

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE CIRURGIA



# Propuesta de clasificación (pTNM) de los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello en función de la presencia de ruptura capsular

Tesis realizada por Júlia de Juan Beltran para optar al grado de Doctora.  
Dirigida por los Doctores Xavier León Vintró y Miquel Quer i Agustí.  
Barcelona, Abril de 2011

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>5</b>
1. Incidencia del cáncer de cabeza y cuello .....	6
2. Factores pronósticos en el cáncer de cabeza y cuello .....	8
3. Las metástasis ganglionares en el cáncer de cabeza y cuello .....	11
4. La ruptura capsular .....	27
Aspectos históricos de la ruptura capsular .....	27
Definición de ruptura capsular .....	27
Imagen radiológica de la ruptura capsular .....	32
Incidencia y relevancia clínica de la ruptura capsular .....	36
1. Relación entre el tamaño ganglionar y la ruptura capsular ...	36
2. La ruptura capsular como factor de mal pronóstico .....	46
3. Ausencia de capacidad pronóstica de la ruptura capsular .....	81
4. Resultados del metanálisis sobre la importancia pronóstica de la ruptura capsular en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello .....	86
5. Implicaciones terapéuticas de la presencia de adenopatías con ruptura capsular a nivel cervical .....	89
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>97</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>101</b>
1. Procedencia de la muestra .....	102
2. Criterios de inclusión y Criterios de exclusión .....	102
3. Caracterización de la población estudiada .....	104
4. Determinación de las categorías de clasificación de acuerdo con el método RPA .....	123

5. Métodos estadísticos. Metodología para la comparación de las curvas de supervivencia .....	129
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>137</b>
1. Control y supervivencia .....	138
2. Control regional de la enfermedad .....	148
3. Metástasis a distancia .....	162
4. Papel de la ruptura capsular .....	163
5. Resultados del estudio RPA .....	190
6. Comparación de las clasificaciones RPA y pN .....	205
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>207</b>
1. Factores relacionados con la presencia de ruptura capsular .....	208
2. Relación de la ruptura capsular con la supervivencia .....	211
3. Relación de la ruptura capsular con el control local, regional y a distancia de la enfermedad .....	226
4. Implicaciones terapéuticas de la presencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular .....	233
5. Resultados del estudio RPA .....	238
6. Comparación objetiva de los métodos de clasificación pN y RPA...249	
7. Incorporación de la información pronóstica derivada de la presencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular a la estadificación de los tumores de cabeza y cuello .....	251
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>259</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>263</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>271</b>

# INTRODUCCIÓN

## **1. Incidencia del cáncer de cabeza y cuello**

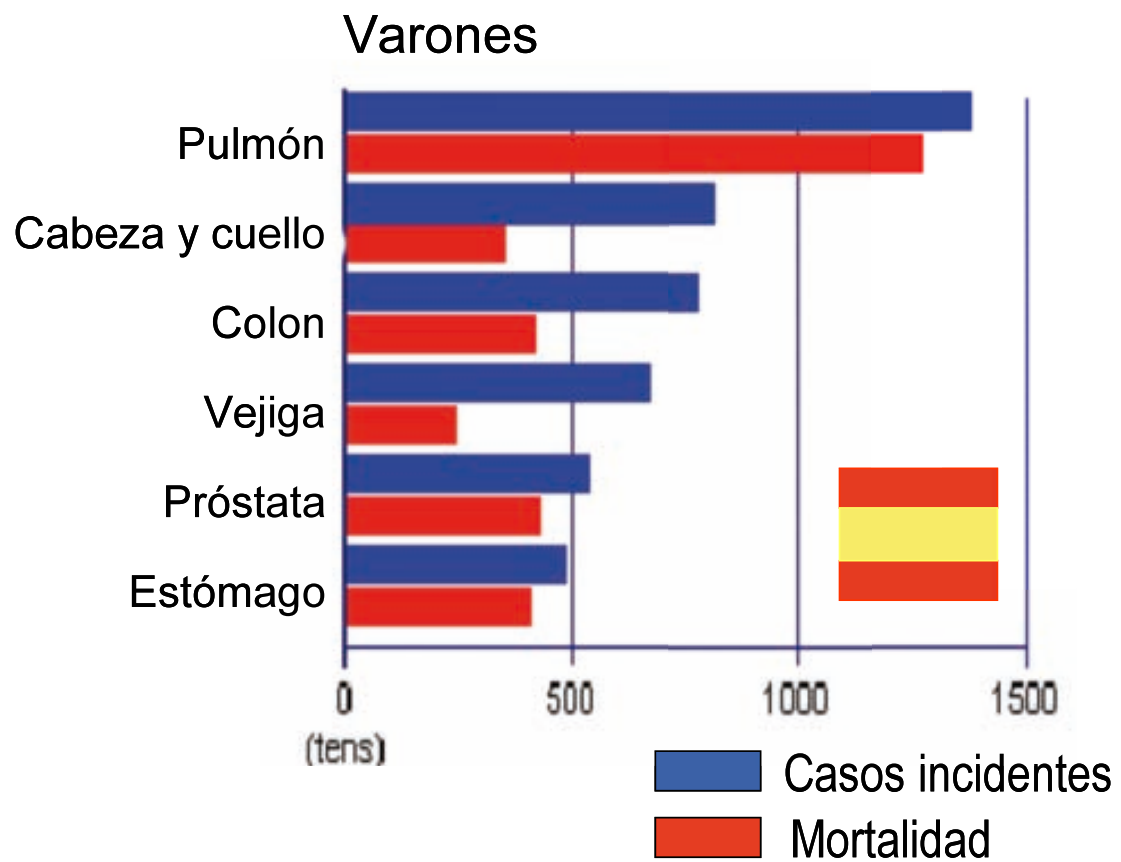
El cáncer es la segunda causa de mortalidad en los países desarrollados. El cáncer de cabeza y cuello (CCC) representa el 5-10% de las neoplasias malignas de todo el organismo. La incidencia del cáncer de cabeza y cuello varía mucho según la localización geográfica, la raza, el sexo y la edad. Existen variaciones de incidencia entre distintas regiones mundiales e incluso entre diferentes regiones de un mismo país. Estas diferencias se explican fundamentalmente por variaciones en el consumo de tabaco y alcohol en las distintas áreas.

El estado español, junto con el resto de países del sur de Europa, cuenta con una elevada incidencia de aparición de carcinomas de cabeza y cuello, especialmente en el sexo masculino, siendo el responsable de aproximadamente el 5% de las muertes por cáncer<sup>1</sup>.

Según el registro de cáncer poblacional de Tarragona, la incidencia media de neoplasias de cabeza y cuello en el sexo masculino es de 22,9 casos / 100.000habitantes / año, y en el sexo femenino es muy inferior, de 1,2 casos / 100.000habitantes / año<sup>2</sup>. Estas diferencias en incidencia entre los diferentes sexos están probablemente relacionadas con los consumos desiguales de tabaco y alcohol que todavía existen en nuestro país entre hombres y mujeres.

De acuerdo con los valores de incidencia comunicados por Parkin y cols<sup>3</sup> en el programa Globocan, la incidencia agrupada de los carcinomas de cabeza y cuello para el sexo masculino en el estado español ocupa el segundo lugar en incidencia, ligeramente superior a la correspondiente a los carcinomas de colon y siendo superado tan sólo por los carcinomas de localización pulmonar, lo que

viene a indicar la importancia epidemiológica de este tipo de tumores en nuestro entorno inmediato.



## **2. Factores pronósticos en el cáncer de cabeza y cuello**

La posibilidad de llevar a cabo una predicción adecuada del pronóstico es un elemento importante en la evaluación de los pacientes oncológicos. En base a dicha información, en función de la agresividad tumoral, es posible adecuar el tratamiento, consiguiendo el mejor rendimiento posible de la terapéutica utilizada en términos de control de la enfermedad, supervivencia y calidad de vida.

Chiesa y cols<sup>4</sup> llevaron a cabo una revisión sistemática de los factores pronósticos en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, dividiéndolos en dos categorías principales:

**1. Factores pronósticos de eficacia probada:** considerados como aquellos factores predictivos para los que existe consenso generalizado, y para los que se ha descrito una relación independiente y significativa con el resultado oncológico y la supervivencia.

**2. Factores pronósticos de eficacia controvertida:** considerados como aquellos para los cuales no existe unanimidad en cuanto a su significado pronóstico, incluyendo en este apartado factores de capacidad pronóstica controvertida y factores predictivos prometedores pero que no han sido todavía suficientemente investigados.

**1.** Entre los **factores pronósticos** que se consideraron como **de eficacia probada**, los autores citaron:

- Estado general
- Edad
- Estadiaje local, incluyendo la localización del tumor y su tamaño (T)



- Estadiaje ganglionar, incluyendo el número y el nivel de las adenopatías
- Carga tumoral y profundidad de infiltración
- Status de los márgenes de resección
- Estadiaje pN, incluyendo número y nivel de ganglios positivos
- Respuesta completa a la quimioterapia

2. Entre los **factores pronósticos** que fueron considerados como **de eficacia controvertida**, los autores citaron los siguientes:

- Grado de diferenciación tumoral
- Angiogénesis
- Ruptura capsular
- Tiempo de doblaje del tumor
- Cinética del tumor
- Positividad del antígeno SCC (antígeno del carcinoma de células escamosas)
- Índice de ADN, ploidía, índice mitótico, morfología nuclear
- Positividad del antígeno de proliferación nuclear (PCNA)
- Sobre-expresión o mutación de la p53
- Alteraciones cromosómicas (ras, myc ,erb B1, traslocación 11q13)
- Polimorfismos de la glutatión S transferasa
- Invasión vascular y perineural
- Positividad del factor de crecimiento epitelial EGFR
- Sobre-expresión de C-erbB2
- Positividad del receptor de la interleukina-2 (IL-2)
- Positividad de las moléculas de adhesión

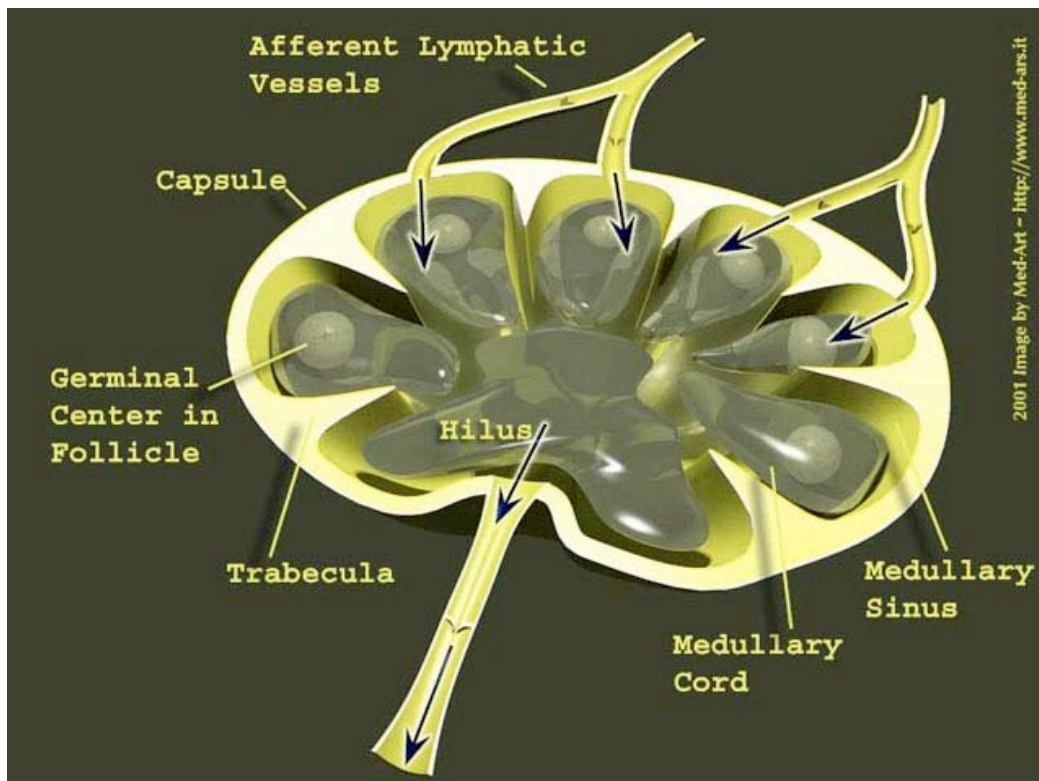
Como se puede comprobar, se consideraron como eficaces un gran número de factores pronósticos clínicos y que hacen referencia a la localización y extensión anatómica de la enfermedad. Los estudios desarrollados a partir de características biológicas del tumor no han alcanzado este grado de certeza, posiblemente reflejando el hecho de que existe una elevada complejidad a nivel molecular en los carcinomas de cabeza y cuello que justificaría la disparidad en los resultados. Entre los factores pronósticos de eficacia controvertida, Chiesa y cols<sup>4</sup> incluyeron la existencia de metástasis ganglionares con ruptura capsular.

A pesar de que el análisis realizado por los autores fue publicado en 1999, nuestra impresión es que la situación no se ha modificado de forma sustancial. Con la salvedad del posible significado pronóstico de la positividad frente al virus del papiloma humano (HPV) para los pacientes con carcinomas de la orofaringe<sup>5:6</sup>, no existe en la actualidad evidencia que permita la utilización estandarizada de factores relacionados con la biología del tumor en su clasificación pronóstica o para la elección del tratamiento.

### 3. Las metástasis ganglionares en el cáncer de cabeza y cuello

El sistema linfático forma parte del sistema circulatorio y se origina a partir de capilares linfáticos que se agrupan en vasos linfáticos, que contienen ganglios en su recorrido. Cuando el líquido de los tejidos penetra en el sistema linfático se denomina linfa. La linfa pasa a través de los ganglios que actúan en forma de filtro.

Los ganglios son estructuras aplanadas, ovaladas o con forma de riñón. A los ganglios llegan una serie de conductos linfáticos aferentes, que envían la linfa al seno marginal, situado por dentro de la cápsula fibrosa del ganglio. Desde aquí la linfa se dirige al seno medular y sale del ganglio a través de los conductos linfáticos eferentes. Mientras la linfa atraviesa el ganglio, se pone en contacto con los centros germinales que contienen linfocitos B y con los espacios peri-arteriolas o área para-cortical, que contiene linfocitos T.



Las funciones del sistema linfático son:

- El drenaje del líquido tisular recogiendo el plasma de los espacios tisulares y transportándolo hacia el sistema venoso.

- Actuar como mecanismo inmunológico, detectando diferentes tipos de antígenos presentes en la linfa y respondiendo mediante la formación de un determinado tipo de células. Se trata de un órgano linfático secundario donde tiene lugar la respuesta inmune.

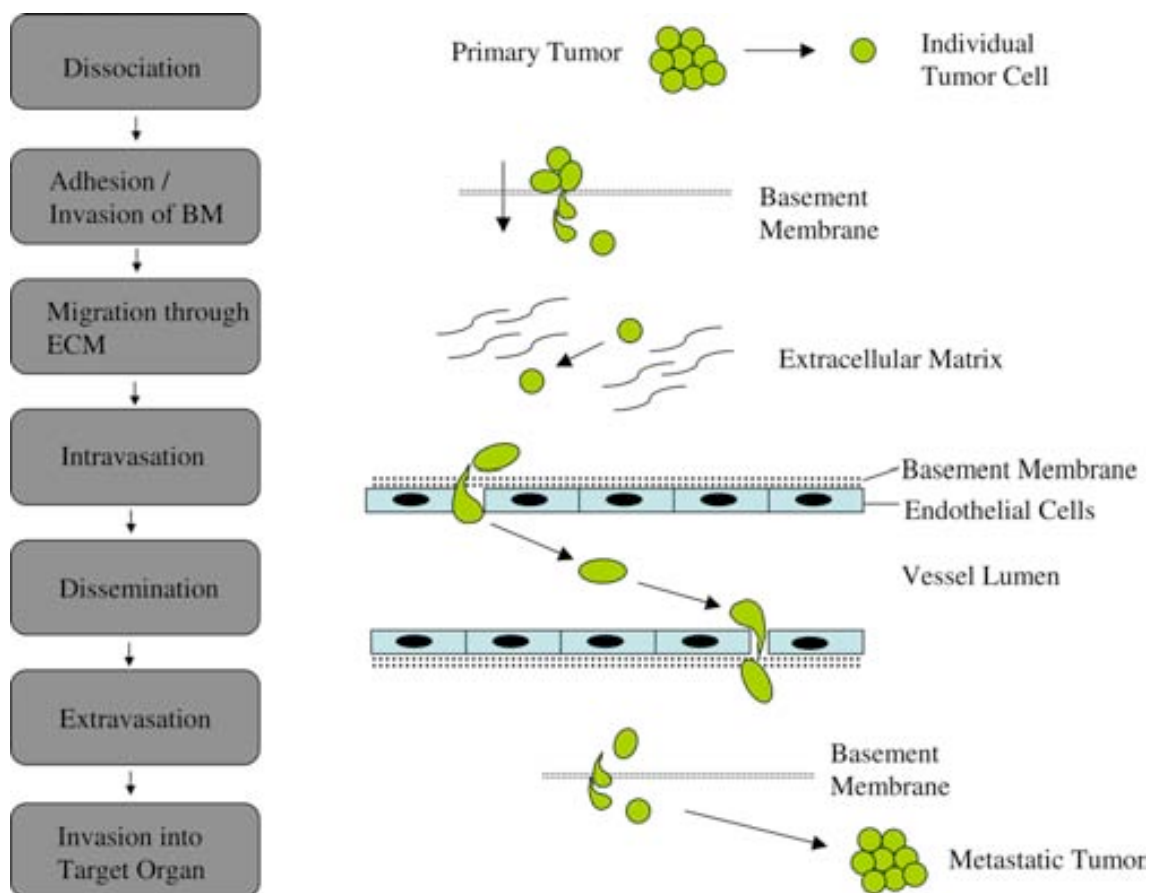
La presencia de metástasis ganglionares en vaciamientos cervicales es el factor pronóstico adverso independiente más importante en pacientes afectos de carcinomas escamosos de cabeza y cuello<sup>7</sup>. Se trata de uno de los factores pronósticos que más influyen en el resultado, reduciendo la supervivencia a los 5 años de estos pacientes en un 50%.

No todos los tumores ni todas las células tumorales tienen capacidad de metastatizar. Para que se dé el proceso de metástasis es necesario que se produzca una progresión de la neoplasia a través de la membrana basal del epitelio que la originó. Posteriormente debe producirse una progresión a través del tejido intersticial hasta llegar al espacio linfático o vascular. Este proceso dependerá de la capacidad de metastatizar que presente la célula, una capacidad que está genéticamente determinada.

Para que se lleve a cabo una metástasis ganglionar se requieren varios mecanismos, algunos de los cuales se conocen actualmente como son:

- La pérdida de adhesión de las células tumorales respecto a las adyacentes

- La producción de enzimas y mediadores que realicen una degradación de la matriz extracelular interviniendo en la progresión de las células tumorales en los tejidos
- Que haya expresión de factores de angiogénesis y linfangiogénesis (creación de nuevas estructuras vasculares)
- La intravasación de las células tumorales en la circulación sanguínea y linfática
- La extravasación celular y la proliferación a nivel ganglionar o en tejidos a distancia conformando la aparición de metástasis



La linfangiogénesis es el proceso de formación de nuevos vasos linfáticos. Se produce gracias a la presencia de una serie de mediadores moleculares que provocan la degradación de la matriz extracelular, de forma que las células endoteliales migran y se unen entre ellas formando nuevos vasos linfáticos. Los mediadores moleculares más importantes que originan la linfangiogénesis pertenecen a la familia de los “factores de crecimiento vascular” (VEGF), siendo los más destacados el VEGF-C y el VEGF-D, que son glucoproteínas que pueden unirse al receptor de membrana VEGFR-3<sup>8;9</sup>.

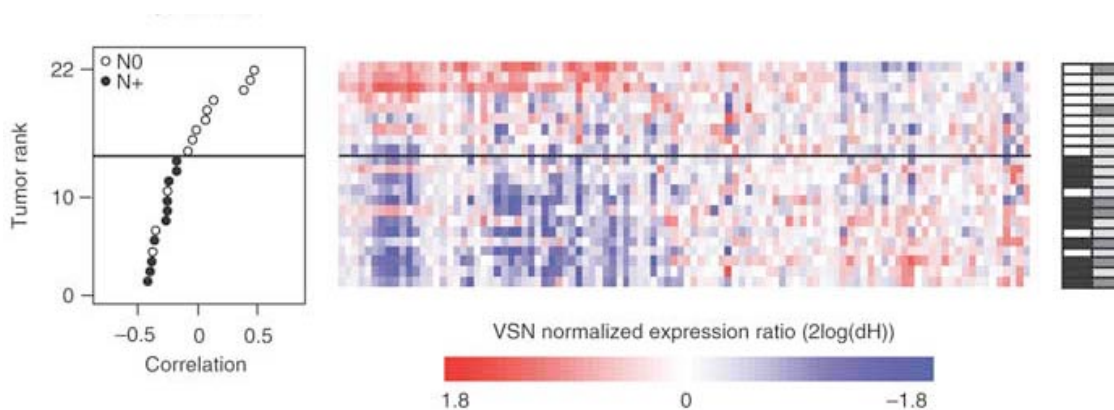
Cuando las células tumorales capaces de metastatizar llegan a los capilares linfáticos, los atraviesan hasta llegar al seno marginal del ganglio. Allí se produce una replicación de las células tumorales, primero de un foco metastático aislado (micrometástasis), a medida que este foco va creciendo se produce una invasión y sustitución del parénquima ganglionar (macrometástasis). Finalmente el foco metastático infiltra la cápsula fibrosa ganglionar y se produce una extensión del tumor a los tejidos peri-ganglionares (ruptura capsular).

No todas las células de un tumor tienen capacidad de metastatizar. Las que sí la tienen forman una subpoblación con unas determinadas características antigénicas, bioquímicas y metabólicas diferentes del tumor primario. Esto podría explicar las diferentes respuestas del tratamiento quimioterápico a nivel local o regional de un determinado tumor.

Estas diferencias en el comportamiento fenotípico vienen determinadas a partir de los cambios que a nivel genético permiten que la célula tumoral adquiera las características necesarias para metastatizar a nivel de los ganglios cervicales. Méndez y cols<sup>10</sup> llevaron a cabo un estudio en el que compararon la expresión

genética diferencial del tumor primario en pacientes con metástasis ganglionares con el tumor presente en la metástasis ganglionar, así como el tumor primario de pacientes sin diseminación a nivel regional. La comparación correspondiente a las células del tumor primario de los pacientes sin diseminación ganglionar y las células de las adenopatías metastásicas, reveló la presencia de un grupo de 160 genes que se expresaron de forma diferenciada entre ambos tipos celulares. El análisis de agrupación jerárquica y del componente principal utilizando este grupo de 160 genes evidenció que las muestras de los tumores no metastatizados fueron distinguibles tanto de los tumores primarios de los pacientes N+, como del tumor correspondiente a las metástasis a nivel ganglionar. Muchos de los cambios de expresión que aparecieron de forma diferencial en las células del tumor metastático ganglionar lo hicieron también a nivel del tumor primario correspondiente, si bien fue posible identificar algunos genes que, de forma significativa, se expresaron de forma diferenciada entre ambos tipos celulares. Entre los genes que contaron con una mayor capacidad de definir la población con capacidad de metastatización ganglionar destacaron: la supresión de la transglutaminasa-3, un enzima glutamil-transferasa que cataliza la formación de enlaces covalentes entre proteínas estructurales, la supresión de la queratina 16, y la sobre-expresión de la proteína ribosomal S27.

Roepman y cols<sup>11</sup>, a partir de un estudio con arrays de ADN en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, desarrollaron un predictor compuesto por 102 genes con la capacidad de diferenciar la existencia de metástasis ganglionares con una fiabilidad global del 86%. La siguiente figura muestra los resultados del array utilizado en la validación del predictor.



La conclusión que puede extraerse de estos estudios es que existen patrones de expresión genética que son los responsables del comportamiento biológico correspondiente a las células tumorales con capacidad de metastatización.

Los carcinomas escamosos de cabeza y cuello habitualmente evolucionan locoregionalmente. Primero crecen localmente, diseminándose a nivel regional y, finalmente se diseminan y producen metástasis a distancia. Hay diferencias en la incidencia de afectación ganglionar en función de varios factores. Se considera que entre un 25-70% de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello presentan adenopatías cervicales palpables en el momento del diagnóstico. Uno de los factores que más influyen en la frecuencia de aparición de metástasis ganglionares es la localización y el tamaño del tumor primario. Los carcinomas de glotis presentan adenopatías en el momento del diagnóstico en un porcentaje pequeño de casos, habitualmente cuando el tumor primario es de gran tamaño. En cambio, para los carcinomas de faringe



(orofaringe e hipofaringe) aumenta mucho el riesgo de presentar adenopatías metastásicas, incluso cuando el tumor primario es de pequeño tamaño.

La siguiente tabla muestra el porcentaje de afectación ganglionar clínica en una serie de 3.783 pacientes con carcinomas escamosos tratados en el Servicio ORL del Hospital de Sant Pau de Barcelona entre los años 1984 y 2006 en función de la localización del tumor primario y la categoría de extensión local de la enfermedad<sup>12</sup>.

Localización		N0 % (n)	N+ (1-2-3) % (n)	Total (n)
Glotis	Global	97% (968)	3% (29)	997
	T1	100%	0%	
	T2	96%	4%	
	T3	80%	10%	
	T4	82%	18%	
Subglotis		97% (34)	3% (1)	35
Fosas nasales y senos		93% (60)	7% (5)	65
Transglotis		70 (123)	30% (53)	176
Cavidad oral	Global	64% (290)	36% (164)	454
	T1	89%	11%	
	T2	64%	36%	
	T3	56%	44%	
	T4	43%	57%	
Supraglotis	Global	56% (447)	44% (348)	795
	T1	81%	19%	
	T2	65%	35%	
	T3	46%	54%	
	T4	41%	59%	
Orofaringe	Global	38% (272)	62% (441)	713
	T1	59%	41%	
	T2	51%	49%	
	T3	34%	66%	
	T4	25%	75%	
Nasofaringe	Global	30% (54)	70% (128)	182
	T1	11%	89%	
	T2	26%	74%	
	T3	26%	74%	
	T4	48%	52%	
Hipofaringe	Global	25% (102)	72% (264)	366
	T1	25%	75%	
	T2	36%	64%	
	T3	26%	74%	
	T4	25%	75%	
Total		62% (2350)	38% (1433)	3783

Es interesante observar como a mayor categoría T, mayor porcentaje de afectación ganglionar, excepto en el caso de nasofaringe, que presenta una relación inversa, y en el caso de la hipofaringe, donde el porcentaje de afectación ganglionar es similar para todas las categorías T.

Como se ha señalado anteriormente, la afectación regional aparece como uno de los factores pronósticos con mayor impacto en la supervivencia para los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello. La supervivencia actuarial ajustada a los cinco años para el conjunto de pacientes con carcinomas escamosos tratados en el Servicio ORL del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona entre los años 1984 y 2006 fue del 78% para los pacientes N0, en tanto que disminuyó de manera significativa en el caso de afectación a nivel ganglionar, presentando un 48% de supervivencia en los pacientes N1, un 43% en los N2 y un 22% en los N3<sup>12</sup>.

Dentro de la afectación ganglionar se han definido una serie de factores pronósticos con capacidad de influir en la supervivencia, como son el tamaño y el número de ganglios con tumor, el nivel del ganglio afectado, la presencia de émbolos tumorales en los vasos linfáticos, y la existencia de ruptura capsular.

En una revisión retrospectiva realizada por Mamelle y cols<sup>13</sup> en que se evaluaron los factores pronósticos relacionados con la afectación ganglionar en 914 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, además de la categoría de extensión regional N, la localización de las metástasis ganglionares apareció como un elemento con capacidad pronóstica. Así, la supervivencia a los 5 años correspondiente a aquellos pacientes que en el estudio histológico contaron con la presencia de metástasis ganglionares a nivel de la porción más alta del cuello fue del 51,1%, disminuyendo al 32,8% para aquellos pacientes en los

que las adenopatías metastásicas aparecieron en la porción central del cuello, y al 16,5% en aquellos pacientes con metástasis ganglionares en la porción baja del cuello ( $P < 0.001$ ). Igualmente, el número de adenopatías positivas apareció como un factor pronóstico significativo, con una supervivencia a los 5 años del 50,3% para los pacientes con sólo una adenopatía metastásica, 40% para los pacientes con 2 ganglios positivos y 29,6% para los pacientes con 3 o más ganglios positivos.

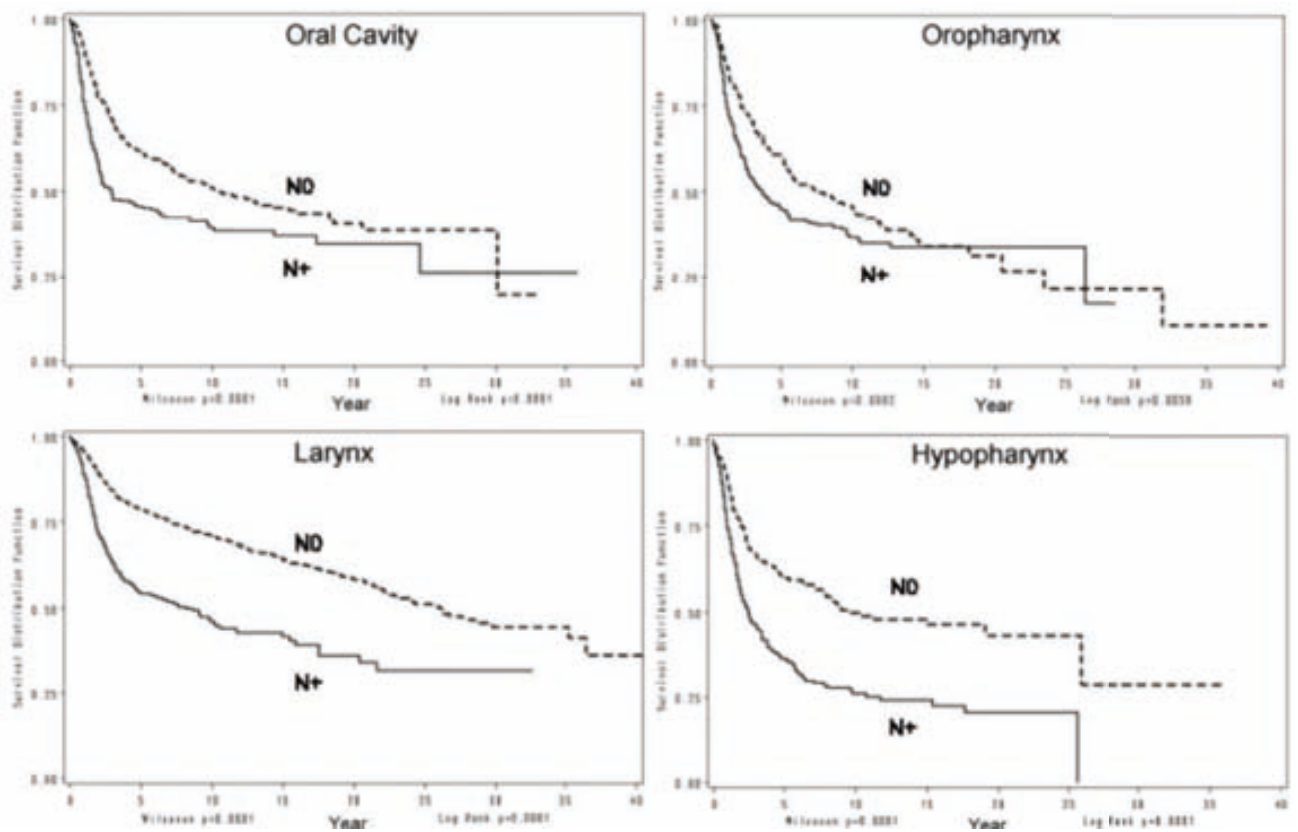
En un estudio retrospectivo realizado a 3.887 pacientes afectados de carcinomas escamosos de cavidad oral, orofaringe, laringe e hipofaringe, Layland y cols <sup>14</sup> observaron una supervivencia ajustada a los cinco años del 59% para el conjunto de los pacientes. Los autores encontraron diferencias significativas en la supervivencia en función del status ganglionar. La supervivencia ajustada a los cinco años para los pacientes N0, del 67,9%, fue significativamente superior a la correspondiente a los pacientes con metástasis ganglionares N+, que disminuyó al 39,9% ( $P < 0.0001$ ).

La siguiente tabla muestra los valores de supervivencia ajustada en función de la extensión local (T) y regional (N) de los pacientes.

	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>
<b>T1</b>	76,3% (819/1073)	59% (59/100)	46,6% (61/131)	50% (9/18)
<b>T2</b>	66,5% (403/606)	50,4% (71/141)	45,8% (44/96)	29,6% (8/27)
<b>T3</b>	57,8% (236/408)	39,5% (68/172)	29,7% (30/101)	33,3% (6/18)
<b>T4</b>	44,7% (76/170)	29,4% (27/92)	20,8% (25/120)	34,2% (14/41)

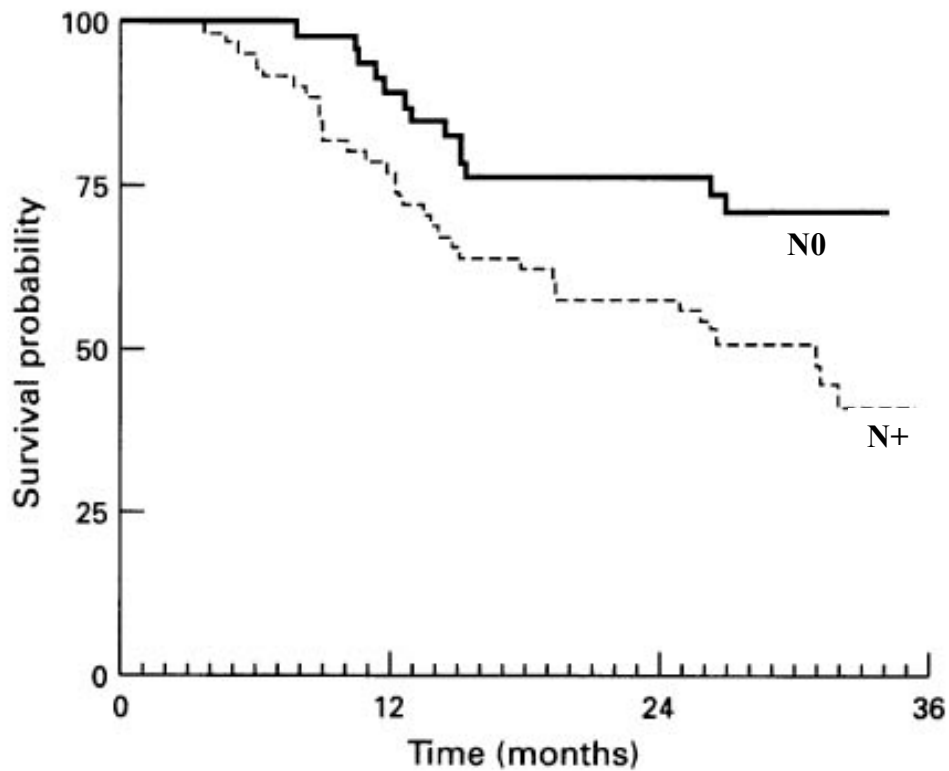
Puede observarse como, en general, para cada una de las categorías de extensión local de la enfermedad, se observó una disminución progresiva en los valores de supervivencia a medida que se incrementa el grado de afectación metastásica cervical.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia ajustada en función de la presencia de metástasis ganglionares para cada una de las localizaciones primarias del tumor en este estudio.



Janot y cols<sup>15</sup> llevaron a cabo un estudio de factores pronósticos en 108 pacientes consecutivos con carcinomas de cabeza y cuello. Se evaluaron una gran cantidad de variables tanto clínicas como histológicas. La presencia de metástasis a nivel ganglionar apareció como la variable con un mayor peso pronóstico en el estudio univariante. De acuerdo con sus resultados, la supervivencia a los 2 años para los pacientes N0 fue del 76%, disminuyendo al

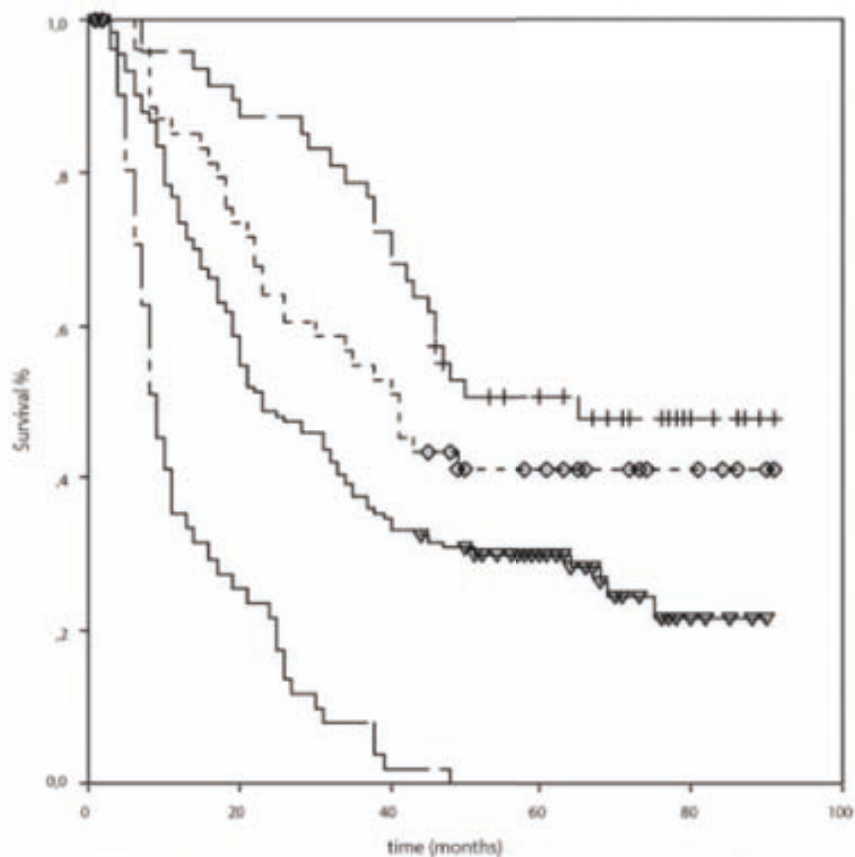
57% para el grupo de pacientes N+ (P=0.01). La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia en función del status cervical.



Los resultados de un estudio multivariante desarrollado por estos autores mostraron que el status ganglionar, junto con la edad del paciente, fueron las únicas variables con capacidad pronóstica independiente en relación con la supervivencia. Considerando como referencia a los pacientes N0, el riesgo relativo de mortalidad para los pacientes N+ fue 1.9 veces superior (IC 95%: 1.1-3.7, P=0.04).

A medida que el tumor progresa a nivel cervical empeora el pronóstico de los pacientes. La supervivencia ajustada depende de la categoría de extensión regional N, que en su definición de acuerdo con los criterios de la clasificación TNM definida por la UICC<sup>16</sup> incluye elementos como son el número de ganglios, su tamaño, y su uni o bilateralidad.

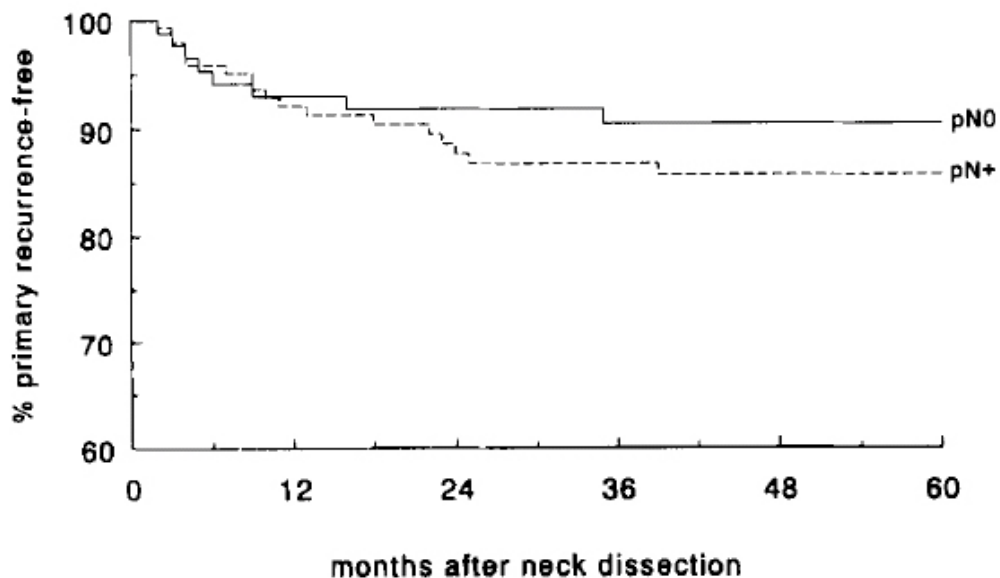
La siguiente figura, obtenida de un trabajo de Jeremic y cols<sup>17</sup>, muestra las curvas de supervivencia correspondientes a un grupo de 289 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello localmente avanzados y tratados con radioterapia o quimio-radioterapia en función de la categoría de extensión regional de la enfermedad.



**FIGURE 3.** Overall survival according to N stage: N0 (—), N1- (◇), N2 (▽), and N3 (---).

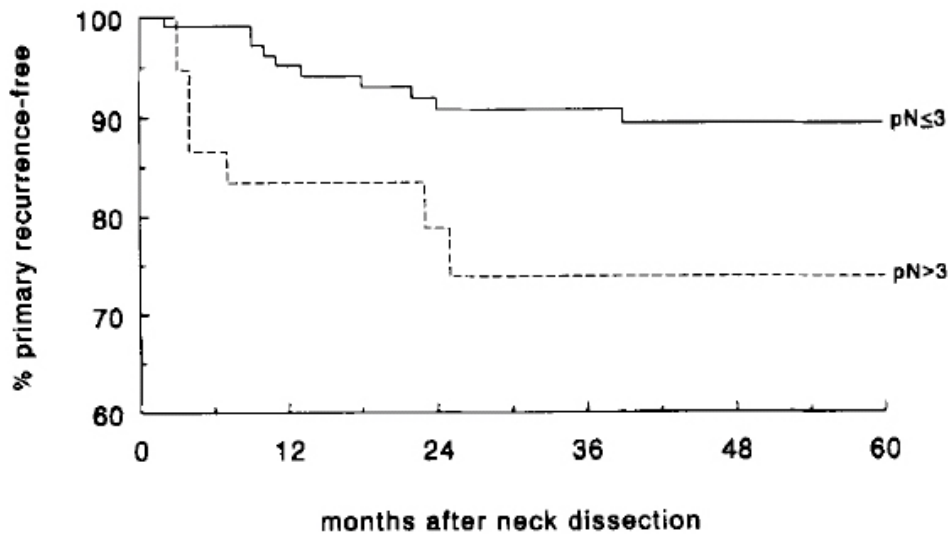
El deterioro en el pronóstico de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello N+ es debido a un incremento en el fracaso en el control de la enfermedad a nivel local, regional y a distancia.

Leemans y cols<sup>18</sup> encontraron que existía una relación entre el grado de afectación a nivel ganglionar y el control local de la enfermedad en un grupo de 244 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados quirúrgicamente. De acuerdo con sus resultados, los pacientes pN0 contaron con un riesgo de recidiva local de la enfermedad inferior al correspondiente a los pacientes pN+, tal como se muestra en la figura siguiente, pero sin que las diferencias alcanzasen una significación estadística.



Al estratificar los pacientes en función del número de adenopatías metastásicas, los pacientes con más de tres ganglios positivos (pN > 3 en la figura) contaron con un riesgo significativamente superior (P=0.018) de sufrir

una recidiva local del tumor que los pacientes con un número menor de ganglios positivos ( $pN \leq 3$  en la figura).



Si bien no se realizó un estudio multivariante ni se evaluó la relación entre el grado de afectación regional con la extensión local de la enfermedad, los autores concluyeron que existía una relación entre la presencia y el grado de enfermedad a nivel regional y el control local del tumor. Esta relación entre la existencia de metástasis ganglionares y el control local de la enfermedad ha sido igualmente descrita por otros autores<sup>19;20</sup>.

Existen evidencias que señalan que el riesgo de recidiva a nivel regional del tumor se encuentra directamente relacionado con el grado de afectación a nivel cervical en el momento del diagnóstico de la enfermedad. En una evaluación retrospectiva realizada sobre un total de 1400 pacientes con carcinomas de laringe, Tomik y cols<sup>21</sup> encontraron una relación significativa entre el control regional de la enfermedad y la presencia de metástasis ganglionares en los vaciamientos cervicales. El porcentaje de recidivas regionales para los



pacientes sin enfermedad regional en el estudio anatomopatológico (pN0) fue del 5,4%, ascendiendo al 27,4% para aquellos pacientes que contaron con la presencia de tumor en la pieza de disección cervical (pN+).

Finalmente, uno de los motivos que justificaría el peor pronóstico de los pacientes N+ sería el mayor riesgo de aparición de metástasis a distancia. Diversos autores han publicado estudios en que se comprueba la importancia pronóstica de las metástasis ganglionares en la incidencia de aparición de metástasis a distancia. Vikram y cols<sup>22</sup> observaron que la incidencia de metástasis a distancia era mayor en aquellos pacientes con adenopatías palpables al diagnóstico que en aquellos que no presentaban adenopatías (25% versus 4%,  $p < 0.05$ ). Observaron también que este aumento en la incidencia de metástasis a distancia era mayor en aquellos pacientes en los que el estudio anatomopatológico del vaciamiento cervical mostraba adenopatías metastásicas en múltiples niveles cervicales (35% versus 5%,  $p < 0,05$ ).

Leemans y cols<sup>23</sup> señalaron que los pacientes con adenopatías metastásicas cervicales presentaban el doble de riesgo de presentar metástasis a distancia que aquellos pacientes sin afectación ganglionar (13,6% versus 6,9%). También observaron que aquellos pacientes con más de 3 adenopatías histológicamente positivas fueron los que presentaban el mayor riesgo de metástasis a distancia (46,8%).

De acuerdo con los resultados de un estudio multivariante en el que se analizaban factores pronósticos relacionados con la aparición de metástasis a distancia en una cohorte de 1.244 pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, León y cols<sup>24</sup> encontraron que la variable que se relacionó de

forma más significativa con la incidencia de aparición de metástasis fue la categoría de extensión regional N. Considerando como categoría de referencia a los pacientes N0, el riesgo de aparición de metástasis a distancia para los pacientes N1 fue 4,79 veces superior, para los pacientes N2 fue 5,08 veces superior, y finalmente para los pacientes N3 fue 8,07 veces superior ( $P > 0.0001$ ).

## **4. La ruptura capsular**

### **Aspectos históricos de la ruptura capsular**

Willis <sup>25</sup> en 1930 publicó la primera descripción del estudio patológico de una ruptura capsular (“perinodal spread”) en una metástasis ganglionar. Basó sus investigaciones sobre la ruptura capsular en una serie de autopsias de pacientes con carcinomas avanzados de cabeza y cuello. En su publicación escribió: “En la mayoría de los casos los tumores se han extendido mas allá de los límites de las adenopatías y afectan muchas estructuras adyacentes”.

En 1971, Bennett y cols <sup>26</sup> describieron la ruptura capsular (“perinodal spread”) como un factor pronóstico independiente y adverso en pacientes con carcinomas de laringe e hipofaringe.

Posteriormente, y como describiremos ampliamente en las páginas siguientes, muchos otros autores han publicado estudios sobre diferentes aspectos relacionados con la ruptura capsular, desde su definición hasta la importancia pronóstica de la ruptura capsular en las metástasis ganglionares de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello.

### **Definición de ruptura capsular**

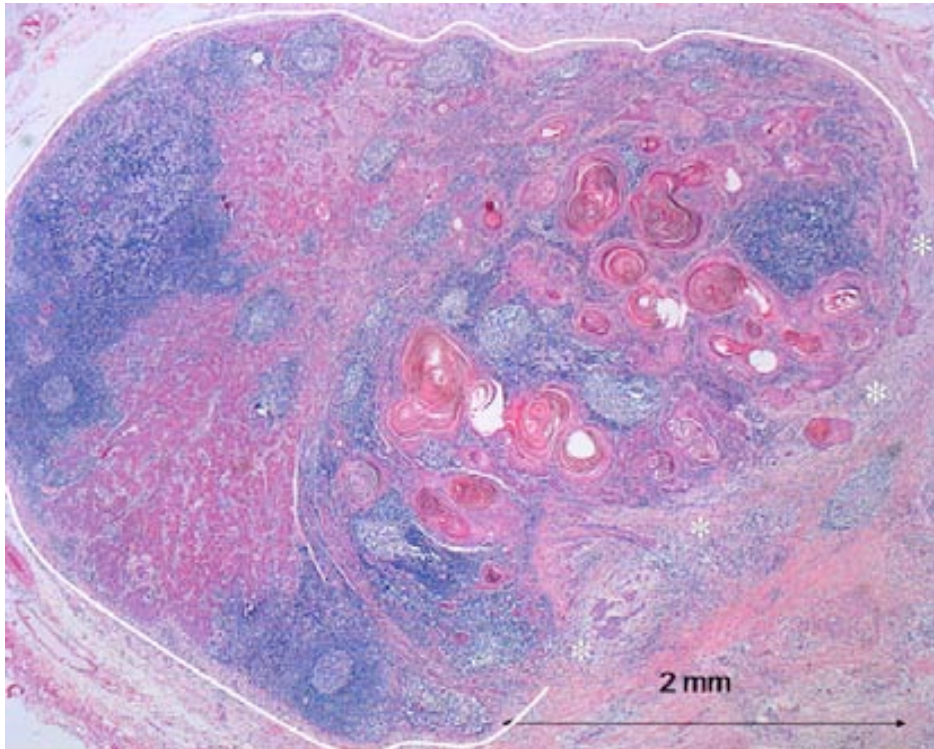
No existe una definición estándar de ruptura capsular, y eso lleva a que, en muchos estudios no se diferencien los diferentes grados de ruptura capsular y diseminación extranodal, provocando una gran variabilidad en las incidencias publicadas en la literatura en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

Se han utilizado diferentes términos para definir la ruptura capsular, entre los que se encuentran: extensión extracapsular, ruptura capsular, extensión

extranodal, diseminación transcapsular..., refiriéndose a diferentes grados de infiltración capsular: desde la infiltración microscópica de la cápsula ganglionar hasta la invasión macroscópica de los tejidos blandos cervicales periganglionares.

Los estudios que evalúan pacientes con infiltración capsular microscópica pueden no ser comparables en cuanto al pronóstico con aquellos que se refieren a una diseminación visible macroscópicamente en las partes blandas cervicales.

Dünne y cols<sup>27</sup> publicaron un metaanálisis en el que estudiaron el significado pronóstico de la ruptura capsular en pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello. En este metaanálisis encontraron 115 publicaciones que estudiaban el pronóstico de la ruptura capsular perinodal, pero sólo 9 cumplían los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Muchas de las publicaciones fueron desestimadas por no presentar un estudio histológico correcto. Por este motivo, Dünne y cols<sup>27</sup> propusieron que se debería ser más explícito en cuanto a la definición de la técnica histológica realizada y los hallazgos histopatológicos encontrados, y que deberían consensuarse unos estándares internacionales que definiesen la extensión perinodal micro y macroscópica.



*Invasión tumoral a través de la cápsula ganglionar hacia el tejido adiposo adyacente.*

Woolgar y cols<sup>28</sup> definieron como diseminación extracapsular macroscópica la afectación tumoral del tejido peri ganglionar que es visible a simple vista durante la realización de un vaciamiento cervical durante el acto quirúrgico, y que cuenta con la comprobación histológica posterior. Por otra parte, definieron la diseminación extracapsular microscópica como aquella que no es visible a simple vista durante la cirugía pero que luego aparece en el estudio histológico. Wenzel y Koch<sup>29</sup> coinciden en la necesidad de distinguir los grados de afectación ganglionar en la ruptura capsular, y propusieron una clasificación histológica de la ruptura capsular y de la consecuente extensión extracapsular, que denominaron diseminación perinodal. Esta propuesta surgió por la falta de consenso en la definición exacta de la extensión morfológica de la diseminación transcapsular en las publicaciones que tratan la ruptura capsular.

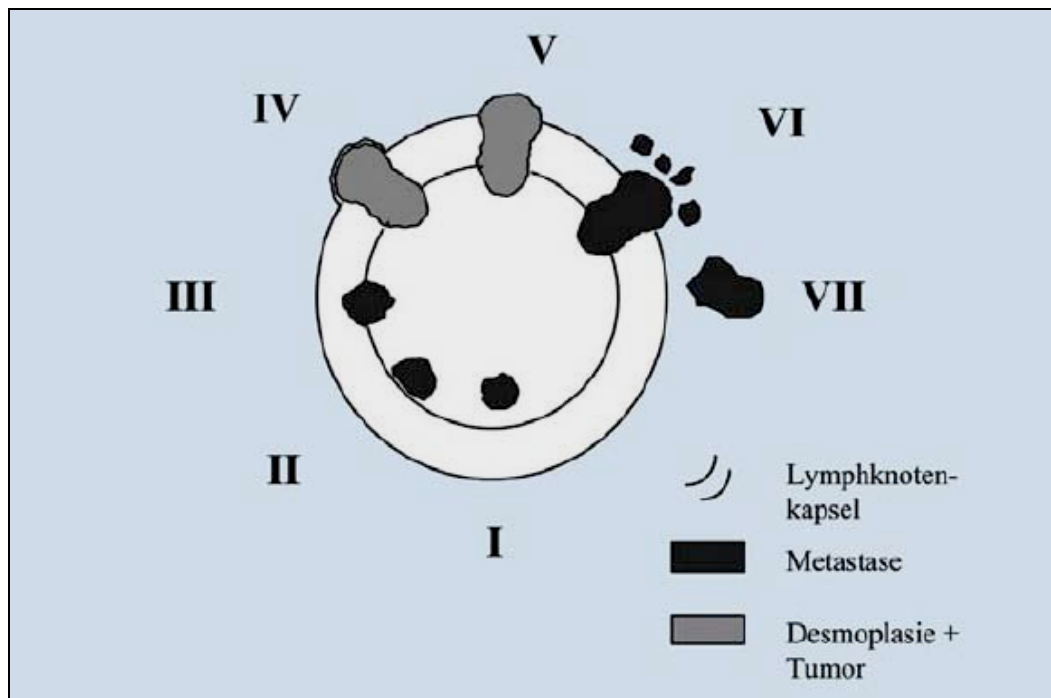
Estos autores alemanes definieron una clasificación histológica que engloba 7 grados progresivos de afectación metastásica ganglionar.

Los grados de afectación ganglionar definidos por Wenzel y Koch<sup>29</sup>, de menor a mayor severidad, son los siguientes:

- I. Crecimiento intranodal
- II. Crecimiento intranodal en contacto con la cápsula ganglionar pero sin infiltración de la misma.
- III. Infiltración capsular
- IV. Presencia de desmoplasia pero con tumor que todavía está contenido en la cápsula
- V. Presencia de ruptura capsular
- VI. Diseminación extracapsular e invasión del tejido adiposo periganglionar
- VII. Linfangitis carcinomatosa de los tejidos blandos

Para muchos autores, la definición de ruptura capsular aparecería a partir del grado V definido por Wenzel y Koch<sup>29</sup>, aunque existen algunos trabajos que evalúan la importancia pronóstica de grados más moderados de invasión como son la infiltración capsular pero sin ruptura (grados II-IV).

La siguiente figura esquematiza los grados de afectación capsular de acuerdo con los criterios establecidos por Wenzel y Koch<sup>29</sup>.



*Representación de los 7 grados de la clasificación histológica de afectación metastásica ganglionar propuesta por Wenzel y Koch<sup>29</sup>.*

Finalmente, en una revisión sobre el significado pronóstico de la diseminación micro y macroscópica de las metástasis ganglionares cervicales, Ferlito y cols<sup>30</sup> propusieron como definiciones de los diferentes grados de afectación metastásica ganglionar:

- **Diseminación tumoral microscópica extracapsular:** aquella afectación ganglionar que presenta una extensión del tumor a través de la cápsula del ganglio asociada a una reacción desmoplásica del estroma

- **Diseminación tumoral macroscópica extracapsular:** aquella afectación ganglionar que se visualiza a simple vista al realizar un vaciamiento ganglionar
- **Diseminación tumoral a los tejidos blandos:** se define como presencia de carcinoma metastásico en los tejidos blandos sin evidencia de la arquitectura normal del ganglio linfático. Esta afectación podría corresponder a un reemplazamiento completo del ganglio linfático por carcinoma metastático o una verdadera metástasis extranodal

Ferlito y cols<sup>30</sup> concluyeron que en un futuro sería importante definir entre las distintas situaciones de afectación metastásica ganglionar, y que debería utilizarse la misma definición en todos los estudios para cada uno de los grados de afectación. De esta manera, sería posible analizar y determinar la importancia pronóstica de los diferentes grados de afectación ganglionar.

### **Imagen radiológica de la ruptura capsular**

Son escasas las publicaciones que de forma específica hayan evaluado la capacidad de las técnicas de imagen en el diagnóstico preoperatorio de la existencia de adenopatías con ruptura capsular. Dada la potencial capacidad pronóstica de la ruptura capsular, sería relevante el diagnóstico pretratamiento de cara a posibilitar una optimización de los recursos terapéuticos.

Para la mayoría de autores, los criterios radiológicos utilizados en el diagnóstico de la ruptura capsular y la diseminación extranodal incluyen la presencia de adenopatías metastásicas con captación de contraste periférico, la pérdida en la definición de los márgenes de la adenopatía, y las alteraciones



en los planos grasos adyacentes. En una fase más evolucionada de extensión extracapsular sería posible la visualización de signos de infiltración de las estructuras musculares, invasión vascular, e incluso destrucción ósea.



Yousem y cols<sup>31</sup>, en un estudio publicado en 1992, evaluaron la fiabilidad en el diagnóstico por imagen de la existencia de ruptura capsular en 24 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello estudiados con tomografía computerizada (TC) y resonancia magnética (RM). De acuerdo con sus resultados, la fiabilidad de la TC en la determinación de la ruptura capsular fue del 90%, superando la de la RM que quedó limitada al 78%.

Posteriormente, Steinkamp y cols<sup>32</sup> valoraron la capacidad diagnóstica en el hallazgo de adenopatías con ruptura capsular en un estudio mediante TC de 165 vaciamientos cervicales, encontrando una sensibilidad del 81%, una especificidad del 73%, y una fiabilidad global del 76%. En un estudio posterior

desarrollado por el mismo grupo de investigadores se evaluó la fiabilidad diagnóstica de la RM en la evaluación de la ruptura capsular en 110 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello<sup>33</sup>, los valores de sensibilidad y especificidad alcanzados fueron del 74% y 72% respectivamente. Estos resultados llevaron a concluir a los autores que el valor diagnóstico correspondiente a la RM en la valoración de la presencia de ruptura capsular fue tan sólo parcialmente satisfactorio, no mejorando ni con la administración de gadolinio ni con la utilización de secuencias con supresión grasa.

Igualmente, en un estudio desarrollado entre 2004-2005 por Shaw y cols<sup>34</sup> en que se analizó la eficacia de la RM en el diagnóstico de la ruptura capsular en 38 pacientes con carcinomas de cavidad oral, pudo evidenciarse como esta técnica diagnóstica contaba con una adecuada especificidad, pero limitada sensibilidad, con una tendencia clara a infraestimar la presencia de adenopatías con ruptura capsular.

Souter y cols<sup>35</sup> presentaron los resultados correspondientes a la evaluación por 2 radiólogos de las imágenes de TC obtenidas de forma previa al vaciamiento en 149 hemicuellos disecados, obteniendo unos valores de sensibilidad del 66% y del 80 %, y de especificidad del 91% y 90%. El valor predictivo positivo obtenido por cada uno de los facultativos fue del 85% y del 87%.

Recientemente, Zoumalan y cols<sup>36</sup> publicaron un estudio piloto en el que estudiaban la relación entre la presencia de necrosis central ganglionar en la TC preoperatoria y la ruptura capsular en el estudio histológico. Estudiaron a 17 pacientes a quienes se les realizaron 19 vaciamientos cervicales y se observó que un 95% de los ganglios con ruptura capsular fueron valorados como con necrosis central en la TC preoperatoria (sensibilidad) y, un 85% de las

adenopatías sin ruptura capsular no presentaban necrosis central en la TC (especificidad). El valor predictivo positivo fue del 69% y el negativo del 95%. La conclusión extraída por los autores fue que la presencia de necrosis central en el estudio mediante TC aparecía como un indicador útil de la existencia de metástasis ganglionares con extensión extraganglionar.

El grupo de Steinkamp y cols<sup>37</sup> evaluaron el posible papel de la ecografía en la determinación de la presencia de adenopatías con extensión extracapsular a partir de un estudio prospectivo en el que se incluyeron 110 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello sometidos a un vaciamiento cervical. El estudio con eco mostró una especificidad del 82%, con una sensibilidad limitada al 79%, especialmente consecuencia de la dificultad de la ecografía de determinar la presencia de ruptura en casos de infiltración capsular microscópica, lo que resultó en la existencia de falsos negativos. Una de las ventajas de la técnica fue la identificación de los casos en que existió invasión de las estructuras vasculares, que fue identificada de forma correcta por la ecografía en la totalidad de las ocasiones.

Valorados en conjunto los estudios que han evaluado el papel de las técnicas de imagen en relación a la presencia de adenopatías cervicales con ruptura capsular en pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, se puede concluir que los estudios radiológicos son útiles en la determinación pre terapéutica de esta situación clínica, contando hasta el momento actual con mayor eficacia la TC que la RM.

## **Incidencia y relevancia clínica de la ruptura capsular**

Son numerosos los estudios que han evaluado la incidencia de aparición de metástasis ganglionares con ruptura capsular, así como la trascendencia clínica de la misma. A continuación se expone un resumen de los principales estudios que han evaluado estos aspectos.

### **1. Relación entre el tamaño ganglionar y la ruptura capsular**

Uno de los primeros aspectos estudiados fue la relación entre la existencia de ganglios con ruptura capsular y el tamaño de las adenopatías metastásicas.

Una primera conclusión fue que, si bien existía una relación proporcional entre el tamaño de las adenopatías metastásicas y la existencia de ruptura capsular, ésta aparecía incluso en ganglios de pequeño tamaño, y que no todos los ganglios de gran tamaño contaban con su presencia. El significado de este hallazgo es que la ruptura capsular, además de aparecer como consecuencia natural del crecimiento dentro del ganglio, es un fenómeno biológico que implica una mayor agresividad y capacidad de infiltración por parte del tumor.

En un estudio retrospectivo de los resultados obtenidos del análisis histológico de 326 pacientes N+ tratados con un vaciamiento cervical radical, Annyas y cols<sup>38</sup> señalaron que un 23% de los ganglios menores a 1 cm. contaron con la presencia de ruptura capsular. Los ganglios de 2-3 cm. tuvieron ruptura capsular en un 53% de ocasiones, mientras que los ganglios con más de 3 cm. de diámetro aparecieron con ruptura en el 74%.

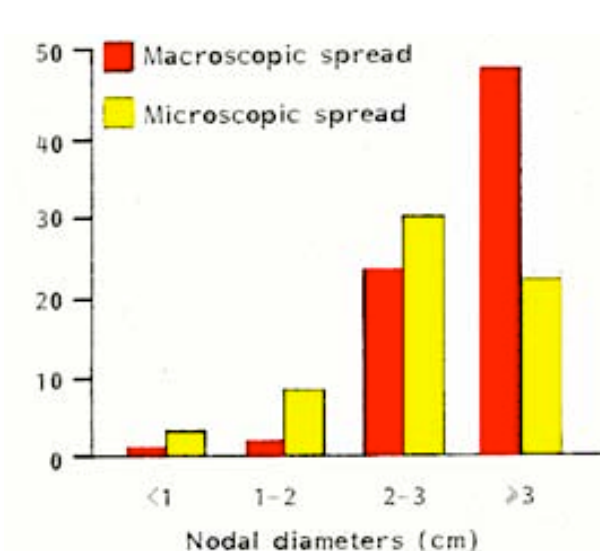
Cachin y cols<sup>39</sup> estudiaron el riesgo de ruptura capsular en función del tamaño ganglionar en pacientes con carcinomas de orofaringe tratados con cirugía ganglionar, y pudieron observar como la frecuencia de la ruptura se

incrementaba conforme aumentaba el tamaño ganglionar. La siguiente tabla resume los hallazgos de su estudio.

Tamaño ganglionar	% Ganglios con ruptura
1 cm	14%
2 cm	26%
3 cm	49%
4 cm	71%
5 cm	76%

Igualmente, Carter y cols<sup>40</sup> evaluaron la relación de la infiltración transcapsular tanto microscópica como macroscópica en relación con el tamaño de las adenopatías metastásicas en 203 pacientes tratados con un vaciamiento cervical radical. De los 159 vaciamientos positivos, existió infiltración transcapsular en 137 casos (86%), tratándose de una infiltración microscópica en 74 (46,5%) y macroscópica en 63 (39,5%).

