



Universitat de Lleida

## Prealbúmina como marcador de actividad tumoral en adultos con càncer de cabeza y cuello

Mariaina Cerdà Esteve

Dipòsit Legal: L.702-2013

<http://hdl.handle.net/10803/116427>

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**Facultat de Medicina**

**Universitat de Lleida**

**Prealbúmina como  
marcador de actividad tumoral  
en adultos con cáncer de cabeza y cuello**

Tesis presentada por Mariaina Cerdà Esteve para acceder al título de  
Doctor/a en Medicina y Cirugía.

Dirigida por el Dr. Agustín Ruiz González. Doctor en Medicina y profesor  
asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lleida

Universidad de Lleida, Diciembre 2012

## Índice

Índice de tablas .....	5
Índice de figuras .....	6
Índice de abreviaturas .....	7
Agradecimientos.....	8
Resumen/Resum/Abstract.....	9
1 Introducción.....	15
1.1 Cáncer de cabeza y cuello (CCC).....	16
1.1.1 Definición.....	16
1.1.2 Epidemiología.....	16
1.1.3 Factores de riesgo.....	18
1.1.4 Clínica .....	19
1.1.5 Diagnóstico.....	19
1.1.6 Clasificación .....	21
1.1.7 Tratamiento .....	23
1.2 Marcadores tumorales.....	31
1.2.1 El antígeno carcinoembrionario (CEA).....	34

1.2.2	La alfafetoproteína (AFP)	34
1.3	Prealbúmina	35
2	Hipótesis y Objetivos	38
2.1	Hipótesis	39
2.2	Objetivos	39
3	Pacientes y Métodos	40
3.1	Diseño	41
3.2	Criterios de inclusión y exclusión	41
3.3	Metodología	41
3.4	Estadística	47
4	Resultados	49
4.1	Características generales de la población analizada.	50
4.2	Características clínicas de la población a estudio.	52
4.3	Características analíticas de la población a estudio	53
4.3.1	Prealbúmina	53
4.3.2	Albúmina	58
4.3.3	Proteínas totales.	61

4.3.4	Marcadores tumorales: AFP y CEA.....	64
4.3.5	Análisis comparativo de resultados.....	65
5	Discusión.....	68
5.1	Características generales.....	69
5.2	Características clínicas .....	70
5.3	Características analíticas .....	72
6	Límites.....	77
7	Conclusiones.....	79
8	Anexo A.....	81
9	Bibliografía .....	84

## Índice de tablas

---

Tabla 1. Método de estadiaje de neoplasias TNM .....	22
Tabla 2 a. Laringe glótica .....	29
Tabla 2. b. Laringe supraglótica .....	29
Tabla 3. Principales marcadores tumorales .....	33
Tabla 4. Indicaciones y contraindicaciones de las gastrostomías .....	46
Tabla 5. Características generales de la población analizada .....	51
Tabla 6. Actuación terapéutica .....	52
Tabla 7. Comparativa de resultados de las diversas variables analizadas .....	66

## Índice de figuras

---

Figura 1. Mortalidad mundial por cáncer de laringe .....	17
Figura 2. Laringoscopia directa .....	20
Figura 3. Laringoscopia indirecta .....	18
Figura 4. Anatomía de la zona afectada por los CCC .....	27
Figura 5. Estructura espacial de la prealbúmina <sup>34</sup> .....	37
Figura 6. Estructura en lámina beta de la prealbúmina <sup>34</sup> .....	37
Figura 7. Algoritmo para valorar la colocación de una gastrostomía.....	44
Figura 8. Representación gráfica de los resultados de PRB en la visita 2 .....	54
Figura 9. Curva ROC de la PRB en la visita 2.....	55
Figura 10. Representación gráfica de los resultados de la PRB en la visita 3 .	56
Figura 11. Curva ROC de la PRB en la visita 3.....	57
Figura 12. Curva ROC de la PRB analizada globalmente.....	58
Figura 13. Curva ROC de la albúmina en la visita 2.....	59
Figura 14. Curva ROC de la albúmina en la visita 3.....	60
Figura 15. Curva ROC de la albúmina analizada globalmente.....	61
Figura 16. Curva ROC de las proteínas totales en la visita 2.....	62
Figura 17. Curva ROC de las proteínas totales en la visita 3.....	63
Figura 18. Curva COR de las proteínas totales en total.....	64

## Índice de abreviaturas

---

ALT: Alanina aminotransferasa.

AST: Adenosin aminotransferasa.

CCC: Cáncer de cabeza y cuello

GGT: glutamil aminotransferasa.

IMC: índice de masa corporal.

M1: Metástasis

PEG: Gastrostomía endoscópica percutánea.

PRB: Prealbúmina.

QT: Quimioterapia

RT: Radioterapia.

TAC: tomografía axial computarizada

TSH: Tirotropina u hormona estimulante del tiroides



## Agradecimientos

---

- A los miembros del comité de tumores de cabeza y cuello, en especial al Dr. Esteve Sarroca por su colaboración al facilitar pacientes y permitirme desarrollar mi idea.
- A la Dra. Patricia Bellera por su amistad y su ayuda en la recogida de datos analíticos.
- Al Dr. Javier Trujillano por su inestimable ayuda en la elaboración del análisis estadístico.
- A mis padres y hermanos, a los que debo lo que soy, por su apoyo incondicional en los buenos y los malos momentos.
- Mi más sincero agradecimiento al Profesor Agustín Ruiz. Me he beneficiado de su agudeza intelectual, sus críticas, sugerencias, rigurosidad y pragmatismo científico.
- A Mindaugas y Mariaina, mi marido y mejor amigo y mi hija, en ellos encuentro refugio y fuerza para seguir adelante. A ellos quiero dedicar esta tesis.

Resumen/Resum/Abstract

---

**Introducción:** Actualmente los clínicos no disponen de un marcador tumoral eficaz para realizar el seguimiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello (CCC).

**Objetivos:** Analizar las características operativas de la prealbúmina (PRB) como marcador de actividad tumoral en pacientes con CCC en comparación con otros marcadores habitualmente utilizados en la práctica clínica.

**Métodos:** Se diseñó un estudio observacional prospectivo en pacientes atendidos en el Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida con diagnóstico principal de CCC. Durante el tiempo en estudio se recogieron las principales características demográficas, clínicas y analíticas (incluida la PRB) de los enfermos en 3 fases diferentes: al diagnóstico de la enfermedad, al finalizar el tratamiento y 12 meses después.

**Resultados.** Se realizaron 174 determinaciones en 138 pacientes con CCC desde el 1 de enero del 2007 hasta el 1 de febrero del 2010. La edad media fue de 62,4 (29-89) años y 121 (88%) eran varones. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma escamoso (63%). La mortalidad acumulada fue del 14,5%. La sensibilidad, especificidad así como los valores predictivos positivo y negativo de la PRB para identificar actividad tumoral fue del 63,2%, 100%, 87% y 100%, respectivamente. Se obtuvo un área bajo la curva ROC para la PRB de 0,82 (IC 95%, 0,74 - 0,90), que fue superior a otras variables analizadas.

**Conclusiones:** PRB es eficaz para identificar actividad tumoral en pacientes con CCC y podría constituir una herramienta útil para el clínico en el seguimiento de éstos enfermos.

**Introducció:** Avui en dia, els clínics no disposen de cap marcador tumoral eficaç per a realitzar el seguiment de pacients amb càncers de cap i coll (CCC).

**Objectius:** Analitzar les característiques operatives de la prealbúmina (PRB) com a marcador d'activitat tumoral a pacients amb CCC en comparació amb altres marcadors utilitzats habitualment a pràctica clínica.

**Mètodes:** Es va dissenyar un estudi observacional prospectiu amb pacients atesos a l' Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida amb diagnòstic principal de CCC. Durant el temps a estudi es varen recollir les principals característiques demogràfiques, clíniques i analítiques (inclosa la PRB) dels malalts a 3 fases diferents: al diagnòstic de la malaltia, al finalitzar el tractament i 12 mesos després.

**Resultats:** Es van realitzar 174 determinacions de 138 pacients des de l'1 de gener del 2007 fins l'1 de febrer del 2010, l'edat mitja fou de 62,48(29-89) anys i 121 (88%) eren homes. Els diagnòstics histològics foren majoritàriament carcinomes escamosos 87 (63%).La mortalitat acumulada fou de 14,5% durant el període de seguiment. La sensibilitat, especificitat, així com els valors predictius positiu i negatiu foren 63,2%, 100%, 87% y 100% respectivament per a identificar activitat tumoral. Es va obtenir un àrea sota la curva ROC per a la PRB de 0,82 (interval de confiança de 0,74 a 0,90) que va ser superior a altres variables analitzades.

**Conclusions:** La PRB és eficaç per a identificar activitat tumoral a pacients amb CCC i podria constituir una eina útil per a el clínic al seguiment de dits pacients.

**Introduction:** Nowadays clinicians don't have a useful tumoral marker to perform the follow up of patients affected of head and neck cancers (H&NC).

**Objectives:** To Analyze the operative characteristics of prealbumin (PRB) as a tumoral activity marker in those affected of head and neck cancer compared to other tumoral markers with common use in clinical practice.

**Methods:** It was performed an observational prospective study with patients visited in Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida with the main diagnosis of H&NC. During study time main epidemiological, clinical and analytical (including PRB) characteristics were collected in 3 times: at diagnosis, after finishing the treatment and 12 months later.

**Results:** 174 blood samples were obtained from 138 patients from the 1<sup>st</sup> January 2007 till the 1<sup>st</sup> February 2010. Mean age was 62,48 (29-89) years and 121 (88%) were males. Most frequent histological diagnosis was squamous carcinoma 87 cases (63%). 19 patients (14,5) died during that time. Sensitivity, Specificity, positive and negative predictive values were 63,2%, 100%, 100%, 87% respectively. The area under the curve ROC was 0,82 (CI 0,74-0,90), that was better than other parameters studied.

**Conclusions:** Prealbumin is a useful tumoral activity marker in those affected of head and neck cancer and It could be a useful tool in these patients follow up.

## 1 Introducción

---



## **1.1 Cáncer de cabeza y cuello (CCC)**

---

### **1.1.1 Definición**

---

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) incluye a los cánceres de boca, nariz, senos paranasales, glándulas salivales, faringe, laringe y ganglios linfáticos de la región cervical.

