleomorfismo nuclear, la presencia de nucleolos y el número de mitosis. En general, se puede afirmar que cuanto más se parece una neoplasia al tejido originario, mejor es la diferenciación o grado. Los tumores bien diferenciados son los de mejor evolución, asociándose con una menor frecuencia de afectación ganglionar y de metástasis a distancia, así como a una menor tasa de recidivas y mayor supervivencia global²¹. En cuanto a la predicción de la respuesta a la quimioterapia o radioterapia, aunque la diferenciación histológica puede no predecir ésta, sí puede predecir la recidiva después de una respuesta completa al tratamiento. En aquellos pacientes con CCC moderadamente o escasamente diferenciados se ha observado un mayor riesgo de recidiva y una menor supervivencia²².

Tabla 2. Clasificación TNM.

Cavidad oral	
T1	Tumor \leq 2 cm.
T2	Tumor < 2 a 4 cm.
T3	Tumor > 4 cm.
T4	Fijación a estructuras adyacentes.
Faringe (a excepción de nasofaringe)	
T1	Tumor \leq 2 cm.
T2	Tumor > 2 a 4 cm.
T3	Tumor > 4 cm.
T4	Invasión de estructuras adyacentes.
Laringe	
<u>Supraglotis</u>	
T1	Una sublocalización/ movilidad normal.
T2	Más de una sublocalización, sin fijación laríngea.
T3	Limitado a la laringe/espacio preepiglótico/fijación de cuerda.
T4	Extensión más allá de la laringe.
<u>Glottis</u>	
T1	Limitado a cuerda vocal. Movilidad normal.
T2	Supraglotis/subglottis, movilidad cuerda disminuida.
T3	Fijación de la cuerda vocal.
T4	Extensión más allá de la laringe.
<u>Subglottis</u>	
T1	Limitado a subglottis.
T2	Extensión a cuerda vocal/movilidad disminuida.
T3	Fijación de la cuerda vocal.
T4	Extensión más allá de la laringe.
N0	Ausencia de ganglios infiltrados.
N1	Ganglio único homolateral \leq 3 cm.
N2	Ganglio único homolateral > 3 a 6 cm. Múltiples homolaterales > 3 a 6 cm.
N3	Bilaterales, contralaterales \leq 6 cm. > 6 cm.
Estadios TNM/American Joint Committee	
Estadio I	T1N0M0
Estadio II	T2N0M0
Estadio III	T3N0M0
	T1N1M0
	T2N1M0
Estadio IV	T3N1M0
	T4N0M0
	T4N1M0
	Cualquier T N2M0
	Cualquier T N3M0
	Cualquier M1

Contenido de ADN celular

La proliferación celular se puede evaluar midiendo el contenido de ADN celular mediante citometría de flujo. Las células del organismo pueden clasificarse en función de su contenido de ADN en euploides, cuando tienen un contenido normal de ADN, o aneuploides, si el contenido de

ADN no es el habitual. El 66% de los CCC son tumores aneuploides. En el momento actual, no existe una clara relación entre la ploidía y el estadio de los CCC, así como tampoco parece clara su relación con la respuesta al tratamiento²³. Sin embargo, sí se ha descrito una relación entre la aneuploidía y la tasa de recidivas y superviven-

cia global en los tumores resecaos²⁴. En la actualidad se están investigando mediante citometría de flujo otros FP, como el volumen nuclear. Es probable que con el tiempo surjan nuevos marcadores con mayor carácter predictivo y que éstos vayan incorporándose en la práctica clínica.

Factores celulares y moleculares

Son los factores en los que se está realizando un mayor esfuerzo investigador en la actualidad. Aunque no están introducidos de manera rutinaria en los estudios clínicos ni son determinantes para la selección de pacientes con CCC para ser incluidos en protocolos terapéuticos, cada vez hay más evidencia de su importancia para predecir la evolución de los CCC y de otros tumores. Dentro de ellos se encuentra el estudio de los protooncogenes, como la ciclina D1 cuya amplificación en los CCC indica mayor probabilidad de progresión, genes supresores como p16 cuya delección es la más frecuente en los CCC; p21, cuyos niveles bajos de expresión son relacionados con histologías más indiferenciadas y mayor tendencia metastatizante; p27, cuyos niveles se relacionan inversamente con la supervivencia en carcinomas de laringe²⁵. El gen supresor p53 es una proteína nuclear localizada en el cromosoma 17 que está encargada de la regulación negativa de la proliferación celular y de la supresión del fenotipo maligno. La mutación de este gen es el mecanismo más frecuente implicado en la pérdida de su función reguladora, la que se traduce no solamente en la progresión de lesiones premalignas a malignas, sino también en una mayor resistencia a los tratamientos oncológicos²⁶. En pacientes con CCC tratados con cirugía, se ha relacionado la presencia de mutaciones del p53 en los márgenes quirúrgicos con una mayor tasa de recidivas.

FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

Cuando se considera una única modalidad de tratamiento, el FP más importante es la respuesta completa al mismo. Otros FP comunes a los diferentes tratamientos

son el *performance status*, estadio, T, N, la localización del tumor, y la respuesta al primer tratamiento. Dentro de este apartado, habría que diferenciar entre los FP que influyen en la respuesta a los tratamientos, y el propio tratamiento –cirugía, quimioterapia, radioterapia o sus combinaciones– como factor pronóstico.

Entre los FP que influyen en el tratamiento, la mayoría de ellos ya nombrados a lo largo del artículo, destaca la llamada “carga tumoral”, esto es, una combinación de los factores T y N. Cuanto mayor sea ésta, obtendremos peores resultados terapéuticos independientemente del tratamiento. Otro FP muy importante es el *performance status*. La existencia de infiltración profunda y sobre todo la afectación del cartilago o hueso por la neoplasia supone un mal pronóstico, sobre todo cuando el tratamiento no incluye la cirugía. La existencia de adenopatías múltiples y heterogéneas con necrosis en su interior, así como los niveles bajos de hemoglobina pretratamiento, también se han asociado con menor respuesta a la radioterapia²⁷. En cuanto a la cirugía, se considera un FP positivo cuando se realiza una resección completa de la neoplasia, y cuando los márgenes microscópicos están libres de enfermedad. En estadios precoces (I y II) puede ser de elección como monoterapia, siempre que no conlleve una mutilación importante para el paciente. Cuando la enfermedad está localmente avanzada, sobre todo cuando existe afectación ósea o cartilaginosa, la inclusión de la cirugía como parte del tratamiento, consigue un mayor control local y por tanto de supervivencia en los CCC.

La radioterapia puede considerarse como alternativa al tratamiento quirúrgico en estadios precoces. En los pacientes con CCC resecaos quirúrgicamente, la radioterapia postoperatoria mejora el pronóstico (control local y supervivencia) cuando existen márgenes quirúrgicos afectados, cuando se trata de tumores T3 o T4, y/o cuando existe afectación metastásica ganglionar cervical. Además, la radioterapia hiperfraccionada (más de una fracción diaria) aumenta la tasa de respuestas, el control local, y la supervivencia. La administración simultánea o concomitante de

radioterapia y quimioterapia aumenta el número de respuestas, el control local y, en ocasiones, la supervivencia²⁸. Finalmente, el papel de la quimioterapia en el tratamiento curativo de los CCC aún no está establecido. La quimioterapia neoadyuvante (antes del tratamiento local) o adyuvante (después del mismo) sólo ha demostrado utilidad en los carcinomas localmente avanzados de nasofaringe, donde ha aumentado significativamente la supervivencia global²⁹. Cuando se administra de forma concomitante, aumenta la tasa de respuesta y el control local, aunque el impacto en la supervivencia no está claramente establecido³⁰. Aunque no mejora la supervivencia, la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en los carcinomas de laringe puede servir como criterio de selección para tratamientos conservadores de la laringe, con radioterapia o quimioradioterapia, sin perjuicio para la supervivencia global pero con la posibilidad de preservar el órgano³¹.

Como conclusión, en la actualidad, los principales factores pronósticos en el cáncer de cabeza y cuello son los factores clínicos (T y N) aunque la importancia de los factores moleculares está aumentando, y probablemente serán los factores determinantes del pronóstico y tratamiento de estos tumores en un futuro inmediato.

BIBLIOGRAFÍA

1. DE VITA VT, HELLMAN S, ROSEMBERG SA. *CANCER, Principles and Practice of Oncology*. Lippincott- Raven Publishers. Philadelphia, 1997.
2. ARIAS F, DOMÍNGUEZ MA, ILLARRAMENDI JJ, MARTÍNEZ E, TEJEDOR M, DOMÍNGUEZ S et al. Split hyperfractionated accelerated radiation therapy and concomitant cisplatin for locally advanced head and neck carcinomas: A preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 675-682.
3. ARIAS F, DOMÍNGUEZ MA, VILAFRANCA E, MARTÍNEZ E, VERA R, MARCOS M et al. Concomitant chemoradiotherapy with split hyperfractionated accelerated radiation therapy and cisplatin for locally advanced laryngeal carcinomas. Results of a single institutional organ-sparing program. *J Clin Oncol* (En prensa).
4. COGNETTI F, PINNARO P, RUGGERI EM, CARLINI P, PERRINO A, IMPIOMBATO FA et al. Prognostic factors for chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck squamous cell cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 829-837.
5. BROWMAN GP, WONG G, HODSON I, SATHYA J, INFECT DIS, RUSSELL R. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Eng J Med* 1993; 328: 159-163.
6. ERVIN TJ, CLARK JR, WEICHELBAUM 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; 5: 10-20.
7. WOLF GT, MAKUCH RW, BAKER SR. Predictive factors for tumor response to preoperative chemotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. The Head and Neck Contracts Program. *Cancer* 1984; 54: 2869-2877.
8. DAVIS RK, STOKER K, HARKER G, DAVIS K, GIBBS FA JR, HARNBERGER HR et al. Prognostic indicators in head and neck cancer patients receiving combined therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 1443-1445.
9. STROME M, CLARK J, FRIED M. The prognostic implications of defining natural killer cell function and T-cells subsets in patients with squamous cell carcinoma. En: Fee W, Goepfert H, Jones M et al (eds.). *Head and Neck Cancer*. Philadelphia, BC Decker 1993; 89-93.
10. SNYDERMAN CH, HEO DS, JOHNSON JT, D'AMICO F, BARNES L, WHITESIDE TL. Functional and phenotypic analysis of lymphocytes in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 899-905.
11. SCHANTZ SB, GOEPFERT TH. Multimodal therapy in distant metastasis: The impact of natural killer cell activity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 1207-1213.
12. KATZ AE. Immunologic staging of patients with carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1983; 93: 445-463.
13. CLARK JR, FALLON BG, DREYFUSS AI, NORRIS CM JR, ANDERSON JW, ERVIN TJ et al. Chemotherapeutic strategies in the multidisciplinary treatment of the head and neck cancer. *Semin Oncol* 1988; 15: 35-44.
14. HAWKINS N. The treatment of glottic carcinoma: An analysis of 800 cases. *Laryngoscope* 1975; 85: 1485-1493.
15. BRIZEL D, ALBERS E, FISHER SR, SCHER RL, RICHTSMEIER WJ, HARS V et al. Hyperfractionated irradiation with or