La siguiente figura muestra la existencia de una relación entre la extensión transcapsular y el tamaño de las adenopatías.



Tal como se ha puesto de manifiesto, la presencia de ganglios con ruptura capsular no queda limitada de forma exclusiva a los casos de adenopatías voluminosas. Coatesworth y MacLennan<sup>41</sup> estudiaron de forma prospectiva un total de 96 vaciamientos realizados en 63 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello clasificados clínicamente como N0. Un total de 19 pacientes (30,2%) contaron con tumor metastásico a nivel cervical (pN+). En 12 de estos pacientes se encontró una extensión extracapsular microscópica, y en 5 aparecieron depósitos tumorales en tejidos blandos, definidos como presencia de tumor sin evidencia de tejido ganglionar. Estos depósitos extraganglionares fueron interpretados como una sustitución completa del ganglio linfático por parte del tumor o bien como una extravasación extralinfática del tumor. Un total de 14 pacientes contaron con la presencia de metástasis ganglionar con extensión extracapsular o depósitos en tejidos blandos, lo que supone una afectación cervical extranodal hasta en el 22% de los pacientes considerados clínicamente como N0.

Posteriormente, este grupo de autores<sup>42</sup> publicó los resultados correspondientes al análisis histopatológico obtenido de un total de 237 vaciamientos realizados en 173 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. Los autores diferenciaron la existencia de pacientes con ruptura capsular microscópica, macroscópica, y depósitos tumorales en tejidos blandos. Desde un punto de vista del análisis de resultados, consideraremos de forma conjunta la ruptura macroscópica y los depósitos extraganglionares. La siguiente tabla muestra el status histológico obtenido a nivel cervical en función de la categoría de extensión regional N de los pacientes incluidos en el estudio.

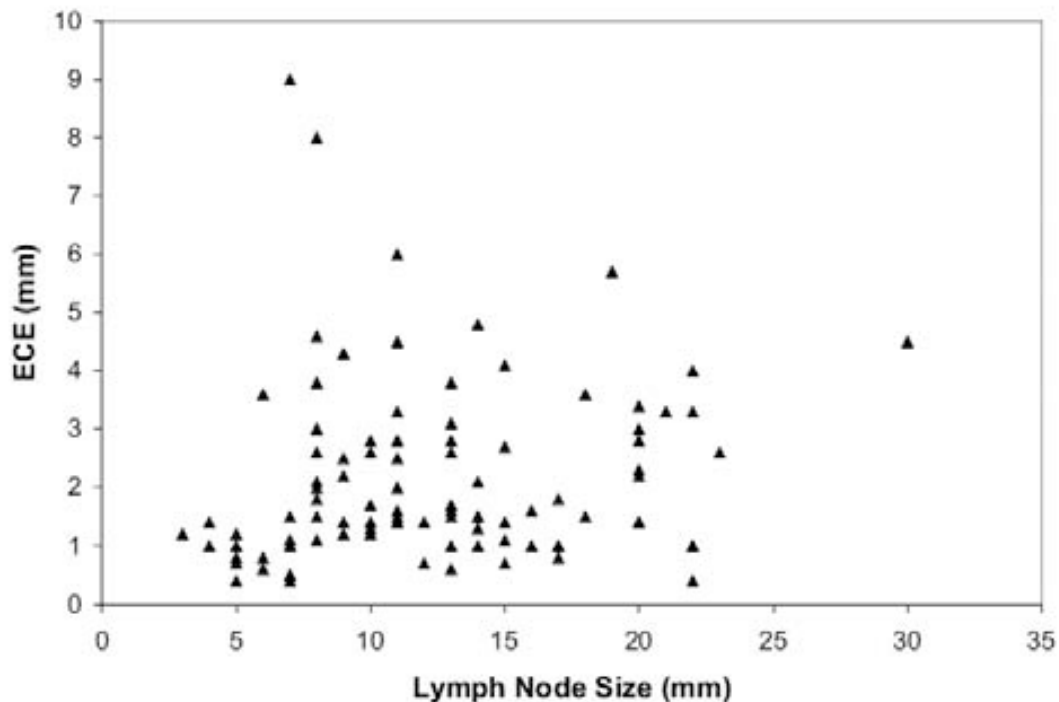
	n	Ruptura micro	Ruptura macro	Total R+
<b>N0</b>	79	16.5%	8.9%	25.4%
<b>N1</b>	34	26.5%	17.6%	44.1%
<b>N2a</b>	28	28.6%	32.1%	60.7%
<b>N2b</b>	8	12.5%	37.5%	50%
<b>N2c</b>	6	33.3%	50%	83.3%
<b>N3</b>	18	0%	100%	100%
<b>Total</b>	173	19.8%	26.6%	46.4%

Las principales conclusiones que pueden extraerse de este estudio son, por una parte, que existe una proporcionalidad entre el porcentaje de pacientes con ruptura capsular y la extensión regional de la enfermedad, y por otra, que en pacientes sin tumor ganglionar clínicamente aparente y que contaron con la presencia de metástasis ganglionares ocultas (N0/pN+), el porcentaje de ruptura capsular no fue desdeñable, alcanzando el 25% en estos casos.

La elevada incidencia en la aparición de extensión extranodal en este estudio podría estar relacionada con su diseño prospectivo y el uso de una metodología patológica específica para el hallazgo de adenopatías con ruptura. Apisarnthanarax y cols<sup>43</sup> estudiaron la profundidad que alcanzaba la diseminación extranodal en los tejidos blandos que rodean los ganglios linfáticos con la finalidad de definir volúmenes de tratamiento en caso de radioterapia sobre la región cervical. Para ello, analizaron las adenopatías con ruptura capsular correspondientes a 48 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello en los cuales el estudio patológico había evidenciado la presencia de ganglios con ruptura. De las 96 adenopatías analizadas, 92 (96%) contaron con

una extensión de la diseminación extranodal desde la cápsula ganglionar inferior a 5 mm., y en ningún caso la extensión extranodal superó los 10 mm.

La siguiente figura muestra la distribución de la extensión extracapsular en función del tamaño de las adenopatías con ruptura.



No existió una correlación significativa entre el tamaño ganglionar y la extensión extraganglionar en las adenopatías con ruptura capsular ( $r_s=0.13$ ).

Recientemente, Ghadjar y cols<sup>44</sup> publicaron los resultados de un estudio histopatológico en el que estudiaron las características morfológicas de las adenopatías con ruptura capsular de 133 especímenes de vaciamiento cervical de pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello pN+ que contaron con al menos un ganglio con extensión extracapsular de la enfermedad.

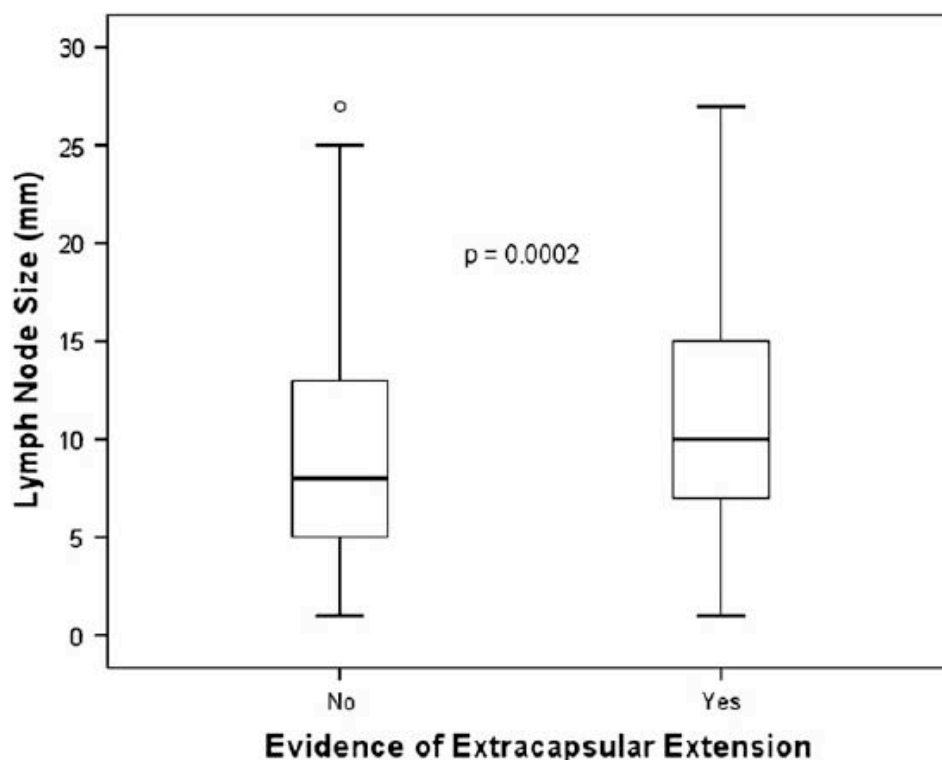
Se analizaron un total de 231 ganglios positivos con ruptura y 200 ganglios positivos sin ruptura capsular. Desde un punto de vista estadístico, se apreció



la existencia de una asociación significativa entre el tamaño de los ganglios positivos y la aparición de ruptura capsular. El diámetro medio de los ganglios positivos sin ruptura fue de 9 mm., y el de los ganglios con ruptura capsular de 11 mm. ( $P=0.0002$ ). Del total de ganglios positivos de menos de 1cm. ( $n=220$ ), un 48% presentaron ruptura capsular, en tanto que de los de menos de 5mm. ( $n=59$ ) el porcentaje de ganglios con ruptura capsular fue del 29%.

A pesar de que existieron diferencias significativas en el tamaño de los ganglios positivos con ruptura, las diferencias fueron tan sólo de 2 mm., lo que las sitúa en un rango de dimensión poco apreciable desde un punto de vista clínico.

El siguiente box-plot muestra la distribución en el tamaño ganglionar correspondiente a las adenopatías positivas en función de la presencia de ruptura capsular.



Los valores de la media y la mediana de la profundidad en la extensión extracapsular en los tejidos adyacentes a la adenopatía metastásica con ruptura fueron de 1,8 y 1,0 mm. respectivamente, con un rango de 1,0 a 10,0 mm. El 97% de los casos con ruptura contaron con una extensión extracapsular igual o inferior a 5 mm., un 91% con una extensión extracapsular igual o inferior a 3 mm., y un 58% una extensión extracapsular igual o inferior a 1 mm. En 17% de las ocasiones se observó la infiltración de las fascias musculares adyacentes al ganglio con ruptura.

No existió una relación significativa entre la profundidad de la extensión extraganglionar y el tamaño de las adenopatías metastásicas con ruptura. El valor medio de extensión extraganglionar para las adenopatías iguales y menores a 1 cm. fue de 1,7 mm., y para las adenopatías de más de 1 cm. fue de 2,0 mm. (P=0.1).

Imre y cols<sup>45</sup> llevaron a cabo un estudio de los factores relacionados con la presencia de adenopatías con ruptura capsular en pacientes con carcinomas de laringe o hipofaringe tratados quirúrgicamente. Evaluaron un total de 76 pacientes con metástasis cervicales en el estudio histológico (pN+), que contaron con la presencia de adenopatías con ruptura capsular en un 40,7% de casos. Las variables que se relacionaron con la aparición de ganglios con extensión extraganglionar de la enfermedad fueron: la categoría de extensión regional de la enfermedad tanto clínica (N) como patológica (pN), el tamaño ganglionar, el número de ganglios positivos, y la presencia de adenopatías metastásicas en el cuello contralateral. De las variables que se relacionaron con la presencia de adenopatías con ruptura capsular en el estudio univariante, sólo el número de adenopatías metastásicas apareció como una variable con

capacidad pronóstica significativa en el estudio multivariante. La odds ratio de contar con adenopatías con ruptura para los pacientes con 3 o más ganglios positivos respecto a los pacientes con un menor número de ganglios positivos fue de 11,6 (P<0.05).

La siguiente tabla resume los porcentajes de ruptura capsular en cuellos con metástasis ganglionares en función del tamaño de las adenopatías comunicado por diversos autores.

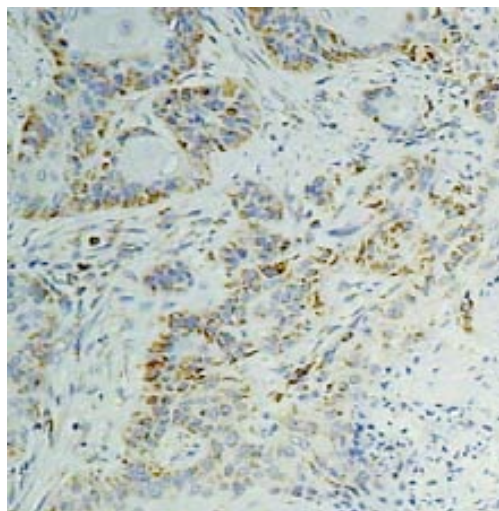
	Tamaño ganglionar		
	<10 mm	10-30 mm	> 30mm
<b>Johnson</b> <sup>46</sup>	-	65%	75%
<b>Snow</b> <sup>47</sup>	22%	52%	74%
<b>Snyderman</b> <sup>48</sup>	-	38%	67%
<b>Carter</b> <sup>40</sup>	17%	83%	95%
<b>Hirabayashi</b> <sup>49</sup>	43%	-	81%
<b>Ghadjar</b> <sup>50</sup>	48%	60%	-
<b>Imre</b> <sup>45</sup>	27%		59%

Del análisis conjunto de los datos, puede deducirse que en las adenopatías cervicales con depósitos metastásicos existe una relación entre el tamaño ganglionar y la presencia de ruptura capsular, pero que la aparición de una extensión extranodal del tumor no queda restringida a los ganglios de mayor

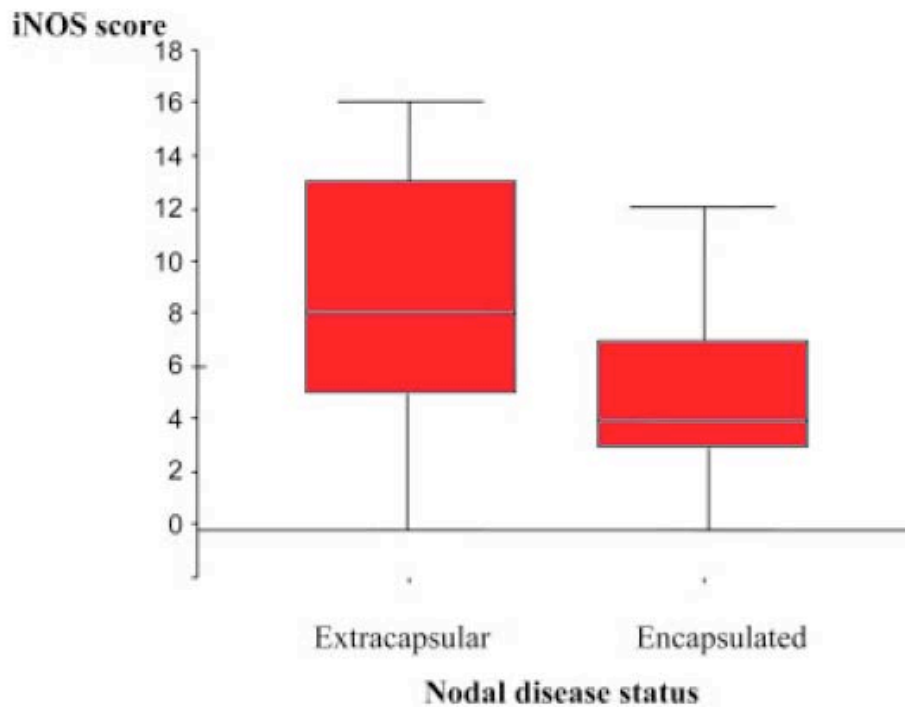
tamaño, contando con esta característica un porcentaje significativo de adenopatías de pequeño tamaño.

No son muchos los autores que han estudiado la existencia de factores biológicos relacionados con la aparición de adenopatías con ruptura capsular.

El óxido nítrico es una molécula que a nivel tumoral se ha implicado en la inducción de angiogénesis y el crecimiento tumoral<sup>51</sup>. Existen evidencias que señalan que la expresión incrementada a nivel del tumor primario de la enzima iNOS (sintetasa inducible del óxido nítrico), que provocaría a nivel local la presencia de altas concentraciones de óxido nítrico, estaría relacionada con la aparición de metástasis ganglionares<sup>52;53</sup>. Brennan y cols<sup>54</sup> estudiaron mediante inmunohistoquímica la actividad de la iNOS en adenopatías metastásicas. La siguiente imagen muestra como la iNOS aparecía a nivel citoplasmático de forma preferente en los márgenes de progresión tumoral.



Existieron diferencias significativas en la expresión de iNOS en función de la presencia de ruptura capsular en los ganglios estudiados, tal como muestra la siguiente gráfica (test U Mann Whitney  $P=0.002$ ).



Para determinar el papel del óxido nítrico en los carcinomas de cabeza y cuello, los autores llevaron a cabo un experimento in vitro con una línea celular de un carcinoma de lengua, con la que evidenciaron que el bloqueo del óxido nítrico con un inhibidor específico provocaba una disminución significativa de la capacidad invasiva del tumor.

La principal conclusión extraída por los autores fue que la iNOS parece inducir a nivel ganglionar la ruptura capsular y la capacidad invasiva de las células tumorales.

## **2. La ruptura capsular como factor de mal pronóstico**

Los primeros autores en estudiar la relación entre la existencia de adenopatías cervicales con ruptura capsular y el pronóstico de la enfermedad en los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello fueron Noone<sup>55</sup> y Shah<sup>56</sup>. En una publicación de 1974, Noone y cols<sup>55</sup> encontraron que en el caso en el que el tumor quedara limitado al ganglio, la supervivencia a los 5 años de los pacientes era del 70%. En caso de invasión capsular sin extensión extranodal, el número total de pacientes supervivientes a los 5 años fue del 48%. Finalmente, cuando existía extensión extracapsular de la enfermedad la supervivencia se redujo al 27%. Por otra parte, Shah y cols<sup>56</sup> evidenciaron que la presencia de extensión extracapsular o la infiltración de tejidos blandos en el cuello se correlacionó de forma significativa con un empeoramiento pronóstico de la enfermedad.

Posteriormente, Snow y cols<sup>47</sup> analizaron 405 pacientes sometidos a cirugía ganglionar, encontrando una tasa de recidiva cervical del 21,1% en los pacientes que contaron con metástasis ganglionares. De las variables analizadas que se relacionaban con el fracaso del tratamiento a nivel regional, el número de ganglios positivos y la presencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular contaron con mayor trascendencia que los parámetros clínicos. Los resultados de un estudio multivariante demostraron que la existencia de ganglios con ruptura capsular era el factor pronóstico independiente más relacionado con la recidiva a nivel cervical.

Johnson y cols<sup>46</sup> analizaron los resultados obtenidos en un total de 177 vaciamientos radicales realizados en 161 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello entre 1973 y 1978. Un 65% de los pacientes N1 presentaron extensión

extracapsular de la enfermedad, aumentando al 75% en los ganglios de más de 3 cm de diámetro. No aparecieron diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes sin enfermedad histológica cervical (pN0, n=73, supervivencia 62%) y los pacientes con metástasis limitadas al tejido ganglionar (pN+/R-, n=31, supervivencia 52%). Sin embargo, los pacientes con extensión extracapsular de la enfermedad vieron reducida de forma significativa sus expectativas de supervivencia (pN+/R+, n=58, supervivencia 28%,  $P < 0.001$ ). El peor pronóstico de los pacientes con ruptura capsular fue consecuencia de un incremento en el riesgo de recidiva regional y de aparición de metástasis a distancia. En este estudio, la presencia de ganglios con ruptura capsular no se relacionó ni con el número de ganglios positivos ni con el grado histológico del tumor.

Posteriormente, Johnson y cols<sup>57</sup> realizaron una validación del estudio anterior analizando 371 vaciamientos cervicales realizados sobre 349 pacientes entre 1978 y 1982, confirmando los hallazgos del estudio inicial. Se apreció la existencia de ruptura capsular en el 58% de los 203 pacientes N+. La frecuencia de fracaso en el tratamiento entre los pacientes pN0 y pN+/R- fue similar, en tanto que la presencia de ruptura capsular produjo una disminución del 50% en la supervivencia.

La siguiente tabla muestra el porcentaje de fracasos en relación al status histológico cervical para los pacientes incluidos en el estudio en función del estadiaje TNM inicial.

	Pacientes	Recidiva loco-regional		Metastasis a distancia	
<b>Estadio III</b>					
N0	39	4	14%	1	4%
pN+/R-	32	6		2	
pN+/R+	33	14	42%	6	18%
<b>Estadio IV</b>					
N0	42	8	21%	7	9%
pN+/R-	30	7		3	
PN+/R+	53	24	45%	10	19%

*En el total de pacientes en riesgo no se han tenido en cuenta aquellos pacientes que no tuvieron seguimiento por estar muertos o por tener una enfermedad intercurrente.*

Snyderman y cols<sup>48</sup> evaluaron el impacto en la supervivencia de la ruptura capsular (R+) en 96 pacientes con carcinoma de supraglotis tratados quirúrgicamente. El porcentaje de pacientes pN+ fue del 62,5%. De los pacientes pN+, un 53% (32/60) presentaron ruptura capsular. Los autores encontraron que la existencia de ruptura capsular supuso un factor de riesgo significativo para los pacientes con carcinoma supraglótico. La supervivencia ajustada a los 3 años para los pacientes pN0 fue del 71%, similar a la obtenida en los pacientes pN+/R-, que fue del 79%. En cambio, la supervivencia de los pacientes pN+/R+ disminuyó de forma significativa hasta un 45%. La justificación en el empeoramiento pronóstico correspondiente a los pacientes pN+/R+ fue consecuencia de un incremento en el riesgo de recidiva de la enfermedad tanto a nivel loco-regional como a distancia.

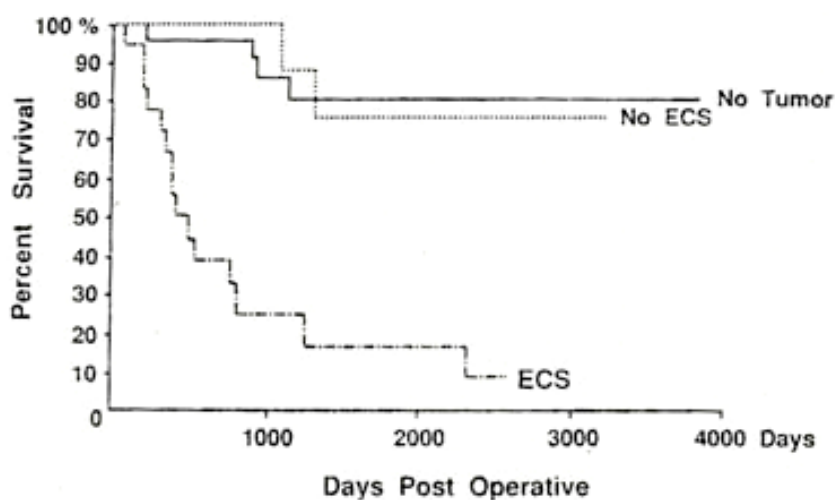
Por su parte, Hirabayashi y cols<sup>49</sup> analizaron 52 pacientes con carcinomas localizados en la laringe tratados con un vaciamiento radical.

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes en función de los hallazgos anatomopatológicos para cada categoría de extensión regional N.



	pN0	pN+/R-	pN+/R+	Total
N 0	17(81%)	3 (14%)	1 (5%)	21
N 1	5 (38%)	4 (31%)	4 (31%)	13
N 2-3	0 (0%)	5 (28%)	13 (72%)	18

Existió una relación entre la categoría de extensión regional N y la presencia de metástasis ganglionares con ruptura capsular (pN+). Por otra parte, tal como se muestra en las curvas de supervivencia, existieron diferencias significativas en la supervivencia en función del status ganglionar. La supervivencia a los 5 años para los pacientes pN0 y pN+/R- fue similar, del 81% y 76% respectivamente, en tanto que la correspondiente a los pacientes pN+/R+ fue tan sólo del 17%.

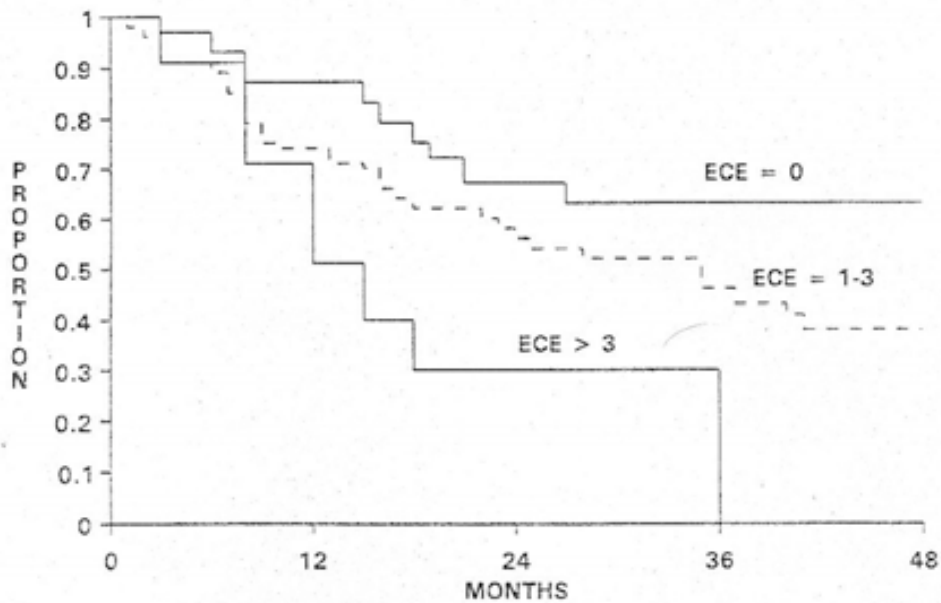


No tumor: pN0; No ECS: pN+R-; ECS: pN+R+

Huang y cols<sup>58</sup> realizaron un estudio con la finalidad de evaluar la utilidad clínica en el uso de radioterapia postoperatoria en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados con cirugía y en los cuales el análisis patológico de la pieza de resección mostraba la presencia de signos de mal pronóstico, como

son la existencia de adenopatías con ruptura capsular o márgenes de resección del tumor primario positivos. De los 441 casos analizados, 67 (15,2%) contaron con la presencia de ruptura capsular a nivel cervical, en 24 ocasiones con márgenes de resección positivos de forma simultánea. En ausencia de ruptura capsular, un total de 58 pacientes contaron con márgenes de resección positivos. Del total de 125 pacientes que contaron con signos patológicos de mal pronóstico, 71 (56,8%) siguieron un tratamiento exclusivo con cirugía, en tanto que 54 (43,2%) recibieron tratamiento combinado con radioterapia postoperatoria.

De acuerdo con los resultados de un estudio multivariante en el que se introdujeron como variables independientes la categoría de extensión tumoral T y N, el número de ganglios positivos, la existencia de ruptura capsular micro o macroscópica, el número de ganglios con ruptura capsular, la localización primaria del tumor, y el status de los márgenes de resección, las únicas variables que se relacionaron con la supervivencia ajustada fueron el uso de tratamiento combinado con radioterapia y el número de ganglios con ruptura capsular. La supervivencia ajustada a los 3 años correspondiente a los pacientes con metástasis ganglionares sin ruptura capsular fue del 73%, para los pacientes con 1-3 ganglios con ruptura fue del 46%; y para los pacientes con más de 3 ganglios fue del 0%. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia en función del número de adenopatías con ruptura capsular (ECE).



*Curvas de supervivencia en función del número de adenopatías con R+. (ECE: R+)*

Las variables que influyeron en el control loco-regional de la enfermedad fueron el tratamiento combinado con radioterapia, la presencia de adenopatías con ruptura capsular macroscópica, y el status de los márgenes de resección.

Olsen y cols<sup>59</sup> evaluaron un total de 282 pacientes con presencia de enfermedad tumoral en el estudio histológico de la pieza de vaciamiento (pN+) y que no recibieron tratamiento con radioterapia ni de forma previa ni posterior a la realización de la cirugía, analizando factores histológicos que pudiesen asociarse al fracaso en el tratamiento. Tanto el número de adenopatías positivas (1-3 versus  $\geq 4$ ) como la existencia de adenopatías con diseminación extracapsular fueron variables relacionadas de forma significativa con la supervivencia. También se relacionaron con la supervivencia variables asociadas a la extensión extraganglionar de la enfermedad, tales como la invasión de tejidos blandos o de la vena yugular interna, o la adherencia del tumor a estructuras nerviosas. Destacó como una variable altamente

relacionada con la supervivencia la presencia de reacción desmoplásica, que a nivel cervical rara vez ocurre en ausencia de tumor con ruptura capsular y diseminación extranodal. La reacción desmoplásica consiste en la aparición de una reacción del tejido conjuntivo, básicamente fibroblastos, que se relaciona con el tumor ganglionar. La causa de este tipo de reacción está poco clara, y probablemente es el resultado de una interacción tumor-huésped poco conocida. La existencia de este tipo de reacción en la periferia de otros tumores también se ha relacionado con un peor pronóstico. De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio multivariante, la presencia de reacción desmoplásica aumentó 6,94 veces el riesgo de fracaso de la enfermedad (IC 95% 3,75-12,84,  $P=0.0001$ ), siendo la variable de las analizadas que se relacionó de forma más significativa con el resultado al tratamiento.

Barzan y Talamini<sup>60</sup> analizaron los factores asociados a la aparición de recidiva regional en 705 pacientes sobre los que se realizaron un total de 1097 vaciamientos cervicales. Los resultados de un estudio multivariante mostraron que los factores relacionados con el fracaso en el tratamiento a nivel regional fueron la categoría de extensión regional N1 y superior, la presencia de adenopatías positivas en el nivel IV-V y en múltiples niveles, la existencia de adenopatías con ruptura capsular, y la fijación de las adenopatías a planos profundos, una característica derivada de la extensión extraganglionar del tumor.

Por su parte, Steinhart y cols<sup>61</sup> evaluaron un total de 522 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados con vaciamientos cervicales uni o bilaterales. Del total de pacientes, un 41,7% (218/522) no presentaron adenopatías metastásicas (pN0), un 17,6% (92/522) presentaron metástasis

ganglionares sin ruptura (pN+/R-), y un 40,6% (212/522) metástasis con ruptura capsular (pN+/R+). Apareció una relación significativa entre la categoría de extensión local de la enfermedad y la aparición de adenopatías con ruptura capsular. Existieron diferencias significativas en el pronóstico en función de la histología cervical. La supervivencia a los 5 años correspondiente a los pacientes pN0 fue del 77%, la de los pN+/R- del 54%, disminuyendo hasta el 28% para los pacientes pN+/R+.

de Carvalho<sup>62</sup> publicó en el año 1998 los resultados correspondientes a un estudio prospectivo en el que se analizó la trascendencia pronóstica de la ruptura capsular en un grupo de 169 pacientes con carcinomas de laringe o hipofaringe. La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de acuerdo con la categoría de extensión regional N y el status histológico a nivel regional.

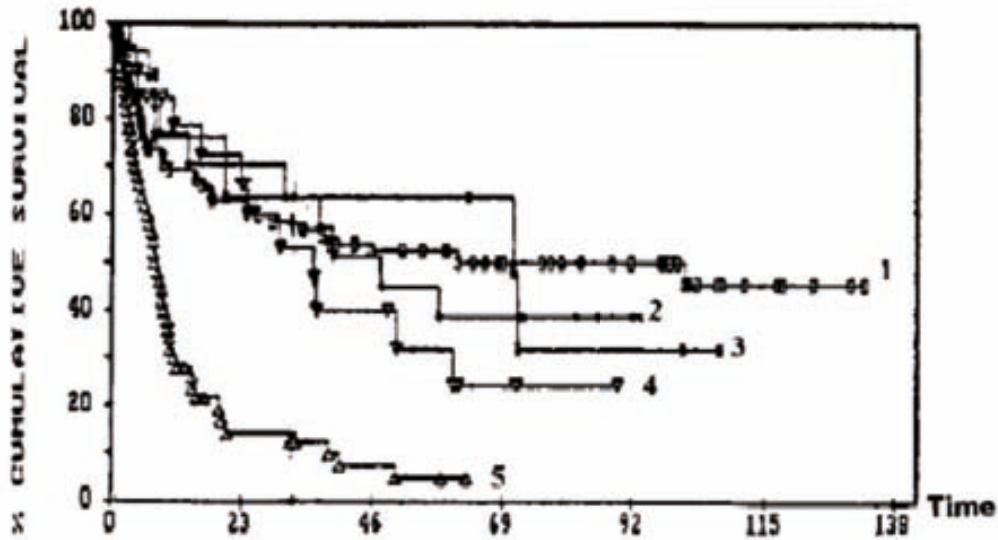
	I-	I+ R-	R+ Micro	R+ Macro	pN0	Total
N 0	10	3	4	1	61	79
N 1	5	4	8	10	5	32
N 2a	-	-	1	13	-	14
N 2b	1	-	5	11	1	18
N 2c	1	2	1	6	2	12
N3	-	-	-	14	-	14
Total	17	9	19	55	69	169

*Abreviaturas: I-: cápsula sin invasión, I+: cápsula con invasión, R-: sin ruptura capsular, R+: con ruptura capsular.*

Resumiendo los resultados, un 41% de los pacientes no presentaron metástasis a nivel cervical (pN0). De los pacientes pN+, un 26% (26/100) no presentaron ruptura capsular (pN+/R-), en 17 ocasiones con depósitos metastásicos que no alcanzaban la cápsula (pN+/I-/R-), y en los 9 restantes con infiltración capsular pero sin extensión extracapsular (pN+/I+/R-). El 74% restante de los pacientes pN+ (74/100) mostraron evidencia de afectación extracapsular, microscópica en 19 pacientes y macroscópica en 55. El porcentaje de pacientes pN+/R+ se relacionó de forma significativa con la categoría de extensión de la enfermedad (N) y el tamaño de las adenopatías. De acuerdo con los resultados de un estudio multivariante, considerando como categoría de referencia los pacientes con adenopatías metastásicas de 1 cm, el riesgo relativo de contar con un ganglio con ruptura para los ganglios de 2 cm fue 1,2 veces superior (IC 95%, RR: 0,4 - 4,3), y para los ganglios con 3 o más cm 14,3 veces superior (IC 95%, RR: 3,6 – 5,78). Ni la extensión local del tumor, ni su localización primaria fueron variables que se relacionaran de forma independiente con la posibilidad de ruptura.

En el momento de analizar los resultados de supervivencia, el autor encontró un empeoramiento ordenado en el pronóstico en función de la progresión del tumor a nivel ganglionar, correspondiendo la mejor supervivencia a los pacientes pN0 y la peor a los pacientes pN+/R+ con ruptura macroscópica.

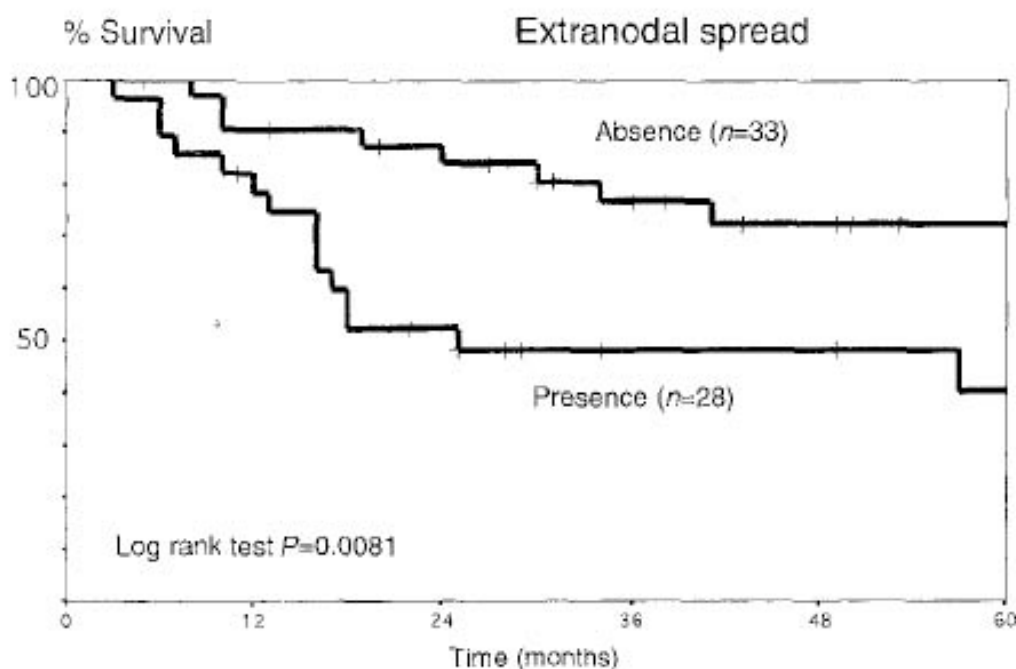
La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de enfermedad correspondientes a los pacientes en función del grado de afectación capsular.



1: pN0; 2: pN+/I-/R-; 3: pN+/I+/R-; 4: pN+/R+ microscópica; 5: pN+/R+ macroscópica.

Shingaki y cols<sup>63</sup> analizaron el impacto de la presencia de extensión extranodal de la enfermedad en pacientes con carcinomas localizados en la cavidad oral y orofaringe. Los autores estudiaron un grupo de 61 pacientes con enfermedad ganglionar histológica (pN+) tratados con un vaciamiento cervical radical. Se definió como enfermedad extracapsular la presencia de tumor más allá de la cápsula de la adenopatía, con infiltración de los tejidos perinodales, en tanto que la aparición de tumor a nivel capsular o en los vasos linfáticos pericapsulares no fue considerada como ruptura capsular. Apareció una extensión extraganglionar de la enfermedad en el 46% de los pacientes analizados (28/61). Existió una relación significativa entre la categoría regional inicial y el porcentaje de pacientes con extensión extranodal. De los pacientes inicialmente N0 (n=17), un 29% presentaron extensión extranodal, porcentaje que aumentó al 40% para los N1 iniciales, y al 68% para los N2. Ni la categoría T de extensión local de la enfermedad, ni el número de adenopatías positivas, ni el nivel de las metástasis, ni el grado de diferenciación histológica del tumor

fueron variables que se relacionaron con la existencia de ganglios con ruptura capsular. La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes sin extensión extranodal fue del 72%, reduciéndose al 40% para aquellos que contaron con adenopatías con ruptura capsular ( $P=0.008$ ).

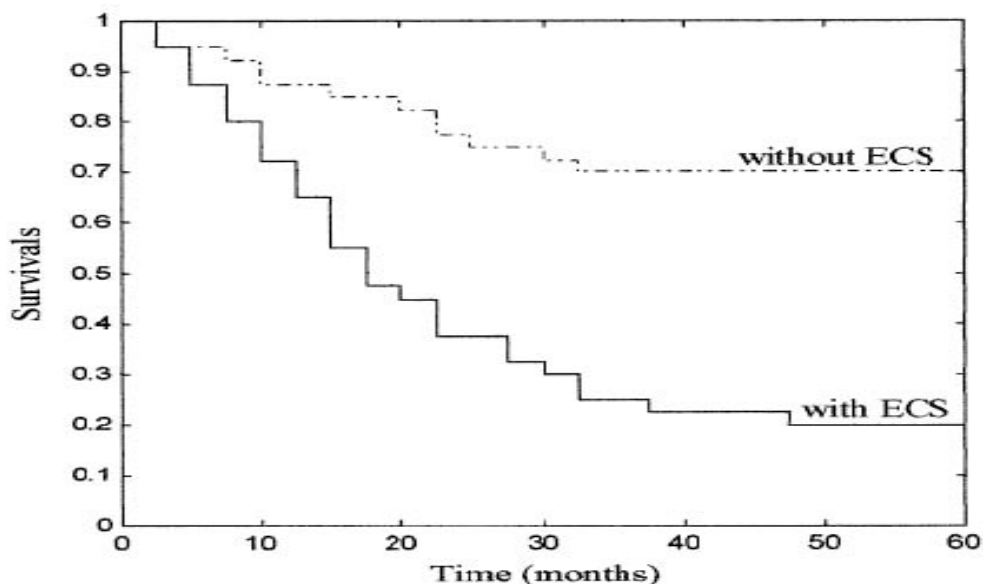


No aparecieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con recidiva regional de la enfermedad en función de la existencia de extensión extranodal, si bien debe tenerse en cuenta que existió una tendencia a administrar tratamiento adyuvante con radioterapia en caso de aparición de ganglios con ruptura. Por el contrario, sí que se apreciaron diferencias significativas en el porcentaje de aparición de metástasis a distancia en relación con la presencia de ruptura capsular. En ausencia de ruptura, un 9% de pacientes sufrieron la aparición de metástasis, cifra que aumentó al 39% en caso de contar los pacientes con ganglios con ruptura capsular ( $P=0.02$ ).



La otra variable que se relacionó de forma significativa con la supervivencia fue el nivel de las adenopatías positivas: en presencia de adenopatías localizadas en los niveles I-II, la supervivencia ajustada a los 5 años fue del 62%, disminuyendo al 35% en caso de aparición en los niveles III-IV ( $P=0,052$ ).

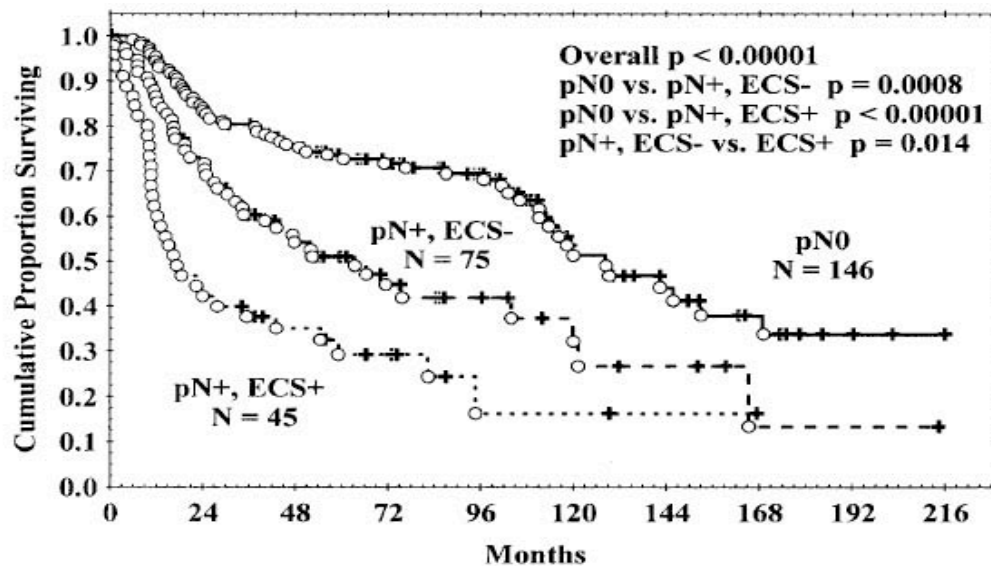
En 1999 Prim y cols<sup>64</sup> publicaron la experiencia correspondiente a la importancia clínica de la extensión extracapsular obtenida en el Hospital de la Paz de Madrid a partir de la valoración de 128 pacientes con carcinomas de laringe tratados quirúrgicamente y con enfermedad ganglionar histológica (pN+). El porcentaje de pacientes con ruptura capsular fue del 58,6% (75/128). Tal como se observa en el siguiente gráfico, la supervivencia a los 5 años correspondiente a los pacientes sin ruptura capsular fue del 73%, disminuyendo al 29% en caso de extensión extranodal ( $P<0,001$ ).



La presencia de ruptura capsular se relacionó de forma significativa tanto con el control local como con el regional de la enfermedad. Los pacientes pN+/R+ contaron con unos porcentajes de recidiva local de la enfermedad del 36,1%,

frente al 15,7% de los pacientes pN+/R- (P=0,03). Igualmente, el fracaso a nivel regional afectó a un 49,6% de los pacientes pN+/R+, frente al 10,7% correspondiente a los pN+/R- (P<0.001). El número de ganglios con ruptura no se relacionó de forma significativa con el riesgo de recidiva regional ni con la supervivencia.

Myers y cols<sup>65</sup> analizaron de forma retrospectiva una cohorte de 206 pacientes con carcinomas localizados en la lengua tratados quirúrgicamente, evaluando el impacto de la aparición de ganglios con ruptura capsular. Un 45% de los pacientes contaron con la presencia de metástasis ganglionares en el estudio histológico (pN+). De los pacientes pN+, 37,5% (45/120) presentaron ganglios con ruptura capsular. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia observada correspondientes en función del status ganglionar.



*ECS: Extracapsular spread (ruptura capsular).*

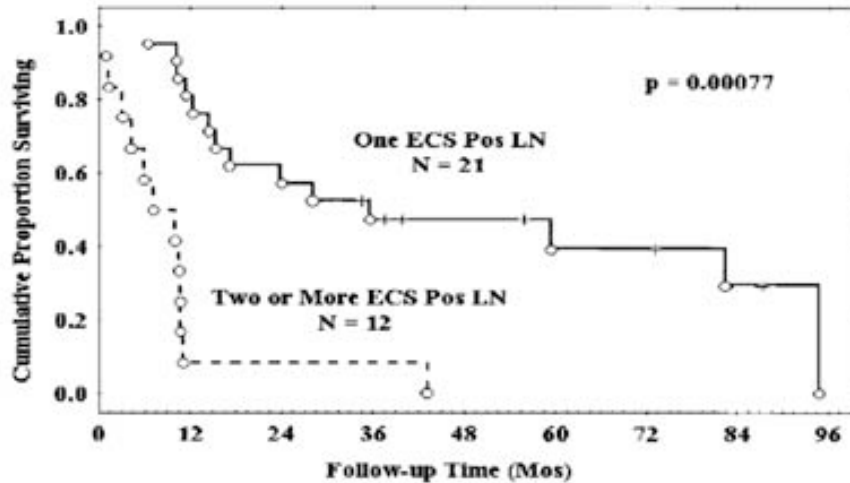
La supervivencia observada a los 5 años para los pacientes pN0 fue del 73%, para los pacientes pN+/R- del 51%, y para los pacientes pN+/R+ del 29% (P<0,0001).

En la siguiente tabla se muestran los valores correspondientes a los porcentajes de fracaso del tratamiento a nivel local, regional y a distancia en función del status cervical.

	rT	P	rN	P	M	P
<b>pN0 (n=146)</b>	13.2%	0.48	13.2%	0.05	2.8%	0.01
<b>pN+/R- (n=75)</b>	19.2%		19.2%		8.1%	
<b>pN+/R+ (n=45)</b>	13.3%		28.9%		24.4%	

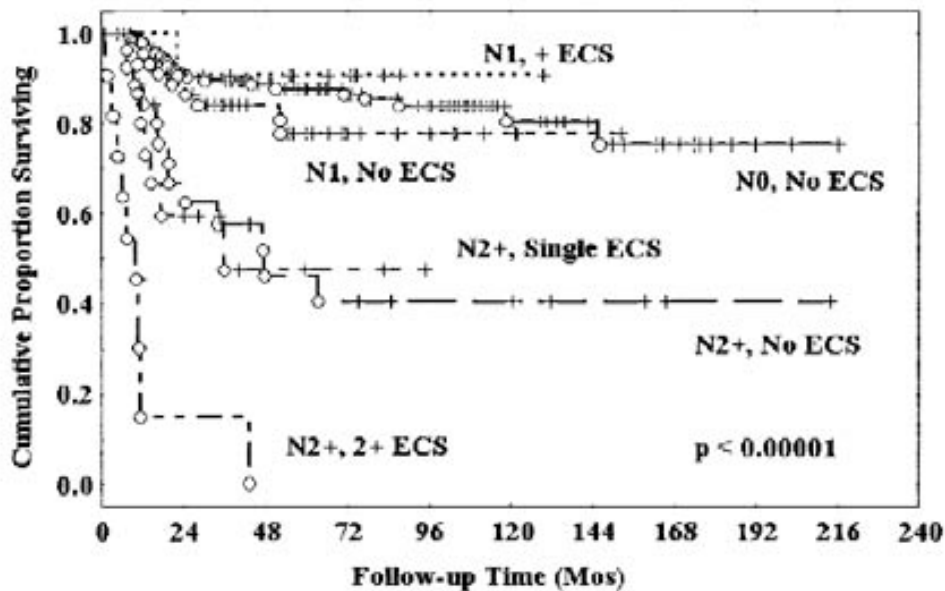
La aparición de recidivas a nivel regional y a distancia se relacionó con la existencia de adenopatías con ruptura capsular, y ello a pesar de que el tratamiento se moduló en función de los hallazgos anatomopatológicos. El porcentaje de pacientes tratados con radioterapia post-operatoria fue del 14% para los pN0, del 62% para los pN+/R-, y del 89% para los pN+/R+.

En una extensión de este estudio publicada el 2003<sup>66</sup> se analizaron los factores pronósticos relacionados con la ruptura capsular en el mismo grupo de pacientes con carcinomas de lengua. De acuerdo con los resultados obtenidos, no se apreciaron diferencias significativas en el control de la enfermedad o la supervivencia en función de que la extensión de la diseminación extranodal fuese superior o inferior a los 2 mm. Por el contrario, el número de ganglios con ruptura apareció como un factor pronóstico de primer orden. En relación con los pacientes con sólo un ganglio con ruptura capsular, los pacientes con dos o más ganglios con ruptura contaron con un empeoramiento significativo en el control de la enfermedad y la supervivencia ajustada, tal como aparece en la siguiente figura.



ECS: Extracapsular spread (*ruptura capsular*).

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia ajustada para los 206 pacientes con carcinomas de lengua evaluados en función de la categoría regional y el número de adenopatías con ruptura considerados de forma conjunta.



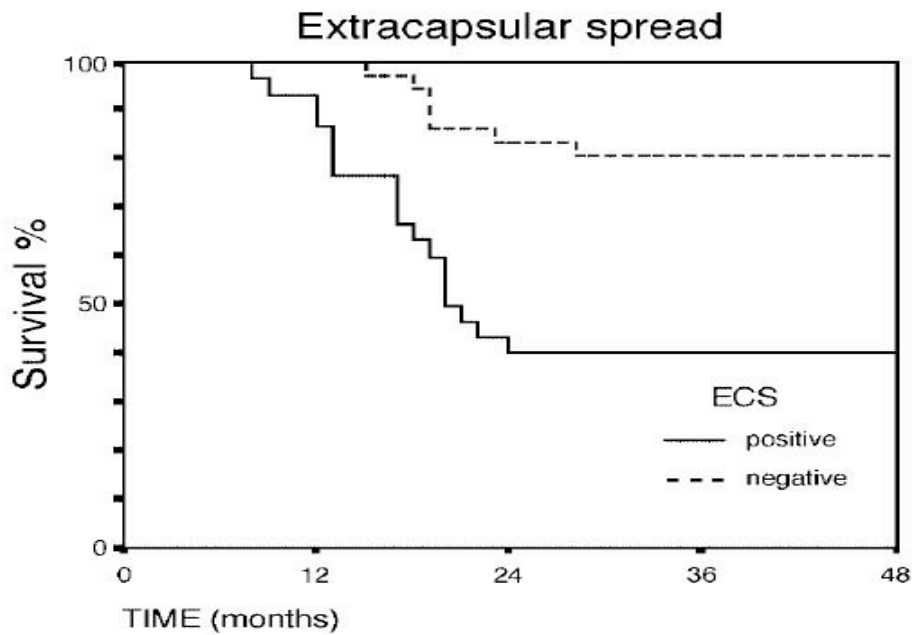
ECS: Extracapsular spread (*ruptura capsular*).

Suoglu y cols<sup>67</sup> analizaron la incidencia de metástasis ganglionares contralaterales en un grupo de 67 pacientes con carcinomas de la laringe de

localización supraglótica o transglótica, con metástasis ganglionares en el estudio patológico del cuello ipsilateral, y en los que se había realizado además un vaciamiento electivo contralateral. El porcentaje de adenopatías con ruptura en el lado ipsilateral al tumor fue del 44,8% (30/67), que se correlacionó con la categoría de extensión regional N y el número de adenopatías positivas presentes en el vaciamiento. El porcentaje de metástasis ocultas en el cuello contralateral fue del 32,8% (20/67). Existió una relación significativa entre la presencia de metástasis ocultas en el cuello contralateral y la existencia de ganglios con ruptura capsular en el cuello ipsilateral. La frecuencia de aparición de metástasis ocultas contralaterales en los pacientes con ruptura ipsilateral fue del 56,6% (17/30), en tanto que para los pacientes con ganglios ipsilaterales sin ruptura fue tan sólo del 13,5% (5/37) ( $P=0.001$ ). Otro factor relacionado con la aparición de metástasis ocultas contralaterales fue la extensión del tumor hasta alcanzar la línea media. El porcentaje de metástasis ocultas contralaterales para los 27 tumores que alcanzaron la línea media fue del 59,2%, frente al 10% correspondiente a los 40 tumores lateralizados. En un estudio multivariante, la categoría regional N y la aparición de adenopatías con ruptura en el vaciamiento ipsilateral al tumor fueron las variables significativamente relacionadas con la aparición de metástasis ocultas en el cuello contralateral. La odds ratio de aparición de metástasis ocultas para los pacientes con ruptura capsular fue de 7,8 ( $P=0.036$ ).

Los autores comprobaron la trascendencia pronóstica correspondiente a la existencia de adenopatías con ruptura capsular, tal como aparece en la siguiente figura. La supervivencia ajustada a los 3 años para los pacientes

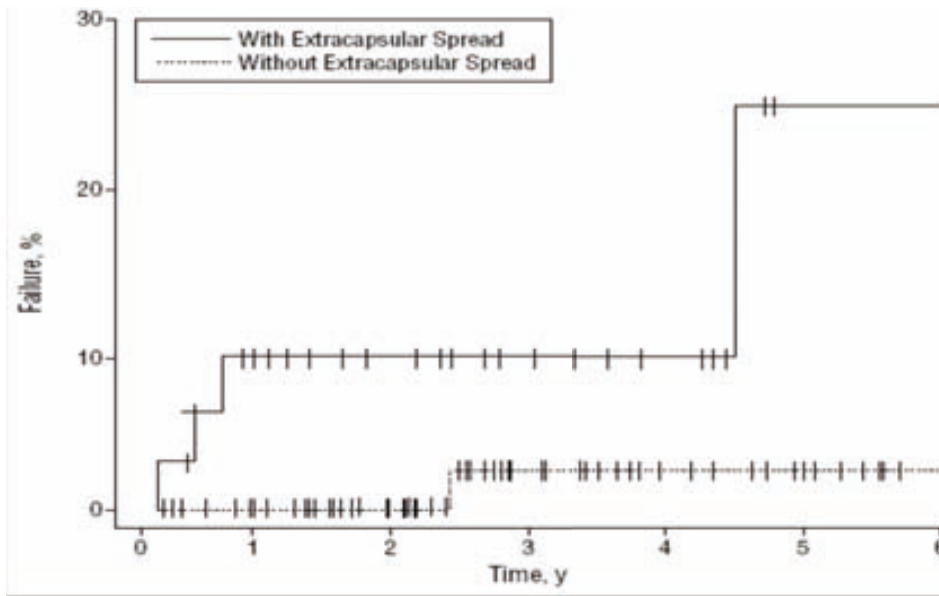
pN+/R- fue del 81%, disminuyendo al 43% al considerar el grupo de pacientes pN+/R+.



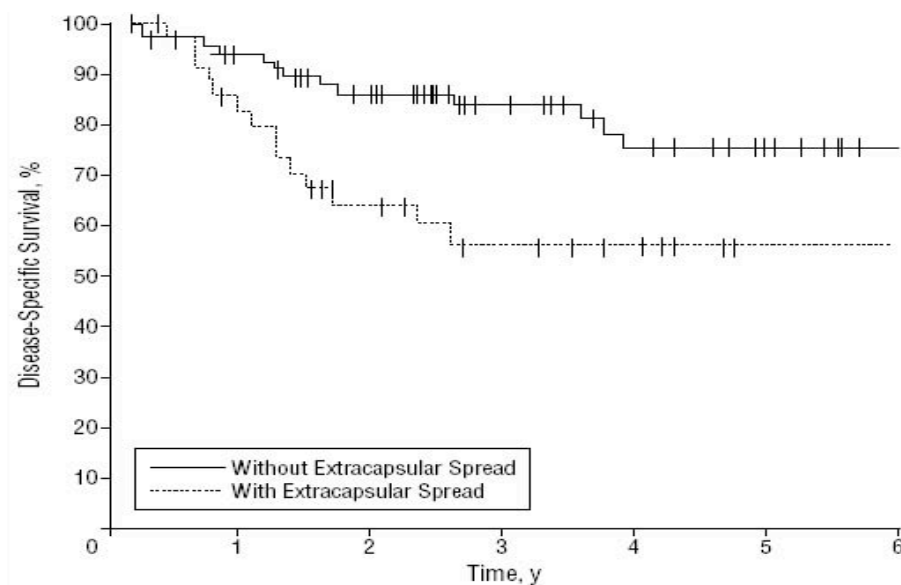
*ECS: Extracapsular spread (ruptura capsular).*

Andersen y cols<sup>68</sup> analizaron la importancia en la aparición de adenopatías con ruptura capsular en formas más limitadas de vaciamiento cervical. Los autores revisaron de forma retrospectiva los resultados obtenidos con la realización de 129 vaciamientos selectivos en pacientes con adenopatías metastásicas (pN+) practicados en 106 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. La cirugía ganglionar realizada consistió en la práctica de vaciamientos supraomohioideos (I-II-III) para pacientes con carcinomas de cavidad oral y orofaringe, y vaciamientos selectivos laterales (II-III-IV) para pacientes con carcinomas de la laringe y la hipofaringe. Aparecieron metástasis ganglionares con ruptura en un 34% de los pacientes evaluados (36/106). Tal como aparece en la siguiente figura, el riesgo de recidiva a nivel regional se relacionó de forma significativa

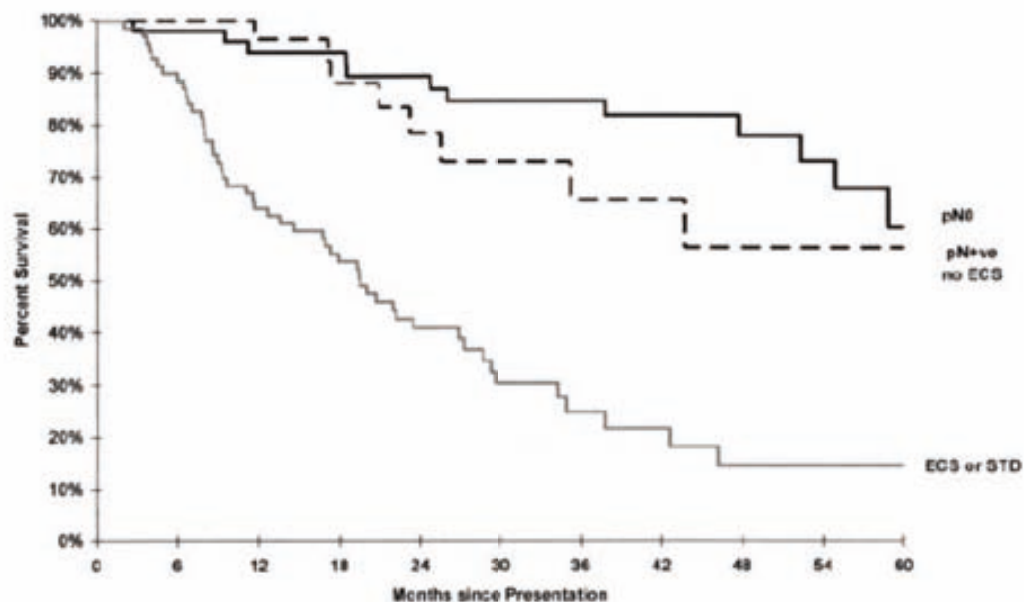
con la presencia de adenopatías con ruptura (2,4% en pN+/R- vs 21,9% en pN+/R+, P=0,05).



Así mismo, estos autores encontraron una relación significativa entre la presencia de ruptura capsular y la supervivencia. La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes pN+/R- fue del 75,3%, disminuyendo al 55,8% para los pN+/R+ (P=0,02).



Jose y cols<sup>69</sup> presentaron los resultados correspondientes a 155 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados con 215 vaciamentos en función de los hallazgos histológicos a nivel cervical. Un 34,8% de los pacientes (54/155) no mostraron evidencia de tumor a nivel cervical (pN0), un 18,7% (29/155) contaron con la presencia de adenopatías positivas en ausencia de ruptura (pN+/R-), y en un 46,5% (72/155) aparecieron adenopatías con ruptura micro o macroscópica o depósitos de tumor extraganglionar (pN+/R+). Tal como se aprecia en la siguiente figura, no aparecieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada entre los pacientes pN0 y los pN+/R-, que quedó por encima del 60%, en tanto que disminuyó de forma drástica para los pacientes pN+/R+, situándose por debajo del 20%.



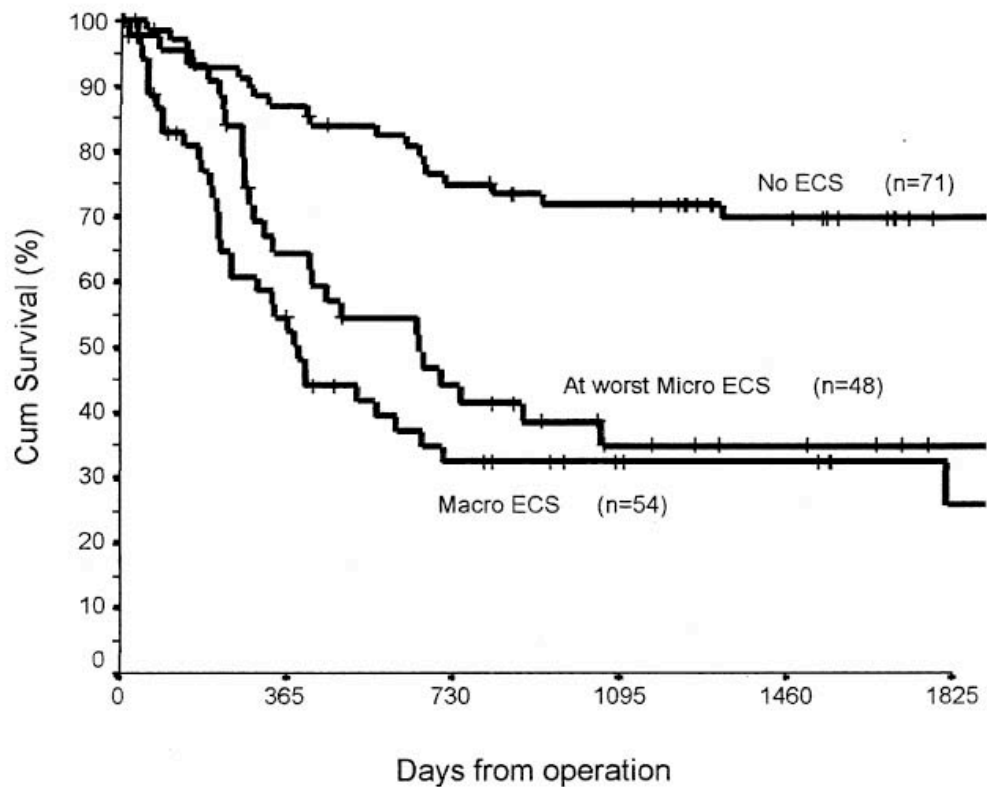
*ECS: Extracapsular spread (ruptura capsular).*



No existieron diferencias pronósticas en función de que el paciente presentase una ruptura capsular microscópica, macroscópica, o contase con depósitos de tumor extranodales. Por otra parte, el análisis del nivel de aparición de las adenopatías con ruptura no contó con significado pronóstico<sup>70</sup>.

En un trabajo posterior realizado por los mismos autores<sup>71</sup> sobre la base de los mismos estudios histológicos en que se analizaba de forma específica la capacidad pronóstica de la presencia de los depósitos de tumor extranodal, se obtuvieron las mismas conclusiones: la presencia de dichos depósitos empeoraba de forma significativa el pronóstico respecto a los pacientes pN0 y pN+/R-, y no aparecieron diferencias significativas en el pronóstico entre pacientes con depósitos de tumor extranodal y pacientes con adenopatías con ruptura capsular.

Woolgar y cols<sup>28</sup> confirmaron la trascendencia de la ruptura capsular, incluso microscópica. En un estudio prospectivo realizado en 173 pacientes con carcinomas de cavidad oral pN+, se clasificó a los pacientes en función de la ausencia de ruptura (pN+/R-), presencia de ruptura microscópica (pN+/Rmic) o macroscópica (pN+/Rmac). El tumor quedó limitado a los ganglios linfáticos en un 41% de los pacientes (71/173), en tanto que un 28% (48/173) contaron con ruptura microscópica, y el 31% restante (54/173) presentaron ruptura macroscópica. No aparecieron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes con ruptura en función del grado de la misma. Tal como se muestra en la siguiente figura, la supervivencia a los 5 años correspondiente a los pacientes pN+/Rmic fue del 36%, y la de los pacientes pN+/Rmac del 33%. Por el contrario, los pacientes pN+ sin ruptura contaron con una supervivencia significativamente superior, del 70% (P<0,0001).