### **1.1.2 Epidemiología**

---

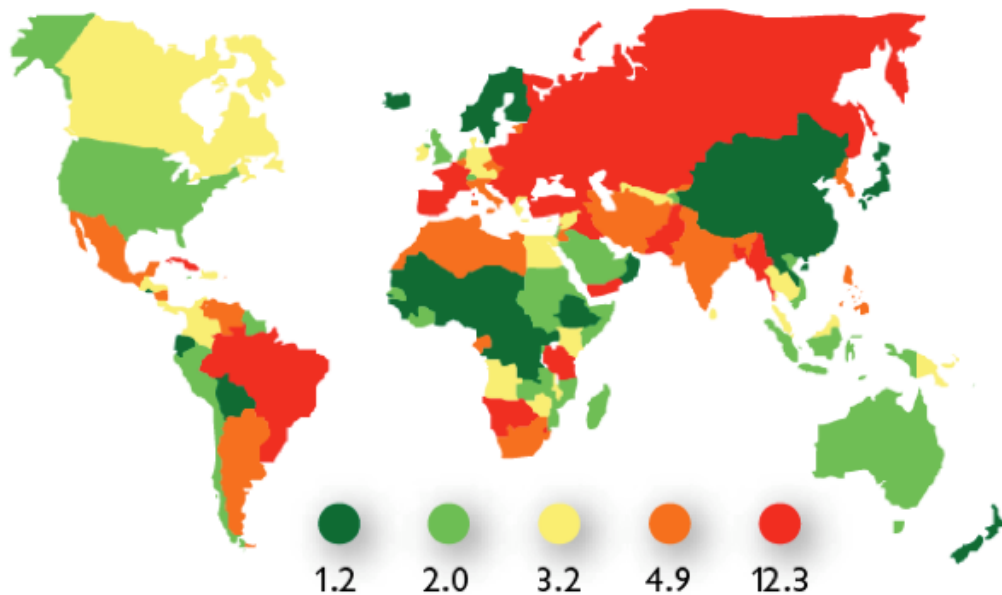
De acuerdo con los estudios realizados, el CCC representa el 5% - 15% 1,2 de la totalidad de las neoplasias malignas y el 5% de las muertes por cáncer en nuestro país 3. En relación con otros lugares, nuestro país se considera una zona de mortalidad elevada por CCC (Figura 1).

En un estudio sobre la mortalidad por cáncer realizado por la Fundación para la Investigación del Cáncer <sup>4</sup>, el CCC ocupó el 6º lugar en hombres y el 14º en mujeres. También el sexo influye en la localización de los tumores: Así, los sitios más frecuentes en los hombres fueron laringe, cavidad oral-orofaringe, linfomas, tiroides, y en mujeres fueron tiroides, cavidad oral-orofaringe, linfomas, laringe, por este orden. El cáncer de CCC aparece en edades relativamente avanzadas y el tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide. En otro estudio realizado, por la Fundación para la Investigación

del Cáncer <sup>5</sup>, la edad media de los enfermos con CCC fue 65,5 años (rango: 19-87 años), y los tipos histológicos más frecuentes fueron: el carcinoma epidermoide (66,7%), linfoma no Hodgkin (12,5%), carcinoma papilar de tiroides (8,3%).

**Figura 1. Mortalidad mundial por cáncer de laringe**

según la región geográfica. International Agency for Research on Cancer World Health. (<http://es.scribd.com/doc/97257229/Cancer-de-Vias-Aero-digestivas-Superiores>)  
Elaborada a partir del Globocan 2000. Los números representan porcentajes



### **1.1.3 Factores de riesgo**

---

Los principales factores de riesgo para desarrollar CCC son el consumo de tabaco y alcohol <sup>6</sup>. Además, se ha observado que existe sinergia entre el alcohol y el tabaco, de forma que el riesgo relativo de desarrollar CCC es de 6,93 cuando ambos están presentes, frente al 2,56 cuando el único factor de riesgo presente es ser fumador <sup>7</sup>.

Tradicionalmente, la prevalencia de estos cánceres ha sido mucho mayor en varones (20:1). Sin embargo, este dato está cambiando en relación con el aumento del hábito tabáquico entre las mujeres (5:1). En un informe realizado por el Ministerio de Sanidad y Consumo de nuestro país analizando el periodo 1987-2001, se observó un descenso en el consumo de tabaco entre los hombres (del 55% al 42,1%). Sin embargo, en mujeres se observó un aumento del 23% al 27,2%. El grupo de edad con mayor aumento del hábito tabáquico fue entre las mujeres con edades comprendidas entre los 16 y los 24 años, con una prevalencia del 42,7%.<sup>7</sup>

Otros factores de riesgo que se han relacionado con el CCC son:

- Familiares con CCC
- Presencia del virus del papiloma humano
- Radioterapia previa (tiroides)
- CCC previo

#### **1.1.4 Clínica**

---

En un amplio estudio realizado sobre 646 pacientes con CCC<sup>8</sup>, los síntomas y signos centinela fueron: irritación-dolor en la zona donde se encuentra la tumoración, y cambios en la mucosa, que puede observarse blanquecina, edematosa o eritematosa<sup>8</sup>

Otros síntomas que se pueden encontrar son: irritación faríngea que no se alivia, tos constante, odinofagia, disfagia, otalgia que no se alivia, disnea, pérdida de peso, ronquera de más de dos semanas de duración, una tumoración en el cuello. Los síntomas suelen deberse tanto al cáncer como al compromiso adenopático.

Algunos tumores se expresan tempranamente (cáncer de labio, cáncer de cuerda vocal), otros lo hacen en etapas localmente avanzadas (seno piriforme, senos maxilares, supraglótico), y otros se expresan por el compromiso linfático (cáncer nasofaríngeo, tumor primario desconocido).

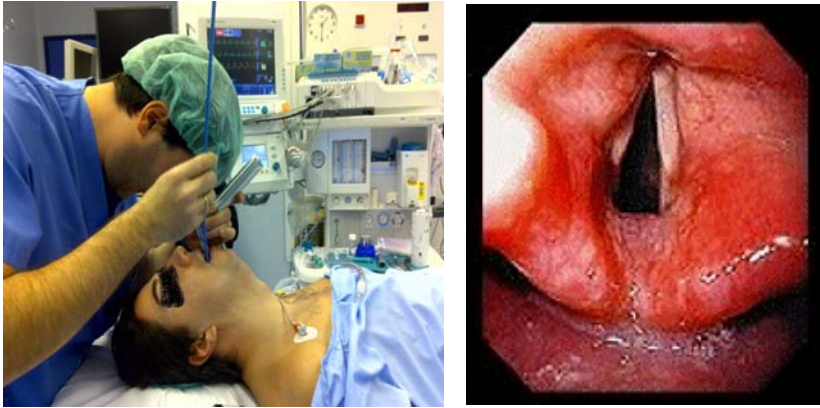
#### **1.1.5 Diagnóstico**

---

Si la existencia de síntomas hace sospechar un CCC, principalmente de laringe o faringe, se llevarán a cabo una serie de exploraciones: laringoscopia directa o indirecta (Figuras 2 y 3) y biopsia de la lesión observada, con la consiguiente confirmación anatomopatológica de la existencia de cáncer<sup>8</sup>. Para el posterior estadiaje y consecuente tratamiento, será preciso tener información sobre la

extensión del tumor mediante una prueba de imagen como la tomografía axial computerizada (TAC) o la resonancia magnética nuclear (RMN).

**Figura 2. Laringoscopia directa**

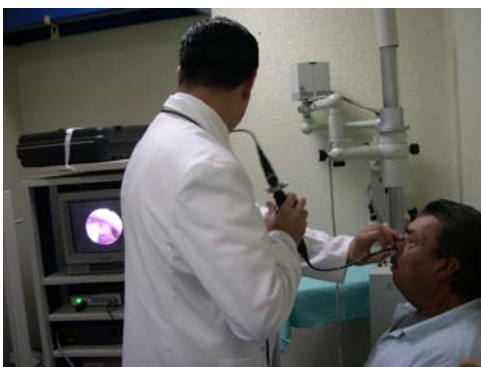


**Figura 3. Laringoscopia indirecta**

Dependiendo de la localización de la lesión, se utilizará un laringoscopio rígido (a) o flexible (b).



a



b

### **1.1.6 Clasificación**

---

El estadiaje de la enfermedad se realiza mediante el tradicional sistema TNM. Sin embargo, la clasificación del tumor primario (T, de la clasificación TNM) varía de un sitio a otro. En algunos casos se basa en el tamaño del tumor (por ej.: lengua, oral) y en otros en la invasión de zonas (por ej.: laringe). N se refiere a la presencia de nódulos linfáticos afectados, y M a la presencia o ausencia de metástasis. La clasificación TNM se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1. Método de estadiaje de neoplasias TNM**

Estadío 0	TIS	N0	M0
Estadío I	T1	N0	M0
Estadío II	T2	N0	M0
Estadío III	T3	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadío IV A	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Cualquier T	N2	M0
Estadío IV B	Cualquier T	N3	M1

Clasificación TNM. Tumor primario (T).Tx tumor primario desconocido. T0 No se observa tumor primario. TIS carcinoma in situ. El T1, T2, T3 y T4 dependen de la localización. Nx la ocupación linfonodular no puede ser manifiesta. N0 No metástasis linfonodulares. N1 Metástasis linfonodulares ipsilaterales. N2 Metástasis linfonodulares bilaterales. N3 (ver territorio). Mx No se puede observar metástasis a distancia. M0 No metástasis a distancia. M1 Metástasis a distancia.

### **1.1.7 Tratamiento**

---

El tratamiento del CCC incluye diversas estrategias.

#### **1.1.7.1 Cirugía**

La cirugía implica la exéresis el tumor o los tumores. También se estudia la extensión ganglionar, ya que modifica el pronóstico y el posterior tratamiento<sup>5</sup>.

La cirugía se utiliza tanto para el tratamiento de la enfermedad como de sus complicaciones, ya sea disnea, disfonía o disfagia<sup>9</sup>.

Se escoge como primera opción, en la mayoría de casos no avanzados (grados I-II)<sup>10</sup>.

#### **1.1.7.2 Radioterapia**

El tratamiento con radiación utiliza rayos X o partículas de alta energía para destruir células cancerosas o enlentecer su crecimiento. En ocasiones pueden



administrarse fármacos que aumenten la sensibilidad de las células tumorales a la radiación<sup>11,12</sup>.

Rutinariamente se realiza radio-quimioterapia habitual basada en platino, que ofrece una supervivencia un 8% mayor en comparación con la radioterapia sola<sup>13,14</sup>. Desde los prometedores resultados de quimioterapia de inducción dados por diversos estudios de fase III , optamos por inducción con platino, fluorouracilo y un taxano (TPF )<sup>15</sup> en caso de tumores localmente avanzados.

En los pacientes con contraindicaciones para la quimioterapia con platino, se ofrece radioterapia sola.

### **1.1.7.3 Quimioterapia**

La quimioterapia utiliza fármacos para reducir la masa tumoral y disminuir el riesgo de extensión a otras partes del organismo y de recidiva. La quimioterapia también puede ayudar a proteger órganos como la laringe, que de otra forma, se tendrían que extirpar. Por último, la quimioterapia puede atenuar los síntomas y aumentar la supervivencia de pacientes con CCC en estadio avanzado.