- without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Eng J Med* 1998; 338: 1798-1804.
16. ARIAS F, VILAFRANCA E, DOMÍNGUEZ MA, MARTÍNEZ E, MEIRIÑO R, ILLARRAMENDI JJ et al. Split hyperfractionated accelerated irradiation and cisplatin for locally advanced laryngeal carcinoma. 1st World Congress On Head and Neck Oncology. Monduzi Editore. Madrid, 1998; 871-875.
 17. AL-SARRAF M, DRELICHMAN A, JACOBS J. Adjuvant chemotherapy with cisplatin, oncovin and bleomycin followed by surgery and/or radiotherapy in patient with advanced previously untreated head and neck cancer: Final report. En: Jones SE, Salmon SE (eds) *Adjuvant therapy of cancer III*. New York, Grune&Stratton 1981; 145-152.
 18. RICHARD JM, SANCHO-GARNIER H, MICHEAU C, SARAVANE D, CACHIN Y. Prognostic factors in cervical lymph node metastasis in upper respiratory and digestive tract carcinomas: Study of 1,713 cases during a 15-year period. *Laryngoscope* 1987; 97: 97-101.
 19. VOKES E, KIES M, HARAF D, STENSON K, LIST M, HUMERICKHOUSE R et al. Concomitant chemoradiotherapy as primary therapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1652-1661.
 20. BRODERS AC. Carcinoma: Grading and practical application. *Arch Pathol* 1926; 2: 376-381.
 21. ZATTERSTROM UK, WENNERBERG J, EWERS SB, WILLEN R, ATTEWELL R. Prognostic factors in head and neck cancer: histologic grading, DNA ploidy, and nodal status. *Head Neck* 1991; 13: 477-487.
 22. ENSLEY JF, CRISSMAN J, KISH J, JACOBUS 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; 57: 711-717.
 23. MARTÍNEZ E, ARIAS F, DOMÍNGUEZ MA, ILLARRAMENDI JJ, LÓPEZ R, TEJEDOR M et al. Predictive value of DNA content in head and neck carcinomas treated with hyperfractionated radiotherapy. *Eur J Cancer* 1993; 29 (Suppl.) 29: 149.
 24. KOKAL WA, GARDINE RL, SHEIBANI K, ZAK IW, BEATTY JD, RIIHIMAKI DU et al. Tumor DNA content as a prognostic indicator of squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Am J Surg* 1988; 956: 276-280.
 25. PRUNERI G, PIGNATARO L, CARBONI N, BUFFA R, DI FINIZIO D, CESANA BM et al. Clinical relevance of expression of the CIP/KIP cell-cycle inhibitors p21 and p27 in laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3150-3159.
 26. TEMAM S, FLAHAULT A, PERIE S, MONCEAUX G, COULET F, CALLARD P et al. P53 gene status as a predictor of tumor response to induction chemotherapy of patients with locoregionally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 2000; 18: 385-393.
 27. FEIN DA, LEE WR, HANLON AL, RIDGE JA, LANGER CJ, CURRAN WJ JR et al. Pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2077-2083.
 28. JEREMIC B, SHIBAMOTO Y, MILICIC B, NIKOLIC N, DAGOVIC A, ALEKSANDROVIC J et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1458-1464.
 29. AL-SARRAF M, LEBLANC M, GIRI PG, FU KK, COOPER J, VUONG T et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310-1317.
 30. ADELSTEIN DJ, SAXTON JP, LAVERTU P, TUASON L, WOOD BG, WANAMAKER JR et al. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. *Head Neck* 1997; 19: 567-575.
 31. LEFEBVRE JL, WOLF GT, LUBOINSKI B et al. Meta-Analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): (2) Larynx preservation using neoadjuvant chemotherapy in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 382a.