La frecuencia de ganglios con ruptura capsular fue más elevada en el sexo femenino y en pacientes con edad avanzada, correlacionándose además con el número de adenopatías positivas y con el tamaño de las mismas. En un análisis multivariante, la variable que se relacionó de forma más significativa con la supervivencia fue la existencia de adenopatías con ruptura capsular, seguida del status de los márgenes de resección.

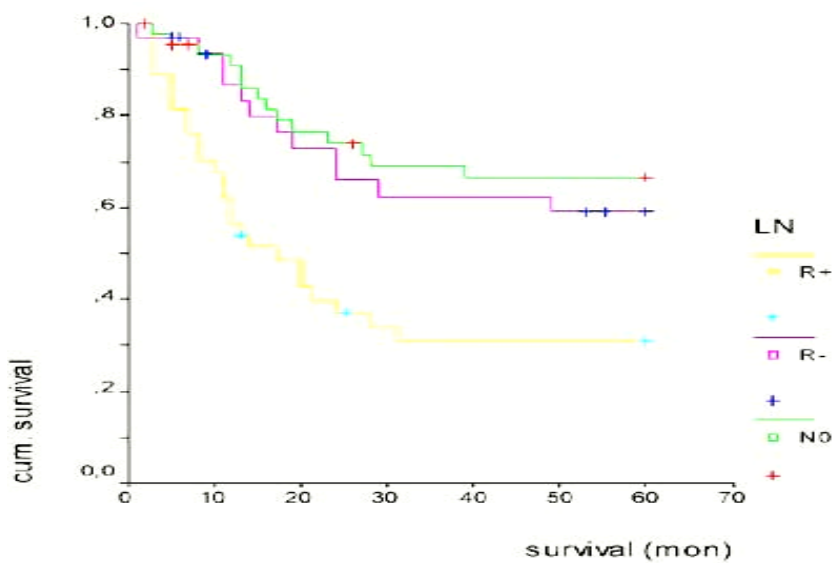
Otros autores que estudiaron el impacto del patrón metastásico cervical en pacientes con carcinomas localizados en cavidad oral y orofaringe fueron Wenzel y cols<sup>72</sup>. Los autores analizaron un total de 115 pacientes con carcinomas localizados en la cavidad oral o la orofaringe tratados quirúrgicamente en función del status histológico cervical, Un 39% de los pacientes analizados eran pN0 (45/115), un 28% pN+/R- (32/115) y un 33%

pN+/R+ (38/115). La siguiente tabla muestra los porcentajes de control local, regional y a distancia en función del status cervical.

	MD	RL	RN
N 0	79%	61%	84%
N+ R-	82%	67%	87%
N+ R+	46%	40%	59%
p	0.0003	0.0683	0.0012

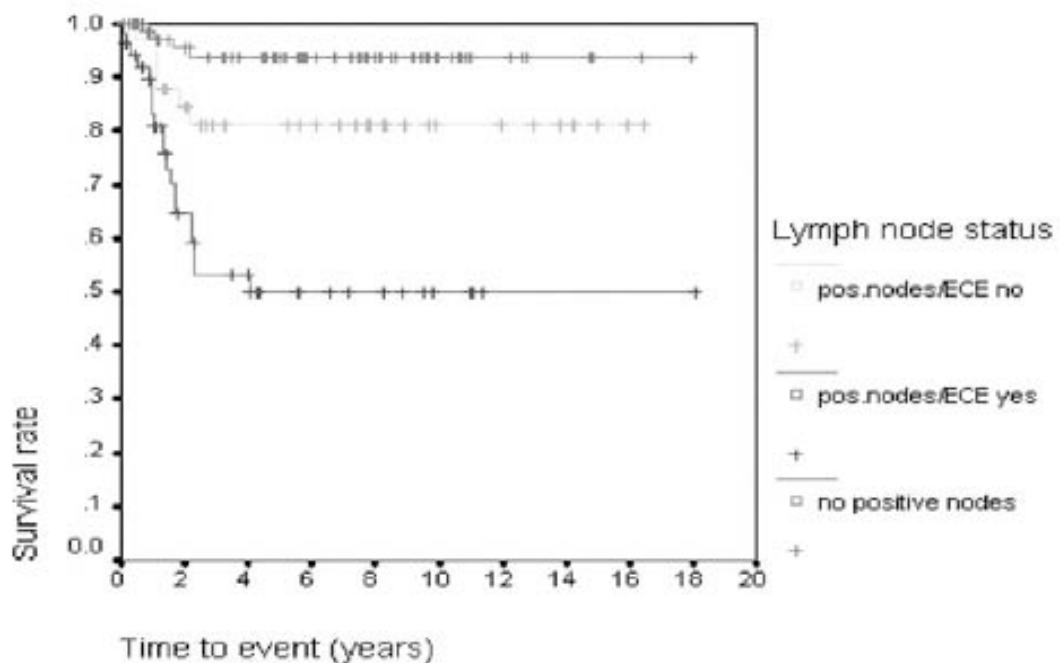
*MD: pacientes libres de metástasis a distancia a los 5 años.  
 RL: pacientes libres de recidiva local a los 5 años.  
 RN: pacientes libres de recidiva regional a los 5 años.*

Tal como puede apreciarse, la existencia de adenopatías con ruptura capsular se relacionó de forma significativa con el fracaso en el control de la enfermedad (de forma marginal en el caso del control local de la misma). Estos hallazgos se vieron reflejados en la supervivencia ajustada, que a los 5 años fue de un 79% para los pacientes pN0, del 82% para los pN+/R-, disminuyendo al 46% en el caso de los pacientes pN+/R+.



De acuerdo con los autores, la diferencia en los pacientes pN+ en función de la presencia o no de ruptura capsular contiene una potencia de discriminación pronóstica suficiente como para que su inclusión como parámetro de valoración en la clasificación TNM debiese ser considerada.

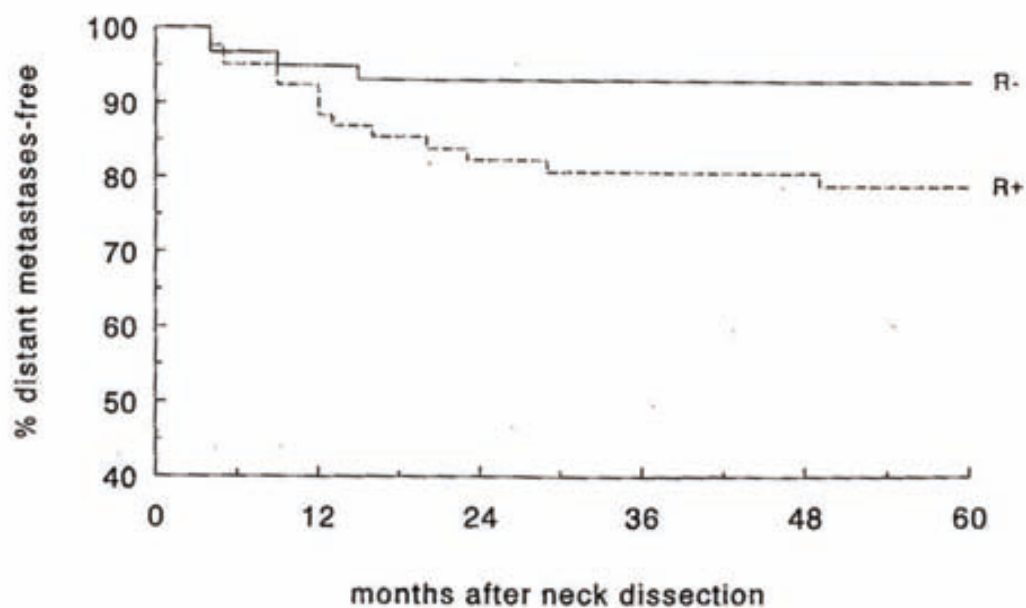
Oosterkamp y cols<sup>73</sup> estudiaron el valor pronóstico de la ruptura capsular en relación a la aparición de metástasis a distancia en 165 pacientes con carcinomas de la laringe tratados quirúrgicamente. El estudio patológico mostró la presencia de ganglios positivos sin ruptura pN+/R- en el 21% de pacientes (35/165), con ruptura pN+/R+ en el 32% (52/165), y la ausencia de tumor en la pieza de vaciamiento pN0 en el 47% (78/165). La supervivencia libre de metástasis a distancia a los 5 años para el global de los pacientes fue del 78%. Existieron diferencias significativas en la incidencia de aparición de metástasis a distancia en función del status ganglionar cervical, tal como aparece en la siguiente figura, correspondiendo la incidencia más elevada a los pacientes con adenopatías con ruptura capsular.



De acuerdo con los resultados de un análisis multivariante, considerando como categoría de referencia el riesgo correspondiente a los pacientes pN0, el riesgo relativo de sufrir una metástasis a distancia para los pacientes pN+/R- fue 3.1 veces superior (IC 95%: 0.9-11.0, P<0.10), y para los pacientes pN+/R+ fue 8.6 veces superior (IC 95%: 2.9-25.4, P<0.01). La principal conclusión del estudio fue que la presencia de adenopatías con ruptura aumentó de forma notable la probabilidad de sufrir la aparición de metástasis a distancia.

A partir de estudios que no evaluaban de forma específica la relación entre la presencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular y la aparición de metástasis a distancia, otros autores han alcanzado las mismas conclusiones.

Leemans y cols<sup>23</sup> observaron como el riesgo de aparición de metástasis a distancia en los pacientes pN+ era significativamente superior para los pacientes con ruptura, con una incidencia del 6.7% para los pacientes pN+/R- y del 19.1% para los pN+/R+ (P=0.017).



En un estudio retrospectivo en que se evaluaban factores pronósticos relacionados con la aparición de metástasis en 130 pacientes con carcinomas avanzados de cabeza y cuello tratados quirúrgicamente, Alvi y Johnson<sup>74</sup> encontraron que el 88% de los pacientes con metástasis a distancia contaron con adenopatías con ruptura, frente a un 60% en el grupo de pacientes sin metástasis ( $P < 0.05$ ).

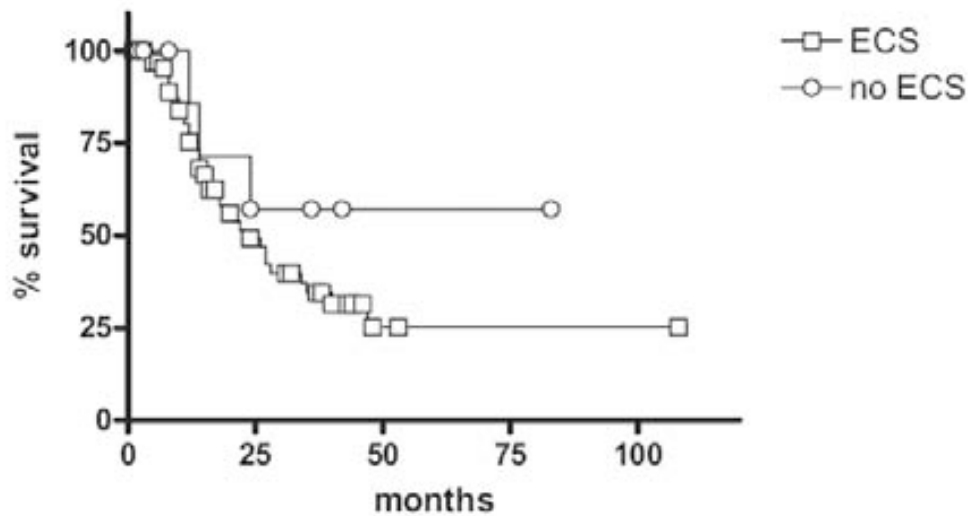
En dos estudios desarrollados en poblaciones amplias de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello que analizaban factores de riesgo de aparición de metástasis a distancia<sup>24;75</sup>, la proporción de pacientes pN+ que presentaron adenopatías con ruptura fue del 24.6% y del 39.1%. En ambos estudios aparecieron diferencias significativas en la incidencia de aparición de metástasis a distancia a favor del grupo de pacientes con ruptura. La frecuencia de aparición de metástasis fue del 28.7% y del 36.6% en los pacientes pN+/R+, frente a un 13.6% y 14.4% para los pacientes pN+/R- respectivamente.

Liao y cols<sup>76</sup> analizaron los factores de riesgo de aparición de metástasis a distancia en pacientes con carcinomas escamosos de cavidad oral tratados quirúrgicamente en función del control loco-regional de la enfermedad. Por una parte evaluaron un grupo de 678 pacientes en los cuales el tratamiento consiguió el control loco-regional del tumor, y por otra a 211 pacientes con recidiva local y/o regional. Para ambos grupos de pacientes, la presencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular se mostró como un factor pronóstico significativo de la aparición de metástasis a distancia. En el caso de los pacientes con control loco-regional de la enfermedad, en ausencia de ruptura capsular sufrieron la aparición de metástasis un 2.6% de los pacientes,

en tanto que en su presencia este porcentaje se elevó al 27.1% ( $P < 0.0001$ ). Igualmente, los porcentajes de pacientes con metástasis en ausencia y presencia de ruptura capsular para los pacientes con recidiva loco-regional del tumor fueron del 11.5% y 52.8% respectivamente. En un análisis multivariante en el que se incluyeron multitud de variables tanto clínicas como histológicas, la presencia de ganglios con ruptura capsular fue el factor pronóstico independiente que se relacionó de forma más intensa con la aparición de metástasis a distancia. Para los pacientes con un control loco-regional adecuado de la enfermedad, la aparición de ganglios con ruptura aumentó 3.9 veces el riesgo de aparición de metástasis a distancia (IC 95%: 1.9-8.1,  $P < 0.001$ ), y para los pacientes con recidiva loco-regional lo hizo 2.9 veces (IC 95%: 1.3-6.3,  $P = 0.008$ ).

Gourin y cols<sup>77</sup> evaluaron la incidencia de aparición de metástasis ganglionares ocultas con ruptura capsular y su influencia en el pronóstico en 337 pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello clínicamente N0. Los pacientes fueron tratados con vaciamientos selectivos de diferente tipo según la localización primaria del tumor. La frecuencia de aparición de adenopatías metastásicas ocultas en su serie fue alta, del 50% (168/337), contando un 38% de los pacientes pN+ con tres o más adenopatías metastásicas (64/168). Por otra parte, la frecuencia con la que aparecieron adenopatías con ruptura capsular en los pacientes pN+ analizados también fue alta, del 43% (72/168). Los autores encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes pN0 y pN+, y para los pacientes pN+, diferencias significativas en la supervivencia en función de la presencia o ausencia de adenopatías con ruptura capsular. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia

ajustada para los pacientes pN+ en función de la presencia de adenopatías con ruptura en el vaciamiento.



Se consideró como indicación de tratamiento adyuvante con radioterapia postoperatoria la presencia de tres o más ganglios positivos, la afectación de múltiples niveles ganglionares, la presencia de adenopatías con ruptura capsular, y la existencia de hallazgos anatomopatológicos adversos a nivel de la localización primaria del tumor. Un 85% de los pacientes con ruptura capsular recibieron tratamiento complementario con radioterapia. De acuerdo con los resultados obtenidos por los autores, la adición de radioterapia postoperatoria a los pacientes con ruptura capsular no produjo una mejora significativa en la supervivencia ni en la capacidad de control regional de la enfermedad si los pacientes presentaban menos de 3 adenopatías metastásicas, en tanto que sí que obtuvieron un beneficio clínico aquellos pacientes con tres o más adenopatías.

Llama la atención la elevada frecuencia de pacientes con metástasis cervicales ocultas que aparecieron en este estudio, que alcanzó el 50%. Los autores

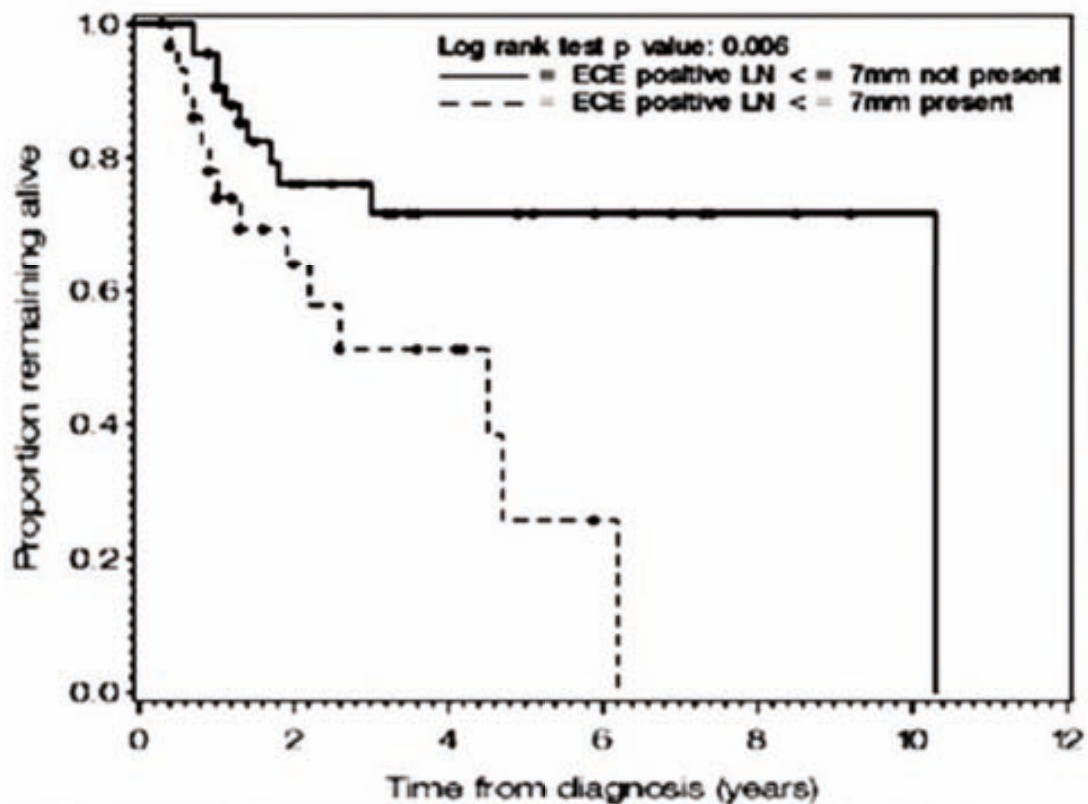


señalan como una posible justificación el alto porcentaje de pacientes con tumores localmente avanzados T3-T4, que fue de un 67% (227/337), si bien hacen constar que no pueden descartar un infraestadiaje de los pacientes o la progresión del tumor en el intervalo entre la valoración clínica y la realización de la cirugía como causas responsables.

Parece improbable que la aparición de una extensión extranodal en los ganglios de pequeño tamaño sea consecuencia de razones mecánicas asociadas al crecimiento del tumor. Una alternativa sería que en estos casos el tumor contase con una mayor capacidad infiltrativa, lo que podría derivar en un peor pronóstico. Partiendo de esta hipótesis, recientemente Ghadjar y cols<sup>50</sup> llevaron a cabo un estudio en el que analizaron el significado pronóstico que podría corresponder a la presencia de ruptura capsular en ganglios de pequeño tamaño. Para ello se evaluaron 74 pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria en los cuales el estudio histológico de la pieza de vaciamiento había demostrado la existencia de al menos un ganglio con ruptura capsular. Se analizaron un total de 168 ganglios con ruptura, que contaron con un diámetro medio de 11 mm. (rango de 1-27 mm.). Prácticamente la mitad de los ganglios con ruptura tuvieron un tamaño igual o inferior a los 10 mm (79/168, 47%), con un 60% de los pacientes con al menos un ganglio con ruptura igual o inferior a 10 mm (44/74). El tamaño medio correspondiente a los ganglios con ruptura  $\leq 10$  mm fue de 7 mm., y éste fue el diámetro utilizado como punto de corte para formar los grupos de pacientes en función de la presencia de adenopatías de pequeño tamaño con ruptura capsular. Treinta pacientes (41%) contaron con al menos un ganglio positivo con ruptura  $\leq 7$  mm. En un análisis univariante la existencia

de cinco o más ganglios positivos, independientemente de la existencia de ruptura, de dos o más ganglios positivos con ruptura, o el presentar al menos 1 ganglio con ruptura  $\leq 7$ mm. fueron variables que se relacionaron con la supervivencia global y la supervivencia libre de recidiva regional. Las variables relacionadas con la supervivencia libre de metástasis a distancia fueron la presencia de al menos 1 ganglio con ruptura  $\leq 7$  mm. y el contar como mínimo con 5 ganglios positivos en la pieza de vaciamiento.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia global en función de que el paciente presentase ganglios con ruptura con un diámetro superior o inferior a 7mm.



Los resultados de un estudio multivariante en el que se incluyeron como variables el sexo, la edad, la localización del tumor primario, las categorías de extensión local y regional, el grado histológico del tumor, el número de ganglios positivos, el número de ganglios con ruptura capsular, la presencia de al menos un ganglio con ruptura  $\leq 7$ mm., la profundidad de la extensión extranodal de la ruptura, y la infiltración muscular, ofrecieron como resultado que sólo la presencia de al menos un ganglio con ruptura  $\leq 7$ mm. se relacionó de forma independiente tanto con la supervivencia global como con las supervivencias libres de recidiva regional y de metástasis a distancia. La otra variable que apareció en el estudio multivariante fue la existencia de al menos 5 ganglios positivos en el vaciamiento, que se relacionó con la supervivencia global y la libre de metástasis a distancia.

En relación a los pacientes con ganglios con ruptura de más de 7 mm., los pacientes con al menos un ganglio con ruptura  $\leq 7$ mm. contaron con un riesgo 2.51 veces superior de fallecer (IC 95%: 1.10-5.77, P=0.03), 2.69 veces superior de sufrir una recidiva del tumor a nivel regional (IC 95%: 1.13-6.39, P=0.03), y 2.65 veces superior de contar con la aparición de metástasis a distancia (IC 95%: 1.05-6.65, P=0.04).

La conclusión obtenida por los autores fue que sus hallazgos vienen a confirmar la hipótesis de que la existencia de ruptura capsular en ganglios de pequeño tamaño indicaría la existencia de un tumor con un comportamiento biológico más agresivo.

Finalmente, Shaw y cols<sup>34</sup> han publicado recientemente los resultados de un estudio que evalúa la trascendencia pronóstica de la presencia de ruptura capsular en pacientes con carcinomas de cavidad oral y orofaringe. Los datos

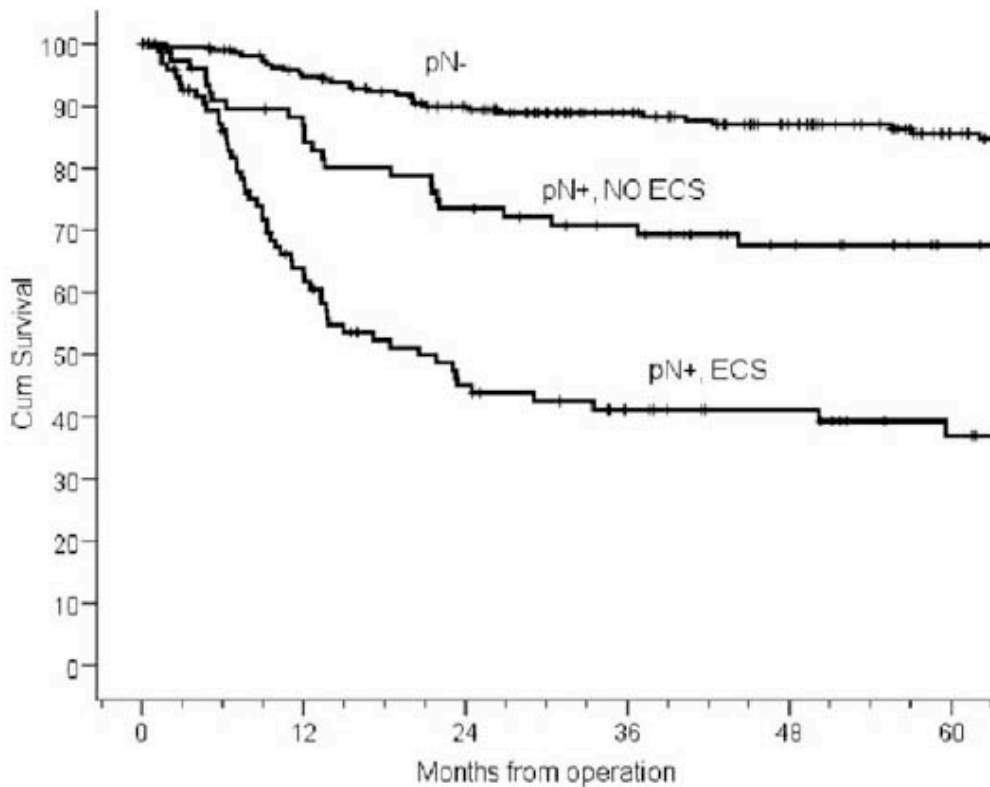
se obtuvieron del análisis retrospectivo realizado en 400 pacientes con carcinomas de cavidad oral tratados mediante cirugía. El tratamiento quirúrgico se complementó con radioterapia postoperatoria en caso de aparición de factores de mal pronóstico: márgenes positivos, márgenes cercanos con una adenopatía metastásica única, dos o más ganglios positivos, o la presencia de una adenopatía con ruptura capsular. De los pacientes analizados, un 55% (221/400) no presentaron tumor a nivel cervical (pN0), un 20% (78/400) presentaban adenopatías metastásicas sin ruptura capsular (pN+/R-), y un 25% (101/400) contaron con la presencia de ruptura capsular (pN+/R+).

Entre los factores clínicos que se asociaron de forma significativa con la presencia de ruptura capsular se encontraron la edad avanzada, y los antecedentes en consumo de tabaco y alcohol. Entre los factores asociados al tumor, la presencia de ruptura capsular se asoció de forma significativa a la categoría de extensión local y regional del tumor, al grado histológico, la existencia de invasión perineural, y al status de los márgenes de resección.

La tabla de la siguiente página muestra la distribución de los pacientes en función de la existencia de adenopatías con ruptura capsular en función de las diferentes variables analizadas por los autores.

Características	R +	R-	p
<b>Total pacientes</b>	101 (25%)	299 (75%)	
<b>Características de los pacientes</b>			
<b>Sexo</b>			
Hombres	67 (27%)	183 (73%)	0.41
Mujeres	34 (23%)	116 (77%)	
<b>Edad</b>			
> 75 años	23 (38%)	37 (62%)	0.02
≤ 75 años	78 (23%)	262 (77%)	
<b>ASA</b>			
I	17 (17%)	82 (83%)	0.06
II	49 (26%)	141 (74%)	
III / IV	25 (32%)	52 (68%)	
<b>Tabaco</b>			
Activo/Ex	86 (27%)	236 (73%)	0.03
Nunca	9 (13%)	58 (87%)	
<b>Alcohol, U/sem</b>			
< 40	48 (20%)	198 (80%)	0.002
> 40	46 (35%)	86 (65%)	
<b>Características del tumor: localización clínica y clasificación</b>			
<b>Localización</b>			
Gingival	9 (17%)	43 (83%)	0.70
Lengua	28 (27%)	75 (73%)	
Suelo anterior boca	37 (27%)	101 (73%)	
Cavidad oral	21 (26%)	60 (74%)	
Otros	6 (23%)	20 (77%)	
<b>Tamaño tumor primario</b>			
< 2 cm	8 (14%)	51 (86%)	0.004
2 - 3 cm	44 (22%)	153 (78%)	
> 4 cm	46 (34%)	88 (66%)	
<b>Clasificación clínica N</b>			
0	42 (16%)	224 (84%)	<0.001
1	40 (39%)	62 (61%)	
> 1	18 (58%)	13 (42%)	
<b>Características del tumor: clasificación histopatológica</b>			
<b>Invasión perineural</b>			
+	49 (40%)	73 (60%)	<0.001
-	52 (19%)	226 (81%)	
<b>Diferenciación</b>			
Pobre	21 (45%)	26 (55%)	<0.001
Moderada	72 (28%)	184 (72%)	
Bien	8 (8%)	87 (92%)	
<b>Márgenes</b>			
Limpios	27 (15%)	157 (85%)	<0.001
Cercanos	40 (28%)	101 (72 %)	
Afectos	34 (45%)	41 (55%)	

Existió una relación significativa entre el status cervical y la supervivencia tanto observada como ajustada. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia ajustada en función de los hallazgos patológicos a nivel cervical.



*ECS: Extracapsular spread (ruptura capsular).*

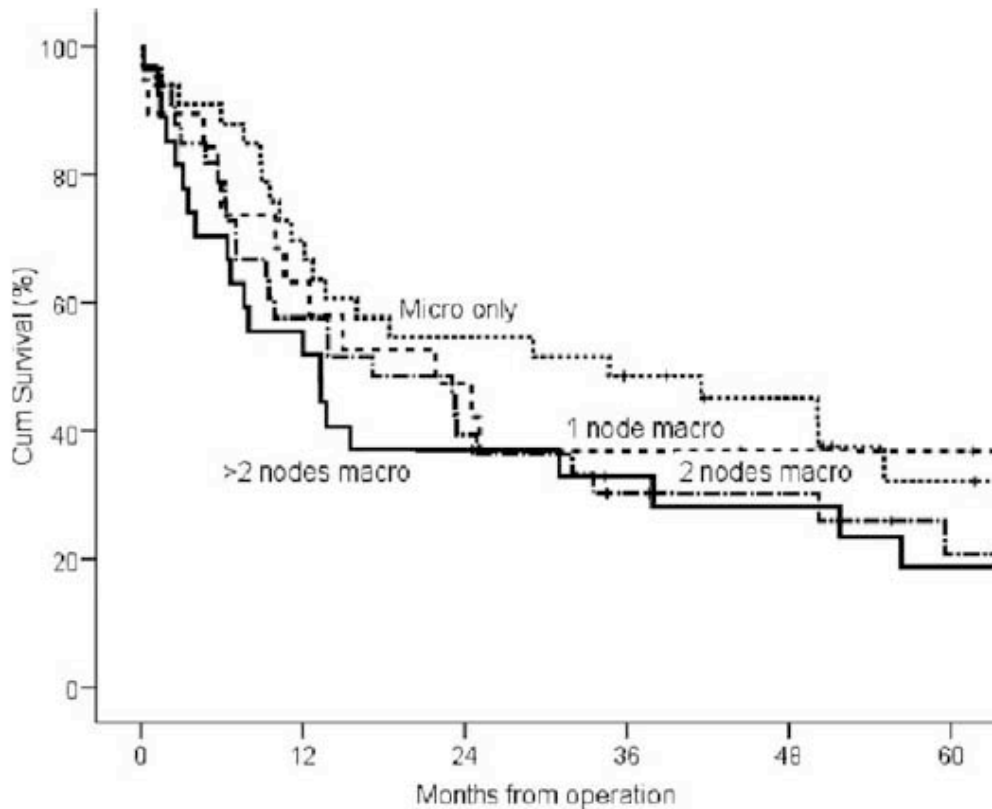
Se encontró una relación significativa entre la presencia de adenopatías con ruptura capsular y la el control local, regional y a distancia de la enfermedad.

La siguiente tabla muestra los porcentajes de fracaso del tratamiento en relación a la presencia (pN+/R+, n=101) o ausencia (pN0 + pN+/R-, n=299) de adenopatías con ruptura capsular.

	R+	R-	P
<b>Recidiva local</b>	26%	11%	0.001
<b>Recidiva regional</b>	24%	8%	<0.001
<b>Metástasis a distancia</b>	8%	3%	0.04

No se llevó a cabo un análisis multivariante en que se incluyeran las diferentes variables que podrían influir en el fracaso del tratamiento, por lo que a partir de los datos mostrados en el estudio no es posible determinar la influencia intrínseca asociada a la existencia de adenopatías con ruptura capsular en el control de la enfermedad.

En 92 de los pacientes se dispuso de información detallada de las características histológicas correspondientes a la ruptura capsular. La supervivencia global a los 5 años de los pacientes con ruptura microscópica fue del 31%, en tanto que para los pacientes con ruptura macroscópica disminuyó al 19% (P=0.11). Si bien los resultados no alcanzaron una significación estadística, apareció una tendencia ordenada hacia el empeoramiento pronóstico al aumentar el grado de extensión extraganglionar de la enfermedad, con el mejor pronóstico correspondiente a los pacientes con sólo ruptura microscópica, y el peor para los pacientes con más de dos ganglios con ruptura macroscópica.



En el mismo estudio, Shaw y cols<sup>34</sup> analizaron otra cohorte de 55 pacientes consecutivos con carcinomas de orofaringe. La frecuencia con la que aparecieron adenopatías con ruptura capsular en los pacientes con carcinomas orofaríngeos fue superior a la obtenida con los tumores de cavidad oral: 38% (21/55) vs 25% (101/400) respectivamente (P=0.05). Además, el significado pronóstico de la existencia de ruptura capsular en los tumores orofaríngeos fue menos evidente, con una supervivencia ajustada a los 5 años del 76%, frente al 37% correspondiente a los pacientes con carcinomas de cavidad oral. Para evaluar el posible efecto como factor de confusión de la extensión local del tumor entre ambas localizaciones, se comparó la categoría pT obtenida tras el tratamiento quirúrgico de los pacientes con tumores de cavidad oral y de orofaringe, sin que apareciesen diferencias entre ambos grupos de pacientes.



### **3. Ausencia de capacidad pronóstica de la ruptura capsular**

Tal como se enunció al principio de esta introducción, la existencia de adenopatías con ruptura capsular a nivel cervical en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello ha sido considerada en una revisión sistemática de factores pronósticos como de eficacia controvertida<sup>4</sup>. No todos los autores coinciden en señalar la capacidad de la ruptura capsular como factor pronóstico predictivo independiente.

El análisis univariante correspondiente a los factores anatomopatológicos obtenidos en la evaluación de vaciamientos cervicales en 914 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello llevado a cabo por Mamelle y cols<sup>13</sup>, mostró que tanto la presencia de adenopatías con ruptura capsular, como el número de adenopatías positivas y la localización por niveles de las adenopatías positivas fueron variables que se relacionaron con la supervivencia y la aparición de metástasis a distancia. Sin embargo, al realizar un análisis multivariante la existencia de ganglios con ruptura capsular perdió capacidad pronóstica a favor del número de ganglios positivos.

Por su parte, Alvi y Johnson<sup>78</sup> evaluaron el significado pronóstico del hallazgo de metástasis ganglionares con ruptura capsular en un grupo de 109 pacientes con carcinoma de cabeza y cuello clínicamente N0 tratados con un vaciamiento cervical. Un total de 37 pacientes (34%) contaron con la presencia de metástasis ganglionares en la pieza de vaciamiento (pN+). De los pacientes pN+, un 51% (19/37) presentaban ganglios sin ruptura (pN+/R-), en tanto que el 49% restante (18/37) presentaron adenopatías con ruptura capsular (pN+/R+). Los autores encontraron diferencias significativas en la supervivencia en función de la presencia de tumor a nivel regional, con una supervivencia a los 2

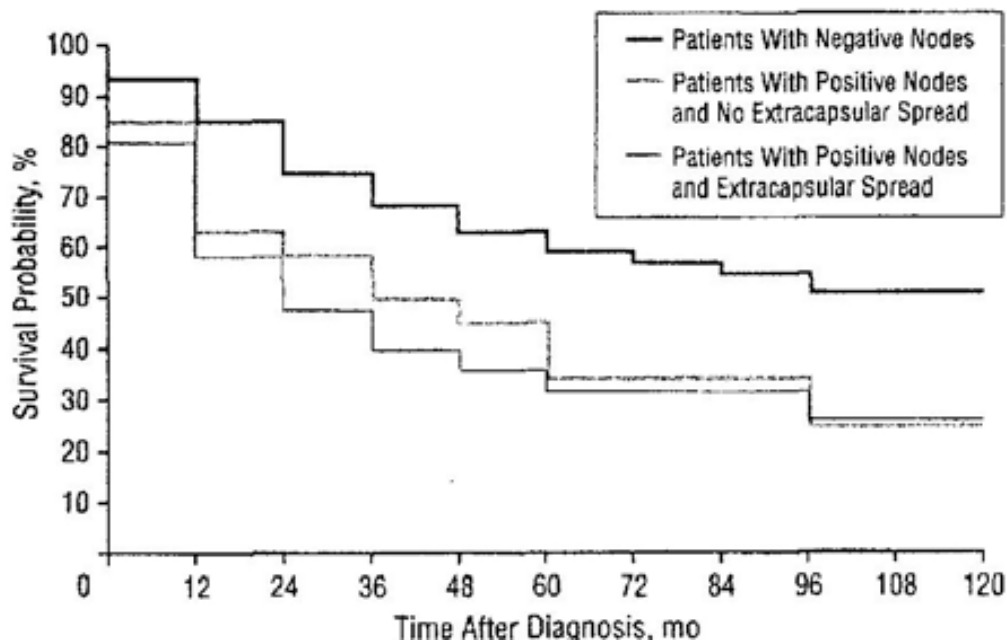
años para los pacientes pN0 del 82%, que disminuyó al 40% para los pacientes pN+. Si bien existieron diferencias en la supervivencia para los pacientes pN+ en función del hallazgo de ruptura capsular, estas no alcanzaron el nivel de significación estadística. La supervivencia a los 2 años para los pacientes pN+/R- fue del 47%, en tanto que la correspondiente a los pacientes pN+/R+ fue del 31% ( $P>0.05$ ).

Pinsolle y cols<sup>79</sup> evaluaron de forma retrospectiva un total de 337 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados quirúrgicamente entre 1985-1992, con un tratamiento complementario con radioterapia en el 72% de los casos. Las indicaciones para la utilización de radioterapia postoperatoria fueron la presencia de márgenes positivos en la resección del tumor primario, el tratamiento de un tumor localmente avanzado T3-4, y la presencia de adenopatías metastásicas en el vaciamiento cervical. Más del 50% de pacientes incluidos en el estudio no contaron con la presencia clínica de adenopatías. Un 39.5% de los pacientes (133/337) no presentaron metástasis ganglionares en el estudio histológico (pN0), en tanto que un 31% (105/337) presentaron adenopatías positivas sin ruptura (pN+/R-), y el 29.5% restante (99/337) adenopatías con ruptura capsular (pN+/R+).

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de acuerdo con el resultado anatomopatológico a nivel cervical en función de la categoría de extensión local de la enfermedad.

	N0	N1	N2	N3	Total
pN0	123	10	0	0	133
pN+/R-	30	39	29	7	105
pN+/R+	18	26	35	20	99
Total	171	75	64	27	337

La supervivencia observada a los 5 años para los pacientes pN0 fue del 62.4%, para los pacientes pN+/R- del 44.6%, y para los pacientes pN+/R+ del 35.5%.



Si bien existieron diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes pN0 versus pN+, no aparecieron diferencias entre los pacientes pN+ en función de la presencia de adenopatías con ruptura capsular ( $P=0.6$ ).

El porcentaje de recidivas a nivel regional para los pacientes pN0 fue del 3.2%, para los pacientes pN+/R- del 8.3%, y para los pacientes pN+/R+ del 9.1%. De nuevo, no aparecieron diferencias significativas en la frecuencia de recidiva

regional para los pacientes pN+ en función de la presencia de ruptura capsular ( $P=0.4$ ). Finalmente, el riesgo de aparición de metástasis a distancia para los pN0 fue del 6.5%, para los pN+/R- del 15.5%, y para los pN+/R+ del 27.3%. En este caso, sí que aparecieron diferencias significativas entre los pacientes pN+ en función de la existencia de ruptura ( $P<0.05$ ).

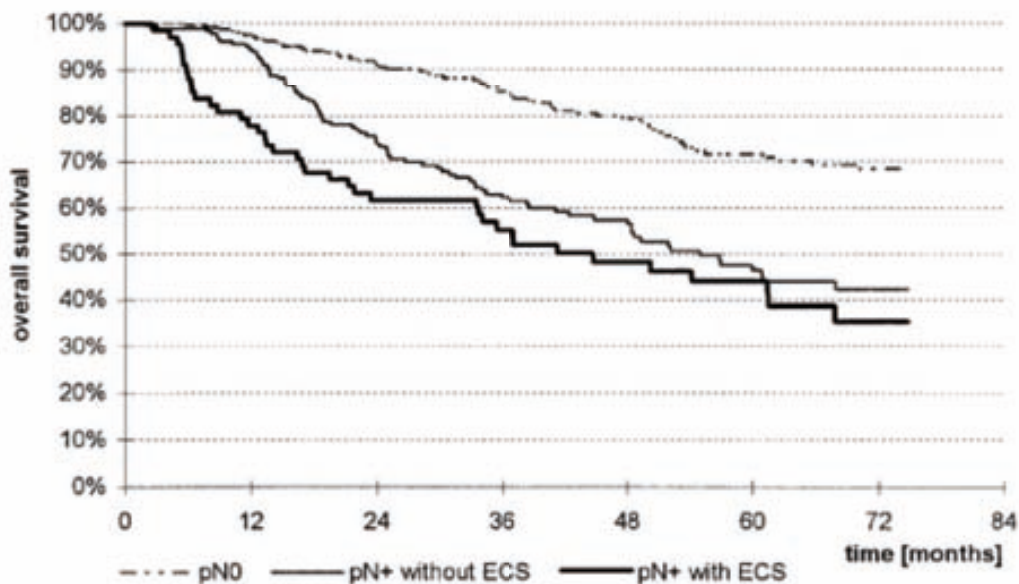
Entre los factores que discriminaron la supervivencia para los pacientes pN+, el número de ganglios positivos, independientemente de la existencia de ruptura, contó con capacidad pronóstica. La supervivencia a los 5 años para los pacientes con sólo una adenopatía metastásica fue del 47.7%, para los pacientes con 2 a 4 adenopatías positivas del 32.4%, y para los pacientes con más de 4 adenopatías positivas descendió al 14.3%.

Los autores justifican la ausencia de capacidad pronóstica de la ruptura capsular en base a la administración de un boost sobre la zona con ruptura capsular llevada a cabo de forma sistemática dentro de las 4 primeras semanas de evolución post-quirúrgica. De acuerdo con los autores, el tratamiento adecuado de la ruptura capsular minimizaría su valor como factor pronóstico.

Ambrosch y cols<sup>80</sup> desarrollaron un estudio para evaluar la eficacia de los vaciamientos selectivos en el manejo de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. Se evaluaron 503 pacientes tratados a nivel local con una resección láser endoscópica o transoral y a los que se habían realizado un total de 711 vaciamientos selectivos de diferente tipo dependiendo de la localización del tumor primario y de las características clínicas correspondientes a cada paciente. En 220 pacientes N0 los vaciamientos se realizaron de forma electiva, en tanto que en 283 pacientes N+ se trataba de procedimientos terapéuticos. En 432 hemicuellos disecados (60.8%) no

apareció evidencia de enfermedad ganglionar (pN0), en tanto que en 279 (39.2%) aparecieron adenopatías metastásicas (pN+). De los cuellos positivos, un 24.4% (68/279) contaron con la presencia de una o más adenopatías metastásicas con ruptura capsular (pN+/R+).

Aparecieron diferencias en la supervivencia en función de la presencia de tumor a nivel cervical (pN0 versus pN+), en tanto que no se apreciaron diferencias significativas para los pacientes pN+ en función de la presencia de adenopatías con ruptura capsular (pN+/R- versus pN+/R+).



En un estudio multivariante en el que se introdujeron como variables dependientes las categorías de extensión loco-regional de la enfermedad pT y pN, la presencia de ganglios con ruptura capsular y el uso de radioterapia postoperatoria, sólo la categoría de extensión de la enfermedad conservó su capacidad discriminativa, en tanto que la presencia de ganglios con ruptura capsular no apareció relacionada de forma independiente con el resultado.

#### **4. Resultados del metaanálisis sobre la importancia pronóstica de la ruptura capsular en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello**

En 2006 Dünne y cols<sup>27</sup> llevaron a cabo un metaanálisis con la finalidad de establecer el significado pronóstico de la ruptura capsular en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello a partir de la información relevante existente en la literatura. Para ello llevaron a cabo una búsqueda sistemática de los artículos publicados que potencialmente podían incluir datos en relación con la ruptura capsular. Como criterios de exclusión se plantearon la ausencia de datos de supervivencia, de una definición específica de ruptura capsular, de datos relacionados con el status del tumor y los ganglios linfáticos, y de la incidencia de aparición de metástasis a distancia.

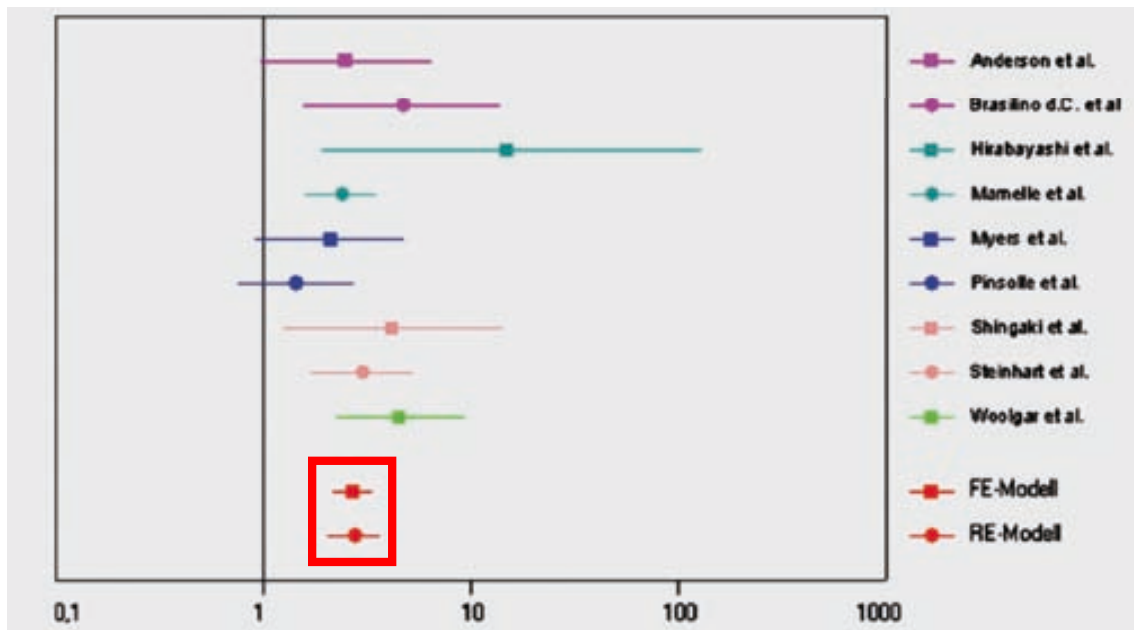
Considerando estos criterios de exclusión, de un total inicial de 115 trabajos valorados, sólo fueron considerados como adecuados para la realización del metaanálisis 9, que recogían la información correspondiente a un total de 2.573 pacientes con diversas localizaciones en cabeza y cuello. Aparecieron metástasis ganglionares a nivel cervical en 1620 pacientes (pN+), de los cuales 997 contaron con la presencia de adenopatías con ruptura capsular (pN+/R+).

La siguiente tabla resume los datos correspondientes a las diferentes series analizadas en el metaanálisis. Cabe destacar que la totalidad de los trabajos incluidos en la realización del metaanálisis han sido revisados y analizados en la elaboración de la presente introducción.

Autor	Año	n	Supervivencia 5 años		
			pN0	pN+/R-	pN+/R+
Hirabayashi <sup>49</sup>	1991	52	81%	76%	17%
Mamelle <sup>13</sup>	1994	914	71%	47%	27%
Steinhart <sup>61</sup>	1994	522	77%	54%	28%
Pinsolle <sup>79</sup>	1997	337	62%	45%	36%
de Carvalho <sup>62</sup>	1998	170	57%	50%	18%
Shingaki <sup>63</sup>	1999	61	-	72%	40%
Myers <sup>65</sup>	2001	266	88%	66%	48%
Andersen <sup>68</sup>	2002	106	-	75%	56%
Woolgar <sup>28</sup>	2003	173	-	70%	33-36%

Analizados los datos de forma conjunta, la supervivencia a los 5 años para los 1.620 pacientes pN+ incluidos en el metaanálisis fue del 41.2%. La supervivencia de los pacientes con metástasis ganglionares sin ruptura capsular (pN+/R-) fue del 58.1%, en tanto que la correspondiente a los pacientes con ruptura (pN+/R+) disminuyó hasta el 30.7%.

La figura de la página siguiente muestra los valores de odds ratio y los correspondientes intervalos de confianza de los estudios incluidos en el metaanálisis.



El valor de la odds ratio conjunta calculada de acuerdo con los modelos FE (“fixed effects”) y RE (“random effects”) fue de 2.7, lo que lleva a asumir que la presencia de extensión extranodal del tumor disminuyó de forma significativa la supervivencia.

La principal conclusión extraída por los autores fue que la ruptura capsular es un factor pronóstico adverso que de forma significativa afecta la supervivencia de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello.



## **5. Implicaciones terapéuticas de la presencia de adenopatías con ruptura capsular a nivel cervical**

Tal como hemos podido observar, la presencia de ruptura capsular a nivel cervical en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello es considerada como un signo de mal pronóstico por una mayoría de autores, habiéndose propuesto diversos tipos de tratamiento adyuvante como la radioterapia, quimioterapia y quimio-radioterapia, en un intento de mejorar las posibilidades de control de la enfermedad y la supervivencia.

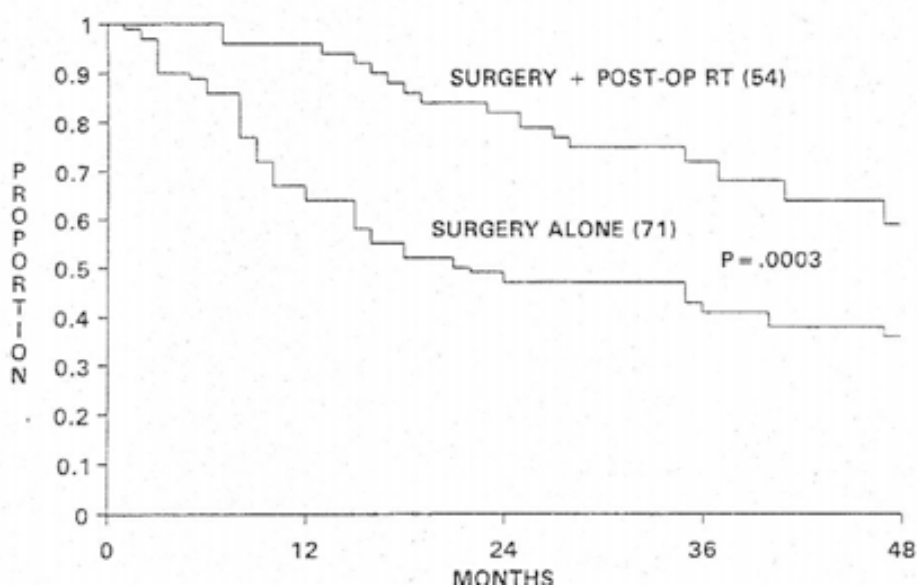
Clásicamente, se ha considerado que la presencia de ruptura capsular supone una indicación para la administración de un tratamiento con radioterapia postoperatoria<sup>81</sup>. Una mayoría de los autores consultados incluyen la presencia de adenopatías con ruptura capsular a nivel cervical como indicación de radioterapia postoperatoria en sus protocolos de tratamiento<sup>28;34;50;60;63;65-68;80</sup>.

Sin embargo, no existe ningún ensayo clínico aleatorizado que haya estudiado la efectividad del uso de la radioterapia adyuvante en esta situación, de manera que toda la información depende de la experiencia clínica acumulada en diferentes centros.

No existe unanimidad en cuanto a la capacidad de la radioterapia postoperatoria de mejorar el control de la enfermedad y la supervivencia en pacientes que cuentan con extensión extranodal de la enfermedad.

Para algunos autores<sup>49;64;77;78</sup>, el uso de radioterapia postoperatoria en los pacientes con ruptura capsular no supuso beneficio clínico evidente, aunque a pesar de ello, y dado el mal pronóstico en este grupo de pacientes, alguno de los autores continúa proponiendo su utilización.

Por el contrario, otros autores han encontrado que la adición de radioterapia postoperatoria cuenta con un efecto favorable en caso de ruptura capsular<sup>38;48;58</sup>. Huang y cols<sup>58</sup> desarrollaron un estudio para evaluar específicamente la efectividad en el uso postoperatorio de la radioterapia en los pacientes con ruptura capsular. En el momento de valorar los resultados, debe tenerse en cuenta que se trataba de un estudio retrospectivo sin asignación aleatoria de tratamiento. Los autores valoraron a un total de 67 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados quirúrgicamente y que presentaron adenopatías con ruptura capsular a nivel cervical. En 24 ocasiones, los pacientes contaron como elemento adicional de mal pronóstico márgenes de resección positivos a nivel de la localización primaria del tumor. Un total de 37 pacientes recibieron sólo el tratamiento quirúrgico, en tanto que en los 30 restantes se llevó a cabo un tratamiento complementario con radioterapia postoperatoria con una dosis en todas las ocasiones superior a 50 Gy. Tal como muestra la siguiente figura, aparecieron diferencias significativas en la supervivencia a favor de los pacientes que siguieron un tratamiento combinado con radioterapia.



Si bien no existió una asignación aleatoria al tratamiento, los autores consideraron que a partir de los resultados obtenidos podía concluirse que la adición de radioterapia de forma complementaria en los pacientes con signos anatomopatológicos de mal pronóstico como son la presencia de ganglios con ruptura capsular o márgenes de resección positivos consiguió una mejoría significativa en el control de la enfermedad y en la supervivencia.

En 1996 Johnson y cols<sup>82</sup> publicaron los resultados de un estudio no aleatorizado llevado a cabo entre 1982 y 1992 en pacientes tratados quirúrgicamente en los cuales el análisis patológico mostró la presencia de ruptura capsular en los vaciamientos efectuados a nivel cervical. Se trataba de un estudio descriptivo, sin asignación aleatoria de tratamiento, en el que incluyeron 371 pacientes en el que se pretendía evaluar la utilidad del tratamiento postoperatorio en este grupo de pacientes de mal pronóstico. El 14% de los pacientes (53/371) no siguió ningún tipo de tratamiento postoperatorio. El 50% (187/371) recibió radioterapia postoperatoria a dosis de 50-60Gy. Finalmente, un 35% de los pacientes (131/371) recibió además un tratamiento con quimioterapia adyuvante una vez completado el tratamiento con radioterapia. El tratamiento con quimioterapia consistió en la administración de 8 ciclos de metotrexate - 5 fluorouracilo - leucovorin administrados cada 3 semanas durante un periodo de 6 meses. No se produjeron muertes asociadas al tratamiento con quimioterapia, si bien la toxicidad acumulada provocó que en hasta un 83% de los pacientes se requiriese la reducción en la dosis de quimioterapia al menos en un ciclo.

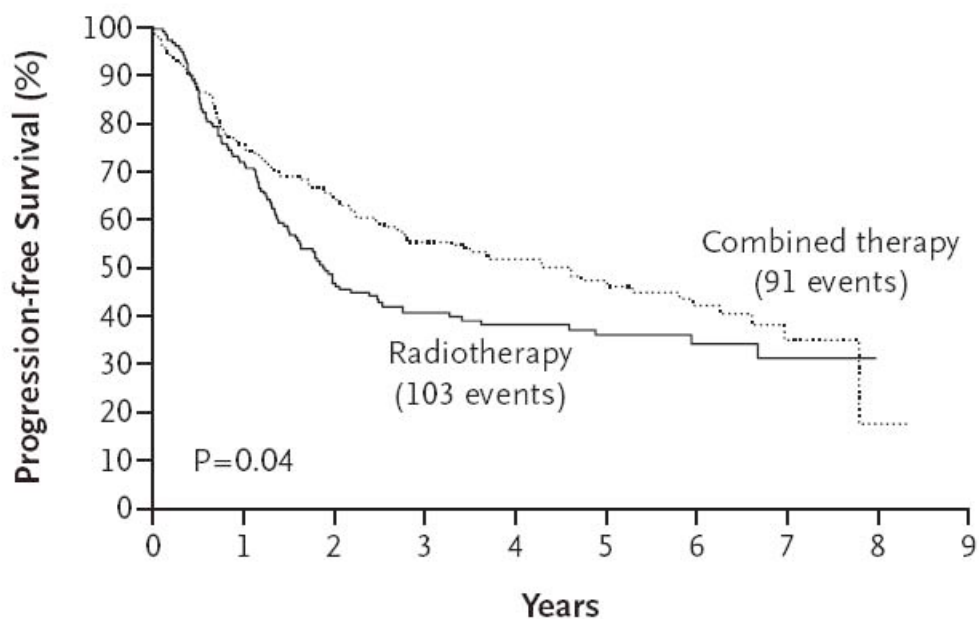
Los pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento postoperatorio tuvieron una tendencia a contar con más edad y peor estado general. La

supervivencia ajustada a los dos años para los pacientes tratados sólo con cirugía fue del 17%, para los pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria fue del 40%, y para los tratados además con quimioterapia adyuvante alcanzó el 58%, existiendo diferencias significativas entre las ramas de tratamiento (radioterapia versus radioterapia + quimioterapia,  $P=0.003$ ). Los pacientes que más se beneficiaron de la adición del tratamiento con quimioterapia adyuvante fueron los más avanzados, inicialmente catalogados como estadios IV. El beneficio terapéutico obtenido por los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante respecto a los otros tipos de tratamiento fue significativo a nivel del control loco-regional de la enfermedad, siendo únicamente marginal en la reducción de metástasis a distancia.

Al igual que los estudios publicados por Huang y cols<sup>58</sup> en que se analizaba la capacidad terapéutica de la radioterapia postoperatoria, la principal limitación de este estudio reside en que, al no tratarse de un ensayo clínico aleatorizado, podrían existir sesgos no controlados que justificasen la mejora en los resultados obtenidos con el uso de la quimioterapia adyuvante.

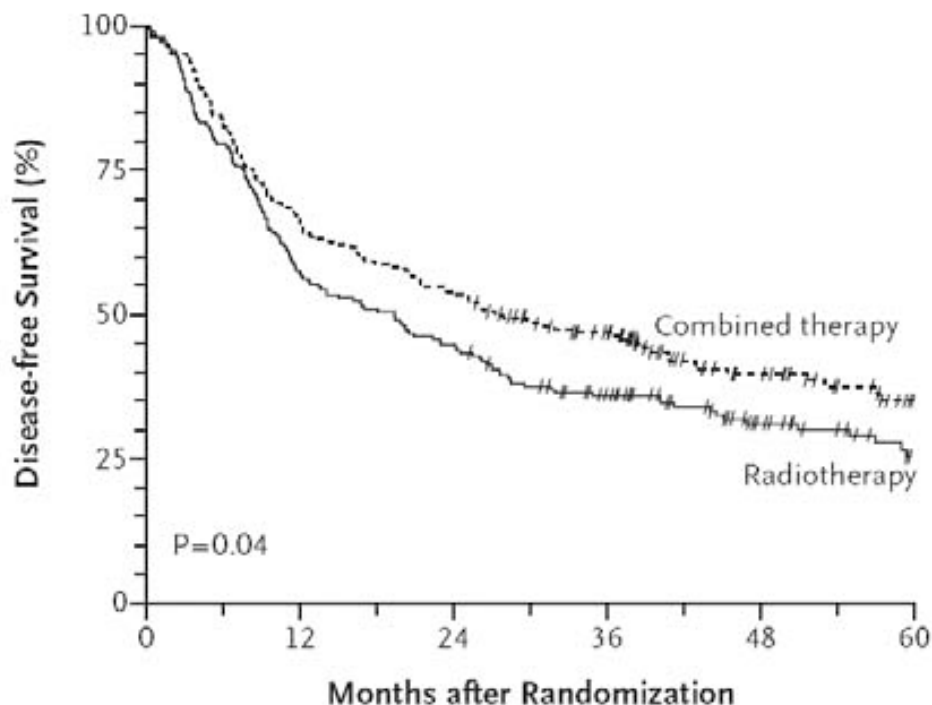
El año 2004 se publicaron en la revista *The New England Journal of Medicine* sendos trabajos en los que se evaluaba la eficacia de la quimio-radioterapia concomitante con cisplatino versus la radioterapia exclusiva como tratamiento adyuvante postoperatorio en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados quirúrgicamente y con factores de mal pronóstico. En el estudio elaborado por Bernier y cols<sup>83</sup> y desarrollado en Europa los criterios de inclusión en el ensayo fueron las categorías de tumor pT3 y pT4, los pacientes N2 y N3, y la existencia de factores anatomopatológicos de mal pronóstico como la presencia de adenopatías con ruptura capsular, márgenes de

resección positivos, invasión perineural o vascular, y la existencia de adenopatías metastásicas en los niveles ganglionares IV y V. Del total de 334 pacientes evaluados, un 57% presentaron adenopatías con ruptura capsular. Tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global, fueron favorecidas de forma significativa por el tratamiento combinado con quimio-radioterapia, sin que apareciesen diferencias en los porcentajes de complicaciones a largo plazo entre ambas ramas de tratamiento. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de progresión de la enfermedad en función del tipo de tratamiento adyuvante empleado.



En un estudio de diseño similar llevado a cabo en EEUU y presentado por Cooper y cols<sup>84</sup>, los criterios de inclusión fueron la aparición en el estudio histológico de la pieza de resección de dos o más ganglios positivos, la

presencia de adenopatías con ruptura capsular, y márgenes de resección positivos en la resección de la localización primaria del tumor. Los resultados obtenidos en este ensayo clínico fueron similares, con una tasa de control loco-regional, una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global que fueron favorecidas de forma significativa por la rama de tratamiento con quimio-radioterapia concomitante, tal como muestran las siguientes curvas de supervivencia libre de enfermedad.



Valorados en conjunto ambos ensayos clínicos, y a partir de la información existente en la literatura, puede concluirse que en la actualidad el mejor tratamiento adyuvante que puede ofrecerse a los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, en los cuales el estudio histológico del espécimen de vaciamiento cervical muestra la presencia de adenopatías con ruptura capsular, es la quimio-radioterapia concomitante.

De acuerdo con esta evidencia, desde el año 2004 los protocolos institucionales del Hospital de Sant Pau contemplan este tipo de tratamiento en aquellos pacientes con presencia de ruptura capsular en el estudio patológico de los vaciamientos cervicales.





# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **HIPÓTESIS**

Si bien existe una notable tendencia en la mayoría de los estudios respecto a la capacidad pronóstica de la existencia de adenopatías con ruptura capsular en los vaciamientos cervicales de pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello tratados quirúrgicamente, no existe unanimidad al respecto, cuestionando algunos estudios la capacidad de discriminación de la extensión extraganglionar como factor pronóstico independiente.

La hipótesis de partida de nuestro estudio es que la presencia de adenopatías con ruptura capsular es una variable pronóstica potente en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, y que la incorporación de la información aportada por el conocimiento de la presencia de adenopatías con ruptura capsular podría mejorar la capacidad de discriminación en la valoración histopatológica de los vaciamientos cervicales.

## OBJETIVOS

Como **objetivos principales** del presente estudio se plantean:

1. Valorar la capacidad pronóstica de la presencia de adenopatías con ruptura capsular en los vaciamientos cervicales de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello tratados quirúrgicamente en nuestro centro.
2. Evaluar la utilidad de incluir la información pronóstica derivada del conocimiento de la existencia de adenopatías con ruptura capsular en los métodos de clasificación histopatológica (pTNM).

Fueron considerados como **objetivos secundarios** del estudio:

3. Definir las variables relacionadas con la presencia de adenopatías con ruptura capsular en los vaciamientos cervicales.
4. Evaluar la capacidad pronóstica independiente de la presencia de adenopatías con ruptura capsular, en relación con otras variables con capacidad pronóstica, mediante un estudio multivariante.
5. Valorar la trascendencia pronóstica del número de adenopatías con ruptura capsular en la supervivencia de los pacientes.
6. Evaluar la trascendencia clínica de la presencia de adenopatías con ruptura capsular en pacientes con metástasis ganglionares ocultas en el momento del diagnóstico (pacientes N0/pN+).
7. Valorar la influencia de la presencia de adenopatías con ruptura capsular en el control local, regional y a distancia de la enfermedad.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **1. Procedencia de la muestra**

La información utilizada para la realización del presente estudio se obtuvo de una base de datos que, de forma prospectiva, recoge información referente a las características epidemiológicas, tumorales, terapéuticas y de seguimiento de los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello diagnosticados y tratados en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Sant Pau desde 1985<sup>85</sup>.

A partir de esta información se llevó a cabo un estudio de las variables relacionadas con la presencia de ruptura capsular en el estudio anatomopatológico de los vaciamientos cervicales realizados en estos pacientes, así como la repercusión pronóstica que supone la presencia de dicha ruptura capsular.

## **2. Criterios de inclusión y Criterios de exclusión**

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con biopsia positiva de carcinoma escamoso infiltrante con localización primaria en cavidad oral, oro-hipofaringe o laringe. Se incluyeron pacientes con varios tumores sincrónicos de dichas localizaciones, así como pacientes con metástasis de carcinoma escamoso sin tumor primario conocido.
- Fecha de diagnóstico del tumor entre enero de 1985 y junio de 2007.
- Haber realizado un tratamiento quirúrgico sobre las áreas ganglionares, excluyendo los casos en que se realizó exclusivamente una adenectomía biópsica con finalidad diagnóstica.