La QT puede ser neoadyuvante o inicial, coadyuvante a la radioterapia o a la vez, o adyuvante, que es posterior. La quimioterapia en combinación (utilizando más de un medicamento a la vez) es común en el tratamiento del CCC. Algunos ejemplos de fármacos utilizados son: cisplatino , 5-fluorouracilo , carboplatino , docetaxel y paclitaxel . Una pauta muy efectiva, pero que debe contar con un estado general aceptable, es la TPF <sup>15</sup>.

Algunos fármacos de nueva generación funcionan mediante el bloqueo de “accesos” en células cancerosas, lo cual evita que las células tomen sustancias que promueven el cáncer. En este sentido, recientemente, se ha aprobado cetuximab para pacientes con CCC, y erlotinib, se encuentra en fase de ensayo clínico<sup>16</sup>. Otros surten efecto bloqueando una proteína que el tumor necesite para formar vasos sanguíneos, ya que sin un suministro de sangre, los tumores tienen menos capacidad de crecer y extenderse. Es el caso de bevacizumab, que se está aplicando en ensayos clínicos a pacientes con CCC.

#### **1.1.7.4 Nutrición**

Por último, pero no menos importante, se realiza una intervención nutricional. En un 50% de pacientes con CCC se ha objetivado compromiso nutricional. El soporte nutricional beneficia al paciente oncológico: la estabilización, incluso la ganancia de parámetros nutricionales, ha demostrado que mejora el correcto cumplimiento terapéutico y disminuye las complicaciones del mismo<sup>17,18,19</sup>.

Los pacientes con CCC se encuentran en riesgo de malnutrición grave (pérdida >10% del peso habitual en los últimos 6 meses o >5% en los últimos 15 días), ya que a los factores derivados de cualquier tumor (anorexia, catabolismo, etc.) se les suma los problemas derivados de la localización de la masa, principalmente, la disfagia obstructiva derivada del crecimiento hacia la vía digestiva.

Hoy en día, dentro del grupo que se dedica a la nutrición, se contempla el concepto de “obeso malnutrido”, esto ocurre cuando se come grasa y azúcar

en exceso, y pocas frutas, verduras y alimentos de origen vegetal, de forma que faltan vitaminas, minerales y proteínas, que son fácilmente cuantificables. Así, un obeso malnutrido sería aquel con IMC>30 y proteínas totales y/o albúmina bajas. Este concepto hace que objetivamente el peso sirva de poco para valorar la malnutrición si no se acompaña de valores analíticos.

Todos los pacientes con CCC deben iniciar una intervención nutricional precozmente, incluso antes de iniciar el tratamiento oncológico, motivo por el que se recomienda el uso de protocolos de detección de malnutrición que realicen una buena selección del individuo, para poder realizar un tratamiento específico para cada paciente<sup>18</sup>, para poder finalizar el mismo y así obtener el mejor resultado posible. En un estudio con 33 pacientes se objetivó que los pacientes con menor pérdida de peso por intervención nutricional, presentaban menor toxicidad por QT, menor número de ingresos no programados y paros por efectos secundarios en radiación, cumpliendo así el calendario terapéutico<sup>18</sup>.

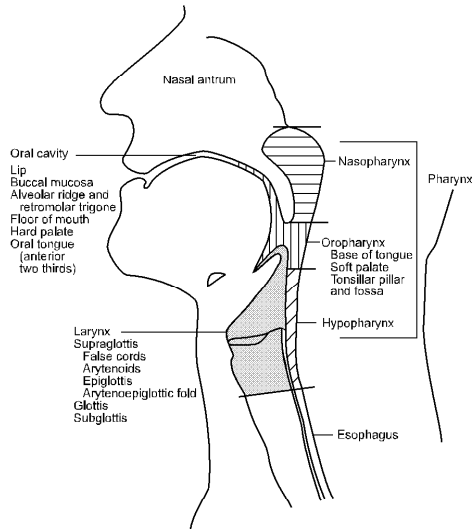
#### **1.1.7.5 Guía clínica del manejo del CCC**

Para el manejo del CCC se siguen las recomendaciones publicadas, que dependen principalmente del estadiaje del tumor en el momento del diagnóstico. Los sistemas de estadiaje del American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>18</sup> para los CCC dieran dependiendo de la localización. En la Figura 4 se expone la anatomía de la zona y en la tabla 2, el tratamiento del cáncer de laringe, que es el más frecuente.

## Figura 4. Anatomía de la zona afectada por los CCC

**Figure 1**

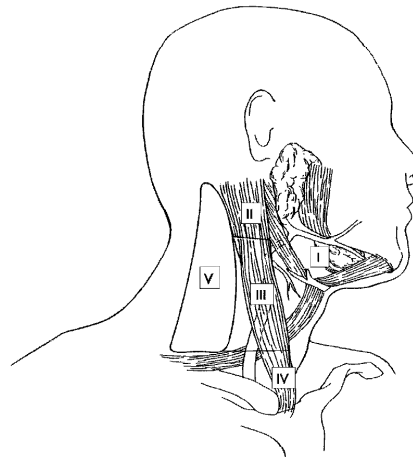
Anatomic sites and subsites of the head and neck



Reprinted with permission, from CMP Healthcare Media. Source: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 9th ed. Pazdur R, Coia L, Hoskins W, et al (eds), Chapter 4. Copyright 2005, All rights reserved.

**Figure 2**

Level designation for cervical lymphatics in the right neck



Reprinted with permission, from CMP Healthcare Media. Source: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 9th ed. Pazdur R, Coia L, Hoskins W, et al (eds), Chapter 4. Copyright 2005, All rights reserved.

**Tabla 2.** Guía clínica para el manejo del cáncer de laringe (NCCN Guidelines Version 2011)

**Tabla 2.a. Laringe glótica**

CIS	Resección endoscópica o RT
T1 T2 y T3 que no requiera laringuectomía total	RT o laringuectomía parcial según indicación
T3 que requiera laringuectomía total (N0-1)	Tratamiento sistémico/RT (cisplatino preferido) o RT sola si el paciente no es candidato a QT/RT o cirugía  (N0: tiroidectomía ipsilateral, N1: tiroidectomía ipsilateral, vaciamiento cervical ipsilateralo bilateral)
T3 que requiera laringuectomía total (N2-3)	Tratamiento sistémico/ RT (cisplatino preferido) o cirugía (tiroidectomía ipsilateral, vaciamiento cervical ipsilateralo bilateral) o QT de inducción y actuar según respuesta
T4a	Cirugía y tiroidectomía ipsilateral, vaciamiento cervical ipsilateralo bilateral  A aquellos pacientes que rechazan cirugía, QT/RT con QT de inducción
T4b, cualquier N	QT de inducción seguida de QT/RT o RT definitiva con QT y/o cirugía o tratamiento de soporte o cirugía

**Tabla 2. b. Laringe supraglótica**

T1,T2, T3 seleccionados, N1. Que no requieran laringuectomía total	QT/RT, prefiriendo cisplatino o RT definitiva o laringuectomía supraglótica con vaciamiento cervical o QT de inducción
Requiriendo laringuectomía total (la mayoría de T3, N2-3)	QT/RT, prefiriendo cisplatino o laringuectomía con tiroidectomía ipsilateral y vaciamiento cervical o QT de inducción seguida de QT/RT
T4a, N1-3	laringuectomía con tiroidectomía ipsilateral y vaciamiento cervical ipsi o bilateral. Considerar QT/RT concurrente o ensayo clínico o QT de inducción seguida de QT/RT
T4b, cualquier N, enfermedad nodal irresecable	QT de inducción seguida de QT/RT o RT definitiva con QT y/o cirugía o tratamiento de soporte

La clasificación de la AJCC del 2002, fue usada como base de las recomendaciones terapéuticas de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Las definiciones para la implicación linfonodular (N), extensión a zonas metastásicas a distancia (M) son uniformes, excepto para la N del carcinoma nasofaríngeo. Las definiciones para estadiar el tumor primario (T), basadas en su tamaño, son uniformes para el labio, cavidad oral y orofaringe. En contraste, la T está en función de la afectación subyacente y es específica

para cada sitio de la laringe glótica, laringe supraglótica, hipofaríngea y nasofaríngea. Los estadios I y II, en general, definen un tumor relativamente pequeño, sin afectación linfadenopática. Las metástasis a distancia son poco frecuentes a la presentación. En general, la tasa de supervivencia de los estadios avanzados (III y IV) es el 50% de los pacientes en estadios tempranos. Tratar al paciente con CCC es complejo, cada lugar de la enfermedad, la extensión de la misma y los hallazgos patológicos dictan la intervención apropiada, los campos de radiación, dosis y fraccionamiento, y las indicaciones de quimioterapia. El tratamiento simple con cirugía o radioterapia es generalmente recomendado en el 40% de los pacientes que debutan con enfermedad en estadios iniciales (estadios I y II). Ambas modalidades se presentan con una supervivencia similar, en estos estadios. En contraste, para el 60% de los individuos que debutan con enfermedad localmente avanzada, la terapia que combina varias modalidades es, generalmente la recomendada. Como en otras guías del NCCN, se enfatiza la participación en los ensayos clínicos como tratamiento preferido o recomendado, en especial en aquellos con enfermedad localmente avanzada. Al formular las guías NCCN para CCC, el panel ha intentado hacerlas basadas en la evidencia así como intentar proporcionar un consenso aceptable para el actual rango de opciones terapéuticas.

La evaluación inicial y el desarrollo del plan terapéutico del paciente con CCC, requiere un abordaje multidisciplinario, con expertos en todos los campos que el cuidado especial de estos individuos requiere. De la misma forma, prevenir y

manejar las secuelas de la cirugía radical, radioterapia y quimioterapia pide la involucración de varios profesionales familiarizados con la enfermedad. El seguimiento de estas secuelas implica una exhaustiva exploración de cabeza y cuello. Un soporte nutricional adecuado puede prevenir la pérdida de peso en pacientes en tratamiento por CCC. Además se deberá alertar a los afectos sobre la necesidad de abandonar el hábito tabáquico y el consumo de alcohol, ya que estos hábitos disminuyen la eficacia del tratamiento. Los programas que incluyen consejos para cambio de comportamiento junto a fármacos para dejar de fumar, son útiles para promover el cese tabáquico. El manejo del dolor, de los síntomas, los cuidados y asistencia social, se incluyen en dicho algoritmo por la importancia de dirigir las complicaciones tardías de la patología y su tratamiento.

## **1.2 Marcadores tumorales**

---

Los marcadores tumorales (MT) son sustancias biológicas de naturaleza normalmente proteica que son producidas por las células tumorales o liberadas por el huésped, detectadas y cuantificadas en diversos líquidos biológicos y tejidos del paciente. Su valor dependerá del tamaño tumoral.

De forma ideal, los MT deben tener una relación sensibilidad-especificidad óptima para ser utilizados en la práctica clínica y, a ser posible, ser técnicamente fáciles de detectar y no excesivamente costosos.

Algunos MT son útiles no sólo para la detección del cáncer, sino también para el pronóstico y seguimiento del mismo.



Los principales marcadores tumorales y el cáncer con el que se relacionan, se muestran en la tabla 3<sup>20</sup>.

**Tabla 3. Principales marcadores tumorales**

<b>Neoplasia</b>	<b>Marcador Tumoral</b>	<b>Sensibilidad</b>
Cáncer de próstata	PSA	17% en estadio I y del 90% en estadio IV
Tumor de células germinales	HCG	70-80%
Cáncer de ovario	CA125	50% en estadio I y del 95% en estadio IV
Cáncer colorrectal	CEA	10-15% en estadio I, del 40-50% en estadio II, del 60-65% en estadio III y del 90% en estadio IV.
Cáncer gástrico	CA 19.9	del 27% en estadio I y del 70% en estadio IV
Cáncer de páncreas	CA 19.9	20% en estadio I y del 85% en estadio IV
Hepatocarcinoma	AFP	70-80%
Cáncer de mama	CA 15.3	25-30% en estadio I y del 75-80% en estadio IV
Cáncer de pulmón célula pequeña	NSE	30-40% en estadio I y del 70-80% en estadio IV
Carcinoma medular de tiroides	Calcitonina	80-90%
Linfomas	LDH	80%

### **1.2.1 El antígeno carcinoembrionario (CEA)**

Es una glicoproteína de elevado peso molecular, presente en la membrana citoplasmática de numerosas células glandulares, utilizado para la detección y seguimiento de adenocarcinomas, especialmente de colon, aunque también se utiliza en mama, pulmón, páncreas, estómago, vejiga y tiroides, entre otros, según estudios previos. Incluso también puede encontrarse elevado en ausencia de enfermedades malignas, como el tabaquismo, infecciones pulmonares, enfermedad inflamatoria intestinal y hepatopatías.

Los niveles CEA se correlacionan con la carga tumoral, la extensión y el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de que la extirpe histológica más frecuente entre los tumores de cabeza y cuello es el carcinoma de células escamosas, no existen en la literatura estudios que relacionen el cáncer de cabeza y cuello con los niveles de CEA <sup>19</sup>.

### **1.2.2 La alfafetoproteína (AFP)**

Es una proteína sintetizada en hígado, saco vitelino y tracto gastrointestinal fetales, desaparece de la sangre poco después del nacimiento, y se utiliza en la práctica clínica para el diagnóstico de tumores germinales y hepatocarcinomas.

Dado que sus niveles son prácticamente indetectables en el adulto sano, la sensibilidad y especificidad de la AFP para el diagnóstico de tumores germinales son elevadas. En el contexto de la cirrosis hepática, unos valores

superiores a 500 ng/dl son prácticamente diagnósticos de hepatocarcinoma de acuerdo con los resultados de estudios previos<sup>19</sup>.

### 1.3 Prealbúmina

---

La prealbúmina (PRB) es una proteína sintetizada por los mamíferos fundamentalmente en el hígado, aunque otros órganos también tienen capacidad para sintetizarla, como el páncreas, intestino, meninges, retina y plexos coroideos (Figura 7)<sup>21</sup>. Con un peso molecular de 55 kDa, su vida media es tan sólo de 1,9 días en plasma<sup>22</sup>. Esta última característica hace que su determinación se considere un marcador muy sensible del estado nutricional reciente, mejor incluso que la albúmina<sup>23-25</sup>.

La PRB se descubrió en 1942, y se le llamó así puesto que en la electroforesis del plasma, se situaba por delante de la albúmina. Es desde 1981 cuando se le llama también transtiretina, nombre que describe su doble función fisiológica: transportadora de hormonas tiroideas (con afinidad intermedia entre la globulina portadora de hormona tiroidea y la albúmina) y de retinol<sup>21</sup>.

Además de ser utilizada en la valoración nutricional de los enfermos, la PRB se ha empleado en diversos contextos clínicos: a) valoración pronóstica de ancianos institucionalizados<sup>26,27</sup>; b) como reactante de fase aguda en casos de inflamación (se cree que su disminución en plasma como respuesta a la agresión protege al organismo de un posible hipotiroidismo)<sup>28-30</sup>; c) dado que en condiciones normales se halla en abundante cantidad en el líquido céfalloarraquídeo (LCR), se la ha relacionado con diversas patologías

encefálicas como la enfermedad de Alzheimer <sup>31</sup> o la depresión <sup>32</sup> ; y d) también ha sido relacionada con la amiloidosis, el contenido en lámina beta de la PRB, es considerada precursora de la polineuropatía familiar amiloidótica (Figura 5) <sup>33</sup>.

La utilidad de la PRB para el diagnóstico o seguimiento del cáncer se ha evaluado escasamente en la literatura con resultados discordantes <sup>34-39</sup>.

Figura 5. Estructura espacial de la prealbúmina <sup>34</sup>

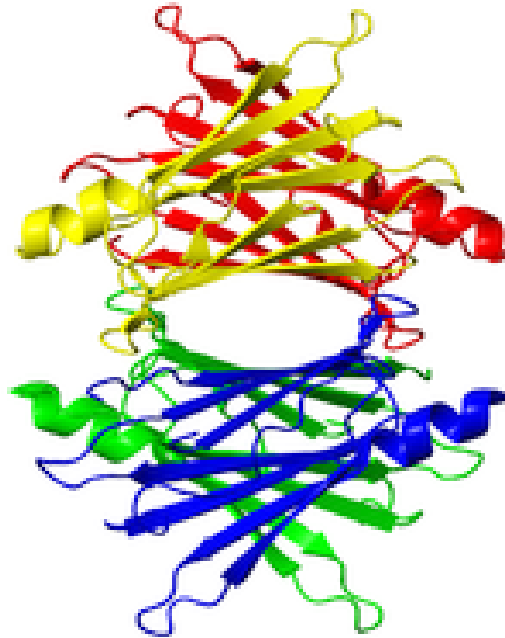
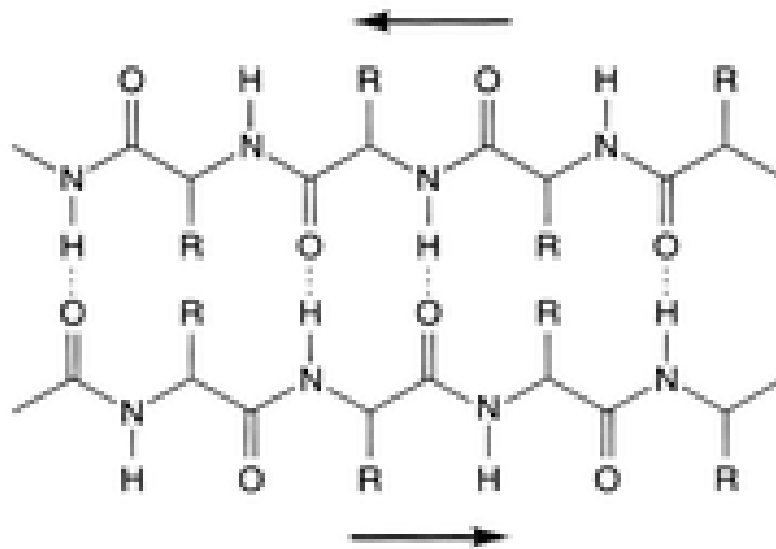


Figura 6. Estructura en lámina beta de la prealbúmina <sup>34</sup>



## 2 Hipótesis y Objetivos

---

## 2.1 Hipótesis

---

Hasta la fecha, no se ha encontrado un buen marcador de actividad tumoral en pacientes con CCC. Por otro lado, la PRB ha demostrado tener relación con la actividad de algunos cánceres en otros territorios.

## 2.2 Objetivos

---

Se fijaron los siguientes **objetivos**:

1. Analizar la eficacia de la prealbúmina como marcador de actividad tumoral en pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello (CCC).
2. Comparar la eficacia de la prealbúmina con otros marcadores tumorales utilizados habitualmente en la práctica clínica para la valoración de la actividad tumoral en pacientes con CCC.
3. Valorar el uso de otros parámetros nutricionales como la albúmina y las proteínas totales, como marcadores de actividad tumoral en pacientes con CCC.



### 3 Pacientes y Métodos

---

### 3.1 Diseño

---

Se realizó un estudio observacional prospectivo con pacientes revisados en el comité de tumores de cabeza y cuello, del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida, desde el 1 de enero del 2007 hasta el 1 de febrero del 2010

### 3.2 Criterios de inclusión y exclusión

---

Fueron incluidos aquellos pacientes con: a) edad superior a 18 años; b) diagnóstico histológico compatible con CCC y c) obtener el consentimiento informado por escrito.

Los criterios de **exclusión** fueron: a) tener un tipo histológico perteneciente a enfermedad hematológica (i.e. linfoma), b) no seguir las recomendaciones terapéuticas, o c) no obtener el consentimiento informado por escrito.

### 3.3 Metodología

---

El comité de tumores de nuestro centro está formado por médicos de las siguientes especialidades: otorrinolaringología, oncología médica, oncología radioterápica y endocrinología y nutrición. El comité toma las decisiones terapéuticas siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas publicadas<sup>18</sup> (cirugía, quimioterapia, radioterapia y nutrición).

En las visitas 1 (diagnóstico), 2 (1 mes tras finalizar el tratamiento) y 3 (12 meses tras finalizar el tratamiento), se solicitó de cada paciente un análisis de sangre completo, determinando los niveles de glucosa, creatinina, urea, hormonas tiroideas, aspartato aminotransferasa (AST), alanina

aminotransferasa (ALT), gamma glutamiltransferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), calcio, fosfato, magnesio, sodio, potasio, vitamina B12, ácido fólico, proteínas totales, albumina y prealbúmina. Se valoró como función renal alterada un valor de creatinina  $>1,2$  mg/dl, y una función hepática alterada como unos valores de AST y/o ALT  $> 50$  g/dl y/o GGT  $>60$  g/dl y/o tiempo de protrombina (TP)  $< 70\%$  y/o plaquetas  $< 70.000$ . Además se analizaron los niveles de los siguientes marcadores tumorales: CEA y AFP.

El método usado en nuestro centro para determinar la PRB, es un test in vitro para su determinación cuantitativa en suero humano en analizadores automáticos Roche (Roche/Hitachi 902) de química clínica, llamados: Prueba Tina-quant de prealbúmina.