### **Criterios de exclusión**

- No contar con un seguimiento mínimo de 2 años desde el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.
- No contar con datos referentes al tipo de tratamiento realizado, resultado histológico o la existencia de adenopatías con ruptura capsular en el estudio anatomopatológico.

El presente estudio se realizó sobre una cohorte de 1190 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y no los de exclusión. Un total de 1230 pacientes cumplieron los criterios de inclusión pero se excluyeron del estudio 27 pacientes por no contar con un periodo de seguimiento apropiado, y 13 pacientes en los que la base de datos no incluía información suficiente en relación al estudio anatomopatológico de los vaciamientos realizados. Ninguno de los pacientes excluidos por falta de seguimiento había sufrido una recidiva local, regional o a distancia del tumor con fecha del último control.

Tres de los pacientes incluidos en el presente estudio se encontraban vivos con enfermedad en el momento de cierre del estudio. A efectos de cálculo de supervivencia, se les consideró como fallecidos como consecuencia de la enfermedad con fecha del último control.

### 3. Caracterización de la población estudiada

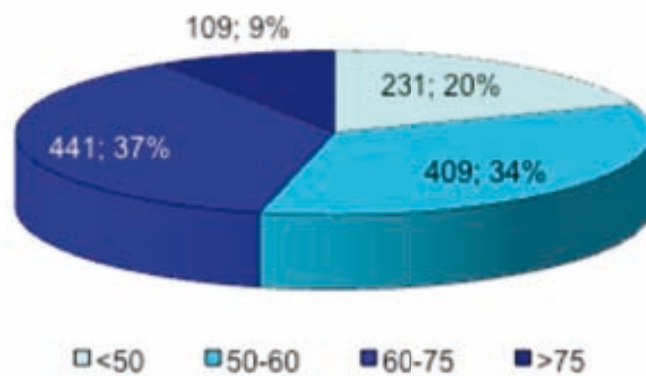
#### Características clínicas de los pacientes

Las siguientes tablas y gráficos muestran algunas de las características epidemiológicas de los pacientes incluidos en el presente estudio.

#### 1. Sexo

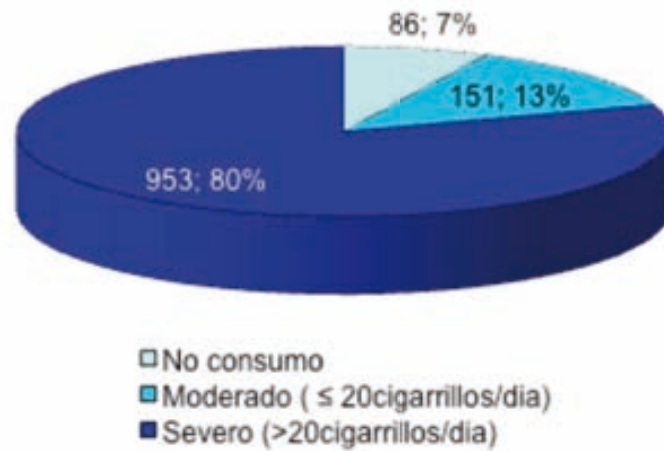


#### 2. Edad (años)

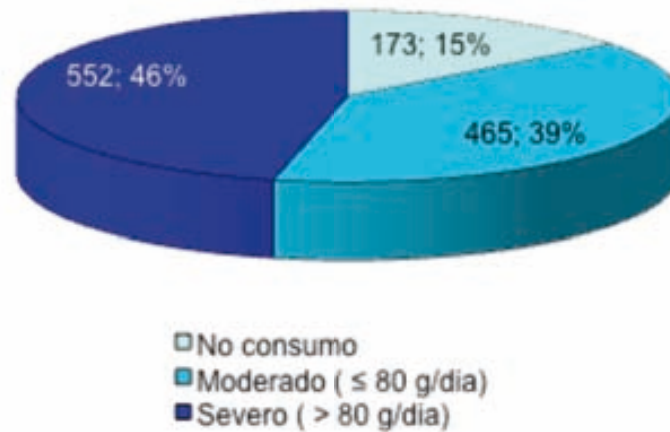




### 3. Consumo de tabaco



### 4. Consumo de alcohol



Las características de los pacientes incluidos en el estudio son las habituales para los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello en nuestra área geográfica: un predominio de varones, con una edad preferente entre los 50 y 75 años, y con antecedente de uso de tóxicos como el tabaco y el alcohol.

## 5. Uso agrupado de consumo de tabaco y alcohol

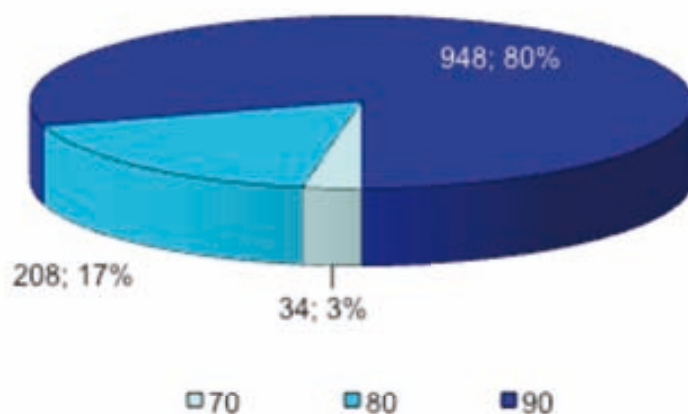
La siguiente tabla muestra el uso agrupado de consumo de tabaco y alcohol.

		Alcohol			
		No consumo	Moderado	Severo	Total
Tabaco	No consumo	70 (5,9%)	13 (1,1%)	3 (0,3%)	86 (7,6%)
	Moderado	23 (1,9%)	86 (7,2%)	42 (3,5%)	151 (12,7%)
	Severo	80 (6,7%)	366 (30,8%)	507 (42,6%)	953 (80,1%)
	Total	173 (14,5%)	465 (39,1%)	552 (46,4%)	1190 (100%)

Considerados en conjunto el uso de tóxicos, sólo un 5,9% de los pacientes no contaba con el antecedente en el consumo de tabaco y alcohol. El 10,2% de los pacientes reconocían un nivel de consumo moderado, de menos de un paquete de cigarrillos/día y/o menos de 80 gr. de alcohol/día. Finalmente, una gran mayoría de pacientes, un 83,9%, contaron con el antecedente de un uso severo de tóxicos, definido como el consumo de más de un paquete de cigarrillos/día o el consumo de más de 80 gr. de alcohol/día.

## 6. Estado general de los pacientes en el momento del diagnóstico (Índice de Karnofsky)

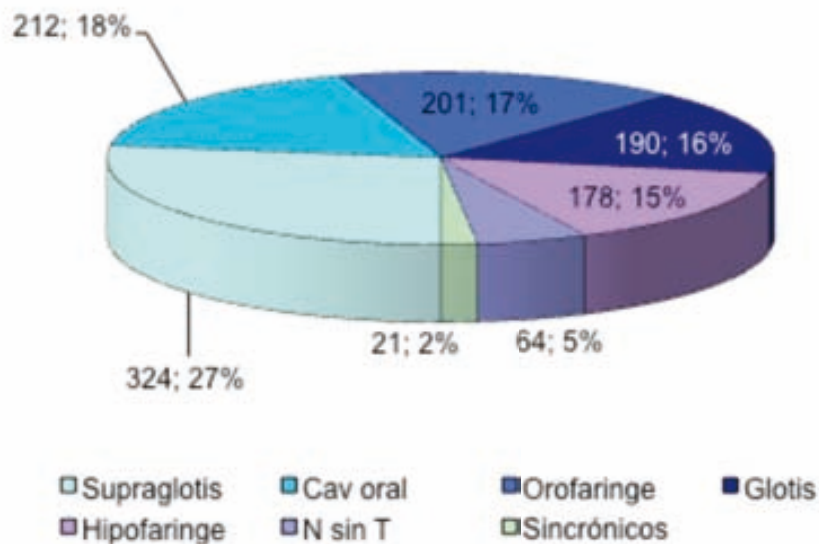
El siguiente gráfico muestra el estado general de los pacientes en el momento del diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello medido de acuerdo al índice de Karnofsky.



Un 80% de los pacientes mantuvieron un estado general bien conservado (Karnofsky 90%) y un 17% ligeramente deteriorado (Karnofsky 80%). Sólo un 3% de los pacientes incluidos en el estudio tenían mal estado general en el momento de diagnosticar el carcinoma de cabeza y cuello (Karnofsky 70%).

## 7. Localización del tumor primario en el momento del diagnóstico

En relación a la localización del tumor primario, una mayoría de los pacientes contaron con tumores localizados en la laringe (43%), seguidos por los pacientes con carcinomas localizados en al orofaringe (17%) y la hipofaringe (15%). La siguiente gráfica muestra la localización del tumor primario para los pacientes incluidos en el estudio.



En 21 ocasiones los pacientes presentaron varios carcinomas escamosos simultáneos localizados a nivel de cabeza y cuello, y en 64 se trató de pacientes con metástasis ganglionares de carcinoma escamoso sin un tumor primario conocido.

## **8. Distribución del total de pacientes según la UICC / AJCC**

Los pacientes fueron clasificados en el momento del diagnóstico por un Comité Oncológico de acuerdo con la 6ª edición del TNM (UICC/AJCC)<sup>16</sup>. Dicho Comité está compuesto por un otorrinolaringólogo, un oncólogo y un radioterapeuta, con el asesoramiento ocasional de un radiólogo y/o un patólogo.

Después del diagnóstico y tratamiento de un carcinoma de cabeza y cuello, el programa de seguimiento consistió en revisiones que incluyen una actualización de la historia clínica y un examen loco-regional, llevadas a cabo con una periodicidad trimestral durante los primeros dos años, cuatrimestral entre el tercer y quinto años, y semestral posteriormente. El protocolo de seguimiento incluía una radiografía de tórax anual y una analítica sanguínea completa (hemograma y fórmula, VSG, bioquímica general con función renal, hepática, ionograma y función tiroidea) también anual. Las visitas de control se realizaron de manera rotatoria entre los diferentes departamentos relacionados con el tratamiento de los pacientes: Otorrinolaringología, Oncología Radioterápica y Oncología Médica.

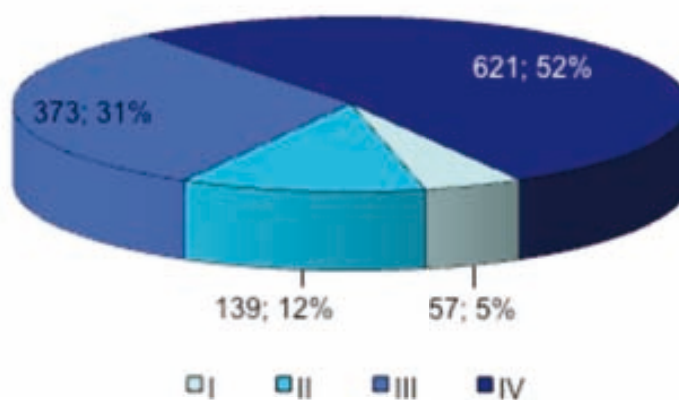
La tabla que aparece a continuación relaciona las categorías de extensión local (T) y regional (N) de los pacientes estudiados. A efectos de inclusión en la tabla y en la evaluación de los resultados, los pacientes con metástasis cervical sin tumor primario conocido fueron incluidos en la categoría T1, considerando que en estos pacientes la carga tumoral a nivel de la localización primaria del tumor tendría escaso volumen. Para los pacientes con varios tumores sincrónicos simultáneos se incluyó la categoría correspondiente al tumor más extenso.

	N0	N1	N2	N3	Total
T1	57 (4,8%)	20 (1,7%)	69 (5,8%)	37 (3,1%)	183 (15,4%)
T2	139 (11,7%)	77 (6,5%)	88 (7,4%)	25 (2,1%)	329 (27,6%)
T3	181 (15,2%)	95 (8%)	147 (12,4%)	32 (2,7%)	455 (38,2%)
T4	80 (6,7%)	46 (3,9%)	73 (6,1%)	24 (2%)	223 (18,7%)
Total	457 (38,4%)	238 (20%)	377 (31,7%)	118 (9,9%)	1190 (100%)

Existió una relación lineal positiva entre las dos variables T y N (Linear-by-Linear Association  $P=0.04$ ), con una tendencia a incrementarse la categoría de extensión regional a medida que se incrementa el volumen en la localización primaria del tumor.

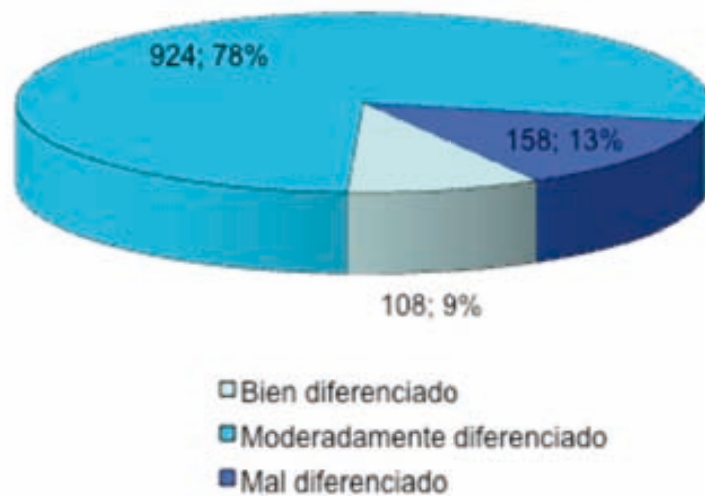
### 9. Agrupación en estadios de los pacientes

Un 83% de los pacientes contaron con tumores en estadios avanzados III-IV. La siguiente gráfica muestra la agrupación en estadios correspondiente a los pacientes analizados.



## 10. Grados de diferenciación tumoral

Finalmente, en relación a los datos que hacen referencia a las características del tumor, presentamos a continuación la distribución de los pacientes de acuerdo con la diferenciación tumoral.



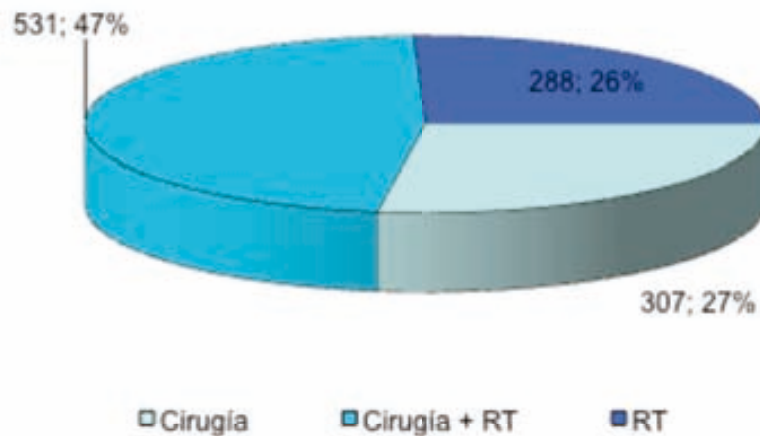
Tal como es habitual en los carcinomas de cabeza y cuello, una mayoría de los pacientes (78%) presentaron carcinomas moderadamente diferenciados.

## Tratamiento realizado

### 1. Tratamiento realizado sobre la localización primaria del tumor.

El siguiente gráfico muestra el tipo de tratamiento realizado sobre la localización primaria del tumor. Se excluyeron los pacientes con metástasis ganglionar sin tumor primario conocido.

**n=1126 pacientes**

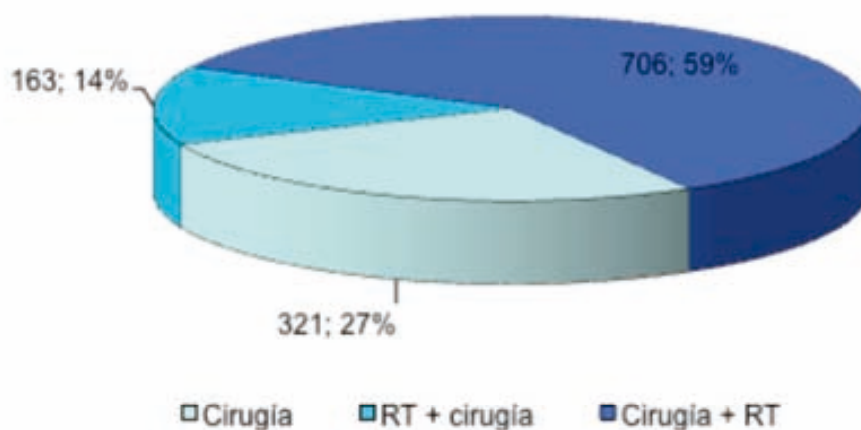


Una mayoría de los pacientes (74%) siguieron un tratamiento quirúrgico sobre la localización primaria del tumor, en muchos casos de forma combinada con un tratamiento con radioterapia, realizada en la mayor parte de los casos de forma post-operatoria.



## 2. Tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares

El tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares para los 1190 pacientes incluidos en el estudio se muestra en el siguiente gráfico.



Una mayoría de pacientes (73%) siguieron un tratamiento combinado con cirugía ganglionar y radioterapia. En caso de recibir radioterapia, esta se realizó preferentemente de forma post-operatoria.

En 163 ocasiones (14%) el tratamiento quirúrgico se realizó con posterioridad a un tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia. La mayoría de estos casos correspondieron a pacientes con tumores en los cuales se optó por un tratamiento conservador sobre la localización primaria del tumor, reservándose la cirugía al tratamiento sobre las áreas ganglionares. En estas ocasiones, los vaciamientos se llevaron a cabo habitualmente en un periodo comprendido entre las 6 y las 10 semanas de finalizado el tratamiento conservador (mediana de intervalo 8,5 semanas).

### **3. Tratamiento con RT realizado**

La radioterapia se administró utilizando una bomba de cobalto, habitualmente mediante 3 campos de tratamiento: 2 campos laterales para el tratamiento de la zona del tumor primario y las áreas ganglionares I-II-III, y un campo anterior para el tratamiento de las áreas III-IV-V. La dosis de radioterapia sobre las áreas ganglionares en el tratamiento profiláctico de pacientes N0 fue de 50 Gy, en tanto que la dosis alcanzada en el tratamiento radical con radioterapia en pacientes N+ fue de 70-72 Gy en caso de fraccionamiento convencional y de 74-76 Gy en caso de hiperfraccionamiento.

Los criterios para llevar a cabo un tratamiento complementario con radioterapia post-operatoria sobre las áreas ganglionares se mantuvieron uniformes a lo largo del periodo del estudio:

- la existencia de más de una adenopatía metastásica
- y/o adenopatías de tamaño superior a 3 cm. y/o ruptura capsular

La dosis de radioterapia postoperatoria fue de 50 Gy, con la excepción de los casos en que existía una ruptura capsular, en que se llevó a cabo una sobreimpresión hasta alcanzar los 60-65 Gy en la zona correspondiente a la adenopatía con ruptura capsular.

Existieron diferencias en el tipo de tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares en función de la extensión del tumor a nivel cervical. La siguiente tabla muestra la distribución en el tipo de tratamiento en función de la categoría N.

	Cirugía	RT + Cirugía	Cirugía + RT	Total
N0	225 (49,2%)	10 (2,2%)	222 (48,6%)	457 (100%)
N1	51 (21,4%)	37 (15,5%)	150 (63%)	238 (100%)
N2	39 (10,3%)	83 (22%)	255 (67,6%)	377 (100%)
N3	6 (5,1%)	33 (28%)	79 (66,9%)	118 (100%)
Total	321 (27%)	163 (13,7%)	706 (59,3%)	1190 (100%)

Existió una tendencia a tratar los tumores menos extensos con cirugía exclusiva, y a complementar el tratamiento con radioterapia en los pacientes con enfermedad más avanzada. Existieron diferencias significativas en la distribución del tratamiento de acuerdo con la categoría de extensión regional N (Chi-cuadrado  $P < 0.0001$ ).

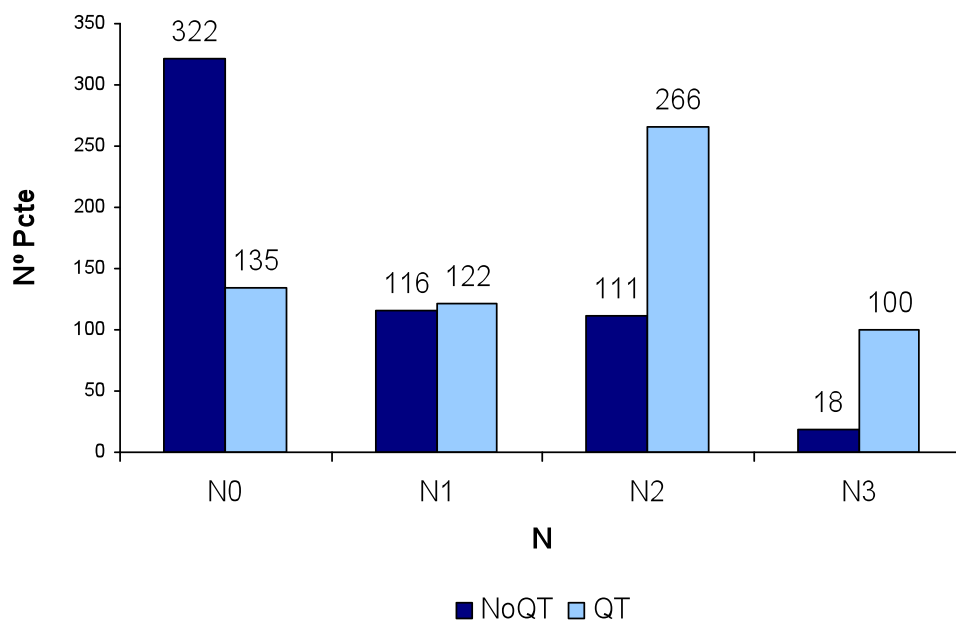
En la práctica totalidad de las ocasiones los vaciamientos cervicales se llevaron a cabo en el Hospital de Sant Pau, realizados por el equipo quirúrgico de la sección de Laringología y Patología Cérvico-Facial, lo que supone un número restringido de cirujanos implicados en la realización de los vaciamientos cervicales y asegura unos criterios de técnica quirúrgica uniformes a lo largo del periodo de estudio.

#### **4. Tratamiento con quimioterapia (quimioterapia de inducción y con quimio-radioterapia concomitante)**

Un total de 623 pacientes (52,4%) iniciaron la secuencia terapéutica con quimioterapia de inducción. En la mayoría de ocasiones el tratamiento de quimioterapia de inducción consistió en la administración de tres ciclos de cisplatino  $100 \text{ mg/m}^2$  seguidos por una infusión continua en 120 horas de 5-

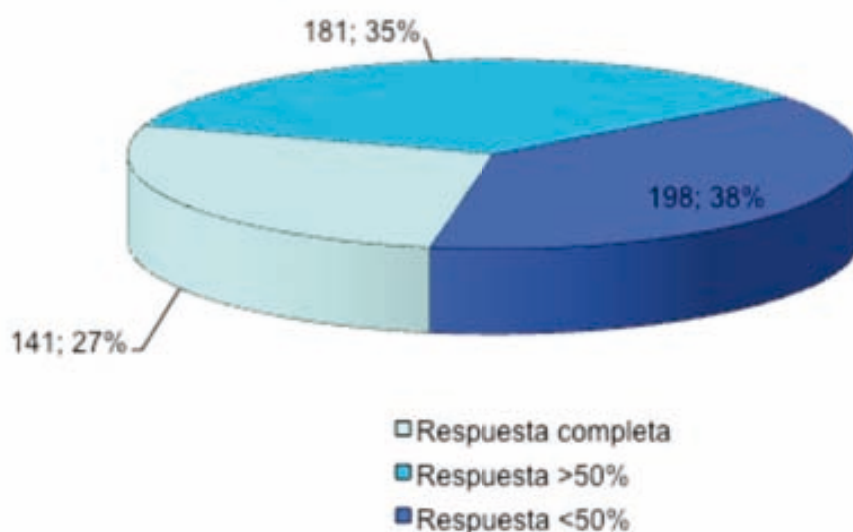
fluorouracilo 5000 mg/m<sup>2</sup>, administrados cada tres semanas. En los pacientes con antecedentes de cardiopatía, insuficiencia renal o neuropatía, el tratamiento con cisplatino se sustituyó por carboplatino. Tras completar el tercer ciclo de quimioterapia, el Comité Oncológico llevó a cabo una evaluación del grado de respuesta conseguido.

Apareció una relación lineal significativa (test de asociación lineal, P<0.0001) entre el uso de la quimioterapia de inducción y la extensión del tumor a nivel cervical. La siguiente gráfica muestra la distribución en el uso de la quimioterapia de inducción en función de la categoría N.



Se dispuso de información referente a la respuesta del tumor a nivel ganglionar tras la administración de la quimioterapia de inducción en 520 pacientes. El siguiente gráfico muestra el grado de respuesta conseguido con el tratamiento de quimioterapia de inducción para los pacientes en los cuales se dispuso de este dato.

n=520



A partir del año 2000 se inició en nuestro centro el uso de quimio-radioterapia concomitante para el tratamiento conservador de tumores avanzados de cabeza y cuello y como tratamiento adyuvante postoperatorio en pacientes de mal pronóstico a partir del 2004. De los 869 pacientes que recibieron radioterapia, en 81 ocasiones (9,3%) esta se realizó de forma conjunta con la administración de quimioterapia. Para estos pacientes, al tratamiento con radioterapia se añadieron dos o tres ciclos de cisplatino administrados cada tres semanas a dosis de 80-100 mg/m<sup>2</sup> en función de la toxicidad acumulada.

## 5. Tratamiento quirúrgico realizado sobre las áreas ganglionares: vaciamientos cervicales

En los 1190 pacientes se llevaron a cabo un total de 1741 vaciamientos cervicales, 892 vaciamientos derechos y 849 vaciamientos izquierdos. Clasificamos los vaciamientos de acuerdo con tres categorías: vaciamientos cervicales radicales, funcionales y selectivos. La mayoría de vaciamientos selectivos fueron vaciamientos supraomohioideos (áreas I-II-III) o vaciamientos cervicales laterales (áreas II-III-IV). La tabla siguiente muestra la distribución de los vaciamientos realizados en la cohorte de pacientes incluidos en el estudio.

<b>Radical</b>		498 (28,6%)
<b>Funcional</b>		687 (39,4%)
<b>Selectivo</b>	<b>Supraomohioideo</b>	129 (7,4%)
	<b>Lateral</b>	400 (23%)
	<b>Otros</b>	27 (1,5%)
<b>Total</b>		1741 (100%)

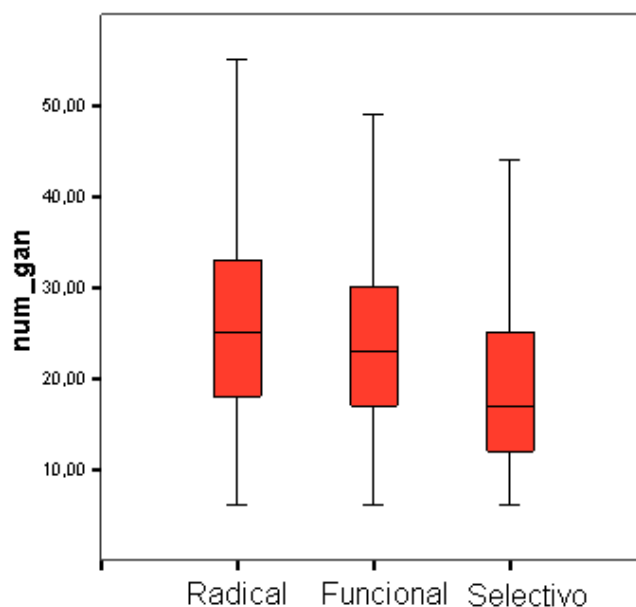
Un total de 639 pacientes (53.7%) recibieron un vaciamiento unilateral, en tanto que en los 551 pacientes restantes (46.3%) los vaciamientos se realizaron de forma bilateral.

La siguiente tabla muestra la combinación de vaciamientos en los lados derecho e izquierdo realizados.

		Izquierdo				Total
		No vaciamiento	Radical	Funcional	Selectivo	
Derecho	No vaciamiento	0 (0%)	151 (12,7%)	108 (9,1%)	39 (3,3%)	298 (25%)
	Radical	148 (12,4%)	5 (0,4%)	71 (6%)	37 (3,1%)	261 (21,9%)
	Funcional	138 (11,6%)	58 (4,9%)	124 (10,4%)	36 (3%)	356 (29,9%)
	Selectivo	55 (4,6%)	23 (1,9%)	28 (2,4%)	169 (14,2%)	275 (23,1%)
	Total	341 (28,7%)	237 (19,9%)	331 (27,8%)	281 (23,6%)	1190 (100%)

El total de ganglios evaluados en el conjunto de pacientes fue de 37.618. La media de ganglios por paciente analizado fue de 31.1, con una desviación estándar de 18.62.

La gráfica muestra la distribución en el número de ganglios correspondiente a cada una de las modalidades de vaciamiento realizadas: vaciamientos radicales, funcionales y selectivos.



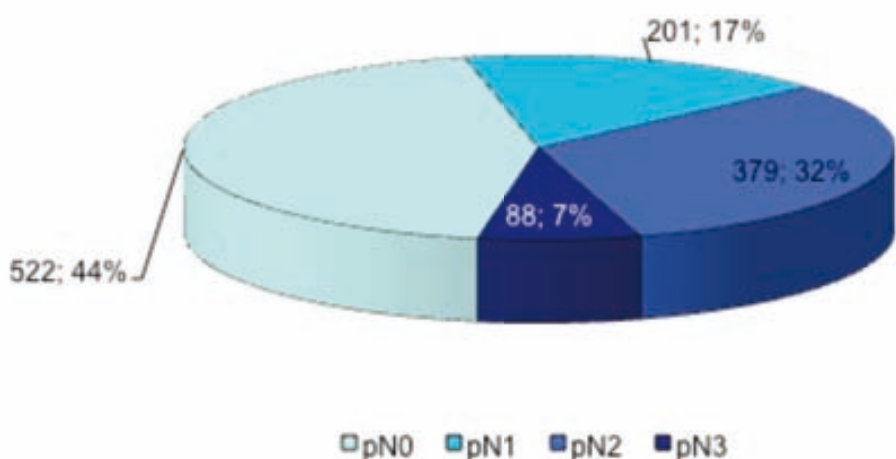
En la siguiente tabla aparecen los valores correspondientes a la media y desviación estándar en el número de ganglios obtenidos en función de la modalidad de vaciamiento realizado.

	Media	Desviación estándar
Radical	26,4	12,7
Funcional	24,2	10,7
Selectivo	19,4	9,8

Existieron diferencias significativas en el número de ganglios obtenidos en función del tipo de vaciamiento realizado (one-way anova,  $P < 0.0001$ ).

Aparecieron adenopatías positivas (pN+) en un total de 668 pacientes (56%).

El siguiente gráfico muestra la distribución de los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo con la categoría pN.





**6. Correlación entre los valores correspondientes a la categoría de extensión regional inicial del tumor (N) y la correspondiente al estudio anatomopatológico (pN)**

La siguiente tabla de contingencia muestra la correlación existente entre los valores correspondientes a la categoría de extensión regional inicial del tumor (N) y la correspondiente al estudio anatomopatológico (pN).

	pN0	pN1	pN2	pN3	Total
N0	323 (27,1%)	70 (5,9%)	64 (5,4%)	0 (0%)	457 (38,4%)
N1	89 (7,5%)	77 (6,5%)	64 (5,4%)	8 (0,7%)	238 (20%)
N2	89 (7,5%)	49 (4,1%)	215 (18,1%)	24 (2%)	377 (31,7%)
N3	21 (1,8%)	5 (0,4%)	36 (3%)	56 (4,7%)	118 (9,9%)
Total	522 (43,9%)	201 (16,9%)	379 (31,8%)	88 (7,4%)	1190 (100%)

El coeficiente de correlación de Pearson correspondiente a estas dos variables fue de 0.538 ( $P < 0.001$ ).

Un elevado porcentaje de pacientes (57.3%) había recibido un tratamiento previo con quimioterapia de inducción, radioterapia y/o quimio-radioterapia antes de la realización del vaciamiento. Se llevó a cabo una evaluación de los coeficientes de correlación existentes entre N y pN en función de que el paciente hubiese recibido o no un tratamiento adyuvante previo a la realización del vaciamiento cervical.

El coeficiente de correlación entre N y pN para los pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue de 0.614 ( $P < 0.001$ ). La siguiente tabla muestra los resultados correspondientes a la correlación entre ambas variables.

	pN0	pN1	pN2	pN3	Total
N0	231 (45,5%)	46 (9,1%)	38 (7,5%)	0 (0%)	315 (62%)
N1	31 (6,1%)	36 (7,1%)	27 (5,3%)	3 (0,6%)	97 (19,1%)
N2	9 (1,8%)	13 (2,6%)	55 (10,8%)	9 (1,8%)	86 (16,9%)
N3	0 (0%)	0 (0%)	4 (0,8%)	6 (1,2%)	10 (2%)
Total	271 (53,3%)	95 (18,7%)	124 (24,4%)	18 (3,5%)	508 (100%)

Al analizar los pacientes que habían recibido algún tipo de tratamiento adyuvante, el coeficiente de correlación disminuyó al 0.451 ( $P < 0.001$ ), con la siguiente correspondencia entre las variables.

	pN0	pN1	pN2	pN3	Total
N0	92 (13,5%)	24 (3,5%)	26 (3,8%)	0 (0%)	142 (20,8%)
N1	58 (8,5%)	41 (6%)	37 (5,4%)	5 (0,7%)	141 (20,7%)
N2	80 (11,7%)	36 (5,3%)	160 (23,5%)	15 (2,2%)	291 (42,7%)
N3	21 (3,1%)	5 (0,7%)	32 (4,7%)	50 (7,3%)	108 (15,8%)
Total	251 (36,8%)	106 (15,5%)	255 (37,4%)	70 (10,3%)	682 (100%)

#### **4. Determinación de las categorías de clasificación de acuerdo con el método RPA**

A partir de los datos obtenidos, se clasificó a los pacientes en función de las variables con capacidad pronóstica mediante una técnica de análisis de partición recursiva ("*recursive partitioning analysis*", RPA)<sup>86</sup>

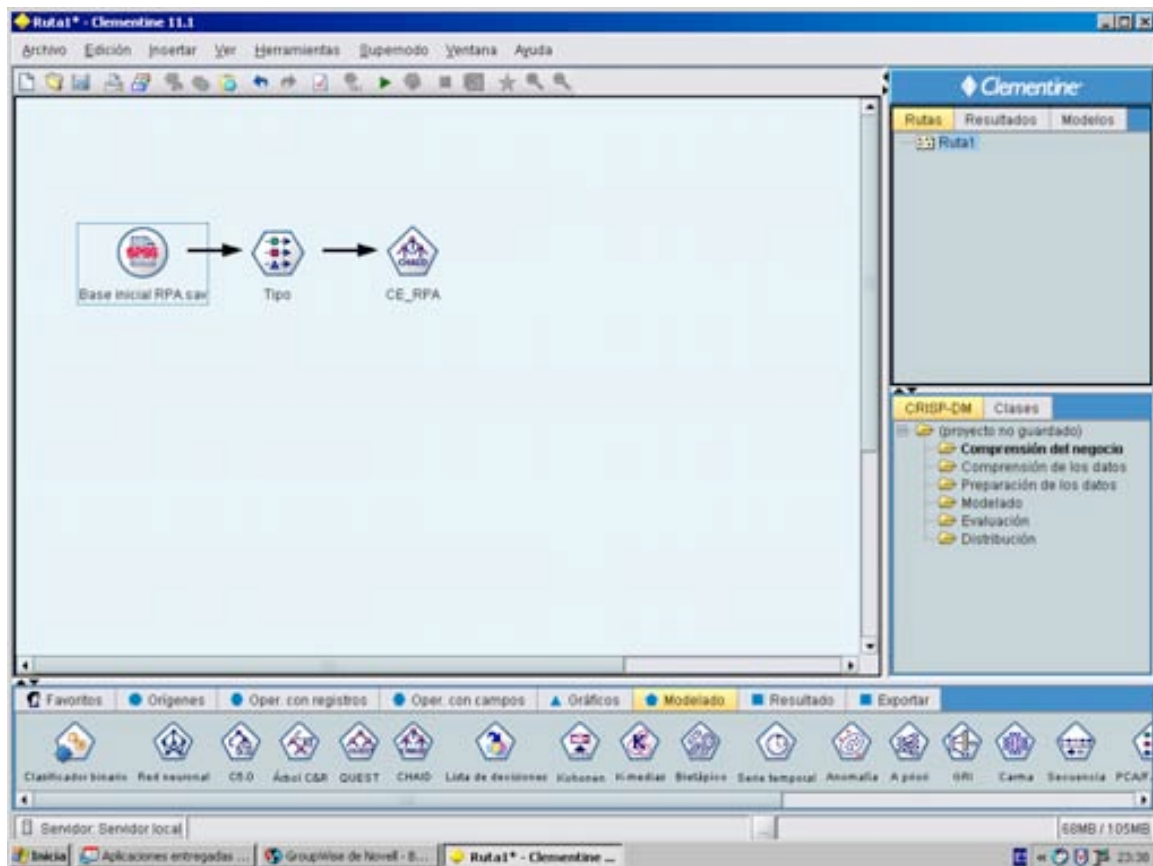
El estudio estadístico con método RPA se realizó mediante el Nodo CHAID exhaustivo. El nodo CHAID (del inglés **CHi**-squared **A**utomatic **I**nteraction **D**etection), es un método de clasificación para generar árboles de decisión mediante valores estadísticos de Chi-cuadrado para identificar divisiones óptimas.

CHAID examina en primer lugar las tablas de distribución cruzada entre las distintas variables predictoras y los resultados, para comprobar después la significación mediante una comprobación de independencia de Chi-cuadrado. Si varias de estas relaciones son estadísticamente significativas, se selecciona el predictor con mayor relevancia. Si el predictor cuenta con más de dos categorías, se compararán y se contraerán las que no presenten diferencias en los resultados. Para ello, se unirá el par de categorías que presenten menor diferencia, y así sucesivamente. Este proceso de fusión de categorías se detiene cuando todas las categorías restantes difieren entre sí en el nivel de comprobación especificado.

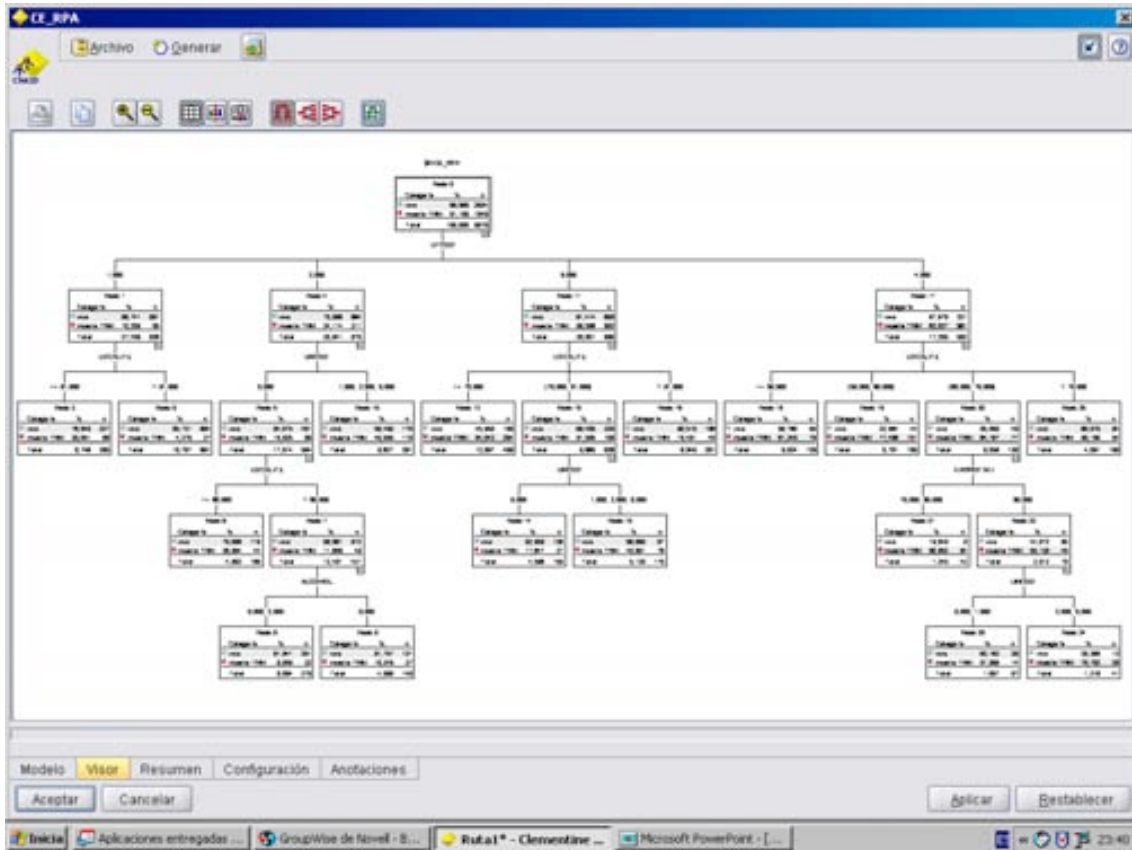
CHAID exhaustivo es una modificación de CHAID que examina con mayor precisión todas las divisiones posibles para cada predictor. A diferencia del análisis CART, el nodo CHAID posee la ventaja de generar árboles no binarios, por lo que algunas divisiones generarán más de dos ramas.

Se realizó el estudio con el paquete estadístico SPSS Clementine 10.1 para Windows (SPSS Inc, Chicago, ILL. USA). Las figuras siguientes muestran el proceso de elaboración del estudio RPA a partir del programa estadístico especificado.

1. Elaboración de una ruta de programación definida a partir de: la obtención de los datos, la asignación del tipo de datos correspondiente a cada una de las variables incluida en el estudio, y el tipo de modelado asignado a la ruta.

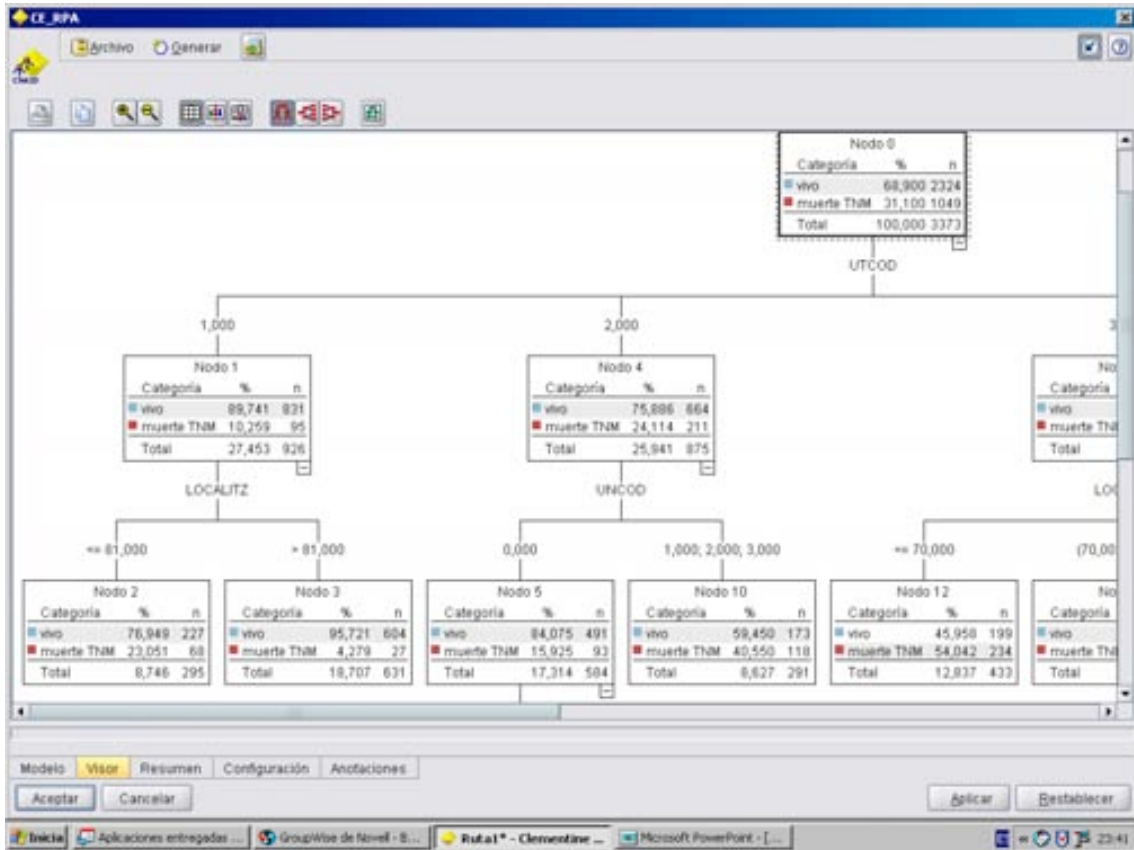


2. Obtención de un árbol de clasificación RPA definido a partir de: la variable dependiente, y las variables predictoras o independientes.

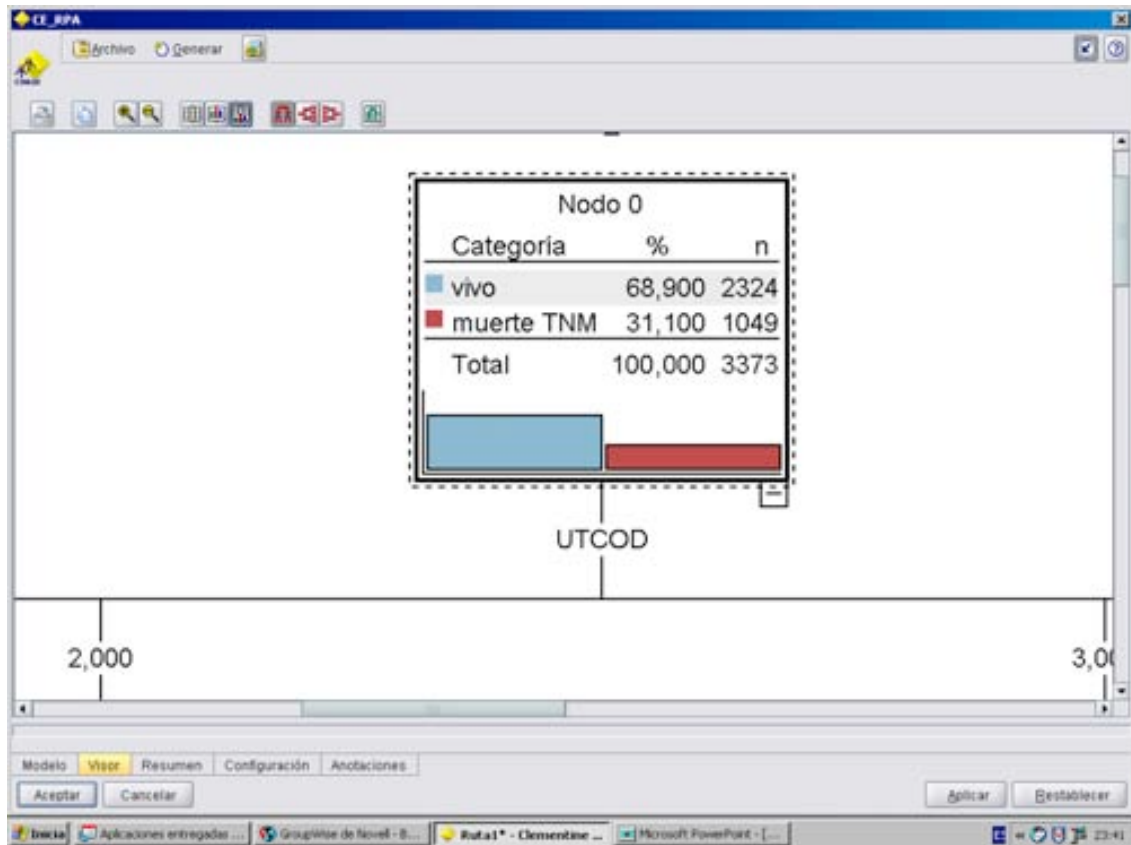


Se utilizó el modelo automatizado, sin una asignación específica de costes, y sin asignar una limitación en la profundidad de los niveles por debajo de la raíz.

3. Detalles de la información ofrecida en cada uno de los nodos: variable de división del nodo y categorías correspondientes a cada una de las ramas de división.



**4. Información correspondiente a cada uno de los nodos obtenidos por el modelo: número de pacientes incluidos en cada nodo y porcentaje en la distribución de los pacientes en función de la variable dependiente.**



Como variable dicotómica incluida en el modelo de clasificación RPA se incluyeron: la supervivencia ajustada, la recidiva regional y la aparición de metástasis a distancia.

Como variables independientes se incluyeron: la categoría de extensión regional resultante del estudio anatómo-patológico de la pieza de vaciamiento cervical (pN), la existencia de ruptura capsular, y en caso de que existiesen ganglios con ruptura, el número de ganglios con ruptura capsular.



## **5. Métodos estadísticos. Metodología para la comparación de las curvas de supervivencia.**

En el estudio estadístico se utilizaron los programas SPSS 15.0 y SPSS Clementine 10.1. En el análisis de variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado, el test exacto de Fisher o el test de asociación lineal de acuerdo con las condiciones de aplicación y las características de la variable. En el análisis de variables cuantitativas se utilizó el test t de student o el test de ANOVA. La correlación entre variables se estableció a partir del método de Pearson. La supervivencia actuarial se calculó de acuerdo con el método de Kaplan-Meier, utilizando el test log-rank para la comparación entre las curvas de supervivencia. Como fecha de inicio para el diagnóstico de las supervivencias se utilizó la fecha del diagnóstico del carcinoma escamoso de cabeza y cuello, tomando como fecha diagnóstica la correspondiente a la obtención de la biopsia del tumor.

Se realizaron diversos análisis multivariantes a partir de los datos obtenidos en el estudio, utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox en caso de que la variable dependiente fuese un tiempo de supervivencia, o mediante una regresión logística en caso de variables dependientes dicotómicas.

Se llevó a cabo una comparación entre los resultados obtenidos en la supervivencia ajustada y en la supervivencia libre de recidiva regional de acuerdo con las categorías de extensión regional pN y la clasificación obtenida a partir del método RPA, que incluyó la información derivada de la presencia de ruptura capsular. Para la comparación de las curvas de supervivencia se utilizaron los criterios de heterogeneidad entre las curvas de supervivencia (*hazard discrimination*), y de análisis en la distribución de los pacientes entre

las diferentes categorías (*balance*), de acuerdo con los criterios propuestos por Gromme y cols<sup>87-89</sup>.

Se expone a continuación una descripción de los criterios utilizados en la comparación de ambos métodos de clasificación.

### **Heterogeneidad (Hazard discrimination)**

El sistema ideal de clasificación sería aquel en que la diferencia entre el mejor y el peor estadio fuese lo más amplia posible, y que a su vez los estadios intermedios se distribuyeran de forma regular dentro del campo de supervivencias entre los estadios extremos.

Este criterio se evaluó calculando la diferencia existente entre las curvas de supervivencia para cada estadio y la manera en que se distribuyeron dichas curvas. La regularidad en la distribución de las curvas se midió como la relación existente entre la distancia entre cada par de curvas de supervivencia consecutivas y el espaciado ideal obtenido considerando las curvas como equidistantes. El campo de supervivencia se obtuvo calculando la proporción del campo total de supervivencia (100% vs 0%) ocupado entre la curva con mejor y peor supervivencia. Todos los cálculos se realizaron para cada mes del intervalo de seguimiento (5 años) ponderado en base al número de pacientes incluidos en dicho intervalo de seguimiento.

**1. Fórmula correspondiente a la evaluación del criterio de heterogeneidad inter-estadio utilizada.**

$$D_1 = 1/60 \sum_{y=1}^{60} \frac{\prod_{g=1}^{G-1} abs(s_{g, ty} - s_{g+1, ty})}{\left( \frac{max_{ty}(s_{g, ty}) - min_{ts}(s_{g, ty})}{G-1} \right)^{G-1}}$$

$$D_2 = 1/60 \sum_{y=1}^{60} (max_{ty}(s_{g, ty}) - min_{ty}(s_{g, ty}))$$

$$M_2 = 1/60 \sum_{y=1}^{60} 1/2 \left( \frac{\prod_{g=1}^{G-1} abs(s_{g, ty} - s_{g+1, ty})}{\left( \frac{max_{ty}(s_{g, ty}) - min_{ty}(s_{g, ty})}{G-1} \right)^{G-1}} \right) + (max_{ty}(s_{g, ty}) - min_{ty}(s_{g, ty}))$$

$t_y$ : intervalos mensuales

$s$ : valor de supervivencia para un determinado intervalo

$pt$ : número de pacientes en riesgo para un determinado intervalo

$sg$ : indica las categorías T, N y M

$g$ : indica los estadios de un determinado sistema de clasificación

$G$ : número de estadios de cada sistema de clasificación

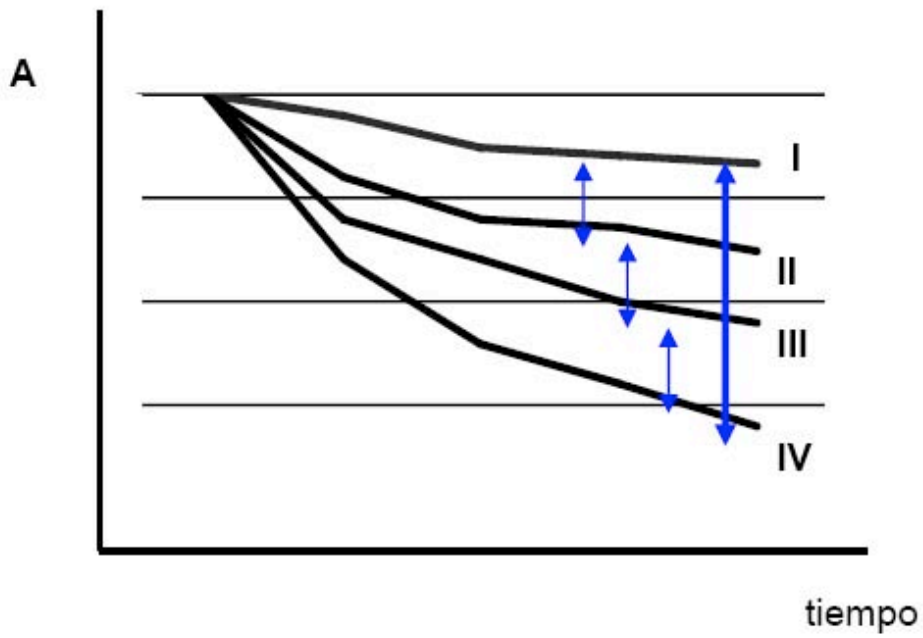
$ns$ : indica el número de categorías TNM en cada estadio ( $g$ )

$\Sigma$ : sumatorio

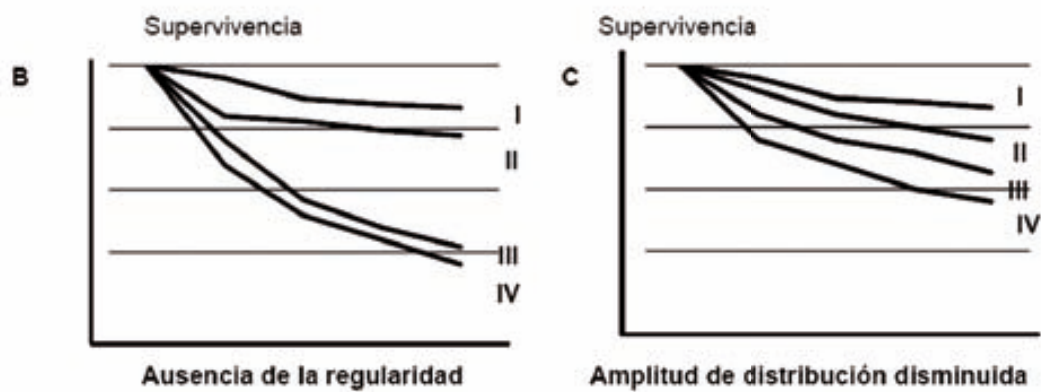
$\prod$ : Producto continuo

## 2. Distribución heterogénea entre estadios

Supervivencia



## 3. Distribuciones no heterogéneas entre estadios



La figura A muestra una correcta heterogeneidad entre estadios, pues la diferencia entre el estadio con mejor pronóstico (I) y el estadio con peor pronóstico (IV) es alta y todos los estadios están distanciados proporcionalmente.

La figura B también presenta una amplitud alta entre los estadios extremos I-IV, pero la distribución de los diferentes estadios no es proporcional, pues los estadios iniciales (I-II) y finales (III-IV) son prácticamente iguales.

La figura C presenta una distribución regular entre estadios, pero la diferencia en supervivencia entre los estadios extremos es escasa.

En las ocasiones en que las curvas de supervivencia de los diferentes estadios se cruzaron, se utilizó un factor de corrección que valoró negativamente la superposición de las curvas.

### **Distribución (Balance)**

La distribución de pacientes entre los diferentes estadios debería estar equilibrada. Lo ideal sería que cada estadio estuviera formado por el mismo número de pacientes. Una clasificación estará mejor balanceada cuanto menor sea la diferencia entre la distribución real de los pacientes y la distribución ideal en la que todos los estadios están integrados por el mismo número de pacientes

Se calcula con la suma de la diferencia entre la proporción de casos observada en cada estadio y la proporción ideal.

## 1. Fórmula

La distribución de pacientes se calcula con la suma de la diferencia entre la proporción de casos observada en cada estadio y la proporción ideal correspondiente a una distribución equivalente entre estadios.

$$M_4 = 1 / G \sum_{g=1}^G \frac{abs(casos_g - esperados)}{esperados}$$

s: valor de supervivencia para un determinado intervalo

pt: número de pacientes en riesgo para un determinado intervalo

sg: indica las categorías T, N y M

g: indica los estadios de un determinado sistema de clasificación

G: número de estadios de cada sistema clasificación

ns: indica el número de categorías TNM en cada estadio (g)

$\Sigma$ : sumatorio

El desarrollo de los programas para calcular la heterogeneidad y el balance fue realizado con el programa SPSS versión 15.0 para Windows.

En el anexo muestra un ejemplo del programa en sintaxis SPSS utilizado para calcular los parámetros de *hazard discrimination* y *balance* para la clasificación de los pacientes de acuerdo con los parámetros obtenidos en la determinación RPA para la supervivencia actuarial ajustada.





# RESULTADOS

## 1. Control y supervivencia

Hasta el momento de cierre del estudio, un total de 210 pacientes (17.6%) habían sufrido una recidiva local del tumor, 186 (15.6%) una recidiva regional, y 176 (14.8%) la aparición de metástasis a distancia.

La tabla de contingencia que aparece a continuación muestra la distribución de las recidivas locales y regionales de los pacientes estudiados.

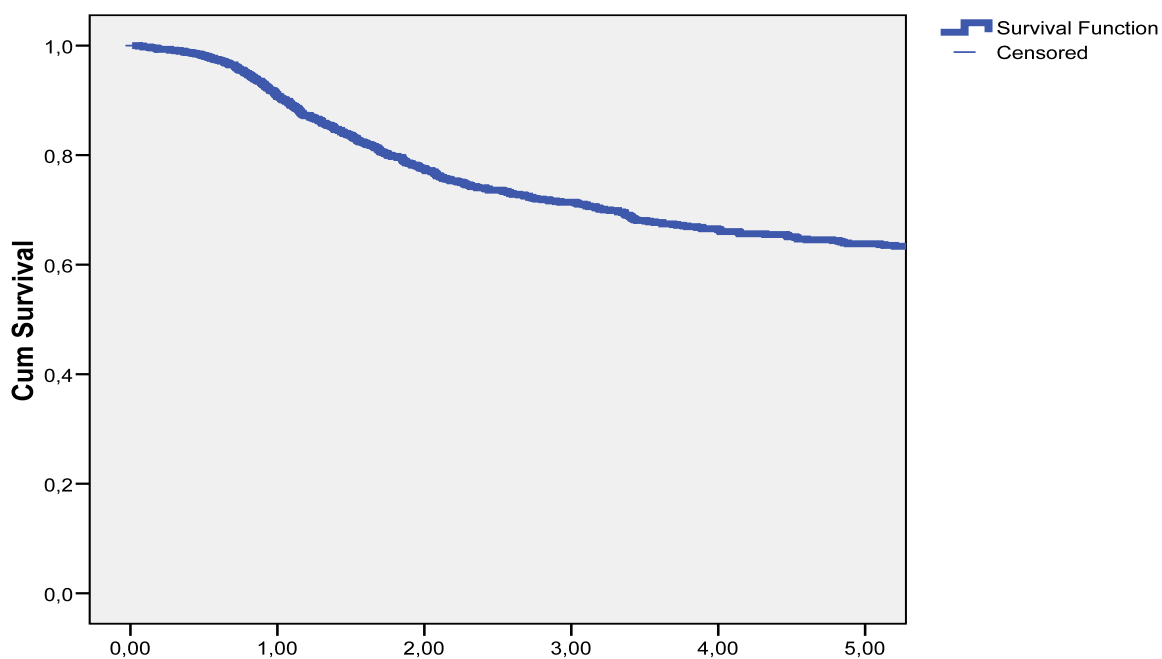
	No recidiva regional	Recidiva regional	Total
No recidiva local	858 (72,1%)	122 (10,3%)	980 (82,4%)
Recidiva local	146 (12,3%)	64 (5,4%)	210 (17,6%)
Total	1004 (84,4%)	186 (15,6%)	1190 (100%)

Un 72.1% de los pacientes no sufrió ningún tipo de recidiva a nivel local ni regional. El 12.3% recidivaron de forma exclusiva a nivel local, el 10,3% de forma exclusiva a nivel regional, y el 5.4% de forma conjunta a nivel local y regional. En ausencia de recidiva local o regional del tumor, 97 pacientes (8.2%) sufrieron la aparición de metástasis a distancia como única localización de fracaso de la enfermedad.

Aunque el motivo del presente estudio es evaluar la trascendencia de la ruptura capsular en el pronóstico de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello sometidos a un tratamiento quirúrgico sobre las áreas ganglionares, y valorar la eficacia de la ruptura capsular como criterio de clasificación pronóstica en este grupo de pacientes, creemos adecuado realizar un análisis de la supervivencia de los pacientes de acuerdo con los parámetros clásicos de evaluación TNM como son la categoría de extensión local T, la categoría de extensión regional N y el estadio.

## Supervivencia ajustada

La supervivencia actuarial ajustada a los 5 años correspondiente a los pacientes incluidos en el estudio fue de 63.8% (IC 95%: 60-67%). La siguiente figura muestra la curva de supervivencia actuarial ajustada para la cohorte de pacientes estudiada.

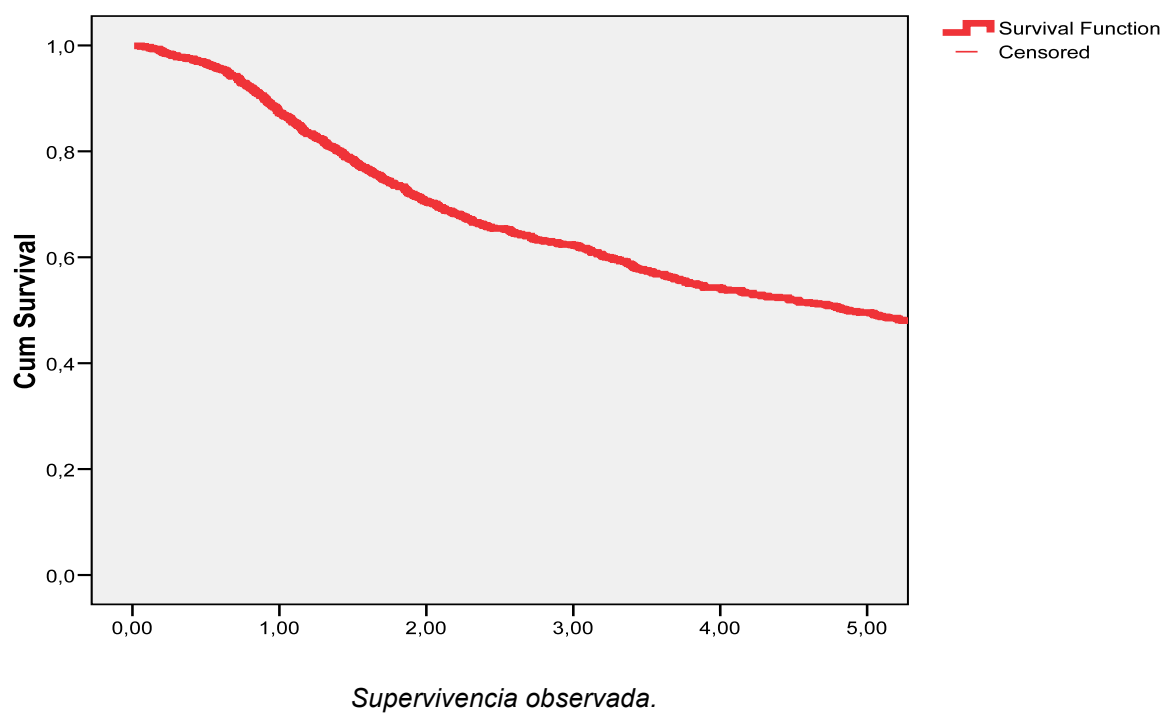


*Supervivencia ajustada.*

El fracaso en el tratamiento se produjo de forma preferente durante los dos primeros años de seguimiento de los pacientes. Un 65% de las muertes como consecuencia de la enfermedad se produjeron dentro de los dos primeros años de seguimiento.