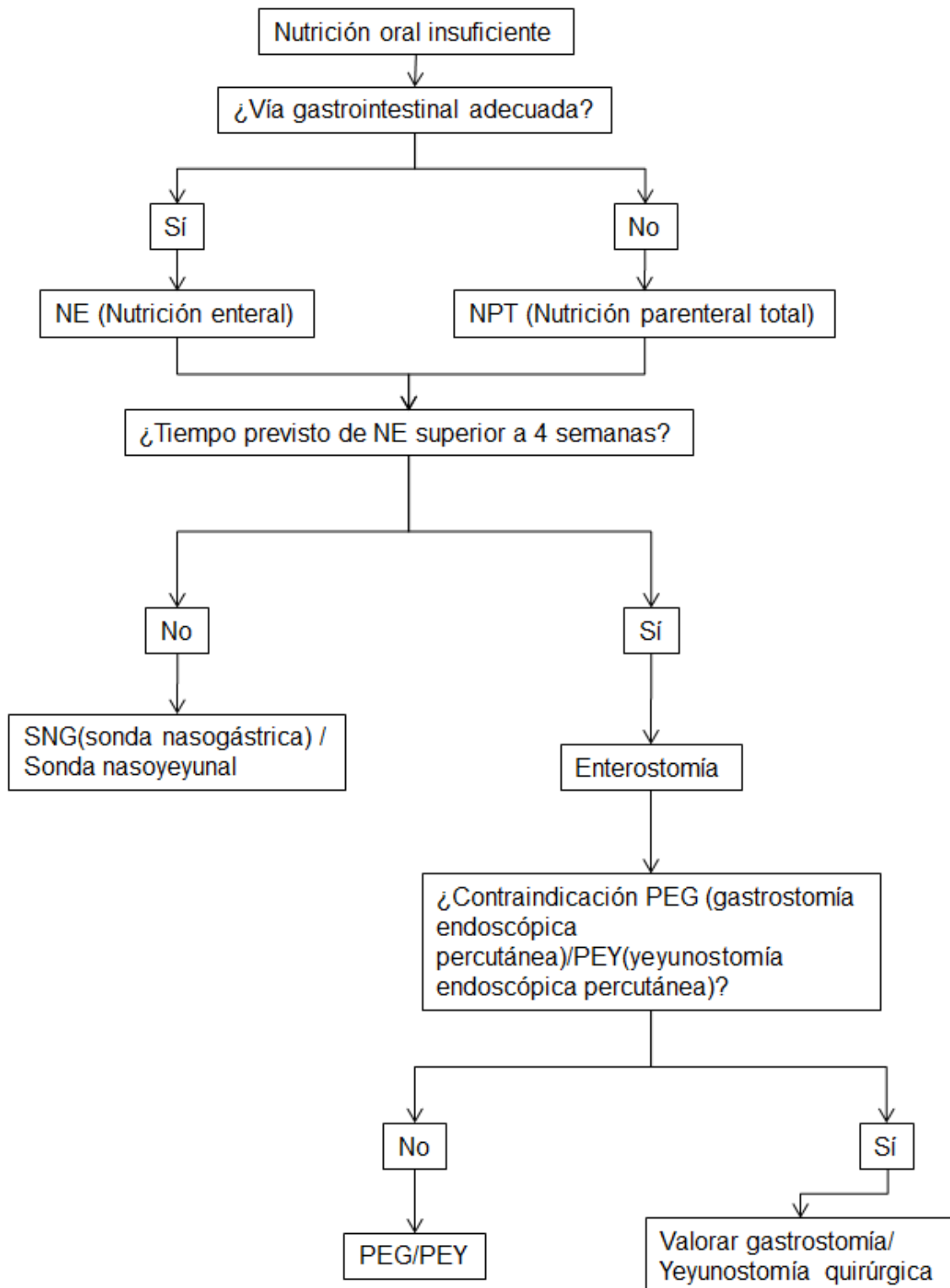
Es un test inmunoturbimétrico, los anticuerpos antiPRB, reaccionan con el antígeno de la muestra, formando un complejo antígeno-anticuerpo, que se mide turbimétricamente después de la aglutinación. Dentro de las limitaciones tenemos que el criterio es recuperación dentro de  $\pm 10\%$  del valor inicial. La ictericia no tiene interferencias significativas hasta un índice de 60 para bilirrubina conjugada y 60 para la bilirrubina sin conjugar (concentración aproximada de bilirrubina conjugada: 60 mg/dL; concentración aproximada de bilirrubina sin conjugar: 60mg/dL). La hemólisis no presenta interferencias significativas hasta un índice H de 500 (concentración aproximada de hemoglobina 500 mg/dL). La lipemia (intralipid), tampoco muestra interferencias significativas hasta un índice de L de 200. No existe una correlación satisfactoria entre el índice L (correspondiente a la turbidez) y la

concentración de triglicéridos. En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos, debido a la gammapatía, particularmente del tipo IgM. Con fines diagnósticos, los resultados del test siempre deben evaluarse junto al historial del paciente, los exámenes clínicos y los resultados de otros análisis.<sup>40-50</sup>

Antes de comenzar el tratamiento oncológico, se solicitó una evaluación nutricional completa con inicio de soporte y seguimiento en todos los individuos. El tipo de soporte nutricional dependió de la condición médica del paciente,<sup>38</sup> y consistió en dieta y suplementos orales del siguiente modo: suplemento hipercalórico, si el paciente había sufrido una pérdida de peso >10% del peso habitual (en los 6 meses previos) o >5% en los 15 días previos, siempre que se preservaba un valor normal de proteínas totales (por encima de 6 g/dL) y nivel de albúmina (por encima de 3 g/dL); se prescribieron suplementos hipercalóricos e hiperprotéicos, cuando la pérdida de peso previa se asocia con un nivel de proteínas totales < 6 g/dL y/o nivel de albúmina <3g/dL. El uso de acetato de megestrol como orexígeno<sup>39</sup> fue prescrito cuando el paciente presentaba anorexia y no tenía contraindicaciones para su utilización<sup>40</sup>. Si el paciente presentaba incapacidad para la correcta ingesta oral, derivada de la disfagia obstructiva o como efecto secundario de los tratamientos, se consideraba la colocación de una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) o una gastrostomía radiológica percutánea (PRG), de acuerdo con la figura 8.

**Figura 7. Algoritmo para valorar la colocación de una gastrostomía**

El algoritmo de decisión de soporte nutricional



No se colocaron otro tipo de enterostomías, ni se usó otra técnica de colocación. Las indicaciones y contraindicaciones de la gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) y de la gastrostomía percutánea radiológica (PRG), se describen en la tabla 4.

Por último, se decidió realizar la intervención nutricional junto con los demás especialistas. El soporte nutricional beneficia al paciente oncológico <sup>35</sup>. Adaptamos la nutrición oral conforme a las características clínicas y analíticas del paciente.

Las calorías necesarias, especialmente por gastrostomía, se calcularon en función del índice de masa corporal (IMC), que se calcula:  $\text{peso}/\text{talla}^2$  y se clasifica en: <18: Bajo peso, De 18 a 25: Normopeso, De 25 a 30: Sobrepeso, De 30 a 35: Obesidad grado 1, de 35 a 40: Obesidad grado 2, de 40 a 45: Obesidad Mórbida, >45: Obesidad Supermórbida

La estrategia de aporte calórico fue la siguiente: 20 kcal/Kg si el paciente presentaba obesidad de cualquier tipo, 25 Kcal/Kg si tenía sobrepeso, 30 Kcal/Kg si normopeso, entre 35 Kcal/Kg y 40 Kcal/Kg en caso de bajo peso o pérdida de más del 10% del peso habitual en 6 meses o del 5% en los últimos 15 días. No debemos olvidarnos del obeso malnutrido, persona que tiene un IMC por encima de lo normal pero proteínas totales y/o albúmina en plasma bajas, estos individuos requerirán una dieta hipocalórica-hiperprotéica. Es recomendable dar consejos de dieta oral alta en consumo protéico, en espera del resultado analítico.

**Tabla 4. Indicaciones y contraindicaciones de las gastrostomías**

<p>Indicaciones generales de las gastrostomías</p>	<p>Dificultades en la deglución:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones en el sistema nervioso</li> <li>• Conectivopatías</li> <li>• Miastenia gravis</li> </ul> <p>Obstrucción del tracto digestivo superior:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasias orofaríngeas.</li> <li>• Obstrucción esofágica.</li> <li>• Neoplasias esofágicas.</li> <li>• Neoplasias duodenales</li> <li>• Neoplasias de páncreas</li> </ul>
<p>Contraindicaciones de la PEG</p>	<p>Alteraciones de la coagulación.  Intervenciones quirúrgicas previas.  Contraindicaciones anestésicas.  Patología cardiorrespiratoria que impida la gastroscopia.  Obstrucción esofágica o faríngea.  Obesidad abdominal importante  Diálisis peritoneal.  Hipertensión portal.  Sepsis y enfermedades metabólicas.  Patología gástrica activa.  Lactantes.  Gastrectomía total.  Ascitis masiva</p>
<p>Contraindicaciones de la PRG</p>	<p>Alteraciones de la coagulación.  Intervenciones quirúrgicas previas.  Contraindicaciones anestésicas.  Patología cardiorrespiratoria que impida la gastroscopia.  Diálisis peritoneal.  Hipertensión portal.  Sepsis y enfermedades metabólicas.  Patología gástrica activa.  Lactantes.  Gastrectomía total.  Ascitis masiva.</p>

## Valoración de la respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento se basó en los criterios RECIST <sup>51</sup>. Además, tras la intervención conservadora con quimiorradioterapia, o la intervención quirúrgica, la respuesta fue evaluada por biopsia de las áreas sospechosas, así como FDG-PET/CT para algunos pacientes dudosos. Los criterios RECIST clasifican a los enfermos en 3 categorías de respuesta: **a) respuesta completa:** desaparición de toda la enfermedad conocida, en dos observaciones separadas al menos durante 4 semanas; **b) respuesta parcial:** reducción de un 30% del tamaño inicial; **y c) progresión:** incremento del 20% desde el tamaño inicial.

## 3.4 Estadística

---

El cálculo del tamaño muestral necesario se estimó a partir de los datos obtenidos en un estudio preliminar (Anexo A). Para una precisión del 95 % (error alfa de 0,05) y una potencia del 90 % (error beta de 0,1) se determinó un tamaño de muestra en un rango entre 138 y 227 pacientes.

Los resultados aparecen como medias (SD) o medianas (cuartiles), según se requiera. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante los tests  $\chi^2$  y de Fisher para variables cualitativas, y mediante los tests no paramétricos de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney para variables cuantitativas. Todos los análisis estadísticos alcanzaron significancia con un nivel inferior a 0.05. Los cálculos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos (con sus respectivos intervalos de confianza), así como el cálculo de curvas ROC para la



comparación de los diferentes tests analizados, se realizaron mediante el paquete estadístico R (versión 2.9.0).

## 4 Resultados

---

#### **4.1 Características generales de la población analizada.**

---

De los 140 pacientes inicialmente reclutados para el estudio, 2 fueron excluidos durante el seguimiento: en un paciente la histología correspondía a un linfoma de Hodgkin, y se derivó al Servicio de Hematología; el otro no siguió las recomendaciones terapéuticas. Por ello, la población final analizada fue de 138 pacientes. La edad media fue de 62,4 años. La proporción de mujeres respecto a hombres fue de 7,1:1. La histología más frecuente fue el carcinoma escamoso y la localización más habitual, la de laringe.

Aproximadamente la mitad de los enfermos fueron diagnosticados en estadios avanzados de su enfermedad (estadios III y IV). Durante el periodo de estudio, fallecieron 19 pacientes (13,7%). Las características principales de la población analizada se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5. Características generales de la población analizada**

Edad media, años (rango)	62,4 (29-89)
Sexo, M/F	121 (88%)/17 (12%)
<b>Tumor localización</b>	
Cavidad Oral	25 (19%)
Faringe	29 (21%)
Laringe	49 (36,5%)
Cavum	8 (6%)
Senos paranasales	10 (7%)
tiroides	2 (1%)
Múltiples	1 (0,5%)
Primario desconocido	12 (9%)
<b>Histología</b>	
Carcinoma Escamoso	96 (70%)
Carcinoma de células pequeñas	4 (3%)
Epidermoide	29 (21%)
Indiferenciado	7 (5%)
Carcinoma adenoide-quístico	2 (1%)
<b>Estadio al diagnóstico</b>	
I	10 (7%)
II	10 (7%)
III	38 (28%)
IV	80 (58%)

El análisis estadístico no encontró diferencias en la mortalidad en función de la localización tumoral: oral (23,9%), nasal (14,3%), laringe (11,3%), faringe 0 (0%), otros 0 (0%), ( $p=0,58$ ). Tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad en función del estadio en el momento del diagnóstico: estadio I (0%), II (20%), III (13,2%) y estadio IV (15%), ( $p=0,56$ ).

## 4.2 Características clínicas de la población a estudio.

Al final del estudio, la situación de los 138 pacientes era la siguiente: 76 (55%) se encontraban en remisión, 43 (31%) con cáncer activo y 19 (14%) habían muerto. La actividad terapéutica sobre la población analizada queda resumida en la tabla 6.

**Tabla 6. Actuación terapéutica**

<b>Cirugía</b>	
No	72 (52,2%)
Si	65 (47,1%)
<b>Quimioterapia de inducción/neoadyuvancia/coadyuvancia</b>	
No	28 (20,3%)
Sí	110 (79,7%)
<b>Radioterapia</b>	
No	45 (32,6%)
Sí	91 (65,9%)

Se administró quimioterapia concomitante a radioterapia en 65 (47%) pacientes, como tratamiento único en 33 (24%) y neoadyuvante en 29 (21%). No se encontraron diferencias en la mortalidad entre los pacientes que recibieron QT (11,8%) y los que no la recibieron (21,4%) ( $p=0,22$ ). Tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad entre los que recibieron radioterapia (12,1%) y los que no la recibieron (15,6%) ( $p = 0,59$ ). Por último, no se encontraron diferencias en la mortalidad entre los pacientes sometidos a cirugía (12,3%) y los que no pasaron por el quirófano (15,3%) ( $p=0,80$ ).

De los 138 pacientes, 19 (13,7%) precisaron gastrostomía (endoscópica percutánea o radiológica percutánea) con el objetivo de alcanzar unos requerimientos nutricionales correctos, siguiendo el resto una nutrición y suplementación orales. De los pacientes que precisaron gastrostomía, 6 (31,6%) murieron frente a 13 (68,4%) en el grupo no sometido a gastrostomía. ( $p=0,04$ ).

### **4.3 Características analíticas de la población a estudio**

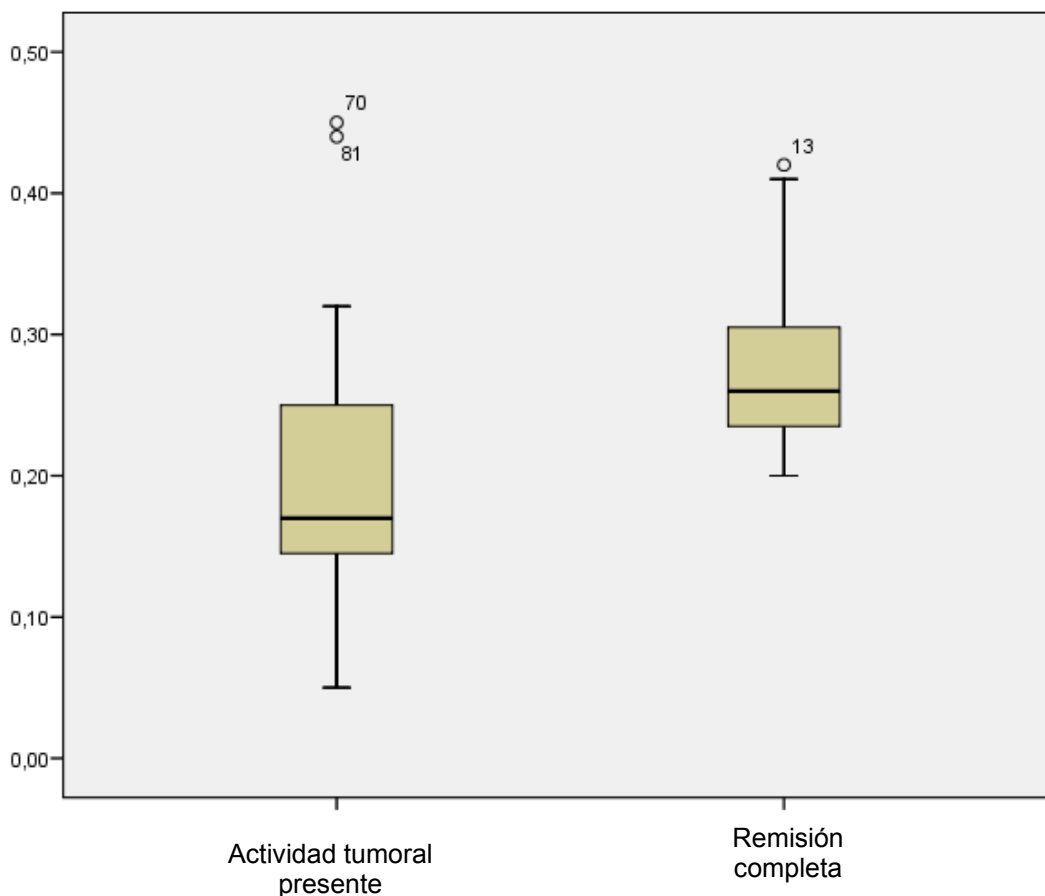
---

#### **4.3.1 Prealbúmina**

---

Las medianas de los niveles de PRB en la visita 2 fueron los siguientes: en pacientes con actividad tumoral 0,17 mg/dl (0,14-0,26) y en pacientes en remisión 0,26 mg/dl (0,23-0,31) ( $p<0,001$ ) (figura 8).

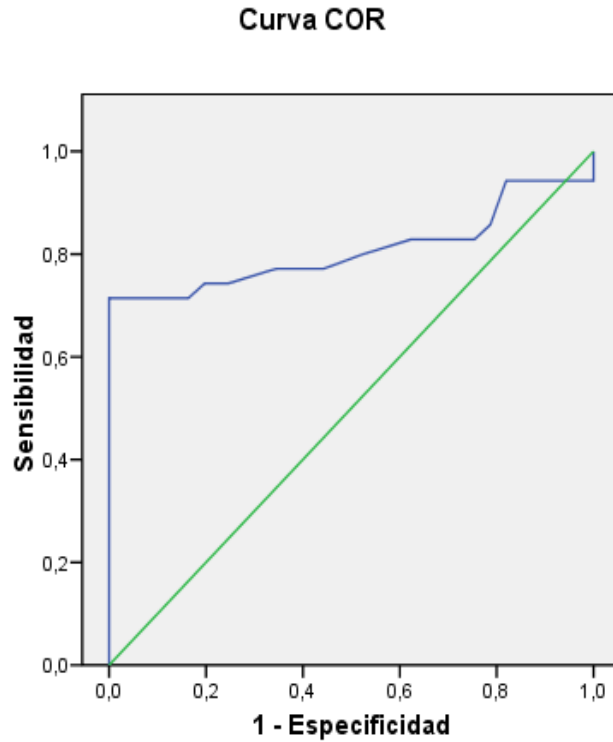
Figura 8. Representación gráfica de los resultados de PRB en la visita 2



Niveles de PRB en la visita 2. En pacientes con actividad tumoral = 0,17 mg/dl (0,14-0,26) y en pacientes en remisión completa = 0,26 mg/dl ( 0,23-0,31)( $p < 0,001$ )(se muestran medianas y rangos intercuartílicos 25-75%).

En la visita 2, se realizaron determinaciones de PRB en 96 pacientes. Los niveles de PRB estaban descendidos en 25 (71,4%) de 35 determinaciones con actividad tumoral, y eran normales en 61 (100%) de 61 determinaciones sin actividad tumoral. Por tanto, las características operativas de la PRB para detectar actividad tumoral en la visita 2 fueron las siguientes: sensibilidad de 71,4%, especificidad de 100% y área bajo la curva ROC de 0,80 (figura 9).

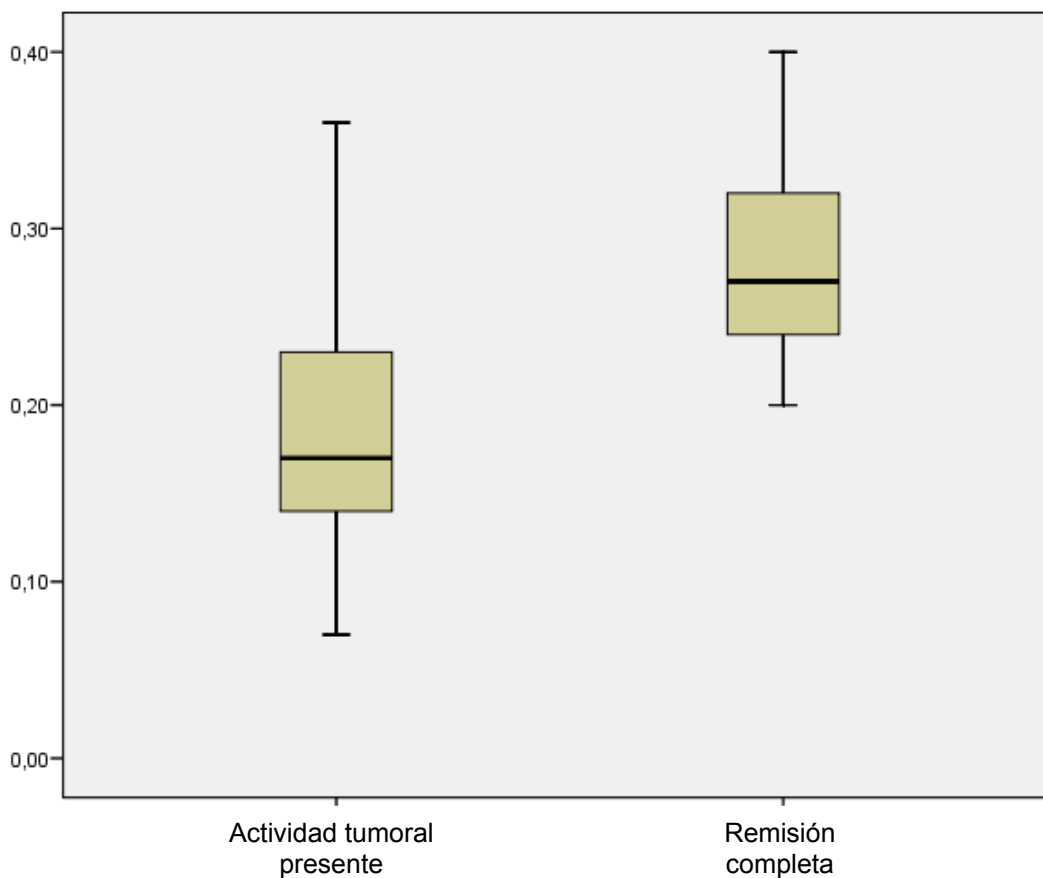
**Figura 9. Curva ROC de la PRB en la visita 2**  
El área bajo la curva fue 0,80 (IC 95%, 0,69 - 0,92)