## Supervivencia observada

La supervivencia observada a los 5 años para los pacientes incluidos en el estudio fue del 49.6% (IC 95%: 46-53%). En la siguiente figura se muestra la curva correspondiente a la supervivencia actuarial observada.

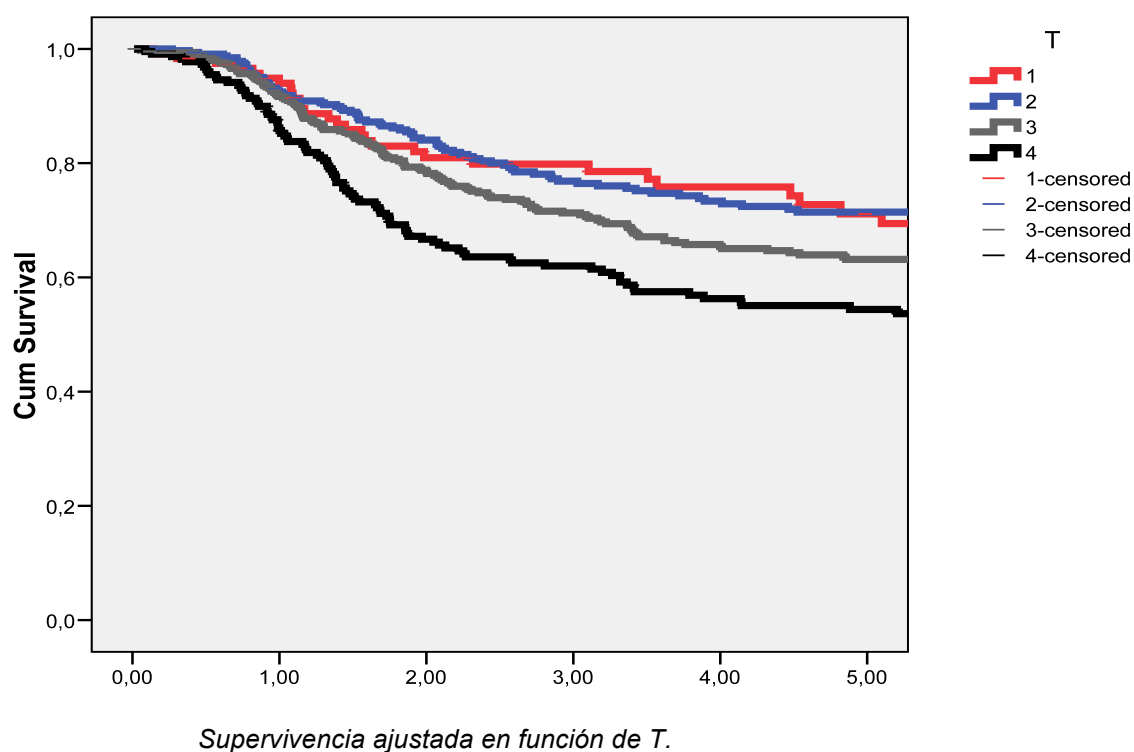


## Supervivencia en función de la categoría de extensión local T

La siguiente tabla muestra los valores correspondientes a la supervivencia actuarial ajustada a los 5 años de acuerdo con la categoría de extensión local T del tumor en el momento del diagnóstico. Se excluyeron los pacientes que presentaron una metástasis cervical de carcinoma sin tumor primario conocido.

Categoría T	n	Sup 5 años	IC al 95%
T1	119	71,10%	62-80 %
T2	329	71,40%	66-76 %
T3	455	63,20%	58-68 %
T4	223	54,40%	47-61 %

En la siguiente figura aparecen las curvas de supervivencia actuarial ajustada en función de la categoría de extensión local.



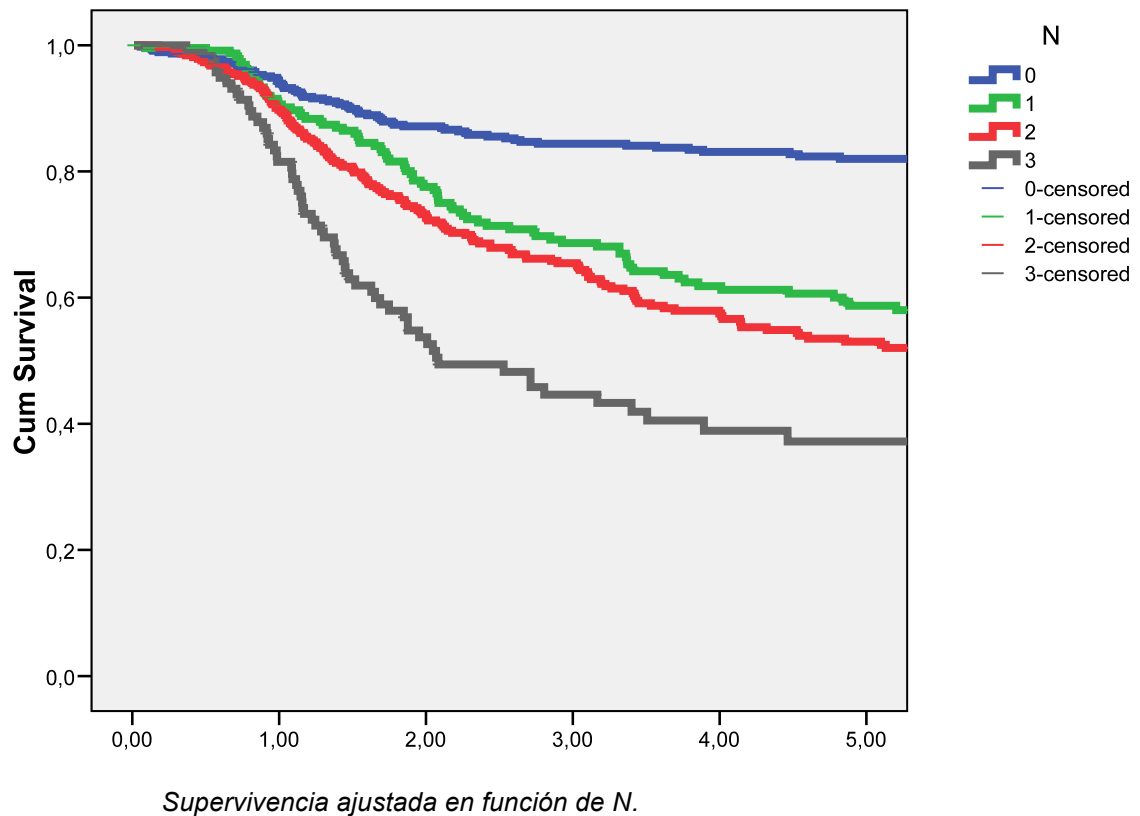
Existieron diferencias significativas en la supervivencia en función de la categoría T ( $P < 0.0001$ ), si bien los pacientes con tumores incipientes (T1-T2) contaron con unas supervivencias similares.

### **Supervivencia en función de la categoría de extensión regional N**

La tabla que aparece a continuación muestra los resultados correspondientes a la supervivencia actuarial ajustada en función de la categoría de extensión regional N.

<b>Categoría N</b>	<b>n</b>	<b>Sup 5 años</b>	<b>IC al 95%</b>
<b>N0</b>	457	82,0%	78-86%
<b>N1</b>	238	58,7%	51-65%
<b>N2</b>	377	53,0%	47-58%
<b>N3</b>	118	37,2%	27-47%

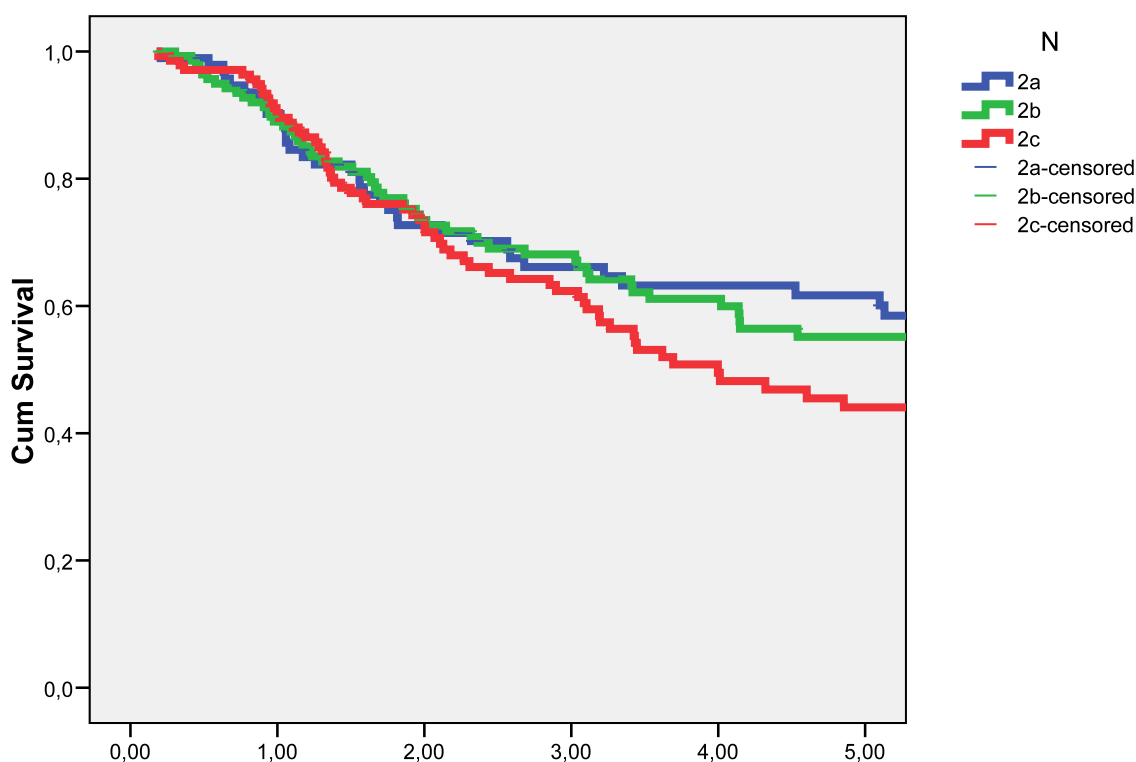
La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia actuarial ajustada de acuerdo con la categoría de extensión regional N.



Existieron diferencias significativas en función de la extensión regional de la enfermedad ( $P < 0.0001$ ), si bien, al igual que sucedía con la extensión local de la enfermedad, algunas de las categorías de extensión regional carecieron de capacidad discriminativa en relación a la supervivencia ajustada. Tal como se aprecia en la curva de supervivencia, en nuestro grupo de pacientes tratados quirúrgicamente a nivel regional, no existieron diferencias notables en cuanto a la supervivencia ajustada entre los pacientes clasificados como N1 y los clasificados como N2.

De acuerdo con el sistema de clasificación TNM, la categoría de extensión regional N2 se subdivide en 3 sub-categorías. Se analiza a continuación la capacidad pronóstica de dicha subdivisión en sub-categorías.

Categoría N	n	Sup 5 años	IC al 95%
<b>N2a</b>	96	61,7%	51-72%
<b>N2b</b>	143	55,1%	45-64%
<b>N2c</b>	138	44,1%	34-53%



*Supervivencia ajustada en función de N (pacientes N2).*

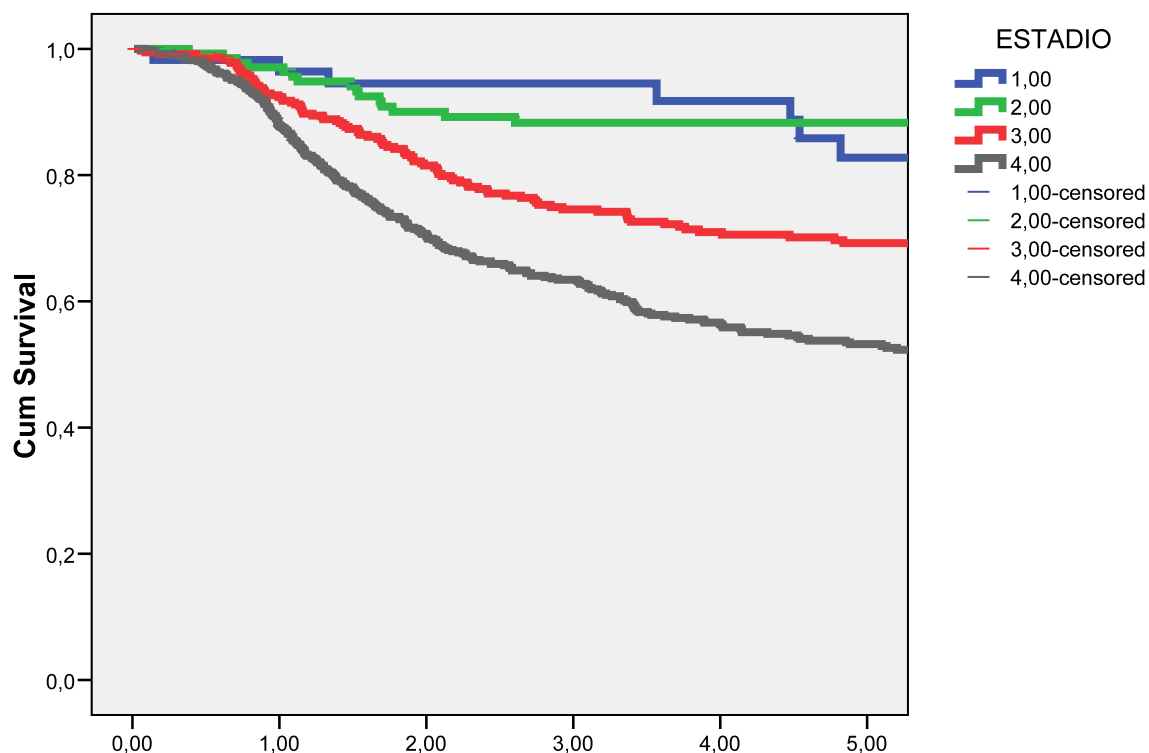
Aparecieron diferencias moderadas en la supervivencia ajustada de acuerdo a la sub-categoría para los pacientes N2, si bien estas diferencias no alcanzaron significación estadística (P=0.290).



### Supervivencia en función de la categoría del estadio TNM

Finalmente, las categorías de extensión local y regional se agrupan en estadios. Los siguientes datos resumen la supervivencia actuarial ajustada de acuerdo con el estadio para los pacientes incluidos en el estudio.

Estadio	n	Sup 5 años	IC al 95%
I	57	82,8%	70-94%
II	139	88,3%	82-93%
III	373	69,2%	63-74%
IV	621	53,2%	48-57%



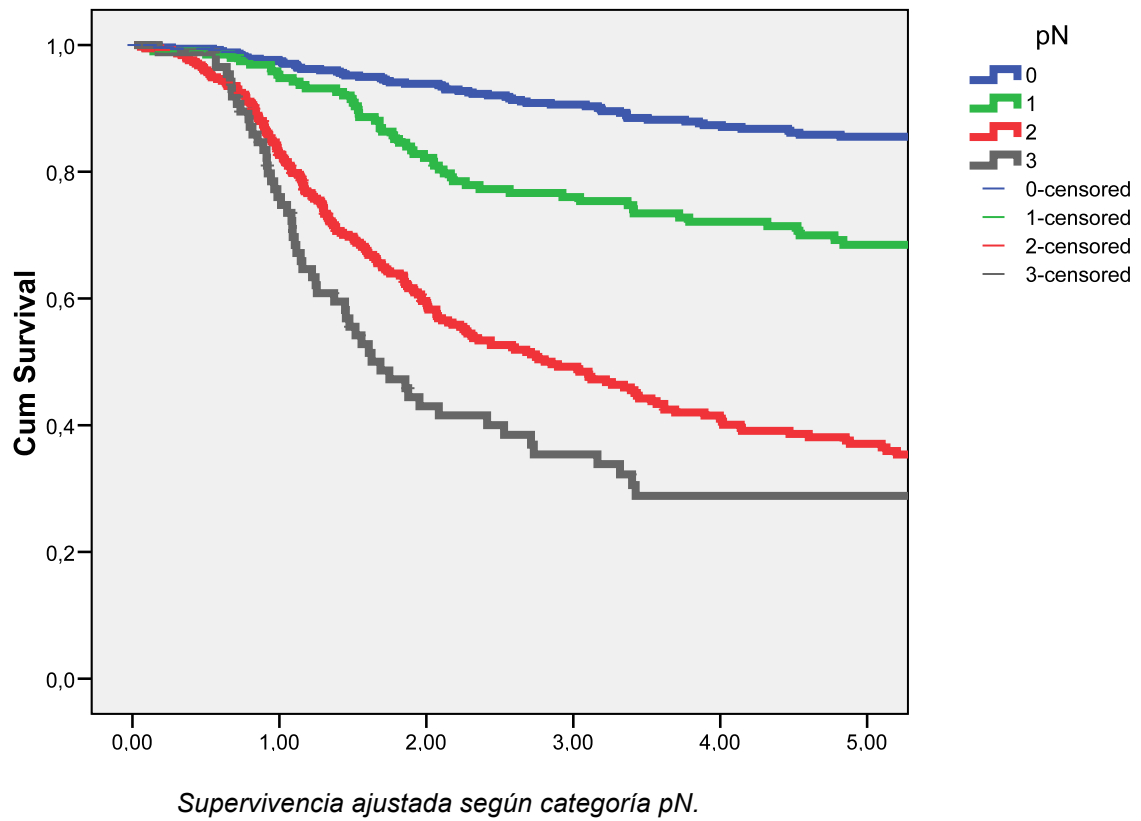
*Supervivencia ajustada según estadios TNM.*

Existieron diferencias significativas en la supervivencia en función del estadio ( $P < 0.0001$ ), si bien, al igual que sucedía con la categoría de extensión local de la enfermedad, no aparecieron diferencias en cuanto a la capacidad de discriminación en la supervivencia actuarial entre los estadios iniciales (estadios I-II).

### **Supervivencia en función de la categoría del análisis histológico del vaciamiento cervical (pN)**

La categoría de extensión regional patológica (pN) influyó de forma significativa en la supervivencia ajustada. Se muestran a continuación los valores correspondientes a la supervivencia actuarial ajustada para los pacientes incluidos en el estudio en función de la categoría pN.

Estadio	n	Sup 5 años	IC al 95%
<b>pN0</b>	522	85,5%	82-88%
<b>pN1</b>	201	68,5%	61-75%
<b>pN2</b>	379	37,1%	31-42%
<b>pN3</b>	88	28,9%	18-39%

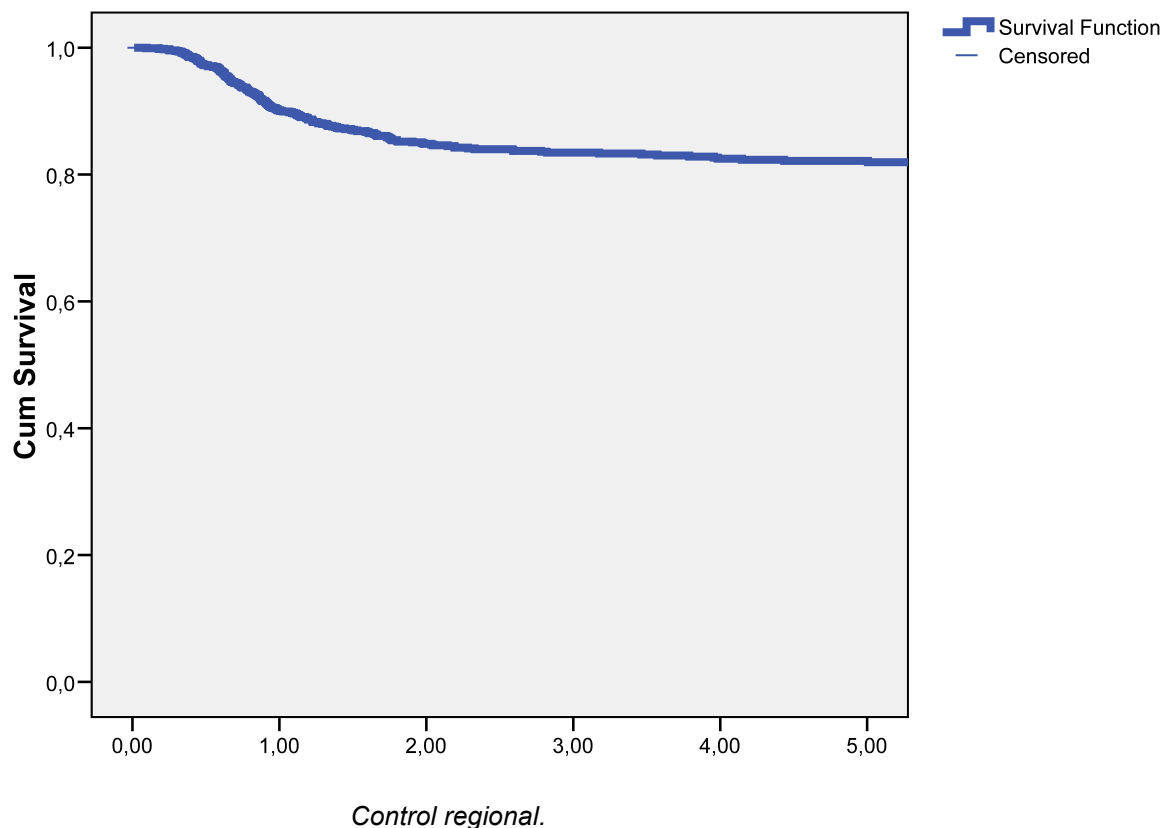


Existieron diferencias significativas en la supervivencia actuarial ajustada en función a la categoría pN, si bien, tal como se aprecia en la figura, las curvas correspondientes a las categorías pN2 y pN3 tendían a converger, lo que indica una capacidad pronóstica limitada de la clasificación pN.

## 2. Control regional de la enfermedad

El cometido fundamental del tratamiento regional consiste en conseguir el control de la enfermedad a dicho nivel. Se procedió a continuación a valorar el control regional de la enfermedad de acuerdo con diferentes variables clínicas y anátomo-patológicas. Se consideró la supervivencia libre de enfermedad regional como el periodo entre el diagnóstico de la enfermedad y la fecha de diagnóstico de la primera recidiva regional.

La supervivencia actuarial a los 5 años libre de recidiva regional para los pacientes incluidos en el estudio fue de 82.1% (IC 95%: 80-84%). La siguiente figura muestra la curva de supervivencia libre de enfermedad regional.

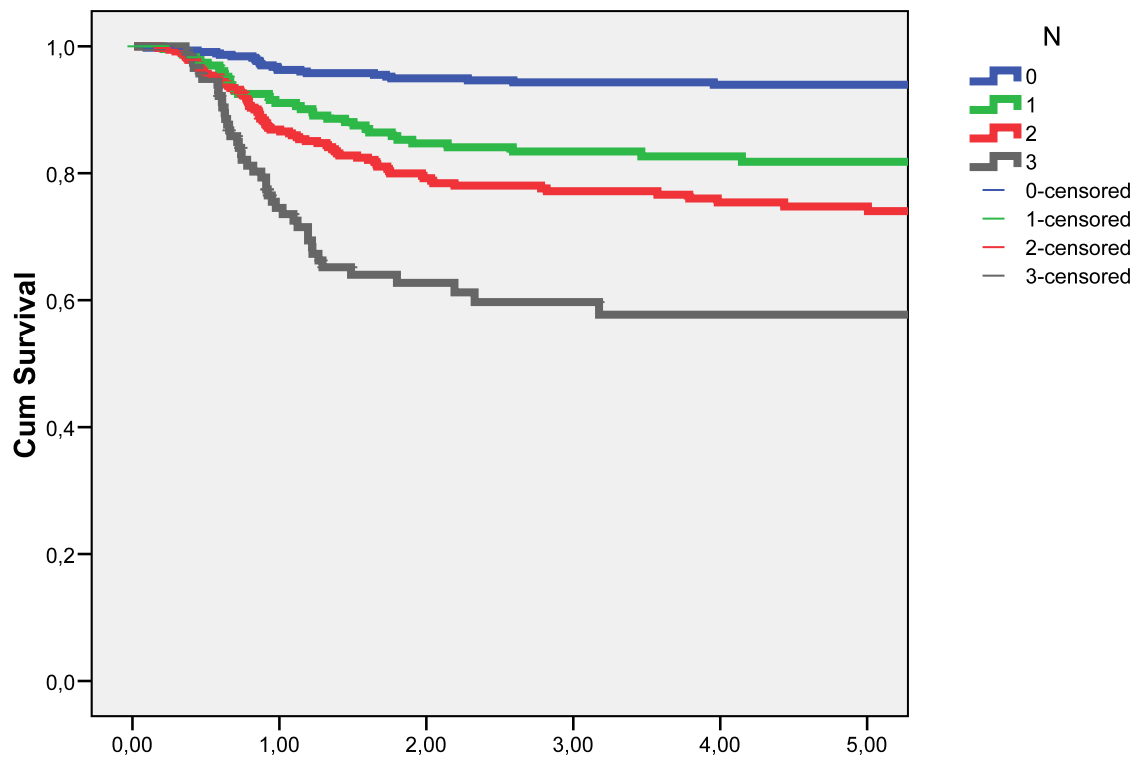


### Control regional según la extensión regional (categoría N)

Analizamos la supervivencia libre de enfermedad regional en función de la categoría de extensión regional de la enfermedad en el momento del diagnóstico (N). La siguiente tabla muestra los valores correspondientes a la supervivencia actuarial a los 5 años libre de recidiva regional en función de la categoría N.

Categoría N	n	Sup 5 años	IC al 95%
<b>N0</b>	457	93,9%	91-96%
<b>N1</b>	238	81,8%	76-87%
<b>N2</b>	377	74,8%	69-79%
<b>N3</b>	118	57,7%	47-67%

Existieron diferencias significativas en la supervivencia libre de recidiva regional en función de la categoría de extensión regional de la enfermedad ( $P < 0.0001$ ), con una distribución bastante uniforme de las curvas de supervivencia tal como puede apreciarse en la siguiente figura.

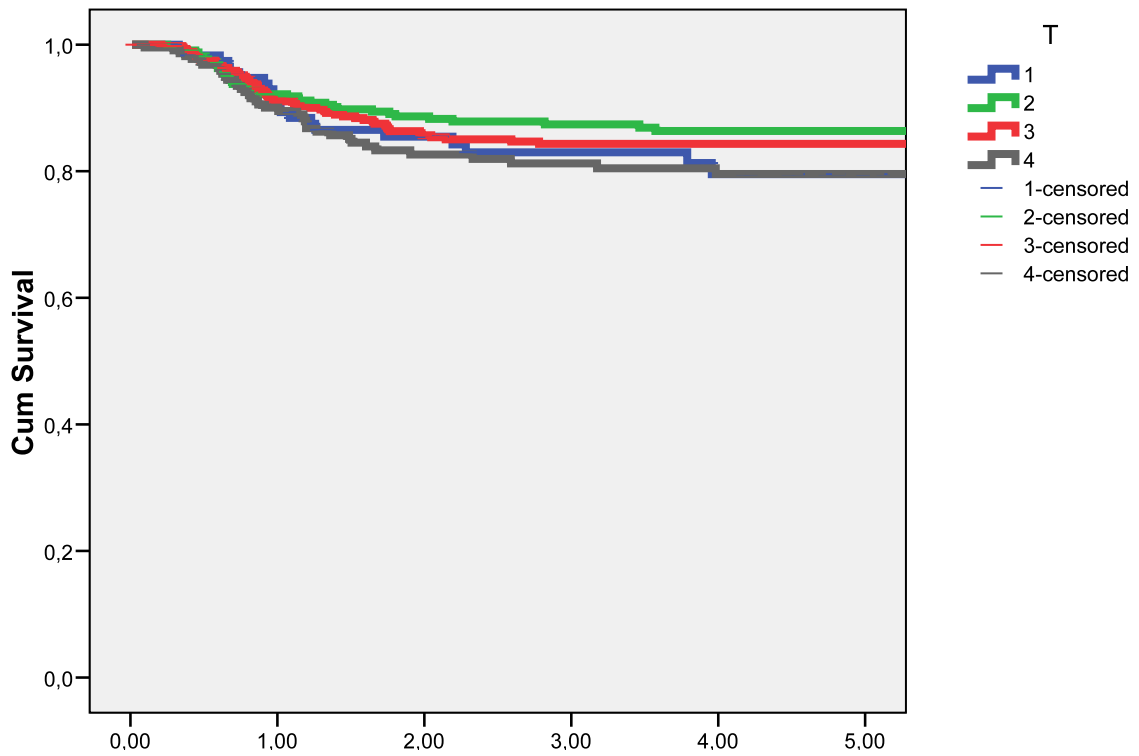


*Control regional según categoría N.*

### **Control regional según la extensión local (categoría T)**

Al analizar la supervivencia libre de recidiva regional de la enfermedad en función de la extensión local del tumor en el momento del diagnóstico, excluyendo los pacientes con metástasis cervical sin tumor primario conocido, no aparecieron diferencias significativas entre las diferentes categorías ( $P=0.243$ ). La tabla y figuras siguientes muestran los valores de supervivencia libre de recidiva regional en función de la extensión local del tumor.

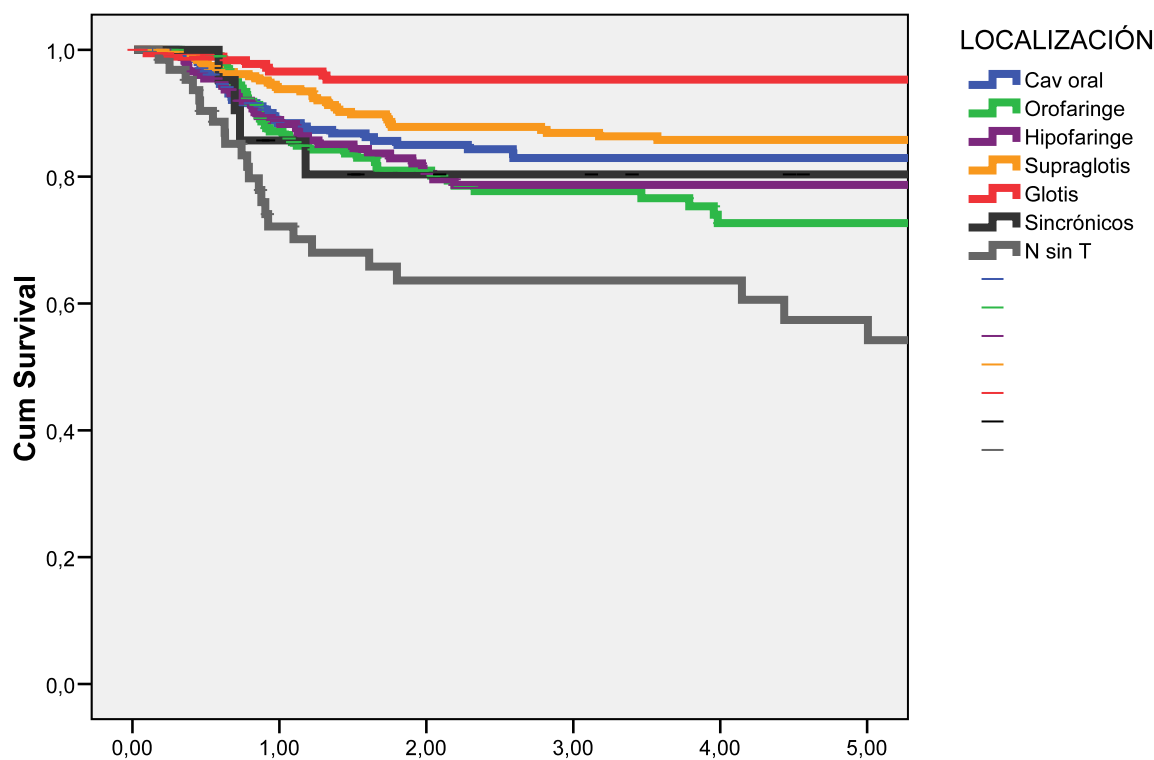
Categoría N	n	Sup 5 años	IC al 95%
T1	119	79,5%	71-87%
T2	329	86,4%	82-90%
T3	455	84,3%	80-88%
T4	223	79,6%	73-85%



### Control regional según la localización del tumor primario

Aparecieron diferencias significativas en el control regional de la enfermedad en función de la localización del tumor primario ( $P < 0.0001$ ), tal como aparece en los siguientes resultados

Localización	n	Sup 5 años	IC al 95%
Cav oral	212	82,90%	77-88%
Orofaringe	201	72,70%	65-80%
Hipofaringe	178	78,70%	72-85%
Supraglotis	324	85,80%	72-85%
Glottis	190	95,30%	92-98%
Sincrónicos	21	80,40%	63-97%
N sin T	64	57,40%	43-71%



Control regional según localización del tumor primario.



En función del control regional aparecieron tres grupos de pacientes: por un lado los pacientes con carcinomas glóticos, con un escaso porcentaje de afectación ganglionar, que contaron con un elevado control de la enfermedad a nivel regional, superior al 95%; en el extremo opuesto, las metástasis cervicales sin tumor primario conocido, que suelen diagnosticarse con la enfermedad avanzada a nivel cervical, con el consiguiente peor pronóstico, que fue el grupo de pacientes con una peor supervivencia libre de recidiva regional, que no alcanzó el 60%; y finalmente el resto de localizaciones: cavidad oral, oro-hipofaringe y supraglotis, con una incidencia de afectación ganglionar más homogénea y con unos resultados en cuanto al control cervical de la enfermedad que se agruparon alrededor del 80% de supervivencia.

#### **Control regional según el sexo, edad, antecedente de consumo de tabaco y alcohol, y estado general del paciente en el momento del diagnóstico**

No aparecieron diferencias significativas en el control regional de la enfermedad para los pacientes incluidos en el presente estudio en función del sexo del paciente ( $P=0.666$ ), la edad en el momento del diagnóstico ( $P=0.110$ ), el antecedente en el consumo de tabaco ( $P=0.120$ ), o el estado general medido de acuerdo con el índice de Karnofsky ( $P=0.133$ ). Apareció una tendencia en cuanto a que los pacientes con tumores mal diferenciados contaron con un peor control regional de la enfermedad ( $P=0.068$ ). Finalmente, sí que aparecieron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad regional en función de los antecedentes de consumo de alcohol de los pacientes, contando los pacientes con un antecedentes elevado de consumo ( $> 80$  gr/día) con un peor control regional de la enfermedad ( $P=0.008$ ).

## Estudio multivariante de las variables con capacidad pronóstica sobre el control regional de la enfermedad

Dada la interacción de los diferentes factores considerados, se llevó a cabo un estudio multivariante para determinar cuáles de las variables pre-terapéuticas contaron con capacidad pronóstica de cara al control regional de la enfermedad. La siguiente tabla muestra los resultados correspondientes a dicho estudio multivariante.

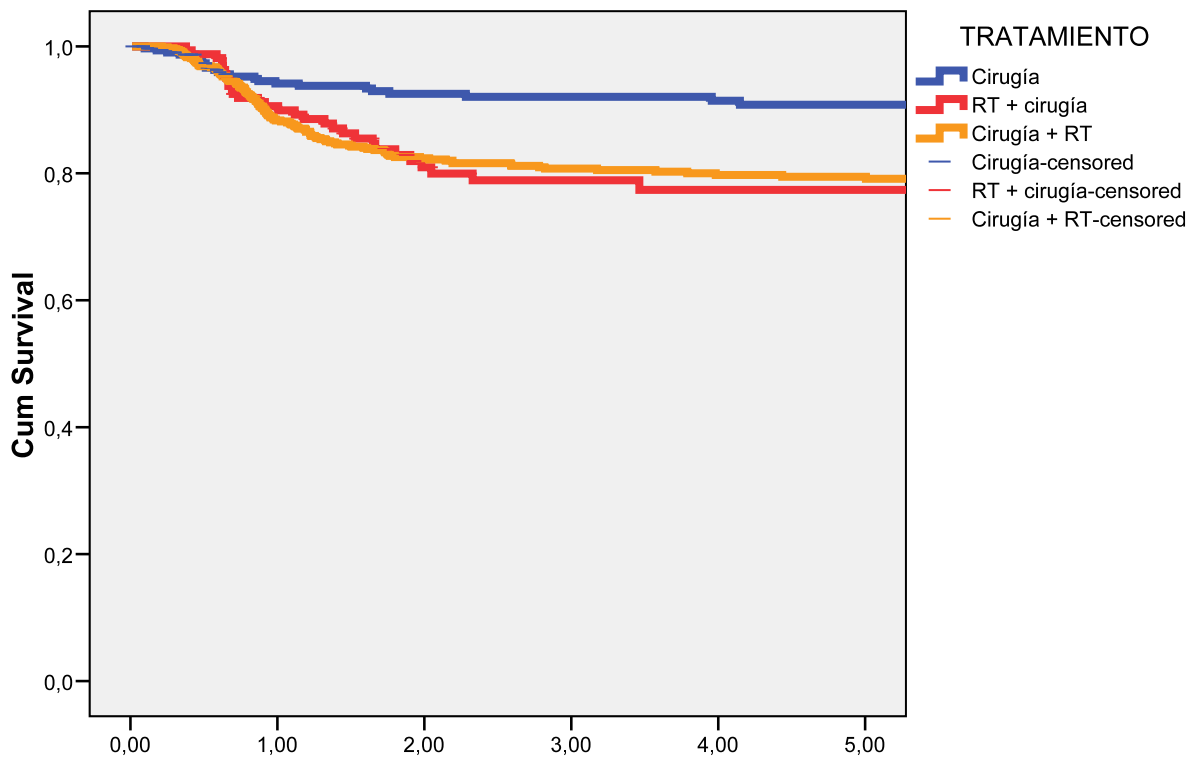
		P	RR	IC 95% RR	
				Inferior	Superior
Edad	< 50 años		1		
	50-60 años	0,88	0,97	0,658	1,432
	61-75 años	0,336	0,815	0,537	1,237
	≥75	0,459	0,751	0,352	1,603
Sexo	Masculino		1		
	Femenino	0,197	1,53	0,802	2,919
Tabaco	No		1		
	< 20 cig/día	0,754	1,133	0,52	2,469
	≥ 20 cig/día	0,466	0,763	0,368	1,58
Alcohol	No		1		
	< 80 gr/día	0,251	1,424	0,779	2,604
	≥ 80 gr/día	0,081	1,716	0,936	3,147
Karnofsky	90%		1		
	80%	0,424	1,184	0,782	1,794
	≤ 70%	< 0,001	3,891	1,825	8,296
Histología	Bien		1		
	Mod, diferenciado	0,574	0,861	0,511	1,45
	Mal	0,582	1,186	0,646	2,177
Localización	Cavidad oral		1		
	Orofaringe	0,499	0,843	0,513	1,384
	Hipofaringe	0,163	0,687	0,406	1,164
	Supraglotis	0,158	0,694	0,418	1,152
	Glottis	0,004	0,309	0,138	0,693
	Sincrónicos	0,628	0,767	0,262	2,243
	N sin T	0,438	1,327	0,648	2,718
T	T1		1		
	T2	0,262	0,731	0,423	1,263
	T3	0,809	0,937	0,551	1,593
	T4	0,887	0,96	0,549	1,68
N	N0		1		
	N1	< 0,001	2,873	1,685	4,9
	N2	< 0,001	3,811	2,315	6,272
	N3	< 0,001	6,647	3,777	11,699

De acuerdo con los resultados del estudio multivariante, la variable que se relacionó de forma más importante con la consecución de un control adecuado a nivel regional fue la categoría de extensión cervical del tumor en el momento del diagnóstico (N). En relación a los pacientes sin adenopatías en el momento del diagnóstico (N0), los pacientes N1 tuvieron 2.9 veces más riesgo de sufrir una recidiva a nivel regional, los pacientes N2 un riesgo 3.8 veces superior, y los pacientes N3 un riesgo 6.6 veces superior. Otras variables que se relacionaron de forma independiente con la aparición de una recidiva a nivel regional fueron la localización glótica del tumor, que contó con un riesgo relativo de recidiva ganglionar significativamente inferior al de los pacientes con carcinomas de cavidad oral, que actuaban como categoría de referencia, y los pacientes con mal estado general (Karnofsky  $\leq$  70%), que tuvieron un riesgo relativo de recidiva regional 3.9 veces superior al correspondiente a los pacientes con Karnofsky 90%.

### **Control regional según el tratamiento empleado a nivel regional**

En relación al tipo de tratamiento empleado a nivel regional, aparecieron diferencias significativas en el control regional a favor de los pacientes tratados de forma exclusiva con cirugía (P<0.0001). Se presentan a continuación los resultados correspondientes al control regional en función del tipo de tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares.

Tratamiento	n	Sup 5 años	IC al 95%
<b>Cirugía</b>	321	90,8%	87-94%
<b>Cirugía +RT</b>	706	79,5%	76-82%
<b>RT + cirugía</b>	163	77,4%	69-84%



*Control regional según tratamiento sobre áreas ganglionares.*

Es evidente que la existencia de estas diferencias es consecuencia de la selección de los pacientes que siguieron un tratamiento exclusivo con cirugía, que representan un grupo sin afectación tumoral extensa a nivel cervical ni presencia de hallazgos de mal pronóstico en la valoración histológica de los vaciamientos cervicales. Tal como se detalló en el apartado de Material y métodos, el grupo de pacientes tratados de forma exclusiva con cirugía tendía a agrupar a los pacientes sin metástasis ganglionares clínicas en el momento del diagnóstico (N0) o con enfermedad más limitada a nivel regional.

Igualmente, el control regional fue más favorable para los pacientes en los cuales no se llevó a cabo un tratamiento con quimioterapia de inducción (supervivencia actuarial a los 5 años libre de recidiva regional del 87.8%; IC 95%: 84-91) que para los pacientes que iniciaron un tratamiento con quimioterapia de inducción (supervivencia actuarial a los 5 años libre de recidiva regional del 77.2%; IC 95%: 73-80) ( $P < 0.0001$ ). De nuevo, existió una selección pronóstica a favor de los pacientes que no iniciaron el tratamiento con quimioterapia de inducción, que agrupaba los pacientes que contaron con menor carga de enfermedad a nivel ganglionar.

#### **Estudio multivariante de las variables independientes que influyen en la supervivencia libre de recidiva regional**

En un intento de clarificar el papel pronóstico de las variables relacionadas con el tratamiento, se llevó a cabo un estudio multivariante en el que se incluyó como variable dependiente la supervivencia libre de recidiva regional, y como variables independientes: la categoría de extensión regional N, el tipo de tratamiento realizado, y el uso de quimioterapia de inducción. La siguiente tabla ofrece los resultados obtenidos de dicho estudio multivariante.

		P	RR	IC 95% RR	
				Inferior	Superior
<b>N</b>	<b>N0</b>		1		
	<b>N1</b>	< 0,001	3,227	1,901	5,477
	<b>N2</b>	< 0,001	4,491	2,717	7,425
	<b>N3</b>	< 0,001	8,699	4,922	15,373
<b>Tratamiento</b>	<b>Cirugía</b>		1		
	<b>Cirugía + RT</b>	0,82	0,935	0,525	1,667
	<b>RT + cirugía</b>	0,485	1,184	0,737	1,902
<b>Quimioterapia</b>	<b>No</b>		1		
	<b>Si</b>	0,591	1,097	0,783	1,536

De acuerdo con los resultados del modelo multivariante, tanto el tipo de tratamiento como el uso de quimioterapia de inducción perdieron su capacidad pronóstica, quedando la categoría de extensión regional N como la única variable asociada de forma significativa con el resultado a nivel ganglionar.

Tal como ha quedado de manifiesto hasta el momento, la extensión tumoral clínica (N) es el parámetro de mayor capacidad pronóstica en relación al control regional de la enfermedad, lo cual tuvo su repercusión en la supervivencia conseguida por los pacientes.

### **Control regional y supervivencia libre de recidiva regional en función del análisis histológico de los vaciamientos cervicales (pN)**

Se procedió a continuación a analizar el control regional y la supervivencia en función de los resultados obtenidos del análisis histológico de los vaciamientos cervicales (pN).

En primer lugar, se realizó un estudio de la correlación existente entre las categorías de extensión regional clínica (N) con las correspondientes del estudio histológico, tal como muestra la siguiente tabla de contingencia.

	<b>pN0</b>	<b>pN1</b>	<b>pN2</b>	<b>pN3</b>	<b>Total</b>
<b>N0</b>	323 (27,1%)	70 (5,9%)	64 (5,4%)	0 (0%)	457 (38,4%)
<b>N1</b>	89 (7,5%)	77 (6,5%)	64 (5,4%)	8 (0,7%)	238 (20%)
<b>N2</b>	89 (7,5%)	49 (4,1%)	215 (18,1%)	24 (2%)	377 (31,7%)
<b>N3</b>	21 (1,8%)	5 (0,4%)	36 (3%)	56 (4,7%)	118 (9,9%)
<b>Total</b>	522 (43,9%)	201 (16,9%)	379 (31,8%)	88 (7,4%)	1190 (100%)

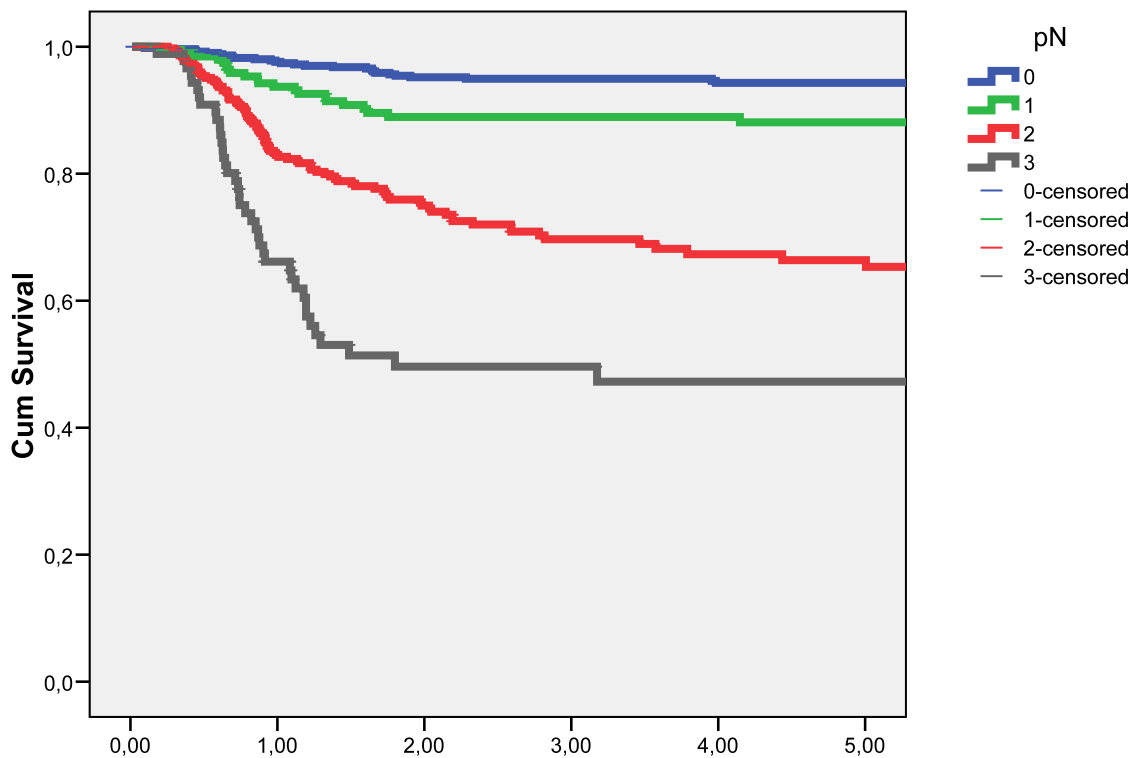
Llama la atención que 134 de los 457 pacientes inicialmente considerados N0 contaron con la presencia de adenopatías metastásicas en el estudio histológico de las piezas de vaciamiento, lo que se corresponde con un porcentaje de metástasis ganglionares ocultas en nuestra población del 29.3%.

Por otra parte, destacan un total de 199 pacientes considerados clínicamente N+ pero en los que el estudio histológico no demostró la presencia de tumor. En una gran mayoría se trataba de pacientes que, de forma previa a la realización del vaciamiento cervical habían recibido algún tipo de tratamiento, ya sea quimioterapia de inducción (124 pacientes) y/o radioterapia

preoperatoria (76 pacientes). Tan sólo 26 pacientes de este grupo N+/pN0 no habían recibido ningún tipo de tratamiento, correspondiendo a casos falsos positivos de la clasificación TNM clínica a nivel cervical.

La siguiente tabla muestra el valor de la supervivencia actuarial libre de recidiva regional a los 5 años y las curvas de supervivencia correspondientes en función del resultado histológico de los vaciamentos (pN) para los pacientes incluidos en el presente estudio.

Categoría pN	n	Sup 5 años	IC al 95%
pN0	522	94,3%	92-96%
pN1	201	88,1%	83-93%
pN2	379	66,4%	60-72%
pN3	88	47,2%	35-58%



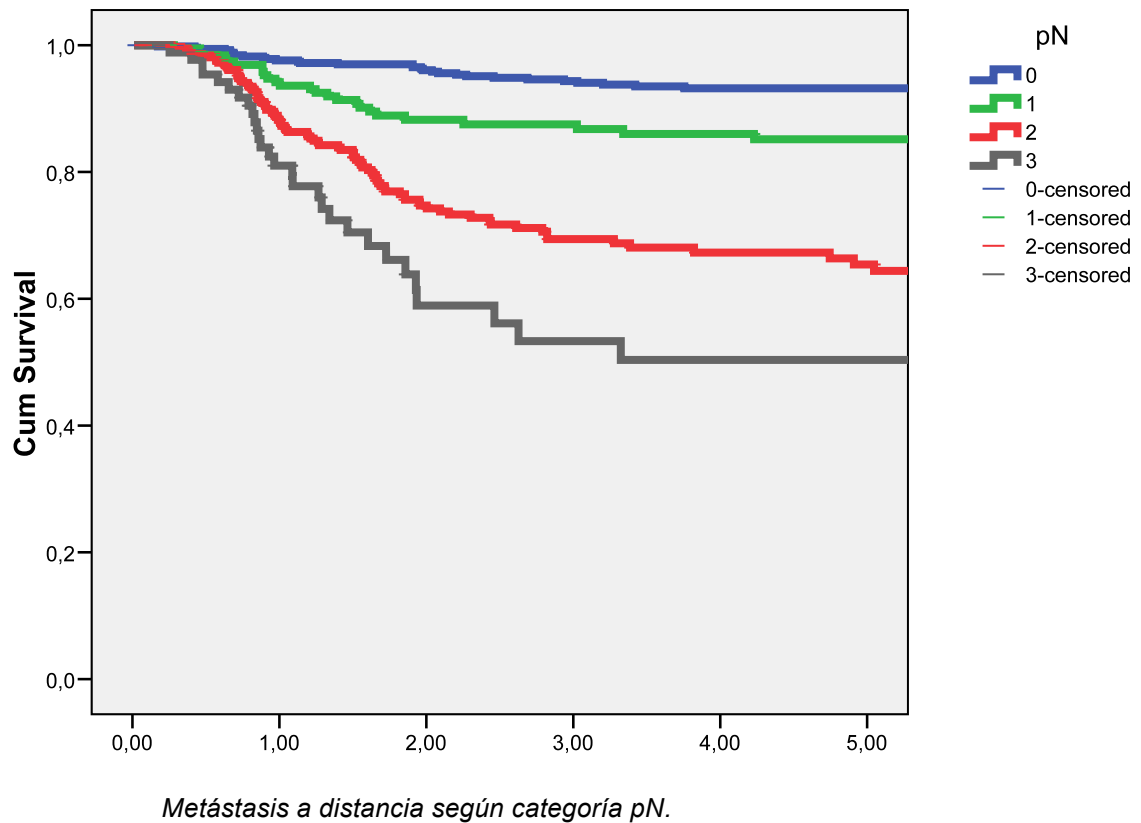
*Control regional según categoría pN.*



Se produjeron diferencias significativas en el control regional de la enfermedad en función de la categoría de extensión regional patológica pN ( $P < 0.0001$ ). Si se comparan las curvas de supervivencia libre de recidiva regional en función de la extensión regional clínica (N) y patológica (pN), pudo apreciarse como la evaluación histológica consiguió una diferencia entre las curvas extremas del 47.1% (pN0 94.3%– pN3 47.2%), una distribución heterogénea para los pacientes pN+, en tanto que no discriminaba de forma sustancial entre los pacientes pN0 (94.3%) y los pN1 (88.1%). En el caso de las curvas de supervivencia en función de la categoría de extensión ganglionar clínica N, la amplitud de la diferencia entre los valores extremos se redujo al 36.2% (N0 93.9%- N3 57.7%), con una discriminación adecuada entre los pacientes N0 y N1, y entre los pacientes N2 y N3, en tanto que las diferencias entre los pacientes N1 y N2 quedaban más limitadas.

### 3. Metástasis a distancia

La siguiente figura muestra la supervivencia libre de metástasis a distancia en función del resultado histológico de los vaciamentos (pN).



Aparecieron diferencias significativas en la incidencia de aparición de metástasis a distancia en función de la categoría histológica ganglionar pN.

#### 4. Papel de la ruptura capsular

De acuerdo con los resultados anatomopatológicos, un total de 332 pacientes (27.9%) contaron con la presencia de ganglios con ruptura capsular (R+) en la pieza de vaciamiento.

La siguiente tabla muestra la distribución en el número de ganglios con ruptura capsular para los pacientes R+.

Nº de ganglios con R+	n	%
1	171	51,5%
2-3	93	28%
>4	68	20,5%
<b>Total</b>	332	100,00%

Existió una correlación lineal significativa ( $P < 0.0001$ ) entre la categoría de extensión regional clínica N y la presencia de ganglios con ruptura capsular en el vaciamiento cervical.

	R-	R+	Total
<b>N0</b>	429 (93,9%)	28 (6,1%)	457 (100%)
<b>N1</b>	182 (76,5)	56 (23,5%)	238 (100%)
<b>N2</b>	214 (56,8%)	163 (43,2%)	377 (100%)
<b>N3</b>	33 (28%)	85(72%)	118 (100%)
<b>Total</b>	858 (72,1%)	332 (27,9%)	1190 (100%)

Esta correlación aún se hizo más manifiesta al considerar la categoría de extensión regional patológica pN.

	R-	R+	Total
pN0	522 (100%)	0 (0%)	522 (100%)
pN1	164 (81,6%)	37 (18,4%)	201 (100%)
pN2	169 (44,6%)	210 (55,4%)	379 (100%)
pN3	3 (3,4%)	85 (96,6%)	88 (100%)
Total	858 (72,1%)	332 (27,9%)	1190 (100%)

En 3 pacientes pN3 el dictamen anatomopatológico no explicitaba la existencia de ganglios con ruptura capsular.

El número de ganglios positivos fue otra de las variables relacionadas con el status cervical que se relacionó de forma significativa con la probabilidad de contar con la presencia de adenopatías con ruptura capsular, tal como se muestra en la siguiente tabla.

	R-	R+	Total
1	148 (64,4%)	81 (35,4%)	229 (100%)
2	69 (57,5%)	51 (42,5%)	120 (100%)
3 - 4	74 (50,3%)	73 (49,7%)	147 (100%)
> 5	45 (26,2%)	127 (73,8%)	172 (100%)
Total	336 (50,3%)	332 (49,7%)	1190 (100%)

El sexo, la edad, antecedentes en el uso de tabaco y alcohol o el estado general medido con el índice de Karnofsky no fueron variables que se relacionasen con la existencia de adenopatías con ruptura capsular.

Existieron diferencias significativas en relación a la existencia de adenopatías con ruptura capsular en el estudio histológico de la pieza de vaciamiento en función de la localización del tumor (test Chi cuadrado,  $P < 0.0001$ ). La siguiente tabla muestra la distribución de los casos de ruptura en función de la localización del tumor primario.

	R-	R+	Total
<b>Cavidad oral</b>	178 (84%)	34 (16%)	212 (100%)
<b>Orofaringe</b>	137 (68,2%)	64 (31,8%)	201 (100%)
<b>Hipofaringe</b>	94 (52,8%)	84 (47,2%)	178 (100%)
<b>Supraglotis</b>	246 (75,9%)	78 (24,1%)	324 (100%)
<b>Glottis</b>	174 (91,6%)	16 (8,4%)	190 (100%)
<b>Sincrónicos</b>	14 (66,7%)	7 (33,3%)	21 (100%)
<b>N sin T</b>	15 (23,4%)	49 (76,6%)	64 (100%)
<b>Total</b>	858 (72,1%)	332 (27,9%)	1190 (100%)

Los pacientes que contaron con un porcentaje más elevado de vaciamentos con ruptura capsular fueron los que presentaban una metástasis cervical sin tumor primario conocido, seguidos por los pacientes con tumores localizados en la hipofaringe.

Igualmente, aparecieron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con adenopatías con ruptura capsular en función del grado histológico, con mayor probabilidad de extensión extraganglionar cuanto menos diferenciado era el tumor (P=0.046).

	R-	R+	Total
Bien diferenciado	85 (78,7%)	23 (21,3%)	108 (100%)
Moderadamente diferenciado	670 (72,5%)	254 (27,5%)	924 (100%)
Mal diferenciado	103 (65,2%)	55 (34,8%)	158 (100%)
Total	8858 (72,1%)	332 (27,9%)	1190 (100%)

La siguiente tabla muestra los valores correspondientes a la distribución de vaciamientos con ruptura capsular en función de la extensión local del tumor en el momento del diagnóstico. Para la realización de este cálculo se excluyeron los pacientes con metástasis ganglionares sin un tumor primario conocido.

	R-	R+	Total
T1	86 (72,3%)	33 (27,7%)	119 (100%)
T2	264 (80,2%)	65 (19,8%)	329 (100%)
T3	335 (73,6%)	120 (26,4%)	455 (100%)
T4	158 (70,9%)	65 (29,1%)	223 (100%)
Total	843 (74,9%)	283 (25,1%)	1126 (100%)

No aparecieron diferencias significativas en la aparición de metástasis ganglionares con ruptura capsular en el vaciamiento cervical en función de la extensión local del tumor (P=0.051).

Dada la interacción entre las variables, se llevó a cabo un estudio multivariante (regresión logística) en el que se incluyeron como variables dependientes: la extensión local y regional del tumor en el momento del diagnóstico, el grado de diferenciación tumoral, y la localización primaria del tumor. No se incluyeron en este modelo los pacientes con una metástasis cervical sin tumor primario conocido.

		P	RR	IC 95% RR	
				Inferior	Superior
<b>T</b>	1		1		
	2	0,095	0,62	0,354	1,087
	3	0,836	0,945	0,551	1,619
	4	0,815	0,933	0,523	1,666
<b>N</b>	0		1		
	1	0	3,911	2,357	6,487
	2	0	8,101	5,083	12,911
	3	0	22,768	12,419	41,741
<b>Localización</b>	Cavidad oral		1		
	Orofaringe	0,996	1,001	0,589	1,702
	Hipofaringe	0,019	1,884	1,111	3,197
	Supraglotis	0,683	1,11	0,671	1,837
	Glotis	0,099	0,557	0,278	1,116
	Sincrónicos	0,717	1,221	0,415	3,59
<b>Histología</b>	Bien diferenciado		1		
	Mod diferenciado	0,679	1,131	0,631	2,027
	Mal diferenciado	0,502	1,267	0,636	2,523

La variable relacionada de forma más intensa con la presencia de ruptura capsular en el vaciamiento cervical fue la extensión regional del tumor en el momento del diagnóstico. En relación a los pacientes N0, los pacientes N1 contaron con un riesgo 3.9 veces superior de presentar ganglios con ruptura, los pacientes N2 con un riesgo 8.1 veces superior, y finalmente los pacientes N3 con un riesgo 22.7 veces superior. Del resto de variables analizadas, sólo la localización primaria del tumor en la hipofaringe apareció como un factor pronóstico independiente asociado a la existencia de ganglios con ruptura capsular. Ni el grado de diferenciación del tumor, ni la extensión local del mismo o la localización primaria fuera de la hipofaringe fueron variables relacionadas con la existencia de ruptura capsular.

Aparecieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con ruptura capsular en función del tipo de tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares ( $P < 0.0001$ ).

	R-	R+	Total
Cirugía	287 (92,3%)	24 (7,7%)	311 (100%)
RT + Cirugía	122 (75,8%)	39 (24,2%)	161 (100%)
Cirugía + RT	434 (66,4%)	220 (33,6%)	654 (100%)
Total	843 (74,9%)	283 (25,1%)	1126 (100%)

El menor porcentaje de ruptura correspondió al grupo de pacientes tratados de forma exclusiva con cirugía. Este resultado debe analizarse en el contexto de que el tratamiento para cada paciente vino modulado en función de la



extensión regional del tumor y de los hallazgos anatomopatológicos de la pieza de vaciamiento.

La siguiente tabla muestra los resultados de una regresión logística en la que se consideró como variable dependiente la presencia de ganglios con ruptura capsular, y como variables independientes: la extensión del tumor a nivel cervical y el tipo de tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares.

		P	RR	IC 95% RR	
				Inferior	Superior
<b>N</b>	<b>N0</b>		1		
	<b>N1</b>	< 0,001	4,418	2,69	7,258
	<b>N2</b>	< 0,001	11,191	7,121	17,587
	<b>N3</b>	< 0,001	42,972	23,693	77,94
<b>Tratamiento</b>	<b>Cirugía</b>		1		
	<b>RT + cirugía</b>	0,236	0,703	0,393	1,258
	<b>Cirugía + RT</b>	< 0,001	2,523	1,614	3,943

Los pacientes que recibieron un tratamiento con cirugía seguida de radioterapia contaron con un mayor riesgo de presentar ruptura capsular en la pieza de vaciamiento. La explicación a este hallazgo reside en que la aparición de ruptura capsular en el vaciamiento cervical es una de las indicaciones de radioterapia postoperatoria. Una vez ajustado en función de la extensión regional, no aparecieron diferencias significativas en el riesgo de presencia de ganglios con ruptura entre los pacientes tratados exclusivamente con cirugía y aquellos en los que el tratamiento quirúrgico se llevó a cabo con posterioridad a un tratamiento adyuvante con radioterapia o quimio-radioterapia.

Se dispuso de información relacionada con el grado de respuesta conseguido a nivel cervical tras la administración de quimioterapia de inducción a pacientes N+ en 387 ocasiones. Para 101 pacientes N+, nuestra base de datos no incluyó información de la respuesta a la quimioterapia de inducción.

Apareció una relación lineal significativa entre el grado de respuesta conseguido a nivel cervical con la quimioterapia y la existencia de ruptura capsular en el vaciamiento (test de asociación lineal,  $P < 0.0001$ ).

	R-	R+	Total
Respuesta completa	23 (88,5%)	3 (11,5%)	26 (100%)
Respuesta >50%	117 (67,6%)	56 (32,4%)	173 (100%)
Respuesta <50%	61 (42,4%)	83 (57,6%)	144 (100%)
No respuesta	15 (34,1%)	29 (65,9%)	44 (100%)
Total	216 (55,8%)	171 (44,2%)	387 (100%)

Dada la interacción entre el grado de respuesta alcanzado a nivel cervical y la extensión regional del tumor, se llevó a cabo un estudio multivariante para verificar la capacidad pronóstica de la respuesta ganglionar a la quimioterapia de inducción, considerando en este caso como variable dependiente la existencia de adenopatías con ruptura capsular.