Las medianas de los niveles de PRB en la visita 3 fueron los siguientes: en pacientes con actividad tumoral 0,17 mg/dl (0,13-0,23), y en pacientes en remisión 0,27mg/dl (0,24-0,32) ( $p < 0,001$ ). (Figura 10)



**Figura 10. Representación gráfica de los resultados de la PRB en la visita 3**

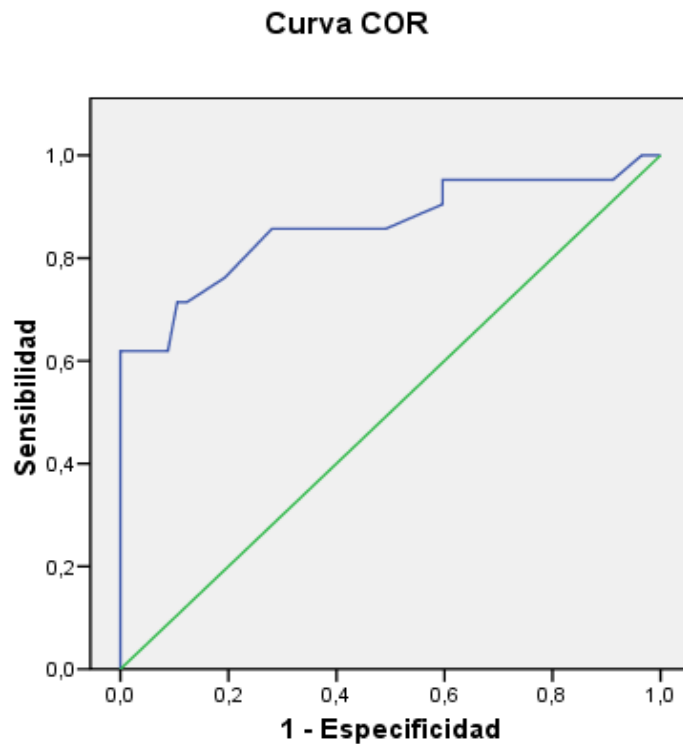


Niveles de PRB en la visita 3. En el grupo con actividad tumoral = 0,17 mg/dl(0,13-0,23), en el grupo en remisión = 0,27mg/dl (0,24-0,32)( $p < 0,001$ )(se muestran medianas y rangos intercuartílicos 25-75%)

En la visita 3, se realizaron determinaciones de PRB en 78 pacientes. Los niveles de PRB estaban descendidos en 13 (61,9%) de 21 determinaciones con actividad tumoral, y eran normales en 57 (100%) de 57 determinaciones sin actividad tumoral. Por tanto, las características operativas de la PRB para detectar actividad tumoral en la visita 2 fueron las siguientes: sensibilidad de 61,9%, especificidad de 100% y área bajo la curva ROC de 0,86.

**Figura 11. Curva ROC de la PRB en la visita 3**

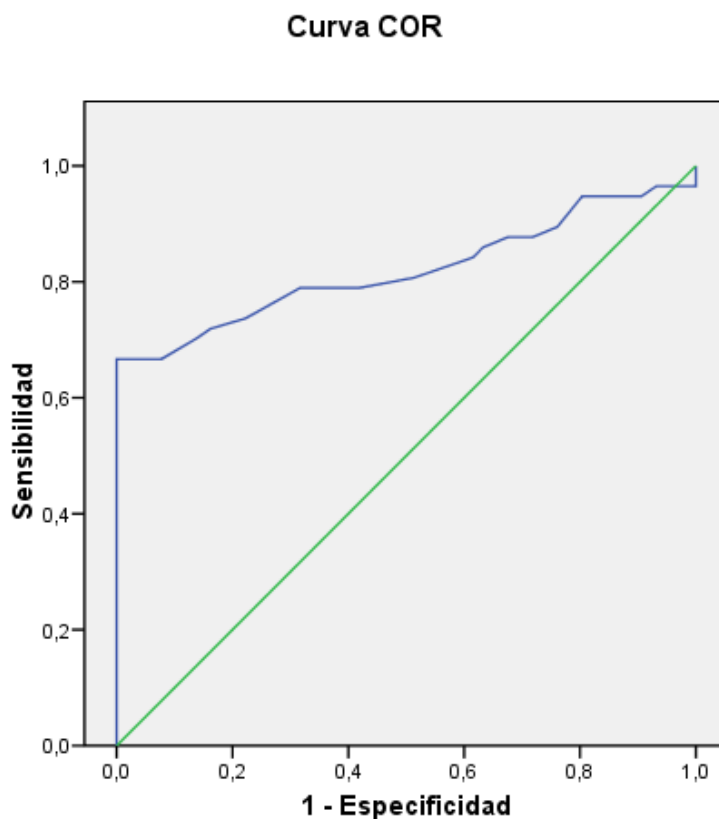
El área bajo la curva fue 0,86 (IC95% 0,75-0,97)



Al sumar los resultados de los dos controles se analizaron 174 determinaciones. De forma global, los niveles de PRB estaban descendidos en 38 (66%) de 57 determinaciones con actividad tumoral, y eran normales en 117 (100%) de 117 determinaciones sin actividad tumoral. Por tanto, las características operativas de la PRB para detectar actividad tumoral fueron las siguientes: sensibilidad de 66%, especificidad de 100% y área bajo la curva ROC de 0,82.

**Figura 12. Curva ROC de la PRB analizada globalmente**

El área bajo la curva fue 0,82, (IC 95% 0,74 -0,92)



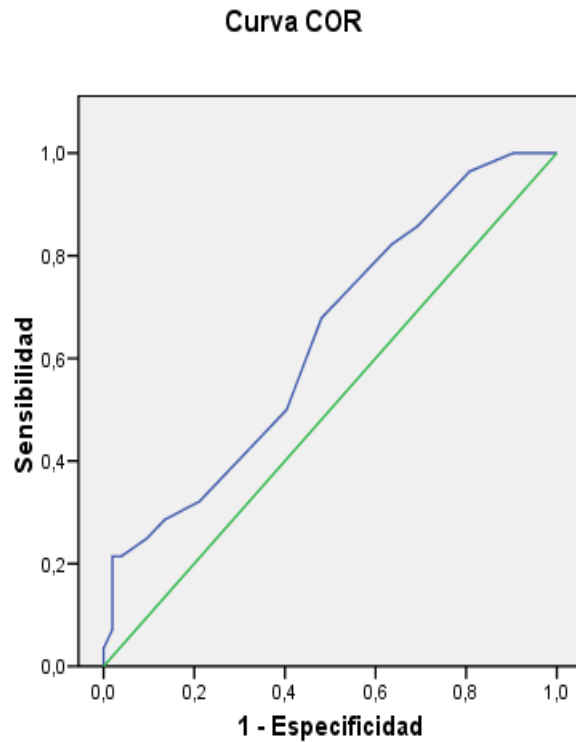
### **4.3.2 Albúmina**

---

Se realizaron 80 determinaciones en la visita 2. La albúmina se encontraba descendida en 5 (17%) de 28 determinaciones con actividad tumoral. Por otro lado, los niveles eran normales, en 51 (98%) de 52 determinaciones en remisión completa. Así, las características operativas de la albúmina para determinar actividad tumoral en la visita 2 fueron las siguientes: sensibilidad 17,8 %, especificidad 98% y un área bajo la curva ROC de 0,63.

**Figura 13. Curva ROC de la albúmina en la visita 2**

El área bajo la curva fue 0,63 (IC 95%, 0,51 - 0,76)

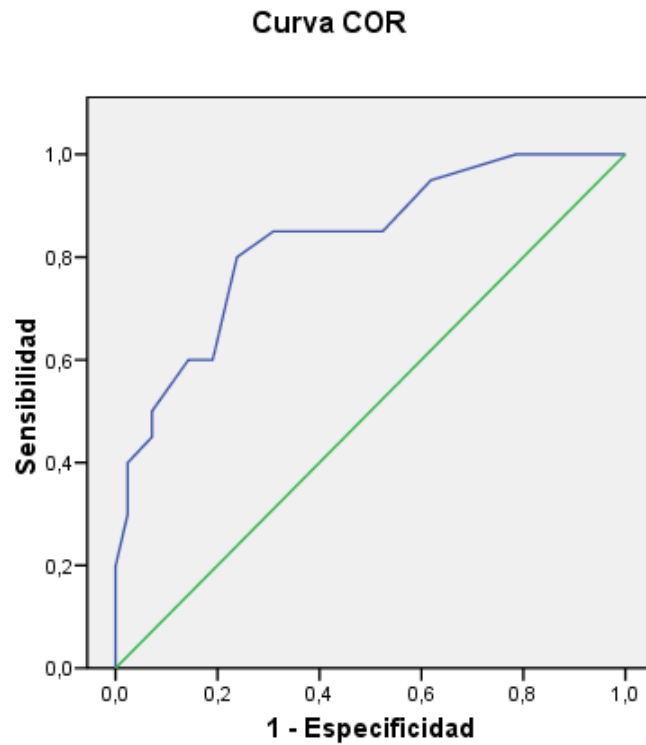


Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Se realizaron 62 determinaciones en la visita 3. La albúmina se encontraba descendida en 6 (30%) de 20 determinaciones con actividad tumoral. Por otro lado, los niveles eran normales, en 41 (97,6%) de 42 determinaciones en remisión completa. Así, las características operativas de la albúmina para determinar actividad tumoral en la visita 2 fueron las siguientes: sensibilidad 30%, especificidad 97,6% y un área bajo la curva ROC de 0,83.