		P	RR	IC 95% RR	
				Inferior	Superior
<b>Respuesta</b>	<b>Completa</b>		1		
	<b>RP &gt; 50%</b>	0,092	2,968	0,838	10,514
	<b>RP &lt; 50%</b>	0,001	8,041	2,263	28,57
	<b>No respuesta</b>	0,001	10,15	2,541	40,537
<b>N</b>	<b>N1</b>		1		
	<b>N2</b>	0,087	1,673	0,929	3,012
	<b>N3</b>	< 0,001	6,114	2,91	12,845

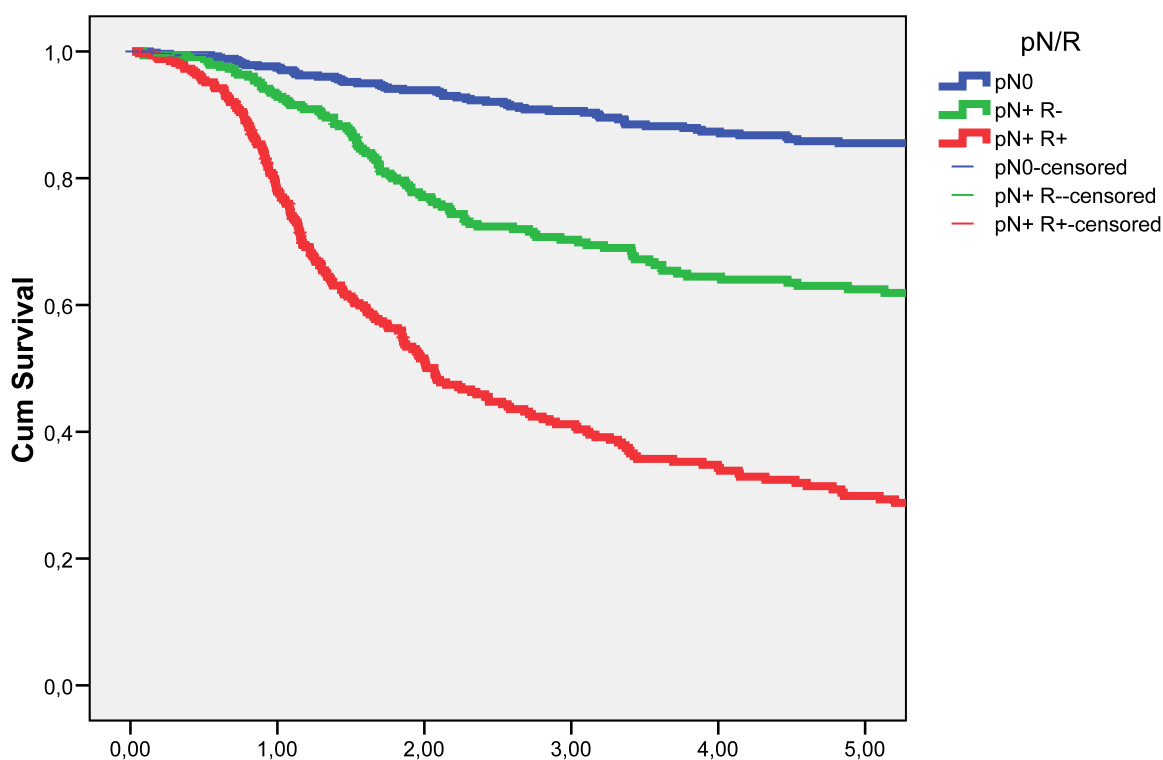
El resultado de la regresión logística nos permite comprobar la capacidad pronóstica de la respuesta cervical a la quimioterapia de inducción en relación a la presencia de adenopatías con ruptura en el vaciamiento.

## Supervivencia ajustada

### - Supervivencia ajustada según pN/R

Se presentan a continuación los valores correspondientes a la supervivencia actuarial ajustada a los 5 años y las curvas de supervivencia en función de la existencia de ruptura capsular en la pieza de vaciamiento (pN/R), categorizando los pacientes de acuerdo con la ausencia de tumor a nivel cervical (pN0), con adenopatías positivas sin ruptura capsular (pN+/R-), y con adenopatías positivas con ruptura capsular (pN+/R+).

Categoría pN-R	N	Sup 5 años	IC al 95%
<b>pN0</b>	522	85,5%	82-88%
<b>pN+ R-</b>	336	62,5%	56-68%
<b>pN+ R+</b>	332	29,9%	24-35%



Supervivencia ajustada según pN/R.

Aparecieron diferencias significativas en la supervivencia actuarial ajustada en relación a la presencia de adenopatías con ruptura capsular ( $P < 0.0001$ ).

Se procedió a analizar la capacidad pronóstica de la ruptura capsular correspondiente a cada una de las categorías de extensión regional patológica pN. La siguiente tabla muestra los valores de supervivencia actuarial ajustada a los 5 años para cada una de las categorías pN en función de la presencia de adenopatías con ruptura capsular en la pieza de vaciamiento.

		N	Sup 5 años	IC al 95%	P
pN1	R-	164	70,3%	62-78%	0,645
	R+	37	60,6%	42-78%	
pN2	R-	169	52,9%	43-62%	0,0001
	R+	210	25,1%	18-31%	
pN3	R-	3	100%	-	0,094
	R+	85	27%	16-37%	

Los resultados mantuvieron las tendencias que aparecían en relación al control regional de la enfermedad: los pacientes pN1/R+ tuvieron una peor supervivencia, pero sin que las diferencias respecto a los pacientes pN1/R- alcanzasen significación estadística. Existieron diferencias muy notables en la supervivencia en función de la existencia de ruptura capsular para los pacientes pN2. Finalmente, los resultados para los pacientes pN3 fueron poco valorables, dado el escaso número de pacientes en los cuales el dictamen anatomopatológico no indicaba de forma explícita la existencia de una ruptura capsular.

**- Estudio multivariante sobre las variables independientes que influyen sobre la supervivencia actuarial**

Dada la existencia de múltiples factores relacionados con la supervivencia actuarial que podrían interactuar, se procedió a la realización de un estudio multivariante, en el que se incluyeron como variables independientes: la categoría de extensión local T y regional N del paciente en el momento del diagnóstico, y el status histológico de la pieza de vaciamiento.

		P	RR	IC 95% RR	
				Inferior	Superior
T	T1		1		
	T2	0,683	1,074	0,763	1,511
	T3	0,121	1,28	0,937	1,75
	T4	< 0,001	1,825	1,311	2,541
N	N0		1		
	N1	0,061	1,362	0,985	1,884
	N2	0,27	1,193	0,872	1,63
	N3	0,039	1,5	1,02	2,206
pN/R	pN0		1		
	pN+/R-	< 0,001	2,928	2,131	4,023
	pN+/R+	< 0,001	7,218	5,219	9,982

De acuerdo con los resultados obtenidos, al incluir en el estudio la presencia de ganglios con ruptura capsular, la capacidad pronóstica de la extensión inicial del tumor se vio muy reducida. Sólo los tumores con mayor extensión local (T4) o regional (N3) mantuvieron una relación independiente con la supervivencia ajustada. La variable relacionada de forma más importante con la supervivencia de los pacientes fue la presencia de adenopatías positivas en la pieza del

vaciamiento cervical, especialmente en el caso de que estas adenopatías contasen con la presencia de ruptura capsular. Los pacientes pN+/R- tuvieron casi el triple de riesgo de muerte como consecuencia del tumor que los pacientes pN0. Por su parte, el riesgo de muerte para los pacientes pN+/R+ duplicó al que presentaron los pacientes pN+/R-.

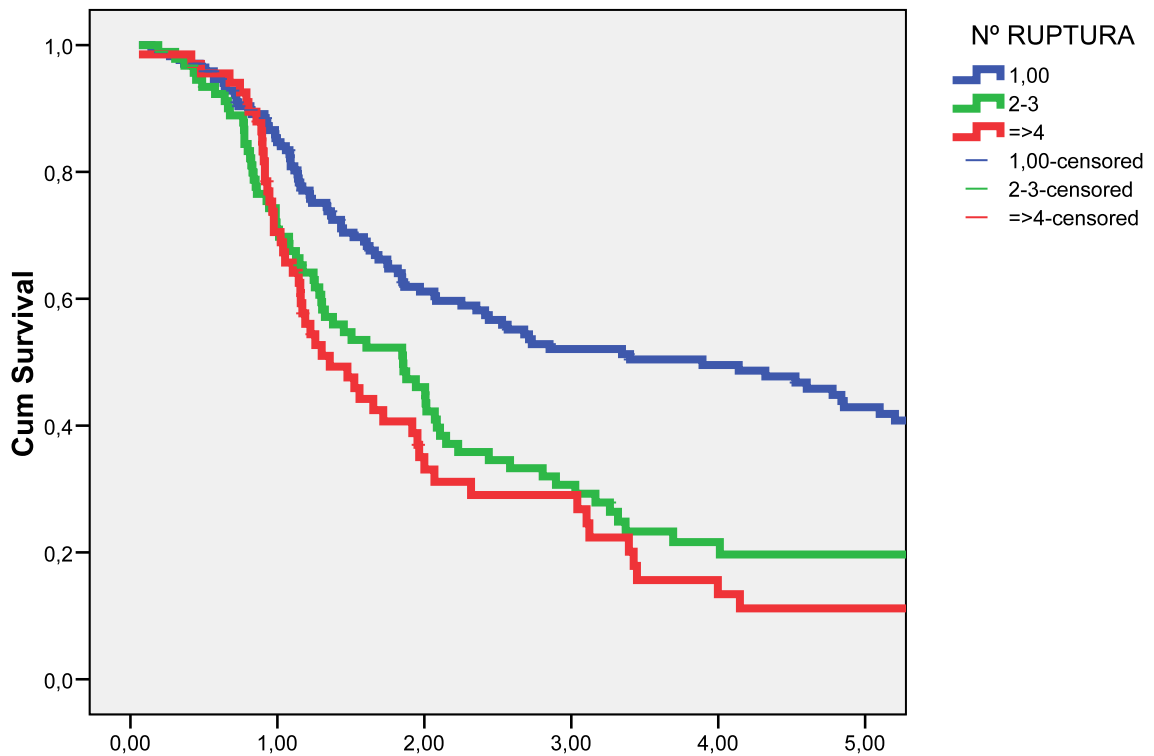
**- Supervivencia actuarial ajustada según el número de adenopatías con ruptura capsular**

Para los pacientes pN+/R+, se analizó la supervivencia actuarial ajustada en función del número de adenopatías con ruptura capsular, categorizando a los pacientes en función de la presencia de sólo 1 ganglio R+, 2-3 ganglios R+, y 4 o más ganglios R+. Se muestran a continuación la tabla con los valores de supervivencia ajustada a los 5 años y las curvas de supervivencia correspondientes.

Nº ganglios R+	N	Sup 5 años	IC al 95%
1 R+	171	42,9%	34-51%
2-3 R+	93	19,7%	10-28%
≥ 4 R+	68	11,2%	2-20%

Aparecieron diferencias significativas en la supervivencia en función del número de ganglios con ruptura capsular ( $P < 0.0001$ ). La significación estadística fue consecuencia de las diferencias entre los pacientes con sólo un ganglio con ruptura y aquellos pacientes con dos o más ganglios con ruptura capsular. No existieron diferencias significativas en la supervivencia entre los

pacientes con 2 ó 3 ganglios con ruptura y aquellos que contaron con 4 o más ganglios con ruptura (P=0.3).



*Supervivencia ajustada según número de ganglios con ruptura.*

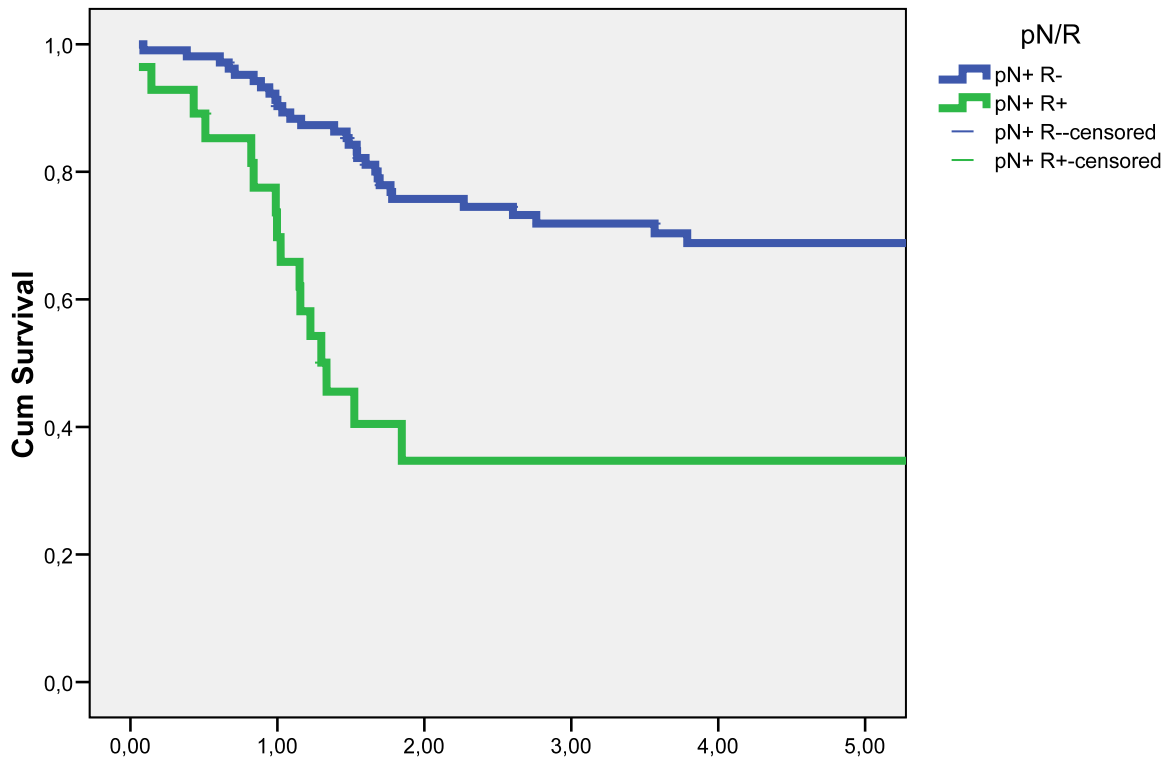
**- Supervivencia ajustada para pacientes N0/pN+ en función de la ruptura capsular**

Otro elemento que se analizó fue la repercusión clínica en cuanto a supervivencia de la presencia de ruptura capsular en los pacientes que clínicamente no contaban con adenopatías metastásicas pero en los cuales el vaciamiento cervical mostró la presencia de metástasis ganglionares (N0/pN+). Del total de 134 pacientes N0 con metástasis ganglionares ocultas, 28 (20.9%) contaron con la presencia de ganglios con ruptura. La supervivencia ajustada a



los 5 años para los pacientes pN+/R- fue del 66.8% (IC 95%: 57- 76%), y para los pacientes pN+/R+ del 34.7% (IC 95%: 15 - 54%).

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia ajustada para los pacientes N0 con metástasis ganglionares ocultas en función de la presencia de adenopatías con ruptura capsular.



*Supervivencia ajustada para pacientes N0/pN+ en función de la ruptura.*

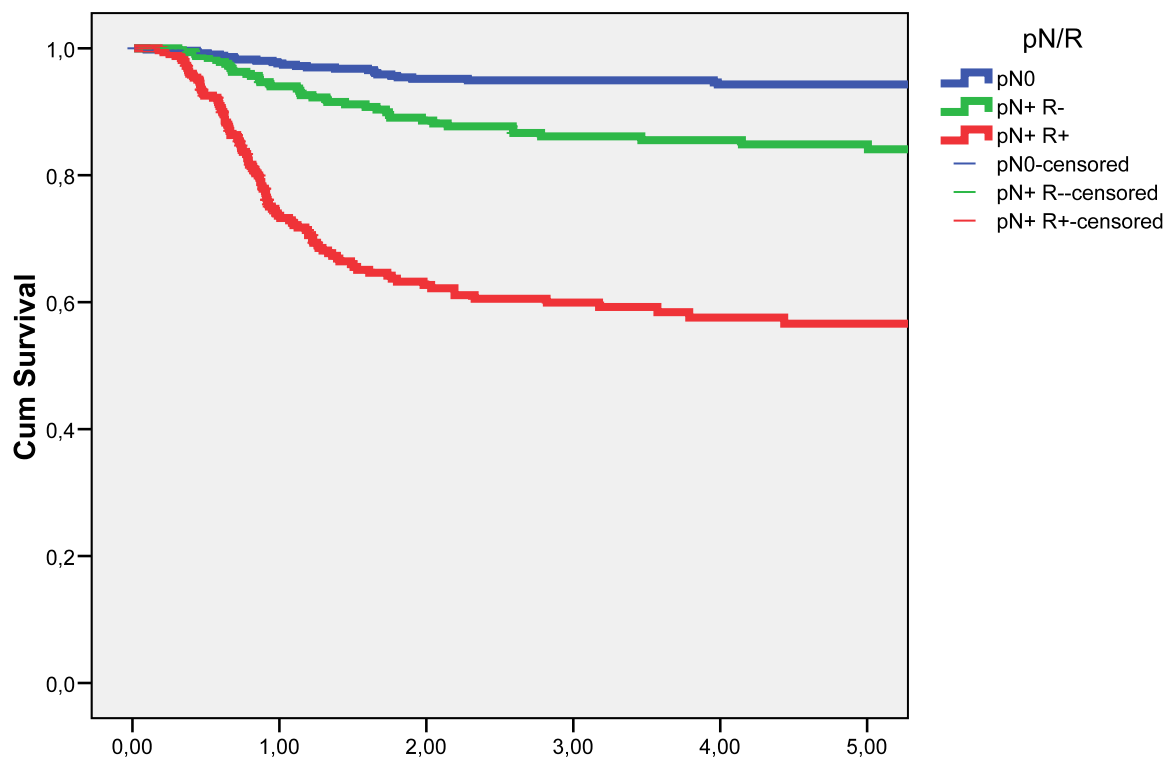
Existieron diferencias significativas en la supervivencia para este grupo de pacientes en función de la presencia de ruptura capsular ( $P < 0.0001$ ).

## Control regional

### - Control regional según pN/R

Igualmente, se analizó la influencia de la ruptura capsular en el control regional de la enfermedad. Los resultados se muestran a continuación.

Categoría pN-R	N	Sup 5 años	IC al 95%
pN0	522	94,3%	92-96%
pN+ R-	336	84,9%	80-89%
pN+ R+	332	56,6%	50-63%



*Control regional según pN/R.*

Existieron diferencias significativas en el control regional en función de la presencia de ganglios con ruptura capsular ( $P < 0.0001$ ). Tal como se aprecia en las curvas de supervivencia, el incluir la ruptura capsular en la evaluación del resultado patológico pN supuso discriminar a los pacientes pN+ en dos grupos: un grupo pN+/R- con unas cifras de control regional elevadas, que se acercaron a las conseguidas con los pacientes pN0, y un grupo pN+/R+ de mal pronóstico a nivel regional.

Se procedió a continuación a verificar si la capacidad de discriminación de la presencia de ruptura se mantenía para cada categoría de extensión regional pN. La siguiente tabla muestra los valores de supervivencia actuarial a los 5 años libre de recidiva regional para cada una de las categorías pN, en función de la presencia de adenopatías con ruptura capsular en la pieza de vaciamiento.

		N	Sup 5 años	IC al 95%	P
pN1	R-	164	89,5%	84-94	0,328
	R+	37	81,7%	63-95	
pN2	R-	169	79,1%	71-86	0,0001
	R+	210	55,2%	45-64	
pN3	R-	3	100,0%	-	0,142
	R+	85	45,2%	33-57	

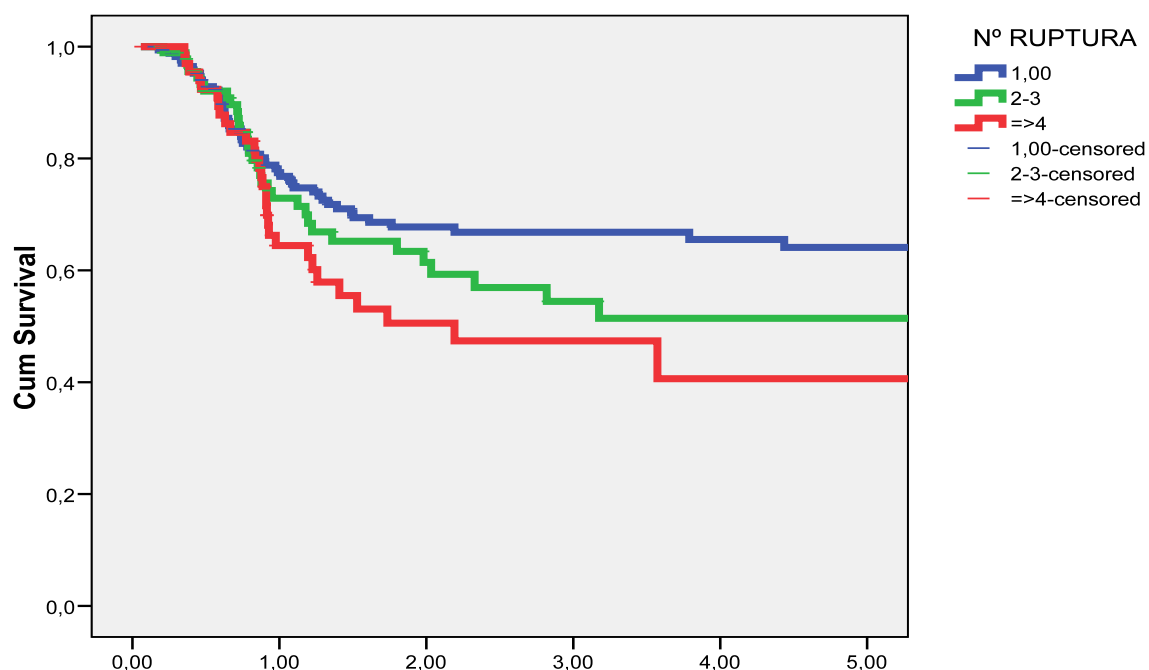
Pudo observarse como la tendencia se mantuvo para cada una de las categorías pN, alcanzando significación estadística para los pacientes pN2. De acuerdo con estos resultados, el control obtenido para los pacientes pN1/R- fue superior al correspondiente a los pacientes pN1/R+, pero sin que se alcanzasen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al control

regional entre ambos grupos. El control de los pacientes pN1 R+ se acercó al de los pacientes pN2 R-, y el de los pacientes pN2 R+ al correspondiente a los pacientes pN3. No se produjo recidiva regional en ninguno de los tres pacientes pN3 en los cuales el dictamen patológico no evidenció la existencia de ruptura capsular.

**- Control regional según el número de ganglios R+**

Se analizó a continuación la influencia en el número de ganglios con ruptura capsular. Considerando únicamente los pacientes con ruptura capsular, se determinó la supervivencia libre de recidiva regional en función del número de ganglios con ruptura.

Nº ganglios R+	N	Sup 5 años	IC al 95%
<b>1 R+</b>	171	64,10%	55-72%
<b>2-3 R+</b>	93	51,40%	38-64%
<b>≥ 4 R+</b>	68	40,60%	23-57%



*Control regional según número de ganglios con ruptura.*

Se produjo una reducción en un 10% de la supervivencia libre de recidiva regional para cada una de las tres categorías sucesivas en el número de ganglios con ruptura capsular, quedando las diferencias existentes entre las curvas en el límite de la significación estadística (P=0.058).

**- Estudio multivariante sobre las variables independientes (N y R) que influyen sobre el control regional**

Dada la interacción entre la categoría de extensión regional N en el momento del diagnóstico y la existencia de adenopatías con ruptura capsular, se procedió a la realización de un estudio multivariante para evaluar la capacidad pronóstica independiente de cada una de estas variables.

		P	RR	IC 95% RR	
				Inferior	Superior
<b>N</b>	N0		1		
	N1	0,015	1,944	1,14	3,313
	N2	0,005	2,057	1,248	3,391
	N3	< 0,001	2,961	1,681	5,216
<b>pN/R</b>	pN0		1		
	pN+/R-	< 0,001	2,534	1,539	4,172
	pN+/R+	< 0,001	6,806	4,218	10,983

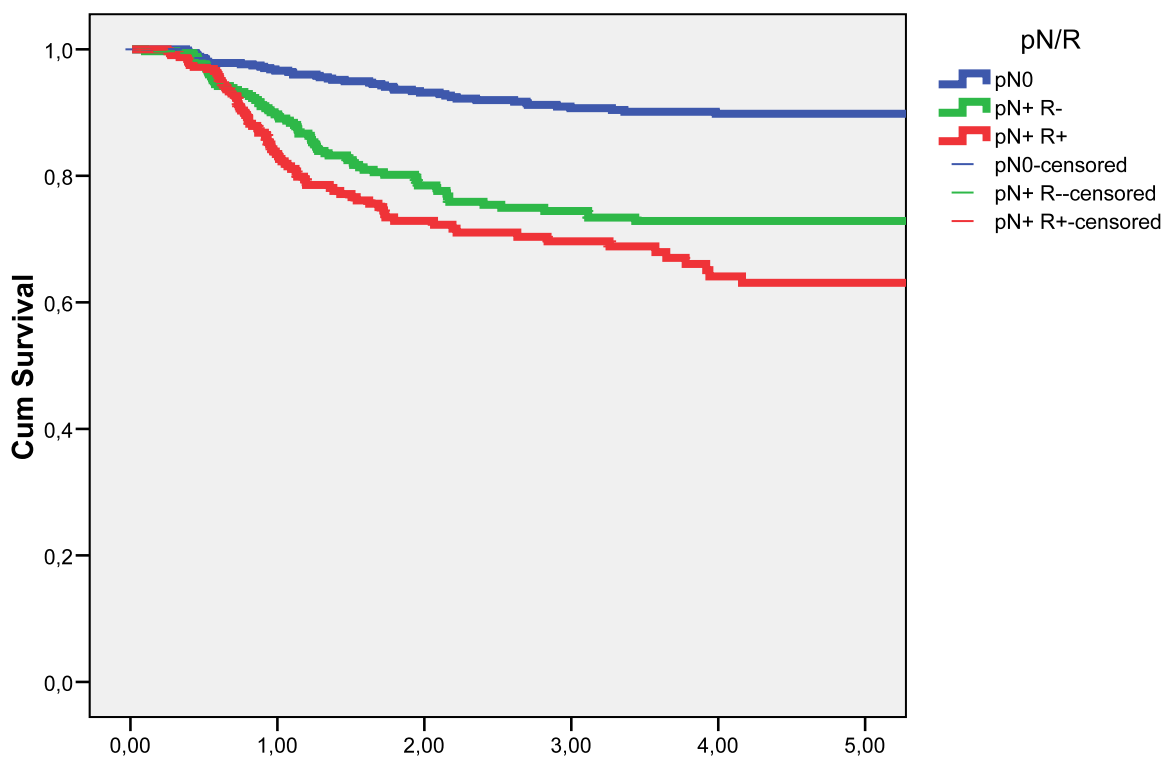
Los resultados del estudio multivariante mostraron que ambas variables, categoría N y status patológico de la pieza de vaciamiento, mantuvieron una capacidad pronóstica independiente en relación al control regional de la enfermedad, si bien el factor que se relacionó de forma más importante con la aparición de una recidiva a nivel regional fue la presencia de adenopatías con ruptura capsular en la pieza del vaciamiento cervical. En relación a los pacientes pN0, los pacientes pN+/R+ contaron con un riesgo más de 6 veces superior de sufrir una recidiva ganglionar.

## Control local

### - Control local según pN/R

Se procedió a analizar el control local de la enfermedad en función de la presencia de ruptura capsular en la pieza del vaciamiento cervical.

La siguiente figura muestra la supervivencia actuarial libre de enfermedad a nivel local en función de la categoría pN/R.



*Control local según pN/R.*

La supervivencia actuarial a los 5 años libre de recidiva local de la enfermedad para los pacientes pN0 fue del 89.8 (IC 95%: 87- 92%), para los pacientes pN+/R- fue del 72.9% (IC 95%: 67- 78%), y para los pacientes pN+/R+ del 63.1% (IC 95%: 56 – 70%). Existieron diferencias en el control local de la enfermedad en relación al status patológico de las áreas cervicales ( $P < 0.0001$ ).

Las diferencias más evidentes aparecieron entre los pacientes pN0 versus pN+. Al comparar tan sólo las curvas correspondientes a los pacientes pN+, pudo apreciarse que la existencia de una ruptura capsular se asoció a un peor pronóstico de la enfermedad a nivel local, si bien en este caso las diferencias entre ambas curvas de supervivencia quedaron en el límite de la significación estadística (P=0.054).

**- Estudio multivariante sobre las variables independientes (T, pN/R) que influyen sobre el control local de la enfermedad**

Dada la existencia de una posible interacción entre la extensión local de la enfermedad y el status histológico a nivel cervical que pudiera actuar como factor de confusión, se procedió a realizar un estudio multivariante para verificar la relación independiente del status patológico ganglionar con el control local de la enfermedad. La siguiente tabla muestra los resultados correspondientes a un modelo de regresión de Cox, en el que se consideró como variable dependiente la supervivencia libre de enfermedad local, y como variables independientes: la categoría de extensión local T y el status patológico ganglionar.

		P	RR	IC 95% RR	
				Inferior	Superior
T	T1		1		
	T2	0,094	1,525	0,931	2,499
	T3	0,026	1,693	1,064	2,694
	T4	0,002	2,16	1,315	3,546
pN/R	pN0		1		
	pN+/R-	< 0,001	3,234	2,246	4,656
	pN+/R+	< 0,001	4,548	3,158	6,551

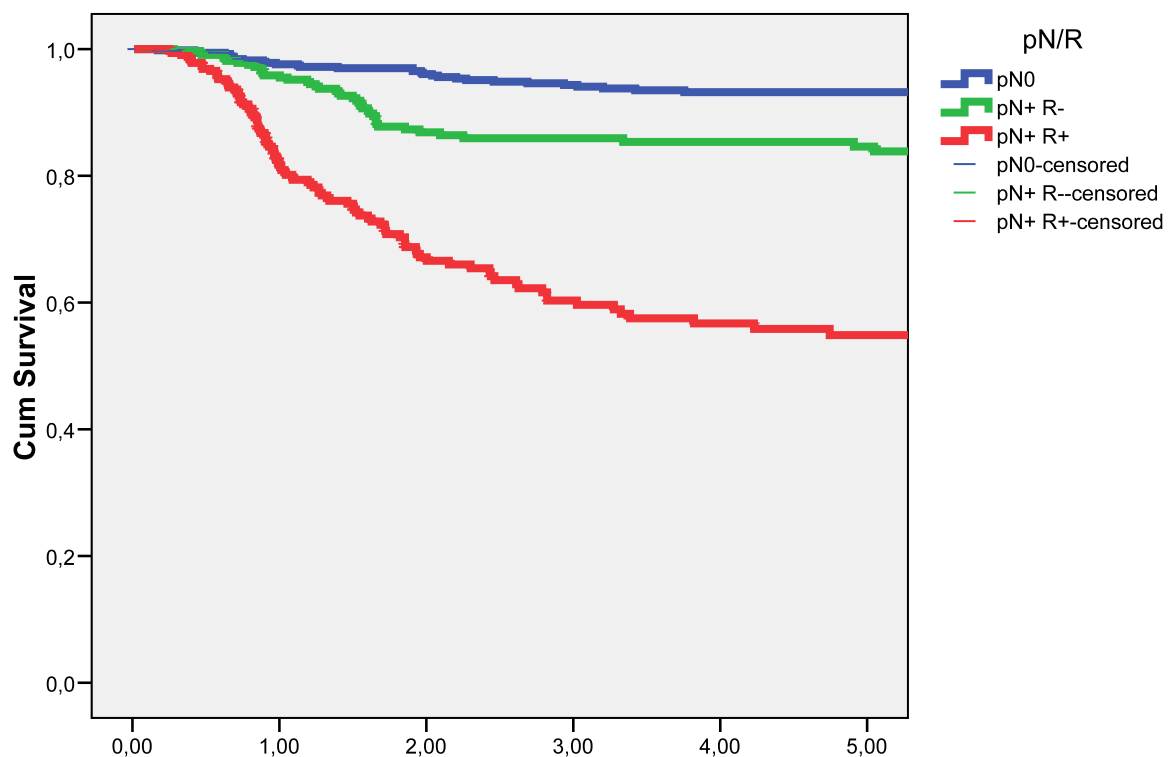
De acuerdo con los resultados del estudio multivariante, tanto la extensión local del tumor como el status patológico de las áreas cervicales se mostraron como variables relacionadas de forma significativa con el control local de la enfermedad. En relación con los pacientes pN0, los pacientes pN+/R- tuvieron un riesgo de sufrir una recidiva local de la enfermedad 3.2 veces superior, y los pacientes pN+/R+ 4.5 veces superior.



## Metástasis a distancia

### - Metástasis a distancia según pN/R

Finalmente, se analizó la relación entre la aparición de metástasis a distancia y la presencia de adenopatías con ruptura capsular. Existieron diferencias significativas en la aparición de las mismas en función del status patológico a nivel cervical ( $P < 0.0001$ ). La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de aparición de metástasis a distancia en función del resultado anatomopatológico de los vaciamientos.



*Metástasis a distancia en función de pN/R.*

La supervivencia actuarial a los 5 años libre de metástasis a distancia para los pacientes pN0 fue del 93.2% (IC 95%: 90-95%), para los pacientes pN+/R- del 84.6% (IC 95%:80-89%), y para los pacientes pN+/R+ del 54.9% (IC 95%: 47-61%). El elemento que incrementó de una forma más notable la aparición de metástasis a distancia, fue la existencia de ruptura capsular en la pieza del vaciamiento cervical.

Al analizar la aparición de metástasis a distancia para cada una de las categorías de extensión regional de la enfermedad obtenidas del estudio patológico de la pieza del vaciamiento cervical (pN), pudo observarse como dentro de cada categoría la incidencia de aparición de metástasis era superior para los pacientes con ruptura capsular. Dada la distribución de nuestra población, y tal como sucedía al analizar el control regional de la enfermedad y la supervivencia ajustada, las diferencias se hicieron significativas tan sólo para los pacientes pN2.

		N	Sup 5 años	IC al 95%	P
pN1	R-	164	88,7%	83-93%	0,084
	R+	37	74,8%	59-90%	
pN2	R-	169	80,3%	72-87%	0,0001
	R+	210	52,1%	42-61%	
pN3	R-	3	100%	-	0,213
	R+	85	48,4%	33-62%	

**- Estudio multivariante sobre las variables independientes (T, N, pN)**

**que influyen sobre la aparición de metástasis a distancia**

Al igual que en el caso del control local, existen múltiples variables con posibilidad de interactuar en relación con la aparición de metástasis a distancia.

La siguiente tabla muestra los resultados de un estudio multivariante en el que se incluyeron como variables independientes: la extensión local y regional del tumor en el momento del diagnóstico y el status patológico del vaciamiento cervical, y como variable dependiente la aparición de metástasis a distancia.

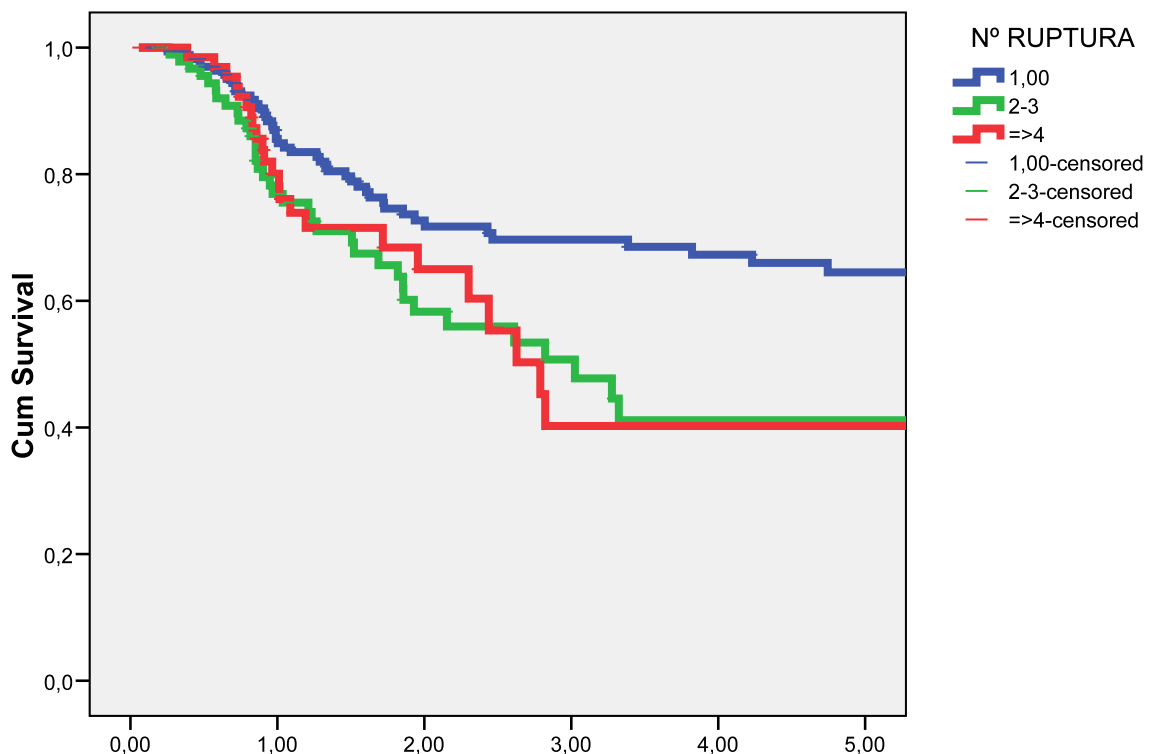
		P	RR	IC 95% RR	
				Inferior	Superior
T	T1		1		
	T2	0,909	0,971	0,587	1,606
	T3	0,236	1,311	0,838	2,053
	T4	0,023	1,742	1,08	2,809
N	N0		1		
	N1	0,025	1,743	1,074	2,83
	N2	0,574	1,15	0,707	1,87
	N3	0,036	1,826	1,04	3,205
pN/R	pN0		1		
	pN+/R-	0,001	2,249	1,386	3,65
	pN+/R+	< 0,001	7,1	4,435	11,367

Los resultados de este estudio mostraron que la variable que se relacionó de forma más importante con la aparición de metástasis a distancia fue el resultado histológico a nivel cervical. De acuerdo con los resultados del modelo, en relación a los pacientes pN0, el riesgo de aparición de metástasis a

distancia para los pacientes pN+/R- fue 2.2 veces superior, y para los pacientes pN+/R+ fue 7.1 veces superior. La existencia de ruptura capsular se comprobó como el factor independiente de mayor riesgo en relación a la presencia de metástasis a distancia.

**- Metástasis a distancia según el número de ganglios con ruptura capsular**

Se analizó la posible influencia del número de ganglios con ruptura en la aparición de metástasis a distancia. La siguiente figura muestra la supervivencia actuarial libre de metástasis en función del número de ganglios con ruptura para los pacientes pN+/R+.



*Metástasis según el número de ganglios con ruptura.*

Existieron diferencias significativas en relación a la aparición de metástasis a distancia en función del número de ganglios con ruptura capsular ( $P=0.01$ ). En relación a los pacientes con un único ganglio con ruptura capsular, los pacientes con más de una adenopatía con ruptura contaron con un riesgo relativo 1.8 veces superior de sufrir la aparición de una metástasis a distancia (IC 95% del riesgo relativo: 1.2 - 2.6). Tal como aparece en la figura, el riesgo de aparición de metástasis a distancia fue similar para aquellos pacientes que contaron con la presencia de dos o más adenopatías metastásicas con ruptura capsular.

## 5. Resultados del estudio RPA

Se llevó a cabo la creación de árboles de clasificación de acuerdo con el método de “recursive partitioning analysis” (RPA). Como variables dependientes o de salida se consideraron: la mortalidad asociada a la evolución del carcinoma de cabeza y cuello, la recidiva del tumor a nivel regional, y la aparición de metástasis a distancia.

Las siguientes tablas muestran la distribución de los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo con las diferentes variables dependientes consideradas en la creación de los árboles de clasificación mediante RPA.

### Mortalidad ajustada

Mortalidad ajustada	Frecuencia	Porcentaje
No muerte asociada al tumor	812	68,2%
Muerte asociada al tumor	378	31,8%
<b>Total</b>	<b>1190</b>	<b>100,0%</b>

### Recidiva regional

Recidiva regional	Frecuencia	Porcentaje
No	1004	84,4%
Sí	186	15,6%
<b>Total</b>	<b>1190</b>	<b>100,0%</b>

## Metástasis a distancia

Metástasis a distancia	Frecuencia	Porcentaje
M0	1014	85,2%
M1	176	14,8%
Total	1190	100,0%

Como variables independientes para el modelo RPA se incluyeron: la categoría pN, la existencia de ruptura capsular, y en caso de que existiese ruptura capsular, el número de ganglios con ruptura capsular, variables todas ellas derivadas del estudio histológico de las áreas ganglionares. Las tablas muestran la distribución de los pacientes de acuerdo con las diferentes variables independientes utilizadas en el modelo.

## pN

pN	Frecuencia	Porcentaje
pN0	522	43,9%
pN1	201	16,9%
pN2	379	31,8%
pN3	88	7,4%
Total	1190	100,0%

## Ruptura capsular

Ruptura capsular	Frecuencia	Porcentaje
R-	858	72,1%
R+	332	27,9%
Total	1190	100,0%

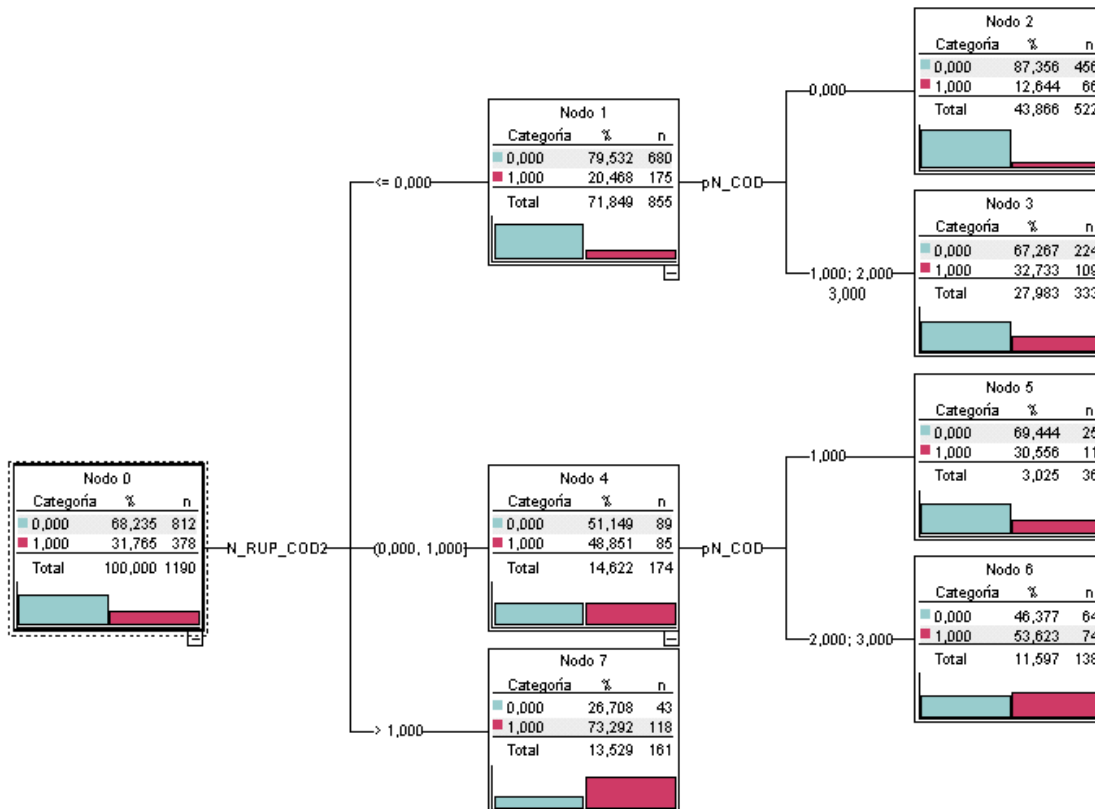
## Número de ganglios con ruptura capsular

Nº ganglios R+	Frecuencia	Porcentaje
0	858	72,1%
1	171	14,4%
2 - 3	93	7,8%
≥4	68	5,7%
Total	1190	100,0%



## Supervivencia ajustada

La siguiente figura muestra el resultado obtenido con la evaluación mediante el modelado CHAID a partir de las variables independientes valoradas cuando se analizaba la mortalidad derivada del carcinoma de cabeza y cuello.



El árbol de clasificación se definió a partir de divisiones relacionadas con el número de adenopatías positivas con ruptura capsular y el resultado histológico del vaciamiento (pN). Como consecuencia de la aplicación de este árbol, se obtuvieron 5 nodos terminales, dos de ellos (nodos 3 y 5) con unos resultados muy similares, por lo que fueron agrupados en el momento de crear una clasificación de los pacientes con capacidad pronóstica.

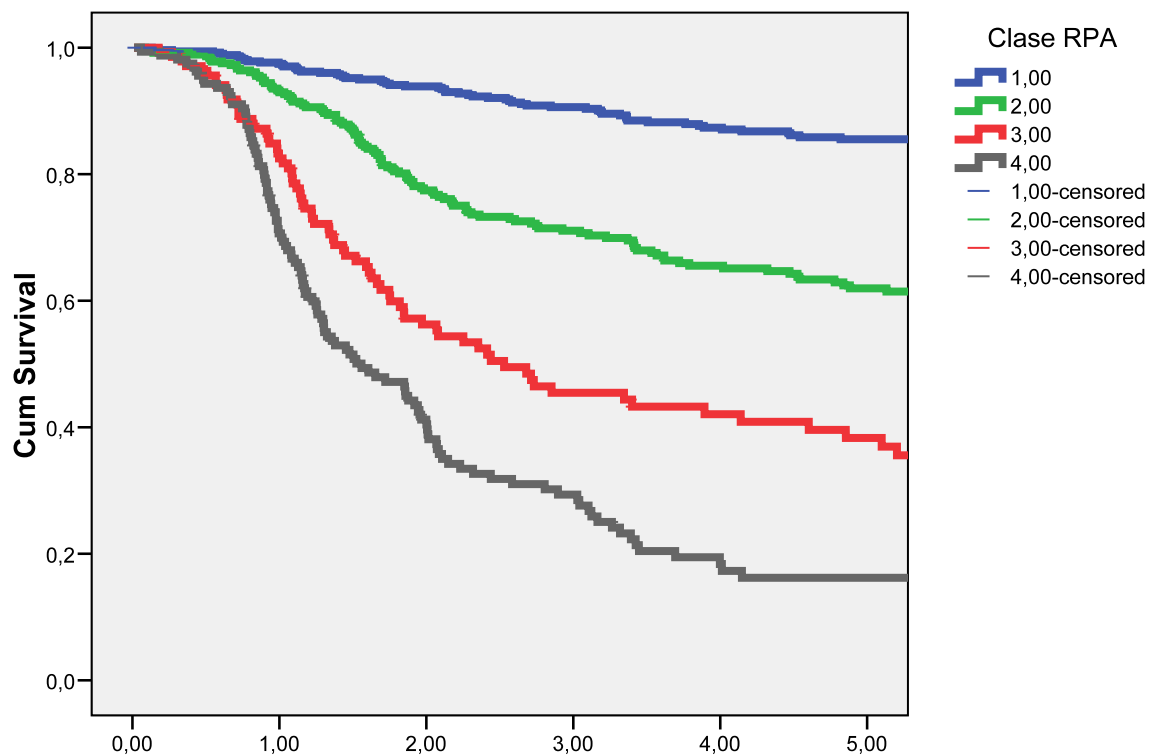
De acuerdo con esta clasificación, se obtuvieron 4 grupos de pacientes, que denominaremos clases, diferenciados en relación a la mortalidad asociada al tumor de cabeza y cuello:

- **Clase I:** pacientes pN0
- **Clase II:** pacientes pN+/R- o pN1/R+
- **Clase III:** pacientes pN2-3/R+ con sólo 1 ganglio R+
- **Clase IV:** pacientes con más de 1 ganglio R+

La supervivencia actuarial ajustada a los 5 años en función de la clase derivada de la clasificación RPA para los pacientes incluidos en el estudio aparece en la siguiente tabla.

Clase RPA	n	Sup 5 años	IC al 95%
<b>Clase 1</b>	522	85,5%	82-88%
<b>Clase 2</b>	369	62,0%	56-67%
<b>Clase 3</b>	138	38,3%	28-47%
<b>Clase 4</b>	161	16,2%	9-22%

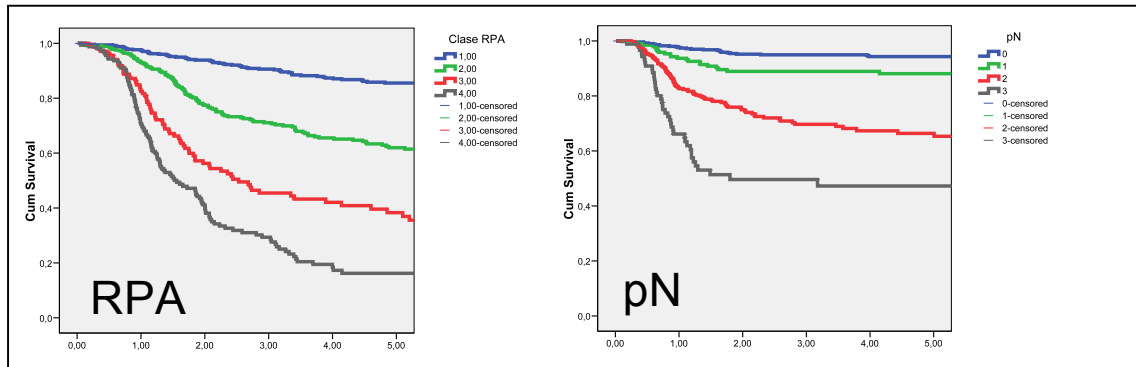
La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia actuarial ajustada correspondientes a los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo con la clasificación RPA. Existieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función de la clase RPA ( $P < 0.0001$ ).



*Supervivencia ajustada según la clase RPA.*

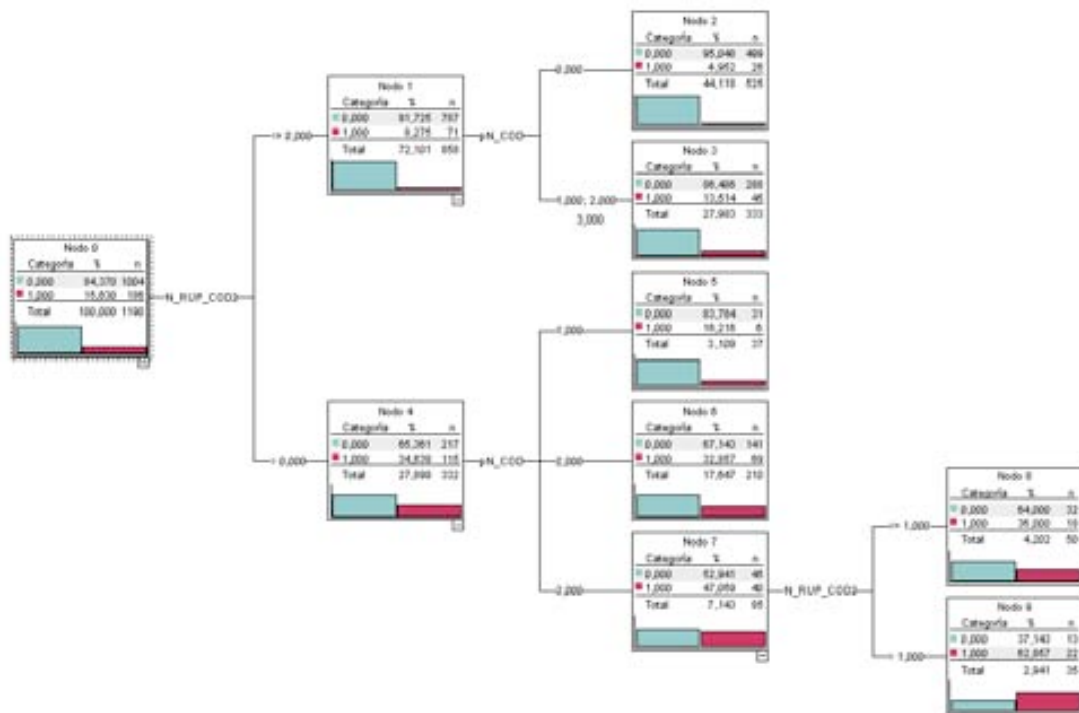
Si se compara con la figura correspondiente a la supervivencia actuarial ajustada en función de la categoría pN, puede evidenciarse que la clasificación RPA consigue una mayor diferencia entre las categorías extremas, con unos intervalos más regulares entre las curvas de supervivencia.

Se presentan a continuación las curvas de supervivencia ajustada correspondientes a ambos métodos (RPA y pN) para poder visualizar las diferencias entre ambos métodos de clasificación pronóstica.



## Control regional

Se obtuvo a continuación un árbol de clasificación considerando como variable dependiente el control regional de la enfermedad.



Los elementos de división obtenidos con este modelo incluyeron: en primer lugar la existencia de ruptura capsular, en segundo lugar la categoría pN, y en tercer lugar el número de ganglios con ruptura capsular, que sólo se consideró relevante para los pacientes N3. En esta ocasión se obtuvieron 6 nodos terminales. Se procedió a la agrupación de los nodos 3 y 5, y de los nodos 6 y 8, dado que los resultados obtenidos fueron similares, obteniendo una clasificación con 4 clases.

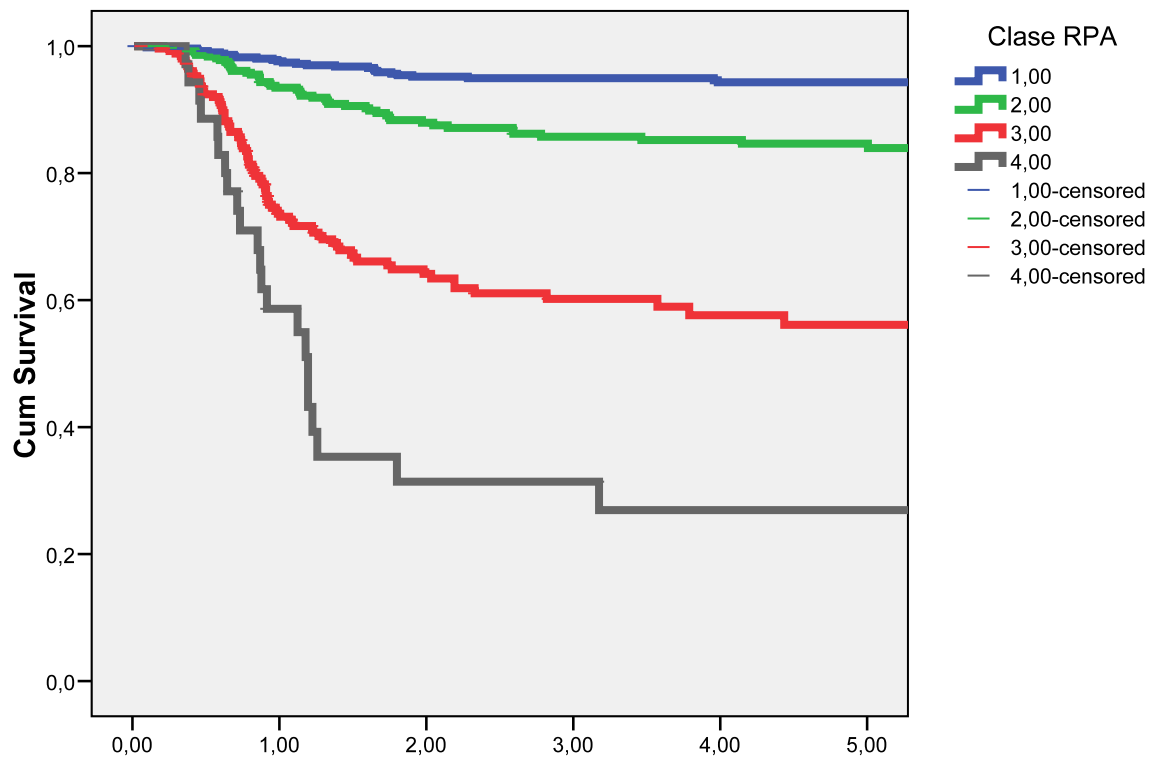
De acuerdo con esta clasificación, los pacientes incluidos en el estudio quedarían agrupados de la siguiente manera:

- **Clase 1:** pacientes pN0
- **Clase 2:** pacientes pN+/R- o pN1/R+
- **Clase 3:** pacientes pN2/R+ o pN3/R+ con sólo 1 ganglio con ruptura
- **Clase 4:** pacientes pN3/R+ con más de 1 ganglio con ruptura

Se presentan a continuación los resultados correspondientes a la supervivencia actuarial libre de recidiva regional a los 5 años obtenidos a partir de esta clasificación RPA.

Clase RPA	n	Sup 5 años	IC al 95%
<b>Clase 1</b>	522	94,3%	92-96%
<b>Clase 2</b>	369	84,6%	80-88%
<b>Clase 3</b>	264	56,1%	48-63%
<b>Clase 4</b>	35	26,9%	10-43%

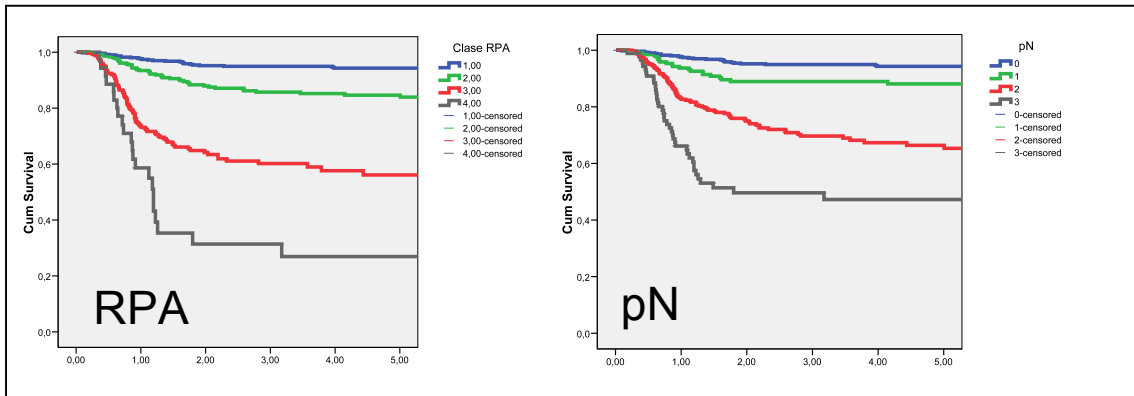
La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de recidiva regional de acuerdo con la clasificación RPA ( $P < 0.0001$ ).



*Control regional según la clase RPA.*

Si se comparan las curvas con las obtenidas a partir de la clasificación pN, puede observarse una mayor dispersión de las curvas de supervivencia, aumentando la diferencia en los valores de supervivencia entre las curvas adyacentes.

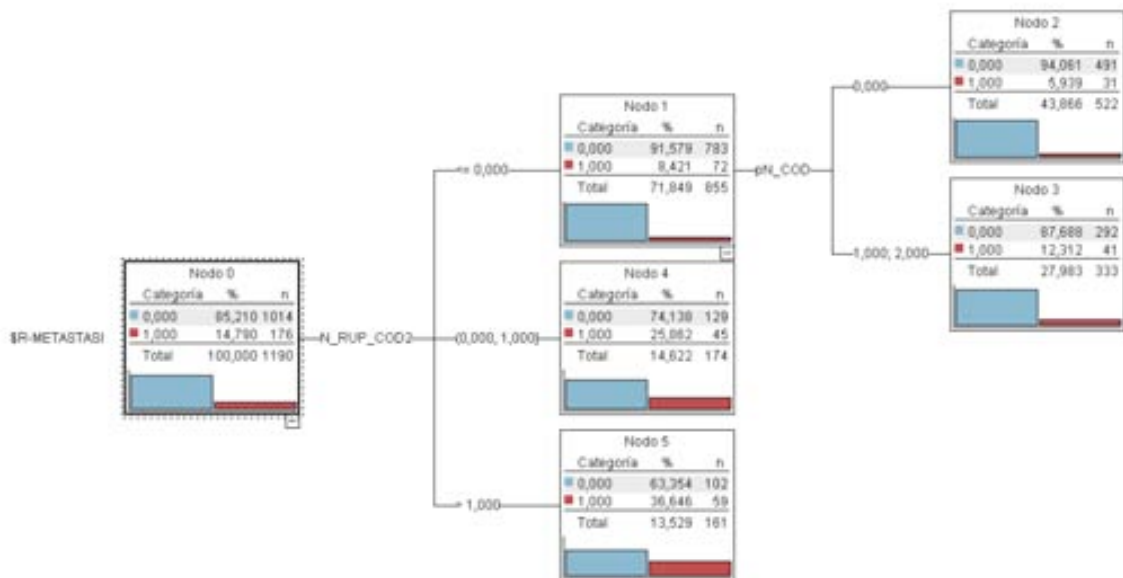
Se presentan a continuación las curvas de supervivencia libre de recidiva regional correspondientes a ambos métodos (RPA y pN) para poder visualizar las diferencias entre ambos métodos de clasificación pronóstica.





## Metástasis a distancia

Finalmente, se procedió a la obtención de un árbol de clasificación considerando como variable dependiente la aparición de metástasis a distancia. La siguiente figura muestra la clasificación RPA obtenida con el modelo CHAID en nuestro grupo de pacientes.



La primera división obtenida con este modelo se realizó a expensas del número de ganglios con ruptura capsular, con una nueva división en función de la categoría pN aplicable sólo al grupo de pacientes sin ganglios con ruptura.

Se obtuvieron 4 nodos terminales que discriminaban la población estudiada en función de la aparición de metástasis a distancia.

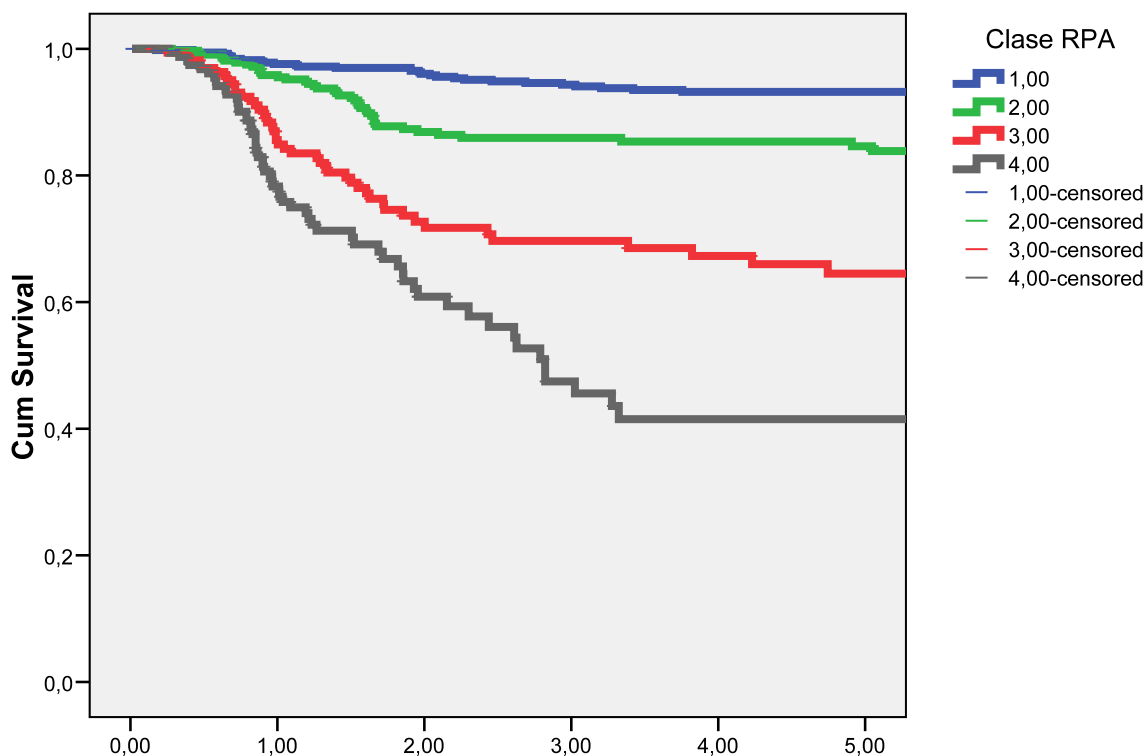
Los criterios correspondientes a la clasificación RPA en relación a la aparición de metástasis a distancia quedan establecidos como sigue:

- **Clase 1:** pacientes pN0
- **Clase 2:** pacientes pN+/R-
- **Clase 3:** pacientes pN+/R+ con sólo 1 ganglio con ruptura
- **Clase 4:** pacientes pN+/R+ con más de 1 ganglio con ruptura

La siguiente tabla muestra los valores de supervivencia actuarial libre de metástasis a distancia a los 5 años obtenidos a partir de esta clasificación RPA.

Clase RPA	n	Sup 5 años	IC al 95%
<b>Clase 1</b>	522	93,2%	90-95%
<b>Clase 2</b>	333	84,6%	80-89%
<b>Clase 3</b>	174	64,5%	55-73%
<b>Clase 4</b>	161	41,5%	30-52%

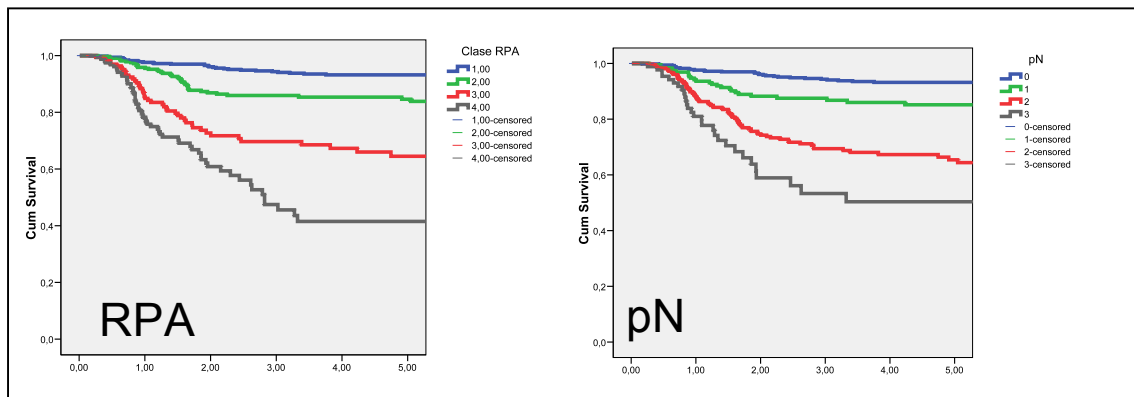
La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia actuarial libre de metástasis a distancia de acuerdo con la clasificación RPA.



*Metástasis a distancia según la clase RPA.*

Al igual que sucedía con la clasificación RPA para la supervivencia ajustada y el control regional, la clasificación RPA para las metástasis a distancia consiguió mayores diferencias entre las categorías extremas y una distribución más homogénea de las curvas de supervivencia que la obtenida a partir de las categorías pN.

Se muestran de forma conjunta las curvas de supervivencia libre de metástasis a distancia obtenidas a partir de las clases RPA y las categorías pN para poder realizar una comparación visual de los resultados obtenidos con ambas clasificaciones.



## 6. Comparación entre las clasificaciones RPA y pN

Se procedió finalmente a realizar una comparación objetiva de la capacidad pronóstica correspondiente a las clasificaciones en función de la categoría de extensión del tumor de acuerdo con el resultado patológico correspondiente al vaciamiento cervical (pN) y la resultante de la aplicación de la técnica de RPA a nuestra cohorte de pacientes.

La comparación de ambas clasificaciones se llevó a cabo a partir de los criterios de heterogeneidad interestadios (hazard), y de distribución balanceada (balance) de la muestra dentro de la población total, de acuerdo con los cálculos propuestos por Groome y cols<sup>87-89</sup>

		pN	RPA
Sup ajustada	Hazard	67.45%	81.05%
	Balance	48.50%	50.00%
Control regional	Hazard	49.85%	59.81%
	Balance	48.50%	49.50%
Metástasis	Hazard	55.91%	60.42%
	Balance	48.50%	55.75%

Una clasificación era tanto más eficaz de acuerdo con los criterios de valoración empleados cuanto mayor era el valor correspondiente a la heterogeneidad interestadios (hazard) y a la distribución de los pacientes entre los diferentes estadios (balance).

Tal como puede observarse, se produjo un incremento en el valor de ambos criterios de valoración objetiva de la calidad al aplicar el sistema de clasificación por clases obtenido al utilizar la metodología de RPA. La valoración que experimentó una mejoría más significativa correspondió al criterio de heterogeneidad interestudios en el cálculo de la supervivencia ajustada, que experimentó una mejoría en el 14% al utilizar el método de clasificación RPA respecto al obtenido con la clasificación pN.

## **DISCUSIÓN**

## 1. Factores relacionados con la presencia de ruptura capsular

Tal como quedó de manifiesto en la introducción, existe una relación directa entre la categoría de extensión regional de la enfermedad (N) y la presencia de adenopatías con ruptura capsular.

La siguiente tabla muestra la frecuencia en la aparición de adenopatías metastásicas con ruptura capsular en función de la categoría de extensión regional de la enfermedad en el momento del diagnóstico (N) de acuerdo con los resultados obtenidos por algunos autores, junto con los valores obtenidos a partir de nuestro estudio.

Autor	n	Localización	N0	N1	N2	N3
Shaw <sup>34</sup>	400	C	16%	39%	58%	
Snyderman <sup>48</sup>	96	L	20%	38%	67%	
de Carvalho <sup>62</sup>	169	LH	6%	56%	84%	100%
Hirabayashi <sup>49</sup>	52	L	5%	31%	72%	
Jose* <sup>42</sup>	173	C,O,L,H	25%	46%	62%	100%
Pinsolle <sup>79</sup>	337	C,O,L,H	11%	35%	55%	74%
Shingaki <sup>63</sup>	61	C	29%	40%	68%	-
Presente estudio	1190	C,O,H,L,N	6%	24%	43%	72%

*C: cavidad oral; O: orofaringe; H: hipofaringe; L: laringe; N: N sin T.  
\* incluye pacientes con depósitos tumorales en partes blandas del cuello*

Esta correlación se hacía aún más manifiesta si se consideraba la categoría correspondiente al estudio anatómico-patológico pN. De acuerdo con nuestros resultados, el porcentaje de casos con ruptura capsular para los pacientes pN1, pN2 y pN3 fue del 18%, 55% y 97% respectivamente.



Otro concepto en el que están de acuerdo todos los autores es que a medida que aumenta el tamaño de las adenopatías tumorales, aumenta el riesgo de aparición de ruptura capsular.

Existen sin embargo variables que en ocasiones se han relacionado con la presencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular, pero sin que exista consenso en cuanto a su implicación en la aparición de ruptura capsular.

Así, algunos autores han encontrado que la aparición de metástasis con ruptura capsular se relacionó con la categoría de extensión local de la enfermedad<sup>34;61</sup>, con el grado histológico del tumor<sup>165</sup>, o con el número de ganglios positivos<sup>28;67</sup>, en tanto que otra serie de autores no encontraron relación entre estas variables y la aparición de adenopatías con extensión extranodal de la enfermedad<sup>46;62;63</sup>.

De acuerdo con nuestros resultados, en un estudio univariante la categoría de extensión regional N, la correspondiente al estudio histológico cervical pN, la localización del tumor primario, y el grado histológico del tumor fueron variables que se relacionaron con la presencia de adenopatías con ruptura. Por el contrario, la categoría de extensión local del tumor no se relacionó de forma significativa con la presencia de ruptura capsular. Al efectuar un análisis multivariante, la localización primaria del tumor y el grado histológico perdieron capacidad pronóstica, quedando la categoría de extensión regional N como la única variable que de forma independiente se relacionó con la presencia de metástasis ganglionares con ruptura. De acuerdo con los resultados de un estudio multivariante, considerando como categoría de referencia a los pacientes N0, el riesgo relativo de sufrir la aparición de adenopatías con ruptura capsular para los pacientes N1 fue 3.9 veces superior, para los

pacientes N2 fue 8.1 veces superior, y para los pacientes N3 hasta 22.8 veces superior.

Un porcentaje elevado de pacientes iniciaron tratamiento con quimioterapia de inducción. Pudo evidenciarse la existencia de una relación significativa entre el grado de respuesta conseguido a nivel regional tras la administración de quimioterapia de inducción y la presencia de adenopatías con ruptura capsular en los pacientes N+. De acuerdo con un estudio multivariante, en que se incluyó la categoría N como variable independiente para evitar su papel como variable de confusión en relación con la respuesta a la quimioterapia de inducción, y considerando como categoría de referencia a los pacientes N+ que hubiesen conseguido una respuesta clínica y radiológica completa a nivel regional tras la administración de quimioterapia, el riesgo relativo de contar con adenopatías con ruptura capsular para los pacientes con una respuesta parcial superior al 50% fue 2.9 veces superior, para los pacientes con una respuesta parcial inferior al 50% 8.0 veces superior, y para los pacientes sin respuesta o con progresión del tumor a nivel cervical fue 10.1 veces superior.

No existen en nuestro conocimiento datos en la literatura que hayan relacionado el grado de respuesta a nivel cervical tras la administración de un tratamiento con radioterapia y la presencia de metástasis ganglionares con ruptura capsular.

## **2. Relación de la ruptura capsular con la supervivencia**

No existe unanimidad en relación al valor pronóstico que supone la presencia de ruptura capsular para los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

Una mayoría de autores encontraron que la aparición de adenopatías con ruptura capsular suponía un factor de riesgo que empeoraba de forma significativa la supervivencia. La tabla de la página siguiente resume los resultados obtenidos por una serie de autores que encuentran una relación significativa entre la presencia de adenopatías con ruptura y el deterioro pronóstico. Los resultados de un metaanálisis publicado en el año 2006 en el que se evaluaron un total de 2.573 pacientes tratados quirúrgicamente a nivel cervical, 997 de los cuales presentaron adenopatías con ruptura capsular, mostraron que la presencia de ruptura capsular condujo a un deterioro significativo en la supervivencia, doblando el riesgo de mortalidad<sup>27</sup>.

Autor	Año	n	Localización	Supervivencia (%)		
				pN0	pN+/R-	pN+/R+
Prim <sup>64</sup>	1998*	119	L	-	73	29
Snyderman <sup>48</sup>	1985*	96	L	71	79	45
Richard <sup>90</sup>	1987*	1713	C,O,H,L	43	25	12
Johnson <sup>46</sup>	1981*	161	C,O,H,L	70	62	37
Kehrl <sup>91</sup>	1998*	111	C,O,H,L	-	64	29
Myers <sup>65</sup>	2001	266	C	88	65	48
Noone <sup>55</sup>	1974	132	C	70	48	27
Shingaki <sup>63</sup>	1999	61	C	-	72	40
Hirabayashi <sup>49</sup>	1991	52	L	81	76	17
Wenzel <sup>72</sup>	2004	115	C,O	67	59	31
de Carvalho <sup>62</sup>	1998	170	H,L	59	40	10
Grande <sup>92</sup>	1985	455	C,O,H,L	-	48	37
Steinhart <sup>61</sup>	1994	522	C,O,H,L	77	54	28
Jose <sup>69</sup>	2003	155	C,O,H,L	69	62	29
Andersen <sup>68</sup>	2002	106	C,O,H,L	-	75	56
Mamelle <sup>13</sup>	1994	914	C,O,H,L	71	47	27
Woolgar <sup>28</sup>	2003	173	C,O	-	70	33-36
Shaw <sup>34</sup>	2010	400	C	65	52	23

**Supervivencia a los 5 años en función del status cervical**

\* supervivencia a los 3 años

Sin embargo, algunos estudios no encontraron tal relación entre la presencia de adenopatías con ruptura capsular y un empeoramiento de la supervivencia. En el estudio de Alvi y Jonson<sup>78</sup> se evaluaron pacientes clínicamente NO tratados con un vaciamiento cervical electivo. De los 37 pacientes en los que aparecieron metástasis cervicales, un 49% presentaron metástasis con ruptura capsular. Existieron diferencias en cuanto al control de la enfermedad en función de la presencia de adenopatías con ruptura capsular, si bien estas diferencias no alcanzaron la significación estadística. Los pacientes pN+/R- contaron con una supervivencia del 47%, que fue mejor a la correspondiente a los pacientes pN+/R+, que fue del 31%. La escasa carga tumoral de los pacientes a nivel cervical y lo limitado de la muestra podrían justificar la ausencia de significación estadística en función de la existencia de ruptura capsular.

En el estudio de Pinsolle y cols<sup>79</sup>, en el que se analizaban 337 pacientes tratados con vaciamientos cervicales que contaron con adenopatías metastásicas en el estudio histológico, no aparecieron diferencias significativas en el control regional o la supervivencia en función de la presencia de ruptura capsular. Los autores lo justificaron por el hecho de haber realizado un tratamiento específico con un boost de electrones sobre el área con ruptura capsular en un periodo de menos de 4 semanas con posterioridad a la cirugía.

Ambrosch y cols<sup>80</sup>, en un estudio desarrollado para valorar la eficacia terapéutica de vaciamientos cervicales selectivos, tampoco encontraron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes pN+ en función de la existencia de adenopatía con ruptura capsular. El hecho de que se tratase de vaciamientos selectivos nos hace suponer que se trataba de pacientes con

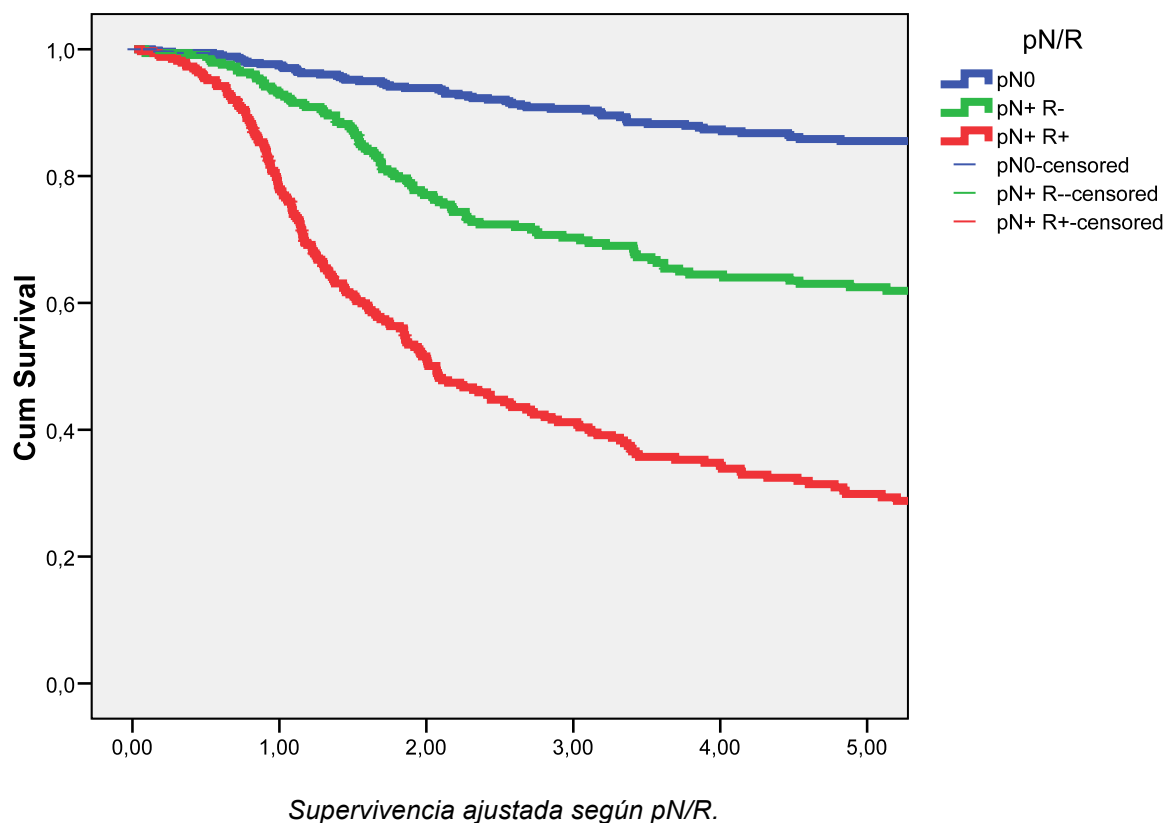
una extensión extracapsular limitada, ya que en caso contrario hubiesen sido candidatos a un vaciamiento más agresivo. Es posible que las características de la ruptura capsular limitada en estos pacientes justificase la ausencia de diferencias en la supervivencia respecto a los pacientes sin ruptura.

Por último, Shaw y cols<sup>34</sup> evaluaron la repercusión clínica de la ruptura capsular en pacientes con carcinomas localizados en la cavidad oral y la orofaringe. Si bien la ruptura capsular fue más habitual en los pacientes con carcinomas localizados en la orofaringe que para los de cavidad oral (38% versus 25%,  $P=0.05$ ), la existencia de una extensión extranodal apareció como un factor predictivo de mal pronóstico sólo en el caso de los pacientes con carcinomas de cavidad oral. De acuerdo con los autores, es posible que el significado biológico de la ruptura capsular en el caso de los carcinomas de cabeza y cuello no sea equivalente para todas las localizaciones. Los autores hipotetizan con el hecho de que las características biológicas diferenciales de los carcinomas de orofaringe, con unos fenómenos de carcinogénesis asociados a la infección por HPV, podrían justificar una mayor radio sensibilidad y ser responsables del comportamiento pronóstico diferenciado de la ruptura capsular en función de la localización del tumor primario.

Del análisis de la literatura podemos deducir que una gran mayoría de autores encuentran que la presencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular supone un factor de mal pronóstico en relación a la supervivencia de los pacientes. Existen elementos que justificarían la ausencia de dicha capacidad pronóstica en los estudios desarrollados por el pequeño número de autores que no encuentran la relación entre la ruptura capsular y la supervivencia.

Uno de los objetivos del presente estudio fue el evaluar la trascendencia pronóstica de la presencia de ruptura capsular y de las variables asociadas a su aparición en una serie amplia de pacientes tratados de forma consecutiva en un único centro, con información recogida de forma prospectiva, tanto de los procedimientos terapéuticos como del seguimiento.

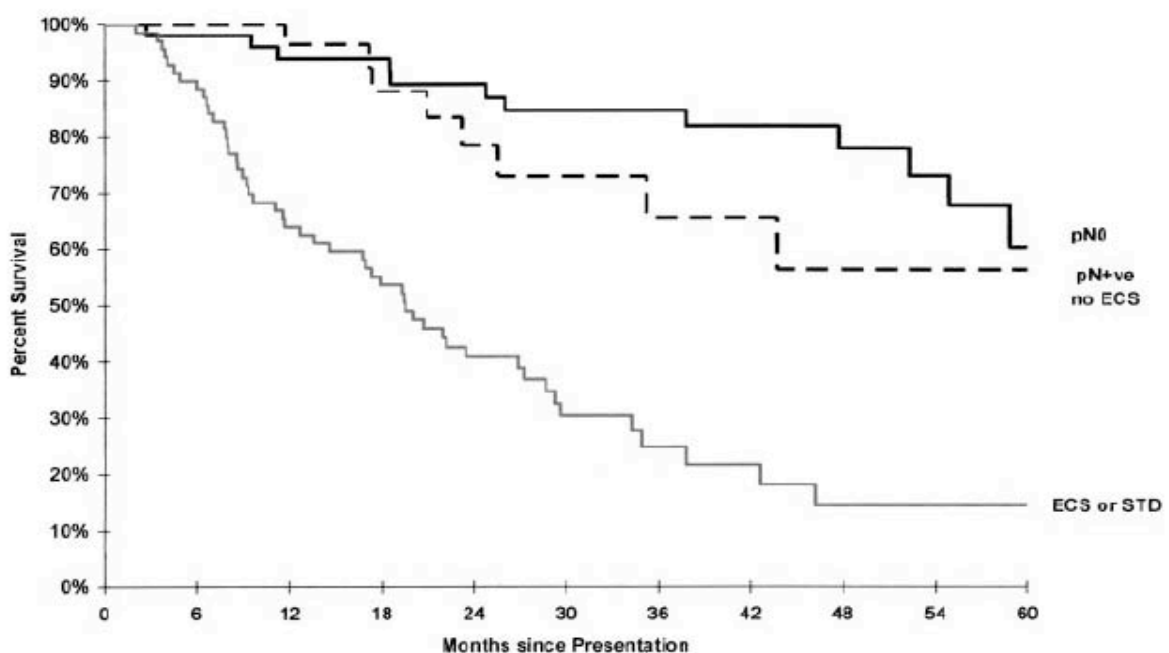
Tal como se muestra en la siguiente gráfica, la presencia de adenopatías positivas con ruptura capsular (pN+/R+) deterioró de forma significativa la supervivencia en nuestro grupo de pacientes.



La supervivencia ajustada a los 5 años correspondiente a los pacientes pN0 fue del 86%, disminuyendo hasta el 63% para los pacientes con metástasis sin ruptura (pN+/R-), y hasta sólo el 30% en caso de aparición de ruptura capsular

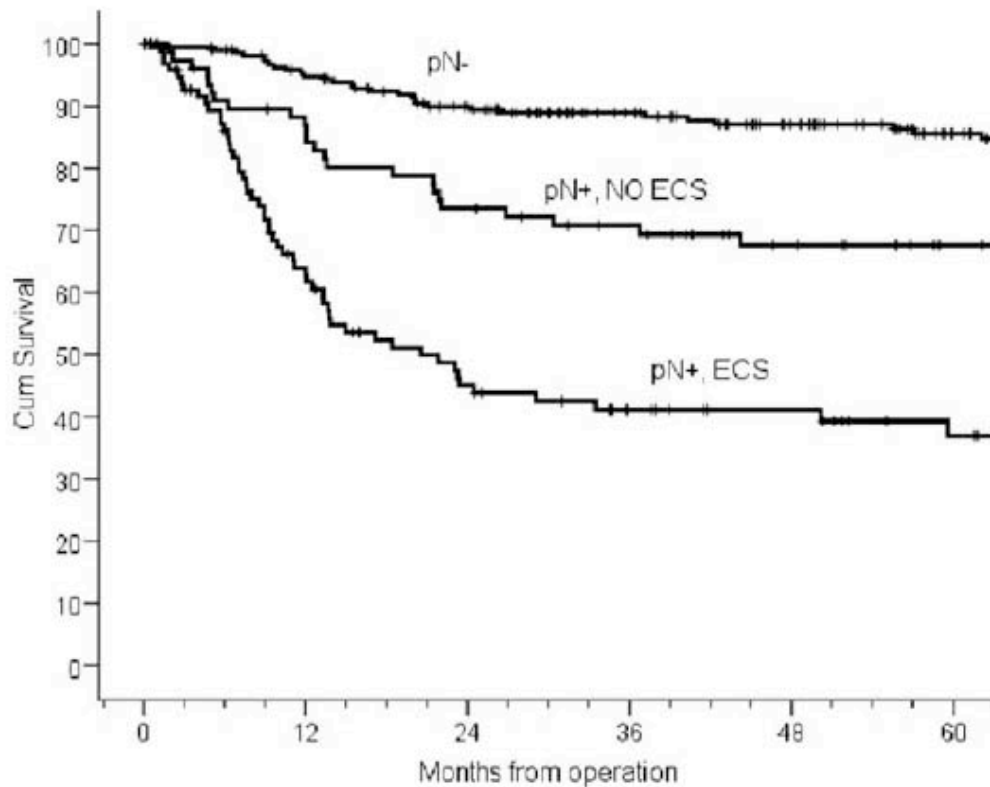
(pN+/R+). Existieron diferencias significativas en la supervivencia tanto entre los pacientes pN0 y pN+/R-, como entre los pacientes pN+/R- y pN+/R+.

Al revisar la literatura referente a la supervivencia en función del status cervical, aparecen dos patrones diferenciados. Algunos autores encuentran que la presencia de adenopatías sin ruptura capsular no deteriora de forma significativa la supervivencia respecto a los pacientes pN0, en tanto que el deterioro en la supervivencia para los pacientes con metástasis ganglionares se produce básicamente a expensas de los pacientes con ruptura capsular<sup>46;48;49;57;69</sup>. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia correspondientes a un estudio realizado por Jose y cols, desarrollado sobre 155 pacientes tratados con cirugía ganglionar, y en que no aparecieron diferencias notables en la supervivencia entre los pacientes pN0 y pN+/R-, en tanto que para los pacientes pN+/R+ se produjo un deterioro notable en la supervivencia<sup>69</sup>.





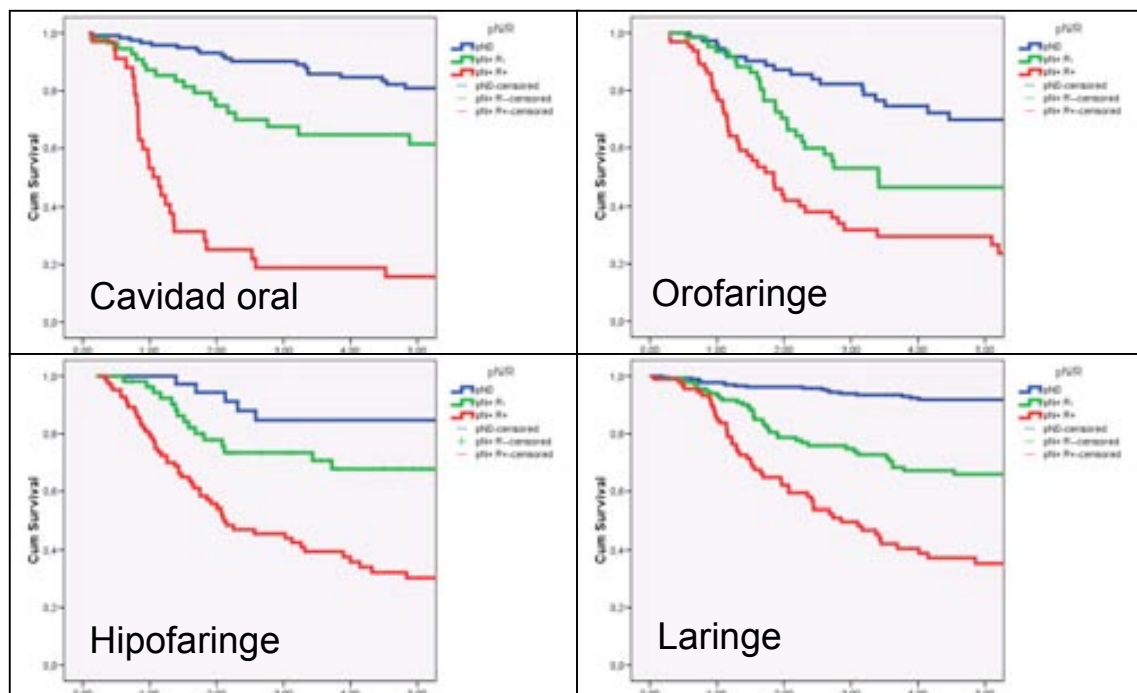
Por el contrario, para otros autores existiría una gradación en la supervivencia en función de la extensión de la afectación a nivel ganglionar, de manera que los pacientes con metástasis sin ruptura (pN+/R-) tendrían una peor supervivencia que los pacientes pN0, y los pacientes con ruptura capsular (pN+/R+) contarían con un peor pronóstico respecto a los pacientes pN+/R-<sup>34;61;62;65;77</sup>. Un ejemplo de este patrón de supervivencia aparece en el estudio de Shaw y cols<sup>34</sup>, en que se analizaron 400 pacientes con carcinomas de cavidad oral tratados quirúrgicamente a nivel cervical.



Tal como muestra la figura en que se analiza la supervivencia en función del status ganglionar cervical, está claro que nuestros resultados son compatibles con este segundo modelo en el que la extensión del tumor a nivel cervical está relacionada con la supervivencia.

Llama la atención que una mayoría de los pacientes en los que apareció el modelo de supervivencia en el que no aparecían diferencias significativas entre los pacientes pN0 y pN+/R- contaron con tumores localizados en la laringe, en tanto que el patrón alternativo en el que se produjo una disminución gradual de la supervivencia en función de la extensión de la ruptura capsular apareció de forma preferente en estudios que evaluaban pacientes con carcinoma localizado en la cavidad oral.

Para analizar la posible existencia de variaciones en los patrones de supervivencia de acuerdo al status cervical en función de la localización del tumor primario, llevamos a cabo un estudio de la supervivencia ajustada para cada una de las localizaciones más importantes en nuestro grupo de pacientes.

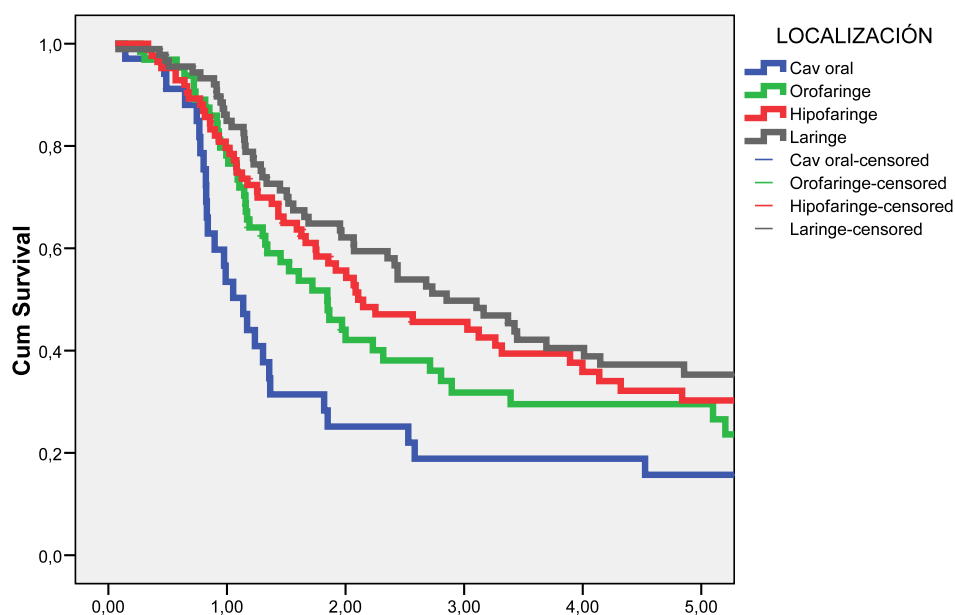


*Supervivencia ajustada según pN/R en función de la localización.*

No aparecieron diferencias notables en cuanto al patrón de supervivencia en función de la localización del tumor primario, con un deterioro de la supervivencia a medida que se incrementa el nivel de afectación ganglionar.

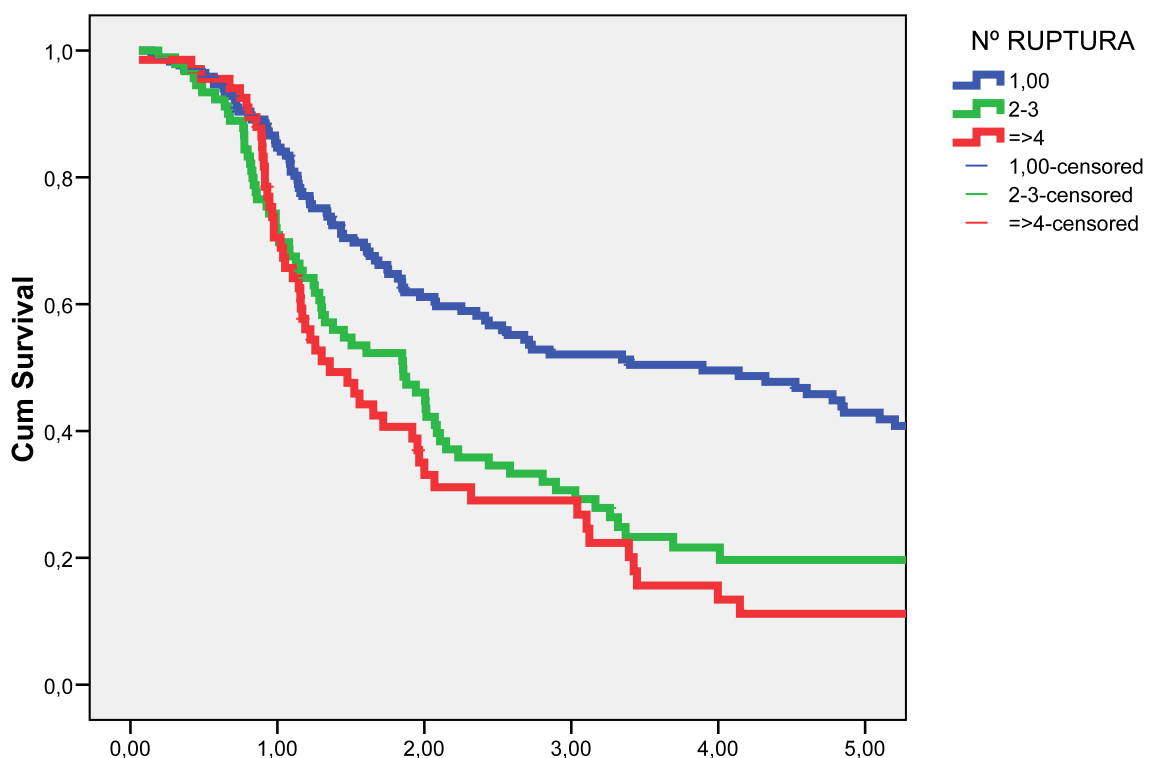
No existen en la literatura estudios que hayan evaluado la trascendencia clínica de la ruptura capsular en función de la localización del tumor índice, si bien tal como señalamos anteriormente, algunos autores han considerado posible que el significado pronóstico de la ruptura capsular no sea el mismo para todas las localizaciones en cabeza y cuello.

De acuerdo con nuestros resultados, existieron diferencias significativas en relación a la supervivencia para los pacientes con metástasis ganglionares con ruptura capsular en función de la localización del tumor primario, contando con una mejor supervivencia los pacientes con tumores localizados en la laringe, hipofaringe y orofaringe, con una supervivencia ajustada a los 5 años entre el 30% y 35%, y con el peor pronóstico correspondiente a los pacientes pN+/R+ con tumores localizados en la cavidad oral, en los cuales la supervivencia a los 5 años disminuyó al 15% (P=0.004).



*Supervivencia ajustada según la localización del tumor primario para los pacientes pN+/R+.*

Una variable que algunos autores encontraron relacionada con la supervivencia fue el número de adenopatías con ruptura capsular<sup>58;66</sup>, en tanto que no apareció como un elemento pronóstico significativo para otros<sup>64</sup>. Para nuestros pacientes, el número de ganglios con ruptura apareció como un elemento con capacidad pronóstica, diferenciándose los pacientes con sólo un ganglio con ruptura, que tuvieron una supervivencia ajustada a los 5 años del 42.9%, de los pacientes afectados de entre 2 y 3 ganglios con ruptura en los que la supervivencia disminuyó por debajo del 20% y también de los que presentaron más de 4 ganglios con ruptura en los que siguió disminuyendo la supervivencia ajustada a un 11%.



*Supervivencia ajustada según número de ganglios con ruptura.*

Los resultados obtenidos de un estudio multivariante mostraron que al incluir en el modelo la existencia de adenopatías con ruptura capsular, variables como la categoría de extensión local del tumor T y regional N perdían buena parte de su capacidad pronóstica. El factor que se relacionó de forma más intensa con la supervivencia fue el status histológico cervical en relación a la existencia de adenopatías con ruptura. Considerando como categoría de referencia a los pacientes pN0, el riesgo de mortalidad asociada al tumor para los pacientes pN+/R- fue 2.9 veces superior (IC 95%: 2.1-4.0), y para los pacientes pN+/R+ fue 7.2 veces superior (IC 95%: 5.2-9.9).

Nuestros resultados coinciden con los señalados por otros autores<sup>28;47;50;58</sup> que han llevado a cabo estudios multivariantes, apareciendo la presencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular como una variable relacionada de forma independiente con la supervivencia.

Un elemento interesante en relación a la presencia de ruptura ganglionar es su significado biológico y pronóstico en ganglios de pequeño tamaño. Clásicamente se había interpretado la existencia de ganglios con ruptura como un acontecimiento “mecánico” asociado al crecimiento del tumor, que una vez alcanzado un cierto volumen no cuenta con espacio en el interior del ganglio y se extiende a partir de la infiltración capsular y posterior exteriorización extranodal.

Sin embargo, diversos autores han descrito la existencia de ganglios con ruptura incluso en adenopatías de pequeño tamaño. La siguiente tabla muestra la incidencia de aparición de ruptura capsular en metástasis ganglionares

ocultas, correspondientes a pacientes considerados clínicamente N0 y sometidos a un vaciamiento cervical electivo. En general, las adenopatías positivas en este grupo de pacientes suelen ser de pequeño tamaño, lo que justifica la ausencia de detección clínica y radiológica en el estudio de extensión preoperatorio.

<b>Autor</b>	<b>N0</b>	<b>pN+</b>	<b>pN+/R+</b>
<b>Pinsolle</b> <sup>79</sup>	171	48 (28.1%)	18 (10.5%)
<b>Snyderman</b> <sup>48</sup>	49	20 (40.8%)	10 (20.4%)
<b>Carvalho</b> <sup>62</sup>	79	18 (22.8%)	5 (6.3%)
<b>Alvi</b> <sup>78</sup>	109	37 (33.9%)	18 (16.5%)
<b>Coatesworth</b> <sup>41</sup>	63	19 (30.1%)	14 (22.2%)
<b>Gourin</b> <sup>77</sup>	337	168 (49.8%)	72 (21.3%)

Tal como puede apreciarse de los datos, entre un 6% y un 22% de los pacientes considerados clínicamente N0 contaron con la presencia de metástasis ganglionares ocultas con ruptura capsular.

De acuerdo con nuestros resultados, 28 de los 457 pacientes considerados clínicamente N0 (6.1%) contaron con la presencia de metástasis ganglionares ocultas con ruptura capsular.

De los autores que han evaluado de forma específica la trascendencia pronóstica de la aparición de metástasis ocultas con ruptura capsular en pacientes N0, Alvi y cols<sup>74</sup> encontraron que las diferencias en supervivencia entre los pacientes pN+/R- (supervivencia a los 5 años del 47%) y pN+/R+ (supervivencia a los 5 años 31%) no alcanzaron significación estadística

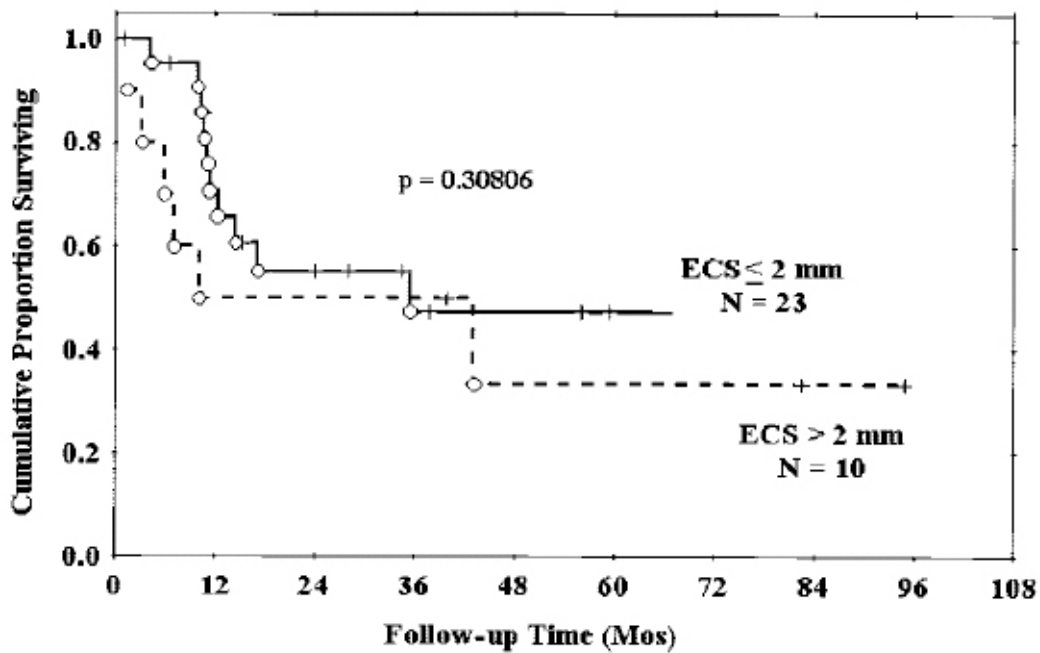
( $P > 0.05$ ), en tanto que Gourin y cols<sup>77</sup> sí que encontraron que la aparición de adenopatías con ruptura capsular deterioraba de forma significativa el pronóstico.

Ghadjar y cols<sup>50</sup> pudieron evidenciar, a partir de un elegante estudio en que se evaluaba la trascendencia clínica de la ruptura capsular en ganglios de tamaño inferior a 7mm., que la aparición de extensión extranodal conducía a un deterioro significativo de la supervivencia. De acuerdo con estos autores, la aparición de una ruptura capsular sería consecuencia de un fenotipo tumoral más agresivo y con mayor capacidad de infiltración. Este hallazgo es compatible con los resultados obtenidos por Brennan y cols<sup>52</sup>, que encontraron que los tumores de pacientes con adenopatías con ruptura contaban con un perfil genético diferenciado al de los pacientes con adenopatías sin ruptura, que sería responsable de este aumento en la agresividad.

De acuerdo con nuestros resultados, la presencia de ruptura capsular para los pacientes N0 con metástasis ganglionares ocultas contó con trascendencia pronóstica, disminuyendo la supervivencia ajustada a los 5 años desde el 67% correspondiente a los pacientes pN+/R-, al 35% de los pacientes pN+/R+ ( $P < 0.0001$ ).

Otro elemento analizado en la literatura hace referencia a la posible importancia del grado de extensión extranodal de la enfermedad. Diferentes estudios han evaluado la repercusión que para los pacientes con adenopatías con ruptura capsular tiene el que dicha ruptura sea microscópica o macroscópica. Para algunos autores, el elemento pronóstico fundamental para los pacientes con ruptura capsular es su mera presencia, no existiendo diferencias en función de la extensión de la enfermedad. Así, Woolgar y cols<sup>28</sup>,

y Jose y cols<sup>69</sup> evidenciaron que la ruptura capsular empeoraba significativamente en pronóstico, sin que hubiese excesivas diferencias en función de que la ruptura fuese de tipo micro o macroscópico. Por su parte, Greenberg y cols<sup>66</sup> evaluaron la trascendencia clínica del grado de extensión extranodal en 33 pacientes con adenopatías con ruptura capsular, no evidenciando diferencias en supervivencia en función de que la extensión extranodal fuese superior o inferior a 2 mm respecto a la cápsula, tal como muestra la siguiente figura.



Por el contrario, de Carvalho<sup>62</sup> y Shaw y cols<sup>34</sup> encontraron que los pacientes con ruptura microscópica tendían a contar con una mejor supervivencia que los pacientes con ruptura macroscópica, señalando que existía una relación entre el pronóstico de la enfermedad y el grado de extensión extranodal.



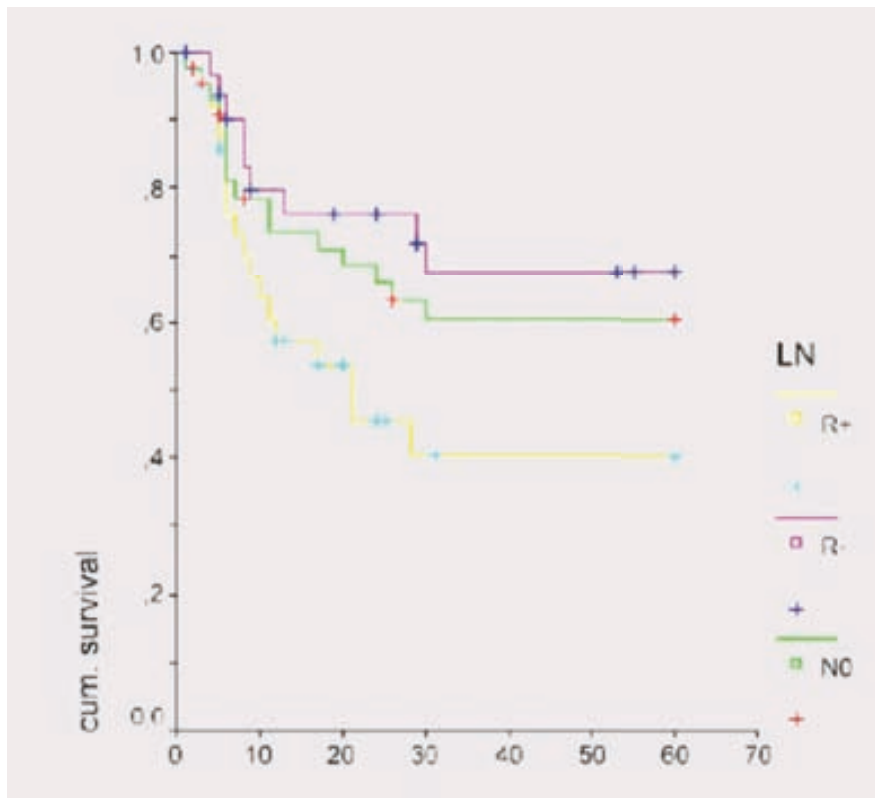
Desgraciadamente, no disponemos de información referente al grado de infiltración micro o macroscópica en caso de ruptura capsular en nuestros pacientes, por lo que no se pudo llevar a cabo una evaluación de la trascendencia correspondiente a este parámetro.

### **3. Relación de la ruptura capsular con el control local, regional y a distancia de la enfermedad**

Tal como ha quedado establecido, existe una relación significativa entre la presencia de ruptura capsular en el análisis anátomo-patológico de los vaciamentos cervicales y la supervivencia ajustada, de manera que la presencia de adenopatías con extensión extranodal es uno de los factores pronósticos de mayor potencia en la evaluación de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

Este deterioro en la supervivencia ajustada debe ser consecuencia de un mayor fracaso en el control de la enfermedad, ya sea a nivel de la localización primaria del tumor, de las áreas ganglionares cervicales o en forma de un mayor riesgo de aparición de metástasis a distancia.

Existen autores que, independientemente del tipo de tratamiento utilizado, encuentran un mayor riesgo de recidiva local del tumor en aquellos pacientes en los cuales el estudio patológico demuestra la existencia de metástasis con ruptura capsular<sup>34;64;72</sup>. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de recidiva local en el estudio de Wenzel y cols<sup>72</sup>, que analizaron 115 pacientes con carcinomas de cavidad oral y orofaringe tratados quirúrgicamente en función del status histológico cervical.



No queda claro cual sería el mecanismo por el cual la presencia de ruptura influiría en el control de la enfermedad a nivel local. Tal como señalamos anteriormente, la extensión extranodal aparece en tumores más agresivos y con una mayor capacidad de infiltración, por lo que podrían ser estas características las responsables del peor pronóstico a nivel local de la enfermedad.

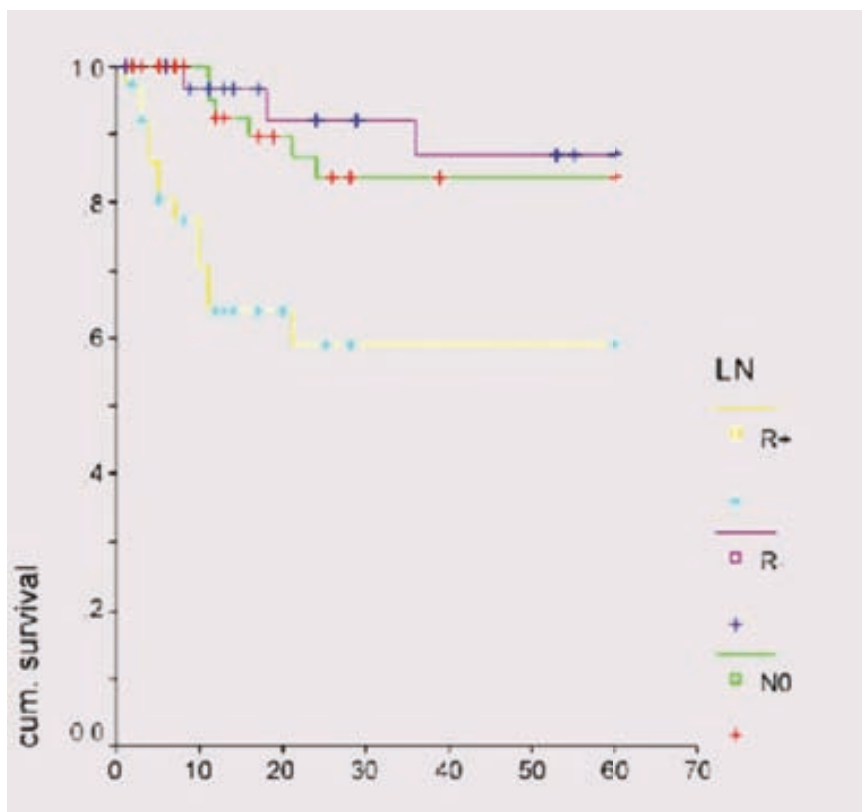
De todas formas, no todos los autores coinciden en la relación entre ruptura capsular y control local de la enfermedad<sup>65</sup>.

De acuerdo con nuestros resultados, la ruptura capsular apareció como un factor pronóstico significativo relacionado con el control local de la enfermedad. En un estudio multivariante en el que se analizaron la categoría de extensión local de la enfermedad T y el status histológico cervical de acuerdo con la presencia de adenopatías con ruptura capsular, ambas variables aparecieron

relacionadas de forma significativa con la supervivencia libre de recidiva local. En referencia a los pacientes pN0, los pacientes pN+/R- tuvieron un riesgo de fracaso a nivel local 3.2 veces superior, en tanto que para los pacientes pN+/R+ fue 4.5 veces superior.

Igualmente, una mayoría de autores han encontrado una relación significativa entre el riesgo de fracaso a nivel cervical y la presencia de adenopatías con ruptura capsular en la pieza del vaciamiento <sup>34;46-48;50;57;60;64;65;68;72</sup>.

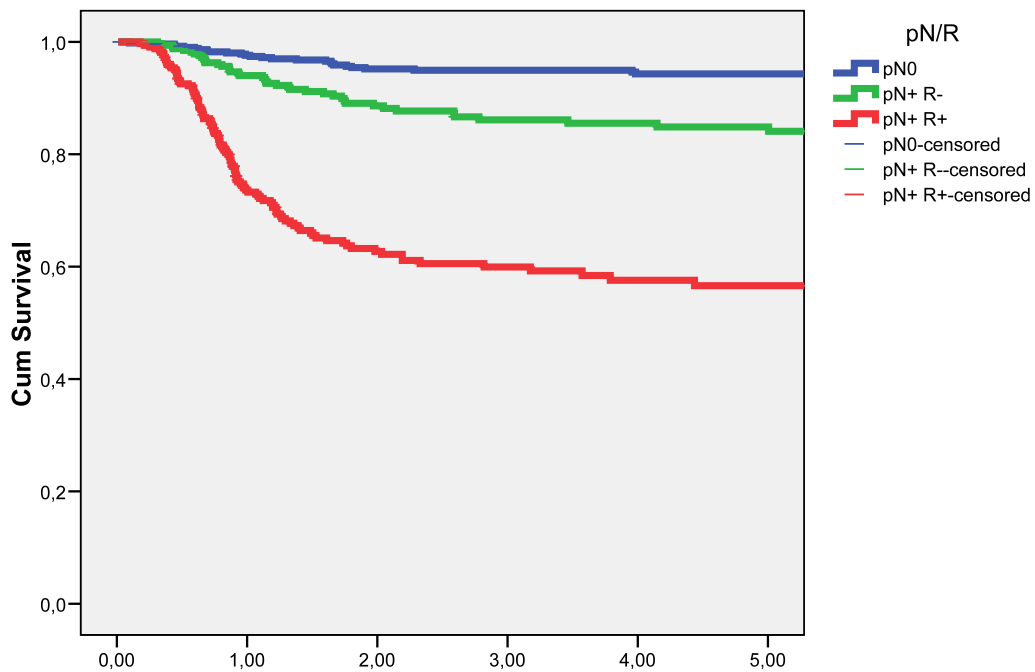
La siguiente figura muestra la supervivencia libre de recidiva regional en el estudio de Wenzel y cols <sup>72</sup>.



Al igual que sucedía en el caso del control local del tumor, no todos los autores han encontrado esta relación entre la ruptura capsular y la recidiva a nivel regional. En un estudio limitado a 61 pacientes con carcinomas de cavidad oral,

Shingaki y cols<sup>63</sup> no encontraron diferencias significativas en la frecuencia de fracaso regional entre los pacientes pN+/R- (12%) y los pN+/R+ (18%) ( $P>0.05$ ). Por otra parte, Pinsolle y cols<sup>79</sup> en su estudio de 337 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tampoco encontraron estas diferencias, con una frecuencia de recidiva regional para los pacientes pN+/R- del 8.3%, y para los pacientes pN+/R+ del 9.1% ( $P=0.45$ ). Cabe recordar que estos últimos son de los pocos autores que no encontraron una relación significativa entre la supervivencia y la presencia de metástasis con ruptura capsular.

En nuestros pacientes, la presencia de ruptura capsular apareció como un factor pronóstico muy robusto en relación al control regional de la enfermedad, tal como se puede apreciar en la siguiente figura.

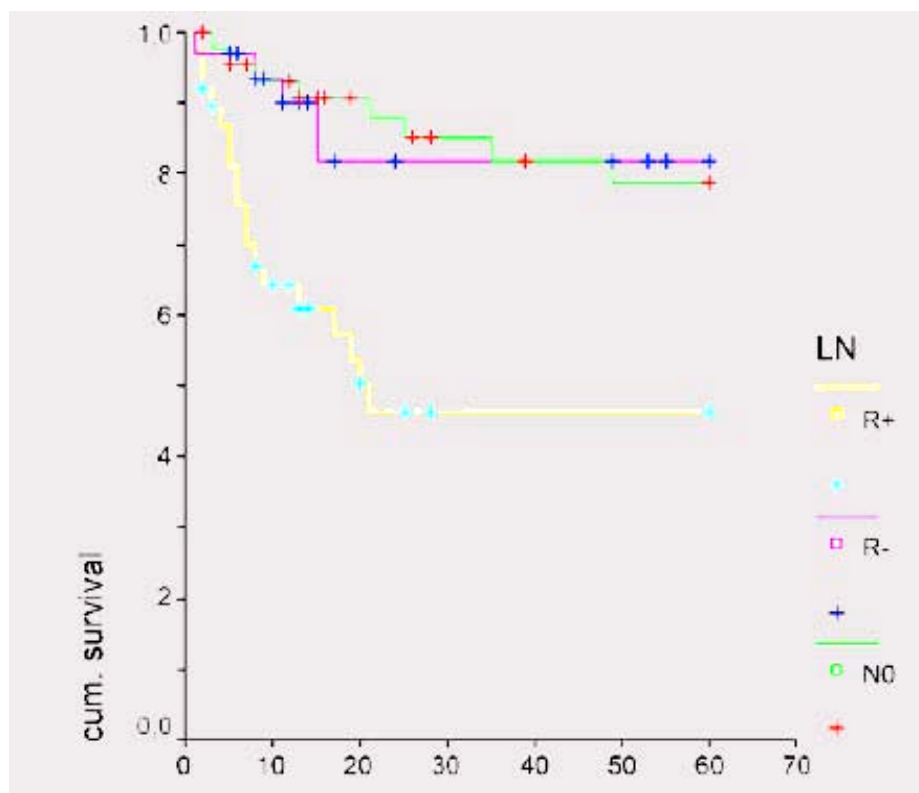


*Control regional según pN/R.*

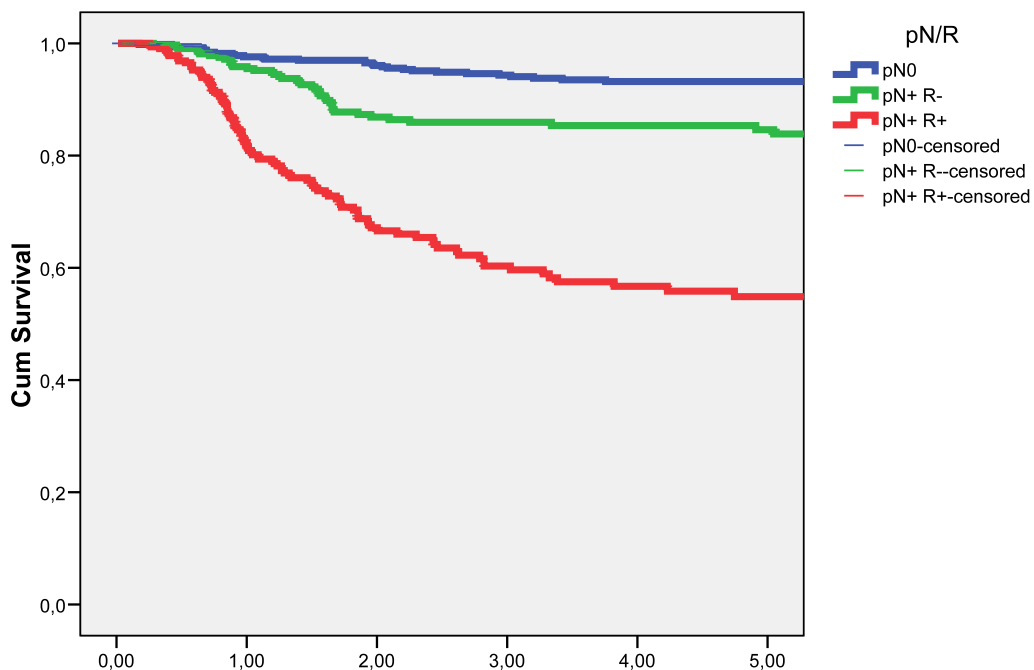
De hecho, el riesgo de sufrir una recidiva regional del tumor para los pacientes pN+/R+ respecto a los pN+/R- fue muy superior al existente entre los pacientes pN+/R- y los pN0. Este incremento en el riesgo de recidiva regional en función de la presencia de adenopatías con ruptura capsular apareció para todas las categorías patológicas de afectación ganglionar pN, haciéndose especialmente significativa en el caso de los pacientes con enfermedad cervical más avanzada pN2 y pN3.

En el hecho en que sí que estuvieron de acuerdo todos los autores consultados fue en que la presencia de metástasis ganglionares con ruptura capsular suponía un factor de riesgo significativo en relación a la aparición de metástasis a distancia<sup>23;24;34;46;48-50;57;63;65;72;73;75;76;79</sup>.

Para ilustrar este concepto, mostramos la figura correspondiente a la supervivencia libre de metástasis del estudio de Wenzel y cols<sup>72</sup>.



En el estudio realizado por León y cols<sup>24</sup> en el que se evaluaban los factores de riesgo asociados a la aparición de metástasis a distancia, se analizó la incidencia de aparición de metástasis para un grupo de 191 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico a nivel cervical pN+ en función de la presencia de ruptura capsular en la pieza del vaciamiento. La frecuencia de aparición de metástasis a distancia para los pacientes pN+/R- fue del 14%, doblándose en el caso de los pacientes pN+/R+, que alcanzó el 29% (p=0.01). Los resultados del presente estudio, que puede ser considerado como una ampliación del llevado a cabo por León y cols<sup>24</sup>, mostraron igualmente que la presencia de metástasis cervicales con ruptura capsular apareció como un factor pronóstico de primer orden relacionado con la aparición de enfermedad a distancia, tal como aparece en la siguiente figura.



*Metástasis a distancia en función de pN/R.*

Al igual que sucedía en el caso del control regional de la enfermedad, el incremento en el riesgo de aparición de metástasis a distancia entre los pacientes pN+/R+ y N+/R- fue muy superior al existente al comparar los pacientes pN+/R- con los pN0.

De acuerdo con los resultados de un estudio multivariante en que se introdujeron como variables las categorías de extensión local y regional de la enfermedad, y el status patológico a nivel cervical, este último apareció como factor pronóstico más relacionado con la aparición de metástasis a distancia. En relación a los pacientes pN0, los pacientes pN+/R- tuvieron un riesgo 2.2 veces superior de sufrir la aparición de metástasis a distancia, en tanto que para los pacientes pN+/R+ este incremento del riesgo fue 7.1 veces superior. Cabe destacar de los resultados de este estudio multivariante que la introducción en el modelo de la variable ruptura capsular supuso una disminución muy notable en la capacidad pronóstica de la categoría de extensión regional de la enfermedad N.

El otro elemento analizado que se mostró relacionado con la presencia de metástasis a distancia fue el número de adenopatías con ruptura capsular. A este respecto, los pacientes pN+/R+ pudieron agruparse formando dos grupos diferenciados: un grupo formado por los pacientes que sólo contaron con la presencia de un ganglio con ruptura, que tuvieron una supervivencia libre de metástasis a distancia a los 5 años del 64.5%, y otro formado por todos aquellos pacientes con más de un ganglio con ruptura capsular, en los que la supervivencia libre de metástasis descendió al 40% (P=0.01).



#### **4. Implicaciones terapéuticas de la presencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular**

Es escasa la información relevante que puede obtenerse de la literatura en relación al manejo terapéutico de los pacientes con ruptura capsular. La única evidencia científica existente hasta la fecha se relaciona con la conveniencia en el uso de quimio-radioterapia concomitante como tratamiento adyuvante en los pacientes con extensión extranodal de la enfermedad. Los resultados de dos ensayos clínicos en que se comparaba el tratamiento exclusivo con radioterapia postoperatoria con el tratamiento con quimio-radioterapia en pacientes tratados quirúrgicamente con alto riesgo de fracaso de la enfermedad, entre los que se incluía la presencia de adenopatías con ruptura capsular en los vaciamientos cervicales, favorecieron el uso del tratamiento combinado con quimio-radioterapia postoperatoria.

Ninguno de los estudios que analizan los resultados terapéuticos correspondientes a la utilización de radioterapia o quimioterapia postoperatoria en los pacientes con ruptura capsular cuenta con un diseño experimental que permita evaluar la eficacia terapéutica de estos tratamientos. Se trata en la mayoría de ocasiones de revisiones retrospectivas de series de pacientes, en las cuales no existe asignación aleatoria de tratamiento adyuvante.

Con este tipo de estudios, una serie de autores encuentran que la administración de radioterapia postoperatoria mejoraría el pronóstico de la enfermedad<sup>38;48;58</sup>. Para Gourin y cols<sup>77</sup> la radioterapia postoperatoria en el contexto de la ruptura capsular sólo sería útil en aquellos pacientes con enfermedad más avanzada, con tres o más adenopatías metastásicas con ruptura. Sin embargo, otros autores con estudios de diseño similares no han

encontrado que la administración postoperatoria de radioterapia suponga un beneficio en cuanto a supervivencia para los pacientes con ruptura capsular<sup>49;64;78</sup>.

No son muchos los datos que en relación al tratamiento realizado pueden obtenerse de nuestro estudio. En nuestro centro la presencia de adenopatías con ruptura capsular supone una indicación para la realización de un tratamiento adyuvante con radioterapia. A partir de la publicación en el año 2004 de los ensayos clínicos que favorecían la rama de tratamiento con quimio-radioterapia postoperatoria, éste ha pasado a ser el tratamiento adyuvante de elección cuando es posible su realización en este tipo de pacientes.

Con todos los defectos metodológicos que supone la realización de un estudio de este tipo, y sin el ánimo de sacar conclusiones, llevamos a cabo un análisis multivariante (método de riesgos proporcionales de Cox) para evaluar la eficacia de los diferentes tipos de tratamiento en los pacientes en los cuales el análisis patológico de la pieza de vaciamiento había mostrado la presencia de metástasis con ruptura capsular (pN+/R+).

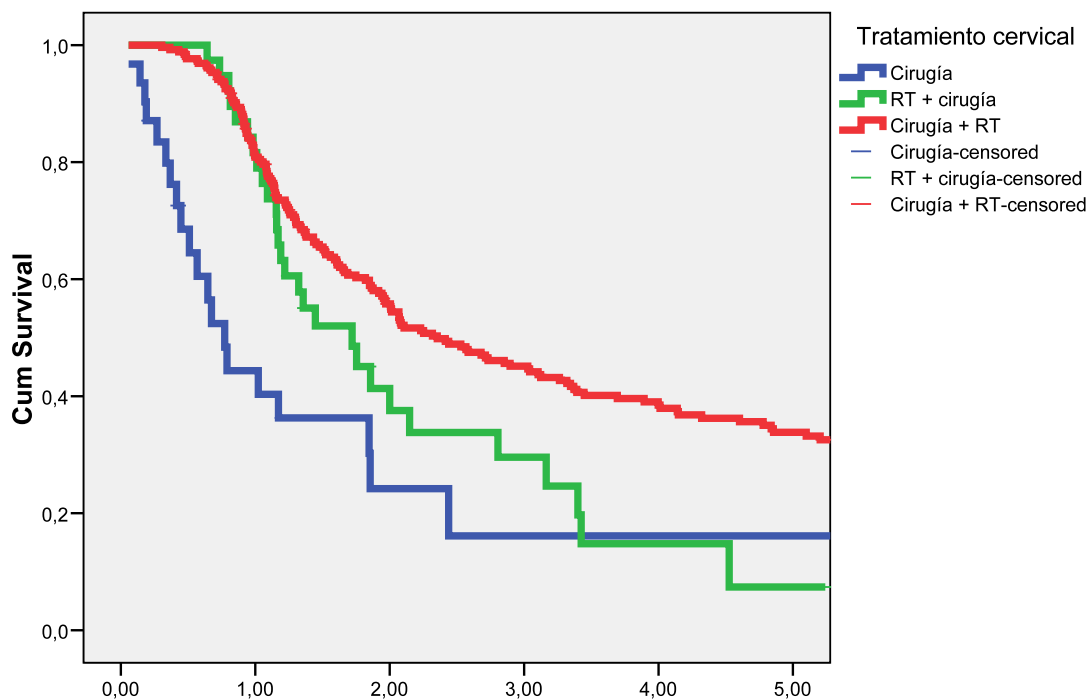
Se introdujeron como variables independientes las categorías de extensión local y regional de la enfermedad, y el tipo de tratamiento realizado a nivel cervical, categorizado como: “sólo cirugía”, “cirugía + radioterapia”, o “radioterapia + cirugía”. El tratamiento con radioterapia incluyó también los casos que recibieron un tratamiento combinado con quimio-radioterapia. Como variable dependiente se utilizó la supervivencia ajustada.

La siguiente tabla muestra los resultados correspondientes a este estudio multivariante.

		P	RR	IC 95% RR	
				Inferior	Superior
T	T1		1		
	T2	0,316	0,793	0,505	1,247
	T3	0,727	1,071	0,727	1,579
	T4	0,051	1,511	0,999	2,285
N	N0		1		
	N1	0,327	0,738	0,402	1,355
	N2	0,428	0,802	0,464	1,385
	N3	0,762	0,914	0,509	1,64
Tratamiento	Cir +RT		1		
	Cir	< 0,001	2,837	1,76	4,575
	RT + Cir	0,048	1,524	1,004	2,316

Ni la extensión local ni la regional del tumor se relacionaron de forma significativa con la supervivencia en los pacientes pN+/R+. Por el contrario, las variables terapéuticas sí que se asociaron con el control de la enfermedad. De acuerdo con los resultados del modelo, los pacientes tratados sólo con cirugía tuvieron un riesgo de fallecer como consecuencia de la evolución de la enfermedad 2.8 veces superior que el correspondiente a los pacientes tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria, que actuó como categoría de referencia. Para los pacientes tratados con radioterapia seguida de cirugía, el riesgo relativo fue 1.5 veces superior que el correspondiente a la categoría de referencia.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia en función del tipo de tratamiento realizado sobre las áreas ganglionares.



*Supervivencia ajustada en pN+/R+ según tratamiento cervical.*

Existieron diferencias significativas en la supervivencia en función del tipo de tratamiento para los pacientes pN+/R+ ( $P < 0.0001$ ).

Es evidente que, al no existir una asignación aleatoria, no se pueden comparar los resultados obtenidos con los diferentes tipos de tratamiento. Sin embargo, el hecho de que el resultado del estudio multivariante, en el que se incluyeron también la extensión local y regional de la enfermedad, el tipo de tratamiento apareciese como una variable relacionada con la supervivencia, hace suponer que es posible que el uso de la radioterapia cuente con efecto terapéutico eficaz en los pacientes pN+/R+.

Del análisis de la curva de supervivencia conviene destacar dos aspectos. Por un lado la peor supervivencia obtenida en los pacientes pN+/R+ que no recibieron tratamiento con radioterapia, lo que vendría a indicar el papel terapéutico de la misma en este grupo de pacientes.

Por otro lado, destacan las diferencias en supervivencia obtenidas entre los pacientes tratados con radioterapia antes y después del tratamiento quirúrgico. De nuevo, los resultados deben interpretarse con mucha precaución, dado que no se trataba de un ensayo clínico. Sin embargo, nos parece sensato justificar este resultado considerando que la presencia de ruptura capsular después de un tratamiento con radioterapia indica la existencia de un tumor biológicamente agresivo, con capacidad de resistir un tratamiento radical como es la irradiación a dosis altas, en el cual posiblemente se hayan seleccionado clones tumorales resistentes, y sin posibilidad real de añadir un tratamiento adyuvante. Por el contrario, en el caso de la radioterapia postoperatoria, ésta se lleva a cabo sobre un campo en la mayoría de ocasiones con una escasa o nula carga tumoral, y sin que se hayan producido fenómenos de selección de fenotipos tumorales agresivos, lo que potencialmente aumentaría la eficacia de la radioterapia.

## 5. Resultados del estudio RPA

Los modelos de árboles de decisión permiten desarrollar sistemas que clasifican observaciones según un conjunto de reglas de decisión.

Encontramos los orígenes del *Recursive Partitioning Analysis* (RPA) en la búsqueda de sistemas que permiten una estratificación en grupos homogéneos, de interés tanto para la evaluación de factores pronósticos, métodos de tratamiento o factores de riesgo<sup>86</sup>. Una de las estrategias utilizadas para llevar a cabo esta estratificación consiste en realizar la predicción a través de una secuencia estructurada de preguntas tipo si/no teniendo en cuenta las características clínicas del proceso evaluado. La estructura gráfica sería un árbol al cual vamos añadiendo ramas.

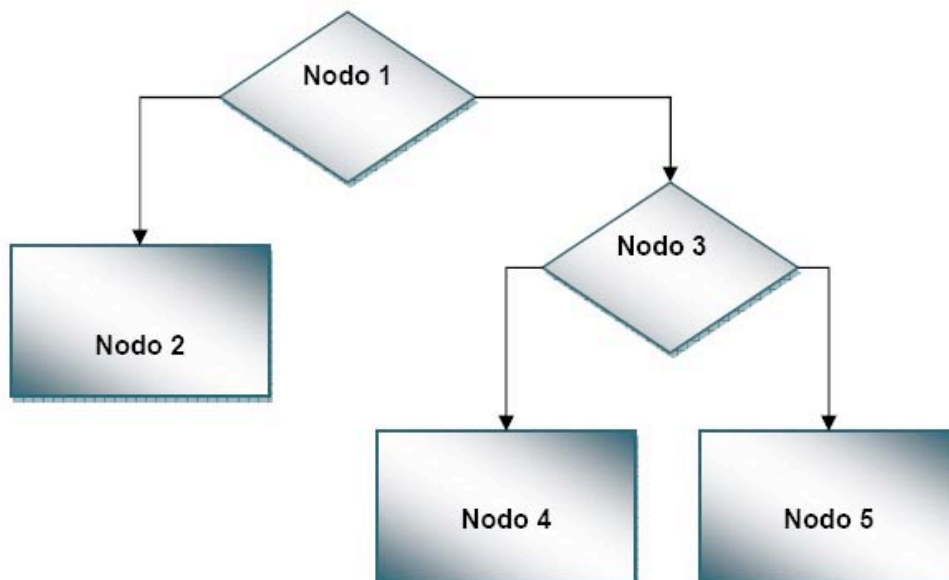
Más adelante Breiman y cols<sup>93</sup> desarrollaron unas rutinas de programación que denominaron CART ("*Classification And Regression Trees*"), que han sido la base sobre la que se han desarrollado las técnicas de RPA.

El modelo de árbol de decisión se desarrolla a través de la división recurrente de los datos. Esta división de la población tiene el objetivo de agrupar a los pacientes en sub-poblaciones cada vez más homogéneas en relación a un factor resultado que nos es conocido, que se correspondería con el concepto de variable dependiente de los métodos estadísticos bayesianos clásicos. Estas particiones se vienen repitiendo de forma sucesiva hasta que el grado de homogeneidad ya no se puede incrementar mediante una nueva partición<sup>86</sup>.

Los análisis estructurados en árbol de los datos de supervivencia están apareciendo como una buena alternativa (o complemento) a estrategias de creación de modelos tradicionales tales como la Regresión de Cox. De forma particular, un campo en el que las técnicas de RPA parece que cuentan con un

notable interés es en la evaluación de factores pronósticos en el ámbito de la oncología.

El método para la creación de árboles de clasificación se basa en la técnica de partición recursiva. Cada grupo de pacientes, representado por un nodo en un árbol de decisión, puede ser dividido en grupos, denominándose el nodo inicial como nodo parenteral. El término recursivo se refiere al hecho de que el proceso de partición pueda ser aplicado de forma reiterada. Cada nodo parenteral puede dar lugar a nodos hijos, y a la vez cada uno de los nodos hijos puede constituir como un nodo parenteral y dar lugar a nodos hijos adicionales.



El árbol de clasificación se inicia con el nodo raíz, que podemos asimilar al tronco del árbol, que incluye a la totalidad de los pacientes. A partir del conjunto de pacientes, el programa estadístico que elabora el árbol de decisión encuentra la mejor variable con capacidad de dividir el nodo parenteral en nodos hijos. Con la finalidad de encontrar la mejor variable, el software evalúa cada una de las variables posibles, así como cada uno de los valores

correspondientes a cada una de las variables. Para la elección de la variable de división, el programa busca la obtención de unos nodos hijos de la máxima homogeneidad en relación al resultado que se está evaluando. Una vez realizada esta primera división, el programa actúa de forma similar con cada uno de los nodos hijos, considerándolos como nodos parenterales.

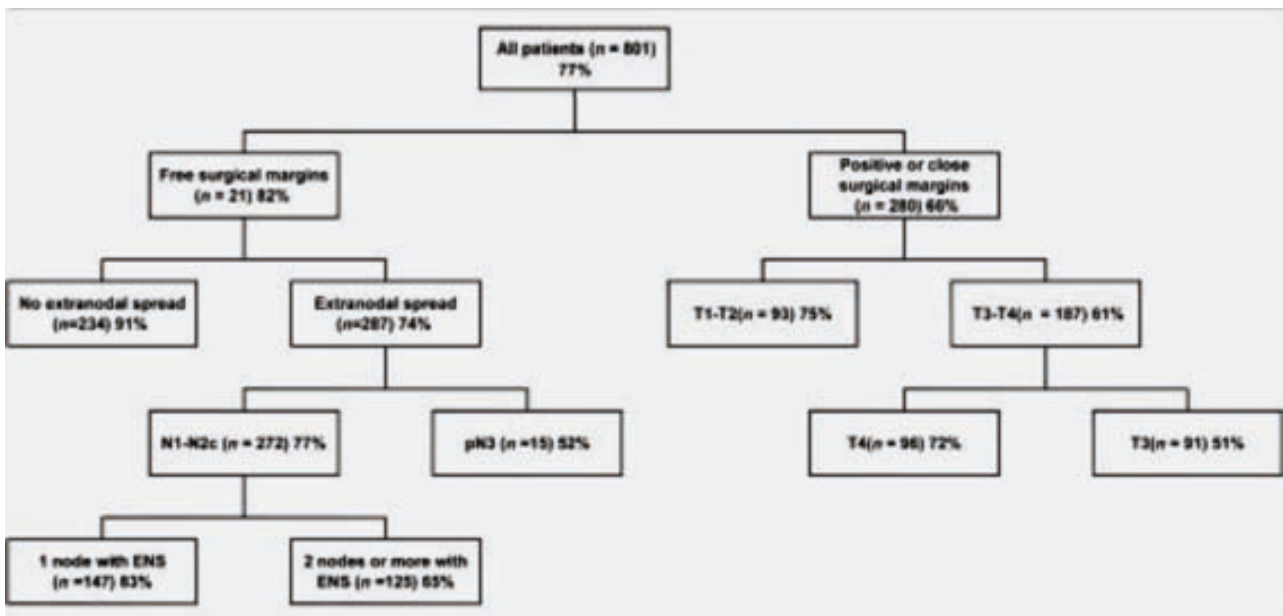
El sistema RPA procede seleccionando una a una cada variable recogida. Se evalúa el valor de cada una maximizando el criterio de selección a través de todas las variables y su influencia en el pronóstico. Para cada nodo se van creando tablas de contingencia de 2x2 una y otra vez hasta que arroja un resultado estadísticamente significativo o una de las divisiones crea un grupo con muy pocos pacientes<sup>94</sup>.

Se pueden citar algunas ventajas del método RPA con respecto a los métodos de análisis de supervivencia habituales:

- Provee una clara descripción de interacciones complejas entre factores pronósticos y no depende de asunciones tales como linealidad de efectos para variables continuas
- La estructura en árbol es menos dependiente que la regresión de Cox en la asunción de riesgos proporcionales
- Los datos son más fáciles de manejar
- Gráficamente es un algoritmo de toma de decisiones muy parecido a los procesos de decisión habituales
- La interpretación es más fácil
- La creación de subgrupos imitando una estructura de árbol (recursión binaria) como mínimo simplifica la toma de decisiones<sup>95</sup>



Utilizando esta tecnología estadística, Langendijk y cols<sup>96</sup> propusieron en el año 2005 una clasificación en grupos de riesgo de recidiva para pacientes tratados con cirugía y radioterapia post-operatoria con la finalidad de discriminar el grupo de pacientes de mal pronóstico candidatos a un tratamiento adyuvante con quimio-radioterapia. La clasificación la llevaron a cabo a partir del análisis mediante RPA de un grupo de 801 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados con cirugía y radioterapia post-operatoria. La siguiente figura muestra el control loco-regional de la enfermedad obtenido al aplicar las reglas de clasificación obtenidas con el método RPA.



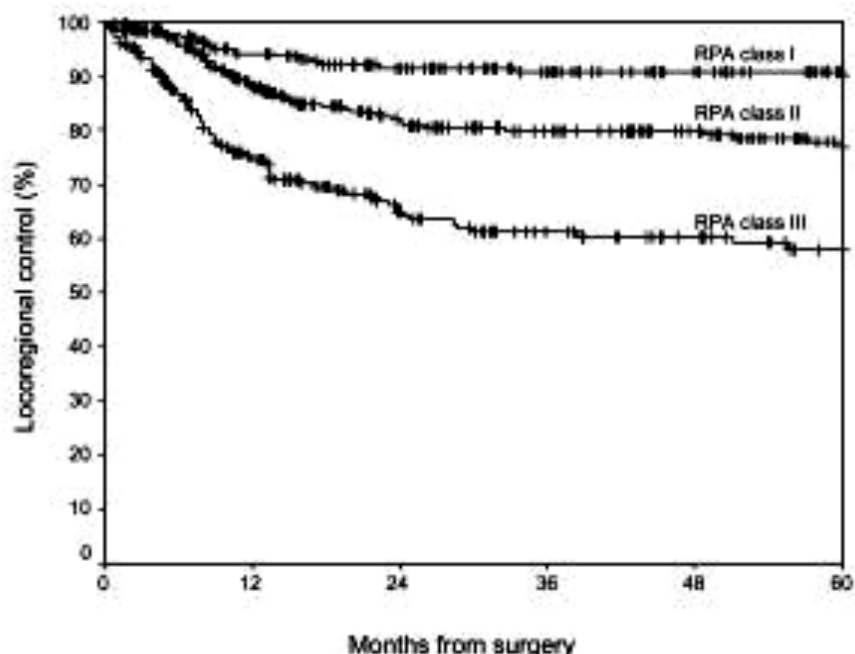
Las variables incluidas en el árbol de clasificación fueron el status de los márgenes de resección, la existencia y el número de ganglios con ruptura capsular, y las categorías de extensión local (T) y regional (N) de la enfermedad.

A partir de los nodos terminales del árbol de clasificación RPA se definieron 3 categorías de pacientes en base al pronóstico de control de la enfermedad:

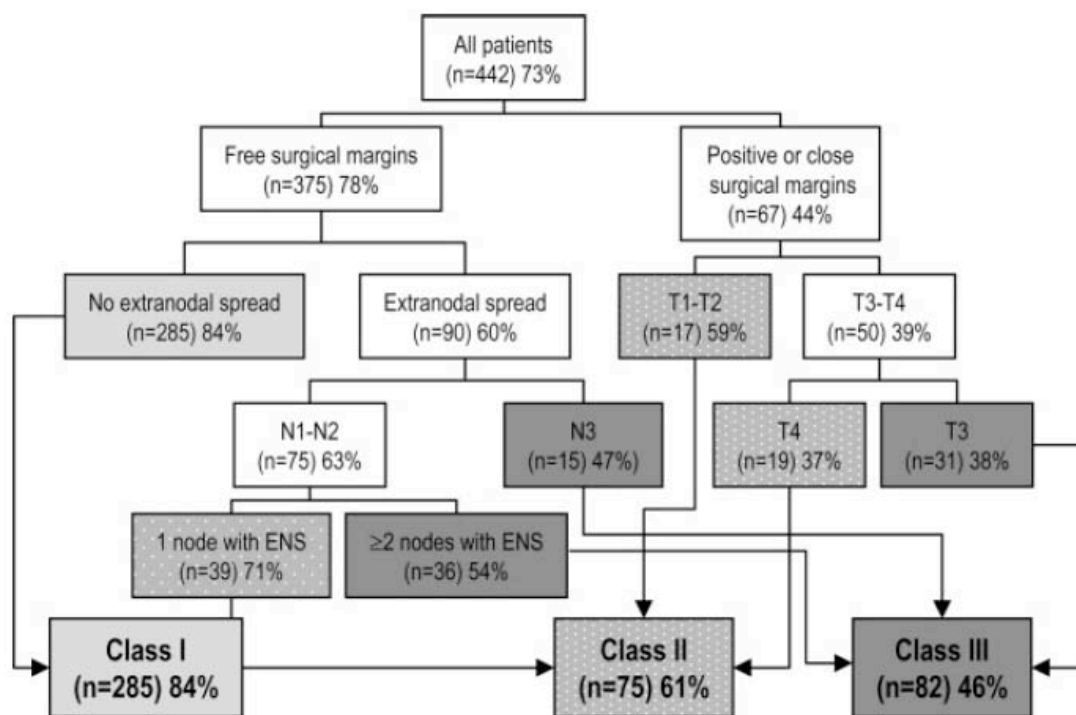
- **Categoría I (riesgo intermedio):** pacientes con márgenes libres y ausencia de ganglios con ruptura capsular
  - **Categoría II (riesgo alto):** tumores T1-T2-T4 con márgenes positivos o cercanos. Pacientes con un ganglio con ruptura capsular
  - **Categoría III (riesgo muy alto):** Tumores T3 con márgenes positivos o cercanos. Pacientes con más de un ganglio con ruptura capsular.
- Pacientes pN3

Cabe destacar el papel prominente jugado por la presencia de ganglios con ruptura capsular en los pacientes con límites de resección del tumor primario libres.

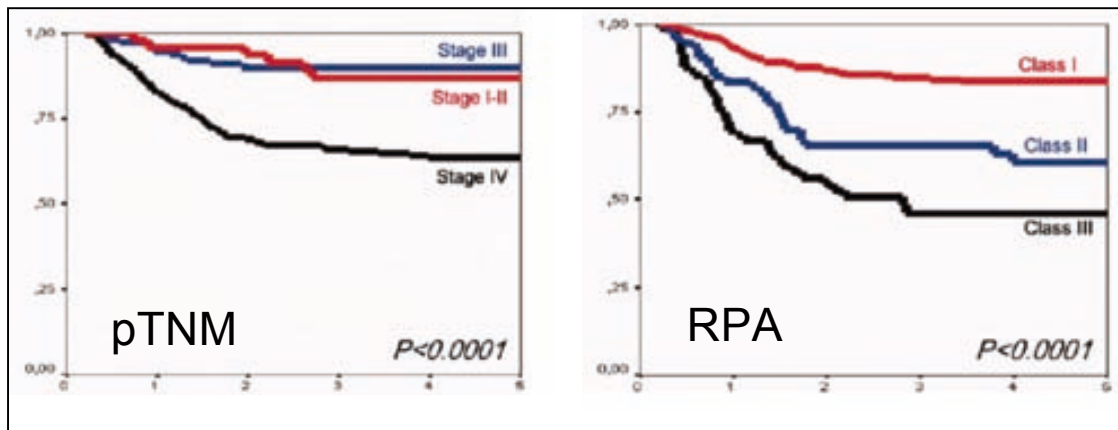
Aparecieron diferencias significativas en el control loco-regional de la enfermedad en función de la categoría RPA, tal como aparece en la siguiente figura.



León y cols<sup>97</sup> llevaron a cabo un estudio de validación externa de la clasificación RPA propuesta por Langendijk y cols en pacientes diagnosticados y tratados en el Hospital de Sant Pau de Barcelona. El estudio incluyó la evaluación de 442 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. La siguiente figura muestra los resultados obtenidos en el control loco-regional al aplicar el árbol de clasificación a los pacientes incluidos en el estudio.



La clasificación en categorías de riesgo en función de la clasificación RPA, que incluye la presencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular, consiguió mejor capacidad de discriminación pronóstica en la supervivencia libre de recidiva loco-regional de la enfermedad que la clasificación TNM y pTNM, tal como muestran las siguientes curvas de supervivencia.



Aplicando esta metodología estadística a la cohorte de pacientes estudiados, se definieron una serie de clases derivadas de la clasificación RPA considerando como variables dependientes: la supervivencia ajustada, el control regional de la enfermedad, y la aparición de metástasis a distancia. Como variables independientes se introdujeron: la existencia o no de adenopatías con ruptura capsular, el número de adenopatías con ruptura capsular, y la categoría de extensión regional patológica pN.

El primer elemento a considerar de los resultados obtenidos fue que en ningún caso la valoración pN apareció en la división inicial del nodo raíz, lo que viene a indicar que no fue el elemento con mayor capacidad pronóstica introducido en el modelo. El segundo elemento fue el hecho de que el número de ganglios con ruptura capsular contó con una capacidad pronóstica superior respecto a la presencia/ausencia de adenopatías con ruptura capsular en las clasificaciones correspondientes a la supervivencia ajustada y libre de metástasis. Este dato viene a señalar que no sólo la presencia de adenopatías con ruptura capsular, sino también el número de las mismas, aportan información pronóstica

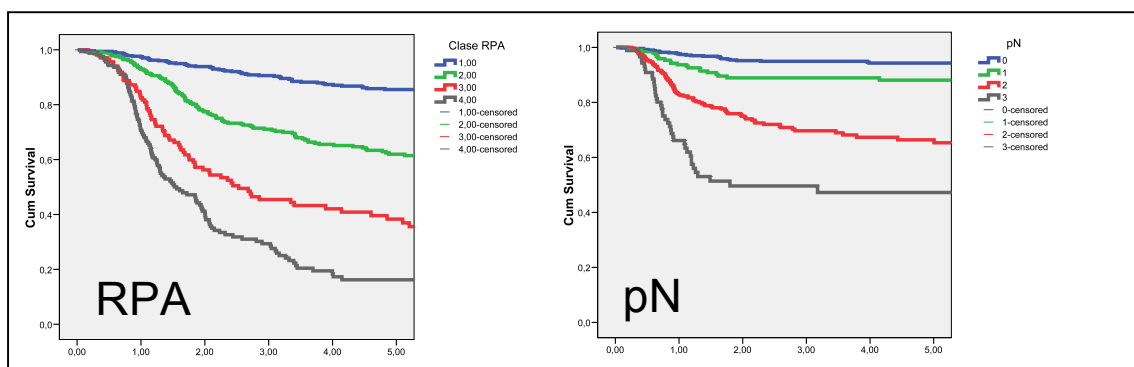
significativa en relación al resultado obtenido en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello.

A partir de los nodos terminales obtenidos con la clasificación RPA, fue posible definir unas clases de pacientes con unos resultados homogéneos, que se compararon con el estadiaje correspondiente a la aplicación de la clasificación pN de acuerdo con el sistema TNM.

Las clases RPA obtenidas al considerar la supervivencia ajustada a partir de los pacientes incluidos en el estudio fueron las siguientes:

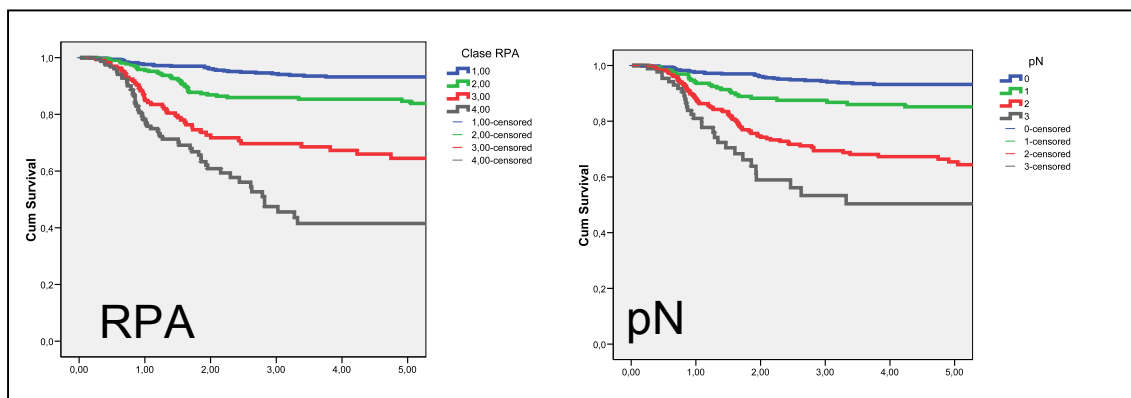
- **Clase I:** pacientes pN0
- **Clase II:** pacientes pN+/R- o pN1/R+
- **Clase III:** pacientes pN2-3/R+ con sólo 1 ganglio R+
- **Clase IV:** pacientes con más de 1 ganglio R+

La aplicación del método de clasificación RPA, incorporando la información derivada de la presencia de adenopatías con ruptura capsular consiguió mejorar la capacidad pronóstica respecto a la clasificación pN, tal como se muestran las curvas de supervivencia.



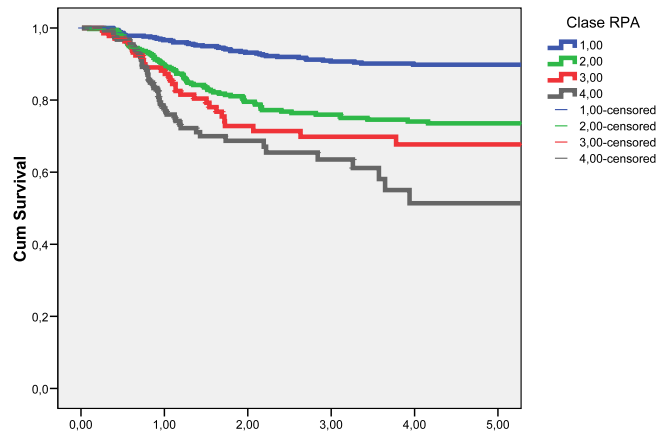
El método RPA consiguió ampliar el campo de las curvas de supervivencia (diferencias entre las curvas extremas), con una distribución homogénea de las mismas. Por el contrario, la clasificación pN obtuvo un campo de supervivencia más restringido, con una distribución en la cual la supervivencia correspondiente a los pacientes pN0 y pN1 fue muy similar.

En las clasificaciones RPA desarrolladas al considerar la variable dependiente el control regional y a distancia, los resultados obtenidos no fueron tan favorables. La clasificación RPA consiguió aumentar el campo de supervivencia, pero no corrigió la ausencia de capacidad discriminativa entre los dos primeros estadios que también estaba presente al aplicar la clasificación pN, tal como aparece en las siguientes figuras.

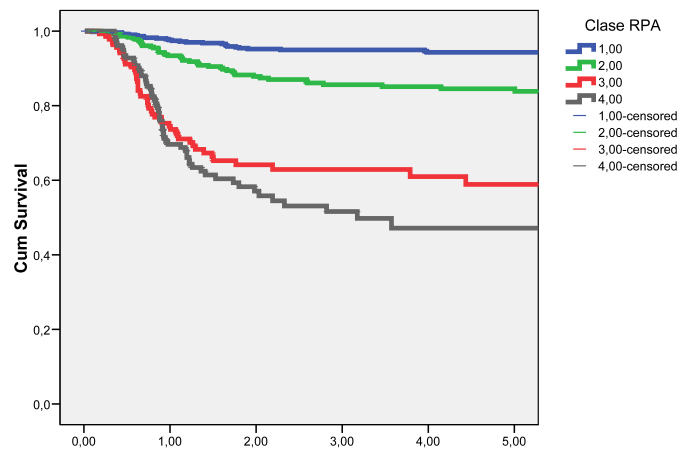


*Supervivencia libre de metástasis a distancia.*

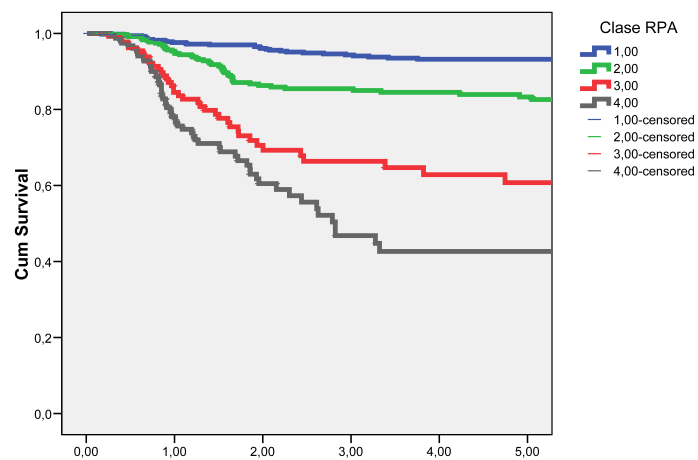
Se llevó a cabo una evaluación de la capacidad de discriminación de la clasificación RPA obtenida al considerar como variable dependiente la supervivencia ajustada al aplicarla al control local, regional y libre de metástasis a distancia.



*Supervivencia libre de recidiva local.*



*Supervivencia libre de recidiva regional.*



*Supervivencia libre de metástasis a distancia-*

La clasificación RPA obtenida al analizar la supervivencia ajustada consiguió una discriminación ordenada de las supervivencias libres de recidiva local, regional y a distancia. En el caso del control local de la enfermedad, la clasificación contó con una cierta limitación al discriminar entre las supervivencias correspondientes a las clases 2 y 3.



## **6. Comparación objetiva de los métodos de clasificación pN y RPA**

Hasta el momento hemos venido realizando una comparación entre los métodos pN y RPA a partir del análisis visual de las curvas de supervivencia obtenidas al aplicar cada una de las clasificaciones. Es obvio que tal análisis se presta a error, ya que depende de una interpretación subjetiva de la apariencia visual de las curvas.

Una de las dificultades en la comparación de métodos de clasificación pronóstica reside en la necesidad de poder llevar a cabo una evaluación objetiva de la calidad de la clasificación. De los diversos métodos que pueden utilizarse en la comparación de diferentes sistemas de clasificación<sup>98</sup>, el propuesto por Groome y cols<sup>87-89</sup> es apropiado, en base a que analiza aspectos que de forma intuitiva se reconocen como adecuados para la clasificación de los tumores: que la diferencia entre los diferentes estadios sea máxima (hazard discrimination), y que los pacientes se repartan de forma homogénea entre los diferentes estadios (balance).

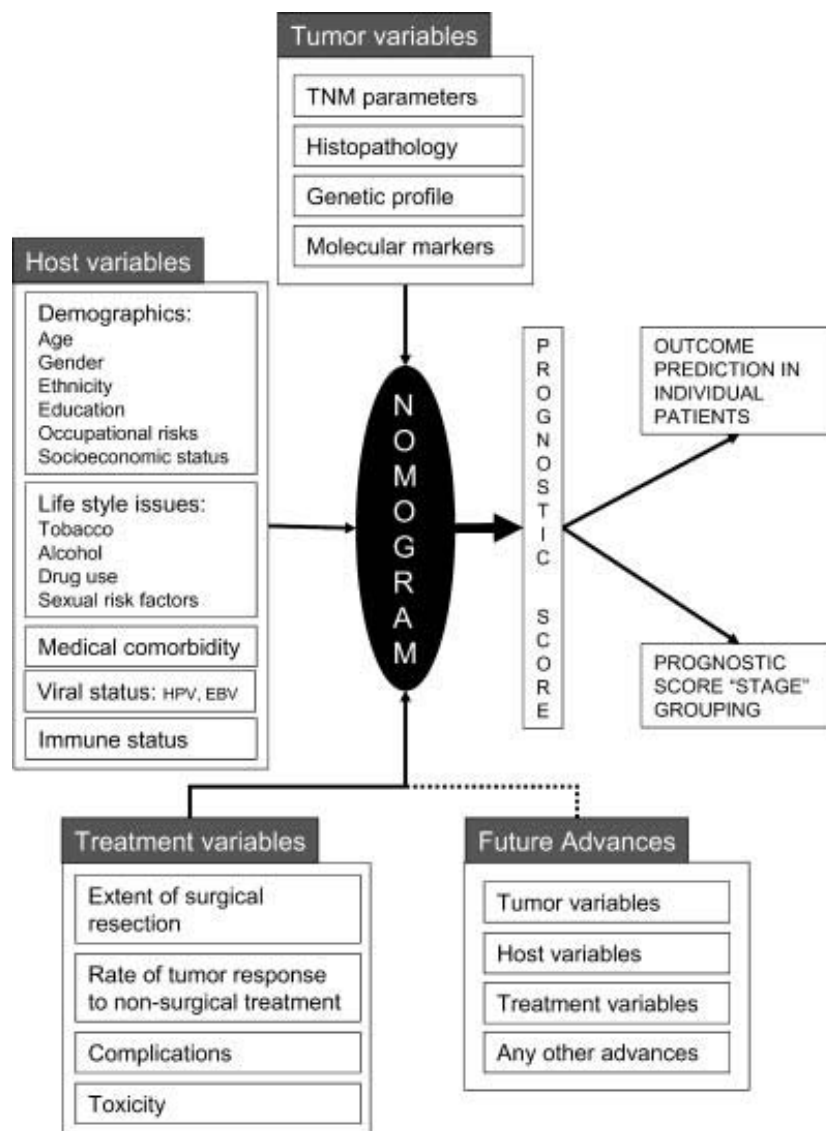
La utilización de esta metodología de cuantificación de la eficacia de una clasificación ofreció como resultado que el método RPA, que incluye la información pronóstica derivada de la presencia de adenopatías con ruptura capsular, fue superior tanto en la heterogeneidad entre estadios como en la distribución de los pacientes a la clasificación pN. La máxima diferencia entre clasificaciones se obtuvo en el parámetro de heterogeneidad entre estadios al considerar la supervivencia ajustada como la variable de resultado.

Dado que una de las finalidades fundamentales de un método de clasificación pronóstica es discriminar las supervivencias de forma adecuada, una de las

conclusiones que pueden obtenerse de nuestros resultados es que la inclusión de la ruptura capsular mejora la capacidad de clasificación pronóstica en la evaluación postoperatoria de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello sometidos a un vaciamiento ganglionar.

## 7. Incorporación de la información pronóstica derivada de la presencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular a la estadificación de los tumores de cabeza y cuello

La predicción pronóstica en los pacientes oncológicos depende de multitud de factores relacionados con el paciente, con el tumor y con el tratamiento empleado, interactuando todos ellos de forma compleja, lo que dificulta notablemente el poder realizar predicciones individuales acertadas<sup>99</sup>.



La clasificación TNM es el sistema pronóstico más ampliamente aceptado en la práctica clínica habitual, en gran medida gracias a su consistencia contrastada a lo largo del tiempo, y a su facilidad de uso. Se basa en una evaluación de la extensión anatómica de la enfermedad. Los objetivos del sistema TNM, tal como quedan establecidos en el propio manual de la 6ª edición <sup>16</sup> son:

- Ayudar al clínico en la decisión terapéutica
- Aportar datos para el pronóstico
- Evaluar los resultados del tratamiento
- Facilitar el intercambio de información entre distintos centros
- Fomentar y contribuir a la investigación sobre el cáncer

En base a la consecución de dichos objetivos, es importante obtener una información lo más exacta posible de la extensión del tumor, así como de todas las características biológicas con capacidad de influir de forma relevante en el control de la enfermedad y en la supervivencia.

El sistema TNM cuenta con dos niveles de clasificación:

- Clasificación clínica pretratamiento, denominada TNM (o cTNM). Basada en la evidencia adquirida antes del tratamiento, a través de la exploración física, de la exploración por imagen, de la endoscopia, de la información aportada por la biopsia y de la exploración quirúrgica
- Clasificación patológica (denominada pTNM) determinada mediante la histopatología del tumor y/o de los ganglios linfáticos tras el tratamiento quirúrgico. Está basada en la evidencia adquirida antes del tratamiento, complementada o modificada por las evidencias adicionales que proporcionan la cirugía y el análisis de la pieza operatoria

Las diferentes versiones del sistema de clasificación TNM se han venido revisando, incluyendo modificaciones con la finalidad de mejorar en el cumplimiento de los objetivos enunciados de un sistema de clasificación. Así, en relación a los carcinomas escamosos de cabeza y cuello, la 6ª versión del sistema TNM introdujo como modificaciones más importantes:

- La estratificación de los pacientes con tumores localmente avanzados T4 en dos categorías: tumores resecables T4a e irresecables T4b, agrupándolos en sub-estadios diferentes (IVA y IVB respectivamente), así como la creación de un sub-estadio IVC que agrupa a los pacientes M1
- La unificación en el descriptor de tamaño correspondiente a la categoría de extensión local T entre las diferentes localizaciones
- La discriminación del complejo naso-etmoidal como una unidad anatómica diferenciada, con dos sublocalizaciones: cavidad nasal y senos etmoidales

Estos cambios vienen a mejorar las principales modificaciones introducidas en la 5ª edición del manual TNM<sup>100</sup>, que hacían referencia a la división de los pacientes incluidos en la categoría IV en sub-categorías con capacidad de discriminación pronóstica, y una redefinición de los criterios de clasificación en categorías y estadios para los pacientes con carcinomas de rinofaringe.

A pesar de que es ampliamente aceptado que la afectación ganglionar es posiblemente el factor pronóstico clínico más relevante para los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, no se han introducido modificaciones en su valoración para la mayoría de las principales localizaciones en cabeza y cuello en las últimas ediciones del TNM. Tan sólo

se han redefinido las categorías de extensión regional y agrupación por estadios en los pacientes con tumores de rinofaringe y tiroides. En la última edición del TNM tampoco se introduce la ruptura capsular en el apartado de afectación ganglionar<sup>101</sup>.

El sistema TNM se basa en el concepto simplista de que existe una progresión ordenada en el crecimiento del tumor a nivel local, regional y finalmente con una diseminación a distancia. Sin embargo, tanto la expansión e infiltración tumoral como su biología son fenómenos extraordinariamente complejos, y no siempre siguen el mismo patrón. Existen factores clínicos o patológicos, como son la morfología del tumor (exofítico o infiltrante), la interacción con los tejidos circundantes (de expansión por compresión o por infiltración), los niveles en que se localizan las adenopatías metastásicas, la invasión vascular y perineural, el grado de respuesta inmunitaria celular promovido por el tumor, etc., que se ha demostrado que tienen la capacidad de influir en el resultado obtenido en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello<sup>102</sup>. Todos estos datos podrían incorporarse potencialmente al sistema TNM para aumentar su potencia pronóstica y su capacidad de resolución<sup>99</sup>.

Tal como hemos podido comprobar de nuestros resultados y de los obtenidos de la revisión de la literatura, uno de los factores pronósticos más relevantes en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello sería la existencia de adenopatías con ruptura capsular. Entre los argumentos esgrimidos para no incluir la información inherente a la presencia de adenopatías con ruptura capsular en la clasificación TNM se han citado la imposibilidad de diagnosticar de forma eficiente su presencia a partir de la evaluación clínica y radiológica de los pacientes, y el hecho de que su presencia no se ha demostrado como un

elemento con capacidad pronóstica independiente de forma suficiente, requiriendo estudios adicionales<sup>103</sup>.

Históricamente los cambios del sistema de clasificación TNM derivan de un proceso de toma de decisiones basado en las opiniones de expertos pertenecientes a comités nacionales y de Comité TNM de la UICC. Sin embargo, el crecimiento exponencial del conocimiento hace difícil el mantener los procedimientos previos de revisión y elaboración de propuestas de modificación con el objetivo de proponer cambios en los sistemas de clasificación que sean apropiados y basados en la evidencia.

En el año 2004 Gospodarowicz y cols<sup>104</sup> elaboraron una propuesta referente a la información requerida para promover revisiones del sistema de clasificación TNM. De acuerdo con estos autores, entre los requisitos que debían contemplar estas propuestas de modificación se encontrarían:

- Tipo y localización del tumor
- Razones para sugerir la modificación y el contexto clínico en que aparecen
- Años de diagnóstico de la cohorte de pacientes en los que se basa la sugerencia de modificación. Descripción de la cohorte
- Clasificación TNM
- Descripción de los factores pronósticos adicionales relevantes para la propuesta
- Descripción del perfil de intervenciones terapéuticas recibidas por la cohorte de pacientes en los que se basa la propuesta
- Descripción de los *endpoints* utilizados en la propuesta

- Análisis contrastando la capacidad predictiva del sistema TNM con el del sistema propuesto
- Análisis incluyendo las comparaciones estadísticas entre ambos sistemas de clasificación
- Descripción y/o enumeración de los métodos estadísticos no convencionales
- Recomendaciones específicas para la revisión del sistema de clasificación TNM
- Resultados e interpretación de los análisis estadísticos
- Limitación de los datos presentados en la propuesta
- Relación de la propuesta con los datos publicados en la literatura

Por otro lado, los autores señalan que los criterios que deben cumplir las modificaciones introducidas en el TNM son el que se trate de cambios que cuenten con una relevancia clínica en cuanto a la valoración, tratamiento y resultados conseguidos, contando con una evidencia de mejoría en la capacidad pronóstica, y que sean modificaciones aceptadas por los miembros del Comité TNM de la UICC.

En base a todas estas premisas, aceptamos que en la actualidad no existen métodos diagnósticos con la suficiente sensibilidad y especificidad que permitan incorporar la ruptura capsular en la valoración inicial de los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, por lo que se hace irrelevante su inclusión en la clasificación cTNM.

Por el contrario, de los datos obtenidos del presente estudio y los resultantes de una revisión exhaustiva de la literatura pertinente, y cumpliendo con los requisitos elaborados por Gospodarowicz y cols<sup>104</sup> en relación a la propuesta



de modificaciones del TNM, pensamos que contamos con elementos suficientes para proponer una modificación en el sistema de clasificación pTNM. De acuerdo con esta propuesta, la categoría patológica de extensión regional post-cirugía pN\* sería la siguiente:

- **pN0\***: pacientes pN0
- **pN1\***: pacientes pN+/R- o pN1/R+
- **pN2\***: pacientes pN2-3/R+ con sólo 1 ganglio R+
- **pN3\***: pacientes con más de 1 ganglio R+

Es evidente que la propuesta de modificación aumenta la complejidad en la evaluación respecto a la clasificación pN convencional. En base a la mejoría existente en la capacidad de predicción pronóstica, y dado que sólo incluye información habitual en los dictámenes patológicos de los vaciamientos cervicales, pensamos que el incremento en complejidad queda plenamente justificado.

El diseño de cualquier modelo de clasificación comporta habitualmente una sobre-estimación de los resultados, ya que las definiciones se obtienen de una cohorte específica de pacientes, con lo cual los resultados se ajustan a esta población concreta. Cuando un nuevo índice pronóstico o instrumento predictivo es evaluado en una segunda población, los resultados suelen ser menos favorables<sup>105</sup>. Es por este motivo que uno de los puntos pendientes para poder considerar esta nueva propuesta de clasificación pN es llevar a cabo estudios de validación externa que nos permitan asegurar su reproducibilidad<sup>106</sup>.



# **CONCLUSIONES**

1. La presencia de adenopatías con ruptura capsular en pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello es un factor pronóstico de primer orden. La supervivencia ajustada a los 5 años correspondiente a los pacientes sin metástasis ganglionares en los vaciamentos cervicales (pN0) fue del 86%, la de los pacientes con metástasis ganglionares sin ruptura capsular (pN+/R-) fue del 63%, en tanto que la correspondiente a los pacientes con metástasis ganglionares con ruptura (pN+/R+) disminuyó hasta el 30%.
2. La inclusión de la información derivada de la presencia de adenopatías con ruptura capsular en un método de valoración histopatológica de los vaciamentos cervicales consiguió, de forma objetiva, mejorar la capacidad de discriminación pronóstica en relación a la clasificación pTNM convencional.
3. De acuerdo con nuestros resultados, un 27.9% de los pacientes sometidos a un tratamiento quirúrgico sobre las áreas cervicales contaron con la presencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular. La variable que se relacionó de forma más significativa con la presencia de adenopatías con ruptura capsular en la pieza del vaciamiento fue la categoría de extensión regional del tumor en el momento del diagnóstico. En relación a los pacientes N0, los pacientes N1 contaron con un riesgo 3.9 veces superior de presentar adenopatías con ruptura capsular, los pacientes N2 con un riesgo 8.1 veces superior, y los pacientes N3 con un riesgo 22.7 veces superior.
4. En presencia de la información aportada por la existencia de adenopatías con ruptura capsular, variables como la categoría de extensión local y regional de la enfermedad perdieron gran parte de su capacidad pronóstica independiente. De acuerdo con un estudio multivariante, en relación a los pacientes sin metástasis ganglionares, el riesgo de fallecimiento como

consecuencia de la evolución de la enfermedad para los pacientes con metástasis ganglionares sin ruptura capsular fue 2.9 veces superior, y el riesgo correspondiente a los pacientes con ruptura fue 7.2 veces superior.

5. El número de adenopatías con ruptura capsular contó con capacidad pronóstica significativa. La supervivencia ajustada a los 5 años para los pacientes con sólo un ganglio con ruptura fue del 43%, la de los pacientes con 2 ó 3 ganglios con ruptura fue del 20%, y finalmente la correspondiente a los pacientes con 4 o más ganglios con ruptura fue del 11%.

6. Para los pacientes con metástasis ganglionares ocultas (N0/pN+), la presencia de adenopatías con ruptura capsular apareció como una variable pronóstica de primer orden. La supervivencia ajustada a los 5 años correspondiente a los pacientes con metástasis sin ruptura fue del 67%, disminuyendo al 35% para los pacientes que presentaron adenopatías con ruptura capsular.

7. En relación a los pacientes con metástasis ganglionares sin ruptura capsular, la aparición de metástasis ganglionares con ruptura capsular empeoró de forma significativa la posibilidad de control regional y a distancia de la enfermedad. El control local de la enfermedad para los pacientes con ruptura capsular empeoró en relación a los pacientes con metástasis sin ruptura, pero alcanzándose tan sólo unos niveles marginales de significación estadística.



# ANEXO

## \*CÁLCULO SUPERVIVENCIA AJUSTADA RPA

```
*.  
GET FILE = 'a:tesis.sav'.  
execute.
```

```
use all.  
filter off.  
execute.  
* superviv de anys a mesos.  
compute super60 = superviv * 12.  
execute.
```

```
save outfile = 'c:\doc\borra.sav'.  
execute.
```

```
* -----.  
* Creació de calculs per estadis  
* -----.  
* -----.  
* Creacio estadio 1 .  
* --.  
get file = 'c:\doc\borra.sav'.  
USE ALL.  
COMPUTE filter_$=((clase_CE EQ 1)) .  
FORMAT filter_$ (f1.0).  
FILTER BY filter_$.  
EXECUTE.  
  
procedure output outfile = 'c:\doc\estadio1'.  
SURVIVAL TABLE = super60  
  /INTERVAL = THRU 60 BY 1  
  /STATUS = ce (1)  
  /write = table  
  /PRINT = TABLE.  
DATA LIST FILE = 'c:\doc\estadio1' RECORDS = 2  
  /temps 09-10  
  noml 30-37(2)  
  /sobl 24-31(6).  
execute.  
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).  
compute temps = temps + 1.  
sort cases by temps.  
select if (temps LE 60).
```



```

execute.
save outfile = 'a:estadio1.sav'.
execute.
* --- .

-----
* Creacio estadio 2 .
* --.
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((clase_CE EQ 2)) .
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\estadio2'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = ce (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\estadio2' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  nomII 30-37(2)
  /sobII 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:estadio2.sav'.
execute.
* --- .

-----
* Creacio estadio 3 .
* --.
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((clase_CE EQ 3)) .
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\estadio3'.
SURVIVAL TABLE = super60

```

```

/INTERVAL   = THRU 60 BY 1
/STATUS     = ce (1)
/write      = table
/PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\estadio3' RECORDS = 2
/temps 09-10
  nomIII 30-37(2)
/sobIII 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:estadio3.sav'.
execute.
* - - - .

- - - - - .
* Creacio estadio 4 .
* - -.
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((clase_CE EQ 4)) .
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\estadio4'.
SURVIVAL TABLE = super60
/INTERVAL   = THRU 60 BY 1
/STATUS     = ce (1)
/write      = table
/PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\estadio4' RECORDS = 2
/temps 09-10
  nomIV 30-37(2)
/sobIV 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:estadio4.sav'.
execute.
* - - - .

```

```

* -----
* HAZARD DISCRIMINATION.
* -----
MATCH FILES      /file = 'a:estadio1.sav'
                 /file = 'a:estadio2.sav'
                 /file = 'a:estadio3.sav'
                 /file = 'a:estadio4.sav'
                 /by  = temps.

EXECUTE.

compute difsob12 = abs(sobi-sobii).
compute difsob23 = abs(sobii-sobiii).
compute difsob34 = abs(sobiii-sobiv).

compute produc  = difsob12 * difsob23 * difsob34.
execute.

compute maxsob = max(sobi,sobii,sobiii,sobiv).
compute minsob = min(sobi,sobii,sobiii,sobiv).
execute.

* ULL dividir per nombre estadis menys 1/canviar els DOS valors.
compute difmax = ((maxsob-minsob)/(4-1))**(4-1).
execute.

compute D1temps = (produc/difmax).
execute.

compute D2temps = (maxsob-minsob).
execute.

compute M2temps = (D1temps+D2temps)/2.
execute.

FREQUENCIES VARIABLES = M2temps
  /format    = notable
  /STATISTICS = SUM.

```

execute.

\* ULL dividir Suma D1temps per 60.

\* VERSION CONSIDERANDO EL ORDEN DE LOS ESTADIOS

```
MATCH FILES    /file = 'a:estadio1.sav'  
              /file = 'a:estadio2.sav'  
              /file = 'a:estadio3.sav'  
              /file = 'a:estadio4.sav'  
              /by  = temps.
```

EXECUTE.

```
compute difsob12 = abs(sobi-sobii).  
compute difsob23 = abs(sobii-sobiii).  
compute difsob34 = abs(sobiii-sobiv).
```

\*Filtro de cruce de las curvas.

```
IF (sobi < sobii) dif12def = difsob12 * difsob12 .
```

EXECUTE .

```
IF (sobi >= sobii) dif12def = difsob12 .
```

EXECUTE .

```
IF (sobii < sobiii) dif23def = difsob23 * difsob23 .
```

EXECUTE .

```
IF (sobii >= sobiii) dif23def = difsob23 .
```

EXECUTE .

```
IF (sobiii < sobiv) dif34def = difsob34 * difsob34 .
```

EXECUTE .

```
IF (sobiii >= sobiv) dif34def = difsob34 .
```

EXECUTE .

```
compute produc = dif12def * dif23def * dif34def .
```

execute.

```
compute maxsob = max(sobi,sobii,sobiii,sobiv).
```

```
compute minsob = min(sobi,sobii,sobiii,sobiv).
```

execute.

\* ULL dividir per nombre estadis menys 1/canviar els DOS valors.

```
compute difmax = ((maxsob-minsob)/(4-1))**(4-1).
```

execute.

```
compute D1temps = (produc/difmax).
```

execute.

compute D2temps = (maxsob-minsob).  
execute.

compute M2temps = (D1temps+D2temps)/2.  
execute.

FRECUENCIAS VARIABLES = M2temps  
/format = notable  
/STATISTICS = SUM.

execute.

\* VERSIÓN CON FILTRO DE CRUCE DE LAS CURVAS.

\* ULL dividir Suma D1temps per 60.

\* ----- .  
\* CALCUL DEL BALANCE .  
\* ----- .

GET FILE = 'a:tesis.sav'.

execute.

aggregate outfile = 'a:\part.sav'  
/break = clase\_CE  
/n = n.

execute.

get file = 'a:\part.sav'.

execute.

\* COMPTE canviar nombre casos i estadis.

compute free = 1190/4.

compute diff = abs(n-free).

compute ratdiff = diff/free.

format ratdiff (F5.2).

execute.

\* ULL!! dividir SUM per N (nombre estadis).

DESCRIPTIVES

VARIABLES=ratdiff

/STATISTICS=SUM.



# BIBLIOGRAFÍA

1. Mortalidad por cáncer en España, 1998. Área de epidemiología ambiental y cáncer Centro Nacional de Epidemiología [ 2011].
2. Cancer incidence in five continents. Volume VI. Cancer Causes and Control 1993;4:497.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J *et al.* Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 2001;94:153-6.
4. Chiesa F, Mauri S, Tradati N *et al.* Surfing prognostic factors in head and neck cancer at the millennium. Oral Oncol 1999;35:590-6.
5. Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. J Clin Oncol 2006;24:2606-11.
6. Fakhry C, Westra WH, Li S *et al.* Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. J Natl Cancer Inst 2008;100:261-9.
7. Ferlito A, Robbins KT, Shaha AR *et al.* Current considerations in neck dissection. Acta Otolaryngol 2002;122:323-9.
8. Hinojar-Gutierrez A, Fernandez-Contreras ME, Gonzalez-Gonzalez R *et al.* Intratumoral lymphatic vessels and VEGF-C expression are predictive factors of lymph node relapse in T1-T4 N0 laryngopharyngeal squamous cell carcinoma. Ann Surg Oncol 2007;14:248-57.
9. Shayan R, Achen MG, Stacker SA. Lymphatic vessels in cancer metastasis: bridging the gaps. Carcinogenesis 2006;27:1729-38.
10. Mendez E, Fan W, Choi P *et al.* Tumor-specific genetic expression profile of metastatic oral squamous cell carcinoma. Head Neck 2007;29:803-14.



11. Roepman P, Wessels LF, Kettelarij N *et al.* An expression profile for diagnosis of lymph node metastases from primary head and neck squamous cell carcinomas. *Nat Genet* 2005;37:182-6.
12. Quer M, Leon X. Metástasis ganglionares cervicales. Metástasis de origen desconocido. In: Suarez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE., Ortega P, Trinidad J, eds. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y cuello*. Buenos Aires: Ed Panamericana, 2008.
13. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B *et al.* Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1994;168:494-8.
14. 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;115:629-39.
15. Janot F, Klijanienko J, Russo A *et al.* Prognostic value of clinicopathological parameters in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective analysis. *Br J Cancer* 1996;73:531-8.
16. Sobin LH, Wittekind Ch, . *TNM Classification of Malignant tumours*. New York: Wiley-Liss, 2002.
17. Jeremic B, Milicic B. Pretreatment prognostic factors of survival in patients with locally advanced nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy with or without concurrent chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2009;32:163-8.
18. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ *et al.* Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 1994;73:187-90.

19. Gilbert H, Kagan AR. Recurrence patterns in squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, and larynx. *J Surg Oncol* 1974;6:357-80.
20. Wall TJ, Peters LJ, Brown BW *et al*. Relationship between lymph nodal status and primary tumor control probability in tumors of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1895-902.
21. Tomik J, Skladzien J, Modrzejewski M. Evaluation of cervical lymph node metastasis of 1400 patients with cancer of the larynx. *Auris Nasus Larynx* 2001;28:233-40.
22. Vikram B, Strong EW, Shah JP *et al*. Failure at distant sites following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* 1984;6:730-3.
23. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ *et al*. Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. *Cancer* 1993;71:452-6.
24. Leon X, Quer M, Orus C *et al*. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head Neck* 2000;22:680-6.
25. Willis RA. Epidermoid carcinoma of the head and neck, with special reference to metastasis. *J Pathol* 1930;33:501-26.
26. Bennett SH, Futrell JW, Roth JA *et al*. Prognostic significance of histologic host response in cancer of the larynx or hypopharynx. *Cancer* 1971;28:1255-65.
27. Dunne AA, Muller HH, Eisele DW *et al*. Meta-analysis of the prognostic significance of perinodal spread in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) patients. *Eur J Cancer* 2006;42:1863-8.

28. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D *et al.* Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 2003;39:130-7.
29. Wenzel S, Koch U. [Squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. Prognostic significance of the capsular rupture and extracapsular spread of lymph node metastases]. *HNO* 2004;52:783-9.
30. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO *et al.* Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral Oncol* 2002;38:747-51.
31. Yousem DM, Som PM, Hackney DB *et al.* Central nodal necrosis and extracapsular neoplastic spread in cervical lymph nodes: MR imaging versus CT. *Radiology* 1992;182:753-9.
32. Steinkamp HJ, van der Hoeck E, Bock JC *et al.* [The extracapsular spread of cervical lymph node metastases: the diagnostic value of computed tomography]. *Rofo* 1999;170:457-62.
33. Steinkamp HJ, Beck A, Werk M *et al.* [Extracapsular spread of cervical lymph node metastases: Diagnostic value of magnetic resonance imaging]. *Rofo* 2002;174:50-5.
34. Shaw RJ, Lowe D, Woolgar JA *et al.* Extracapsular spread in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2010;32:714-22.
35. Souter MA, Allison RS, Clarkson JH *et al.* Sensitivity and specificity of computed tomography for detection of extranodal spread from metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 2009;123:778-82.
36. Zoumalan RA, Kleinberger AJ, Morris LG *et al.* Lymph node central necrosis on computed tomography as predictor of extracapsular spread

in metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pilot study. *J Laryngol Otol* 2010;1-5.

37. Steinkamp HJ, Beck A, Werk M *et al.* [Extracapsular spread of cervical lymph node metastases: diagnostic relevance of ultrasound examinations]. *Ultraschall Med* 2003;24:323-30.
38. Annyas AA, Snow GB, van Slooten EA *et al.* Prognostic factors of neck node metastasis: their impact on planning a treatment regimen. American Society of Head and Neck Surgeons. 1979.

Ref Type: Conference Proceeding

39. Cachin Y, Sancho-Garnier H, Micheau C *et al.* Nodal metastasis from carcinomas of the oropharynx. *Otolaryngol Clin North Am* 1979;12:145-54.
40. Carter RL, Barr LC, O'Brien CJ *et al.* Transcapsular spread of metastatic squamous cell carcinoma from cervical lymph nodes. *Am J Surg* 1985;150:495-9.
41. Coatesworth AP, MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck* 2002;24:258-61.
42. Jose J, Coatesworth AP, MacLennan K. Cervical metastases in upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma: histopathologic analysis and reporting. *Head Neck* 2003;25:194-7.
43. Apisarnthanarax S, Elliott DD, El-Naggar AK *et al.* Determining optimal clinical target volume margins in head-and-neck cancer based on microscopic extracapsular extension of metastatic neck nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:678-83.

44. Ghadjar P, Schreiber-Facklam H, Grater R *et al.* Quantitative analysis of extracapsular extension of metastatic lymph nodes and its significance in radiotherapy planning in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1127-32.
45. Imre K, Pinar E, Oncel S *et al.* Predictors of extracapsular spread in lymph node metastasis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:337-9.
46. Johnson JT, Barnes EL, Myers EN *et al.* The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. *Arch Otolaryngol* 1981;107:725-9.
47. Snow GB, Annyas AA, van Slooten EA *et al.* Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1982;7:185-92.
48. Snyderman NL, Johnson JT, Schramm VL, Jr. *et al.* Extracapsular spread of carcinoma in cervical lymph nodes. Impact upon survival in patients with carcinoma of the supraglottic larynx. *Cancer* 1985;56:1597-9.
49. Hirabayashi H, Koshii K, Uno K *et al.* Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: prognostic factor of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 1991;101:502-6.
50. Ghadjar P, Simcock M, Schreiber-Facklam H *et al.* Incidence of small lymph node metastases with evidence of extracapsular extension: clinical implications in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1366-72.
51. Gallo O, Masini E, Morbidelli L *et al.* Role of nitric oxide in angiogenesis and tumor progression in head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:587-96.
52. Brennan PA, Palacios-Callender M, Zaki GA *et al.* Type II nitric oxide synthase (NOS2) expression correlates with lymph node status in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2001;30:129-34.

53. Franchi A, Massi D, Santucci M *et al.* Inducible nitric oxide synthase activity correlates with lymphangiogenesis and vascular endothelial growth factor-C expression in head and neck squamous cell carcinoma. *J Pathol* 2006;208:439-45.
54. Brennan PA, Dennis S, Poller D *et al.* Inducible nitric oxide synthase: correlation with extracapsular spread and enhancement of tumor cell invasion in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2008;30:208-14.
55. Noone RB, Bonner H, Jr., Raymond S *et al.* Lymph node metastases in oral carcinoma. A correlation of histopathology with survival. *Plast Reconstr Surg* 1974;53:158-66.
56. Shah JP, Cendon RA, Farr HW *et al.* Carcinoma of the oral cavity. factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J Surg* 1976;132:504-7.
57. Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD *et al.* Cervical lymph node metastases. Incidence and implications of extracapsular carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1985;111:534-7.
58. Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ullrich R *et al.* Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:737-42.
59. Olsen KD, Caruso M, Foote RL *et al.* Primary head and neck cancer. Histopathologic predictors of recurrence after neck dissection in patients with lymph node involvement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:1370-4.
60. Barzan L, Talamini R. Analysis of prognostic factors for recurrence after neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:1299-302.

61. Steinhart H, Schroeder HG, Buchta B *et al.* [Prognostic significance of extra-capsular invasion in cervical lymph node metastases of squamous epithelial carcinoma]. *Laryngorhinootologie* 1994;73:620-5.
62. de Carvalho MB. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck* 1998;20:16-21.
63. Shingaki S, Nomura T, Takada M *et al.* The impact of extranodal spread of lymph node metastases in patients with oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999;28:279-84.
64. Prim MP, De Diego JI, Hardisson D *et al.* Extracapsular spread and desmoplastic pattern in neck lymph nodes: two prognostic factors of laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:672-6.
65. Myers JN, Greenberg JS, Mo V *et al.* Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 2001;92:3030-6.
66. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J *et al.* Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer* 2003;97:1464-70.
67. Suoglu Y, Erdamar B, Katircioglu OS *et al.* Extracapsular spread in ipsilateral neck and contralateral neck metastases in laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:447-54.
68. Andersen PE, Warren F, Spiro J *et al.* Results of selective neck dissection in management of the node-positive neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1180-4.
69. Jose J, Coatesworth AP, Johnston C *et al.* Cervical node metastases in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the significance of extracapsular spread and soft tissue deposits. *Head Neck* 2003;25:451-6.

70. Moor JW, Jose J, Johnston C *et al.* Upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma: distribution of extracapsular spread and soft tissue deposits in the neck. *Acta Otolaryngol* 2004;124:97-101.
71. Jose J, Moor JW, Coatesworth AP *et al.* Soft tissue deposits in neck dissections of patients with head and neck squamous cell carcinoma: prospective analysis of prevalence, survival, and its implications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:157-60.
72. Wenzel S, Sagowski C, Kehrl W *et al.* The prognostic impact of metastatic pattern of lymph nodes in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004;261:270-5.
73. Oosterkamp S, de Jong JM, Van den Ende PL *et al.* Predictive value of lymph node metastases and extracapsular extension for the risk of distant metastases in laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2006;116:2067-70.
74. Alvi A, Johnson JT. Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer. *Head Neck* 1997;19:500-5.
75. Garavello W, Ciardo A, Spreafico R *et al.* Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:762-6.
76. Liao CT, Wang HM, Chang JT *et al.* Analysis of risk factors for distant metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 2007;110:1501-8.
77. Gourin CG, Conger BT, Porubsky ES *et al.* The effect of occult nodal metastases on survival and regional control in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2008;118:1191-4.



78. Alvi A, Johnson JT. Extracapsular spread in the clinically negative neck (N0): implications and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:65-70.
79. Pinsolle J, Pinsolle V, Majoufre C *et al.* Prognostic value of histologic findings in neck dissections for squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:145-8.
80. Ambrosch P, Kron M, Pradier O *et al.* Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:180-7.
81. Bartelink H, Breur K, Hart G *et al.* The value of postoperative radiotherapy as an adjuvant to radical neck dissection. *Cancer* 1983;52:1008-13.
82. Johnson JT, Wagner RL, Myers EN. A long-term assessment of adjuvant chemotherapy on outcome of patients with extracapsular spread of cervical metastases from squamous carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1996;77:181-5.
83. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M *et al.* Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-52.
84. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA *et al.* Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-44.
85. Leon X, Orus C, Quer M. [Design, maintenance, and exploitation of an oncologic database for patients with malignant tumors of the head and neck]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:185-90.

86. Ciampi A, Chang CH, Hogg S *et al.* Recursive partition:a versatile method for exploratory data analysis in biostatistics. In: McNeill I, Humphrey GJ, eds. Biostatistics. Advances in the statistical sciences. Reidel Publishing Company, 1987.
87. Groome PA, Schulze KM, Mackillop WJ *et al.* A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the tonsillar region. *Cancer* 2001;92:1484-94.
88. Groome PA, Schulze K, Boysen M *et al.* A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity. *Head Neck* 2001;23:613-24.
89. Groome PA, Schulze K, Boysen M *et al.* A comparison of published head and neck stage groupings in laryngeal cancer using data from two countries. *J Clin Epidemiol* 2002;55:533-44.
90. Richard JM, Sancho-Garnier H, Micheau C *et al.* Prognostic factors in cervical lymph node metastasis in upper respiratory and digestive tract carcinomas: study of 1,713 cases during a 15-year period. *Laryngoscope* 1987;97:97-101.
91. Kehrl W, Wenzel S, Niendorf A. [Effect of various forms of metastatic lymph node involvement on prognosis of squamous epithelial carcinomas of the upper aerodigestive tract]. *Laryngorhinootologie* 1998;77:569-75.
92. Grandi C, Alloisio M, Moglia D *et al.* Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic implications. *Head Neck Surg* 1985;8:67-73.
93. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA *et al.* Classification and Regression Trees. Belmont, CA.: Wadsworth International Group, 1984.

94. James KE, White RF, Kraemer HC. Repeated split sample validation to assess logistic regression and recursive partitioning: an application to the prediction of cognitive impairment. *Stat Med* 2005;24:3019-35.
95. Lee JW, Um SH, Lee JB *et al.* Scoring and staging systems using cox linear regression modeling and recursive partitioning. *Methods Inf Med* 2006;45:37-43.
96. Langendijk JA, Slotman BJ, van dW, I *et al.* Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer* 2005;104:1408-17.
97. Leon X, Lopez M, Pineiro Z *et al.* External validation of a risk group defined by recursive partitioning analysis in patients with head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Head Neck* 2007;29:815-21.
98. Graf E, Schmoor C, Sauerbrei W *et al.* Assessment and comparison of prognostic classification schemes for survival data. *Stat Med* 1999;18:2529-45.
99. Patel SG, Lydiatt WM. Staging of head and neck cancers: is it time to change the balance between the ideal and the practical? *J Surg Oncol* 2008;97:653-7.
100. Sobin LH, Wittekind Ch. *TNM Classification of Malignant Tumours*. New York: Wiley-Liss, 1997.
101. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C *et al.* *TNM classification of malignant tumours*. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell, 2009.

102. Manikantan K, Sayed SI, Syrigos KN *et al.* Challenges for the future modifications of the TNM staging system for head and neck cancer: case for a new computational model? *Cancer Treat Rev* 2009;35:639-44.
103. Patel SG, Shah JP. TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. *CA Cancer J Clin* 2005;55:242-58.
104. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA *et al.* The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 2004;100:1-5.
105. Charlson ME, Ales KL, Simon R *et al.* Why predictive indexes perform less well in validation studies. Is it magic or methods? *Arch Intern Med* 1987;147:2155-61.
106. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med* 1999;130:515-24.