**Figura 14. Curva ROC de la albúmina en la visita 3**

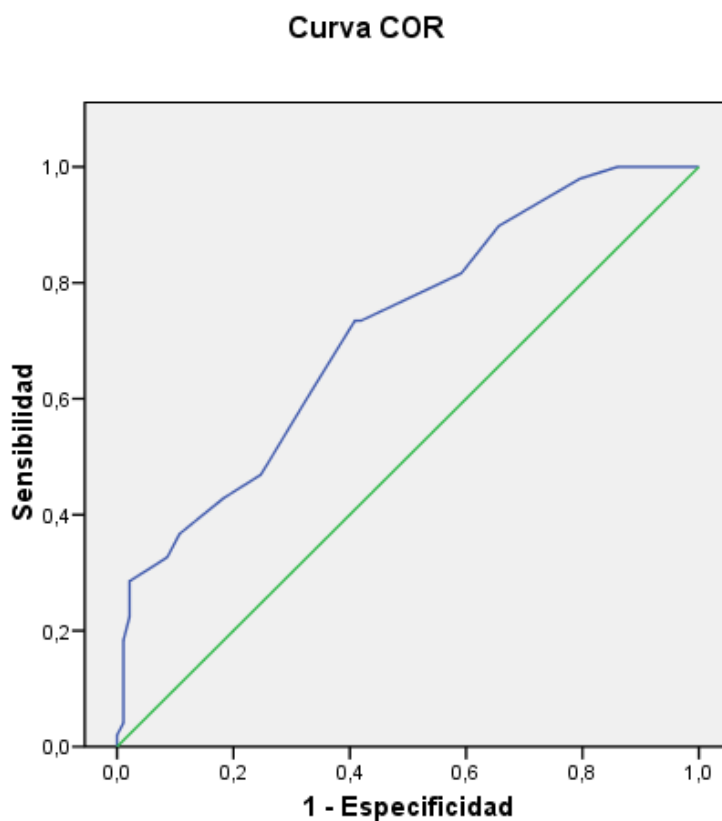
El área bajo la curva fue 0,83 (IC 95%, 0,72 - 0,94).



Al sumar los 2 controles, se realizaron 142 determinaciones de albúmina, que se encontraba descendida en 11 (22,9%) de 48 casos con actividad tumoral y con niveles normales en 92 (97,8%) de 94 casos en remisión. Por tanto, las características operativas de la albúmina para identificar actividad tumoral fueron las siguientes: sensibilidad 22,9%, especificidad 97,8%, con un área bajo la curva ROC de 0,71 (IC 0,63-0,80).

**Figura 15. Curva ROC de la albúmina analizada globalmente**

El área bajo la curva fue 0,71 (IC 95%, 0,63 - 0,80)

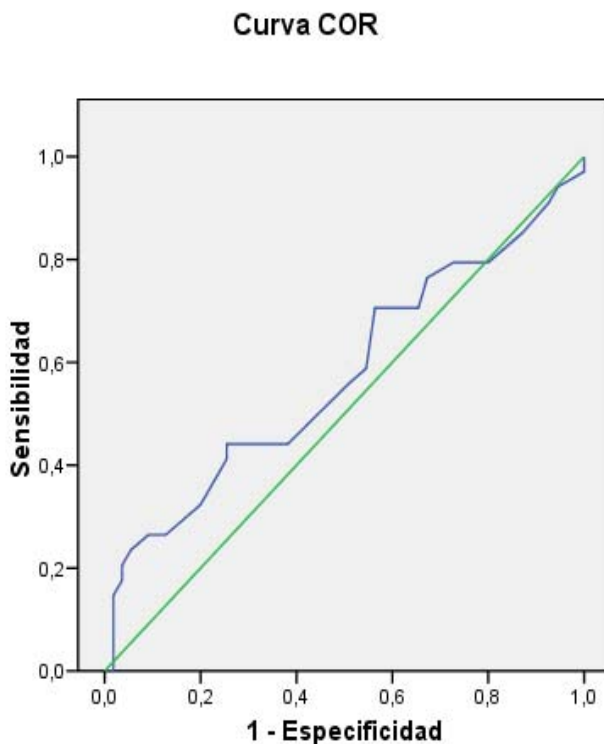


### **4.3.3 Proteínas totales.**

Se realizaron 89 determinaciones de proteínas totales en la visita 2, que se encontraban disminuidas en 8 (23,5%) de 34 casos con actividad tumoral y con niveles normales en 52 (94,5%) de 55 casos en remisión. Por tanto, las características operativas de las proteínas totales para identificar actividad tumoral en la visita 2 fueron las siguientes: sensibilidad 23,5%, especificidad 94,5%, con un área bajo la curva ROC de 0,57.

**Figura 16. Curva ROC de las proteínas totales en la visita 2**

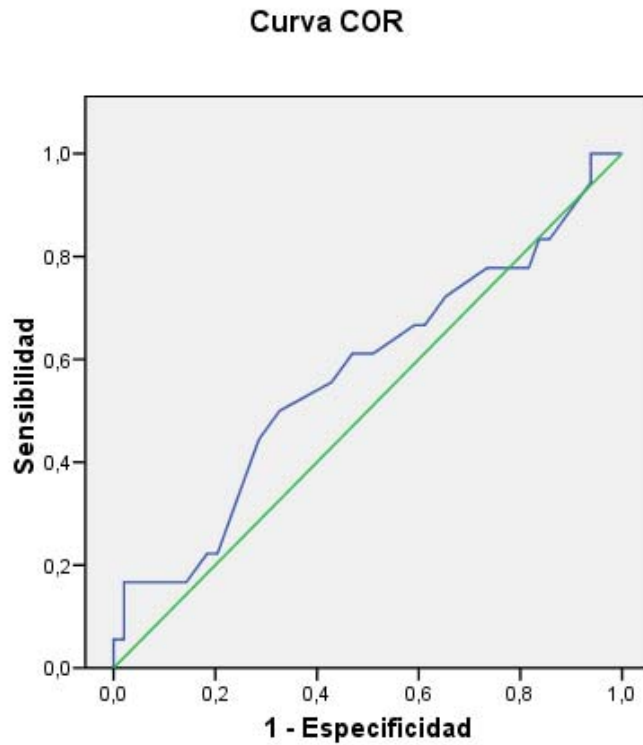
El área bajo la curva fue 0,57 (IC 95%, 0,44 a 0,70)



Se realizaron 67 determinaciones de proteínas totales en la visita 3, que se encontraban con niveles descendidos en 8 (23,5%) de 34 casos con actividad tumoral y normales en 2 (6%) de 33 casos en remisión. Por tanto, las características operativas de las proteínas totales para identificar actividad tumoral en la visita 3 fueron las siguientes: sensibilidad 23,5%, especificidad 6%, con un área bajo la curva ROC de 0,56.

**Figura 17. Curva ROC de las proteínas totales en la visita 3**

El área bajo la curva fue 0,56 (IC 95%, 0,40 a 0,73)

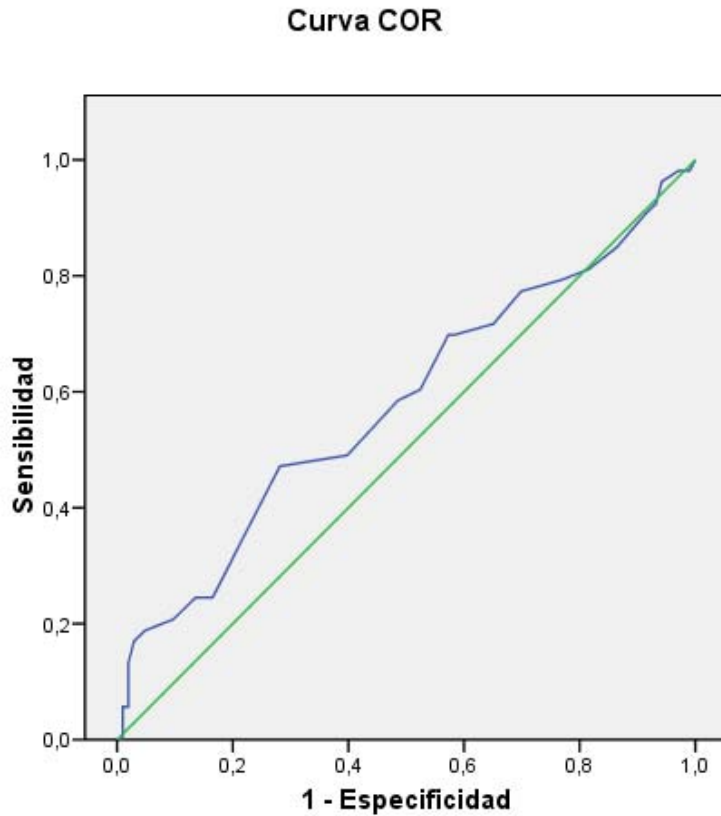


Al sumar los 2 controles, se realizaron 156 determinaciones de proteínas totales, que se encontraban con niveles disminuidos en 16 (23,5%) de 68 casos con actividad tumoral y con niveles normales en 56 (63%) de 88 casos en remisión completa. Por tanto, las características operativas de las proteínas totales para identificar actividad tumoral fueron las siguientes: sensibilidad 12,5%, especificidad 63%, y un área bajo la curva la curva ROC de 0,58.



**Figura 18. Curva COR de las proteínas totales en total**

El área bajo la curva fue 0,58, (IC 95%, 0,48 a 0,67)



#### **4.3.4 Marcadores tumorales: AFP y CEA**

Se realizaron 49 determinaciones de CEA en la visita 2, que se encontraban con niveles elevados en 5 (20,8%) de 24 casos con actividad tumoral y normales en 20 (80%) de 25 casos en remisión. Se realizaron 31 determinaciones de CEA en la visita 3, que se encontraban con niveles altos en 3 (23%) de 13 casos con actividad tumoral y normales en 17 (94,4%) de 18 casos en remisión. Al sumar los 2 controles, se realizaron 80 determinaciones

de CEA, que se encontraba alterado en 8 (21,6%) de 37 casos con actividad tumoral, y con niveles normales 37 (86%) de 43 casos en remisión. Por tanto, las características operativas del CEA para identificar actividad tumoral fueron las siguientes: sensibilidad 21,6%, especificidad 86%.

Se realizaron 42 determinaciones de AFP en la visita 2, que se encontraban con niveles elevados en 2 (9,0%) de 22 casos con actividad tumoral y normales en 20 (100%) de 20 casos en remisión. Se realizaron 30 determinaciones de AFP en la visita 3, que se encontraban con niveles altos en 0 (0%) de 23 casos con actividad tumoral y normales en 17 (100%) de 17 casos en remisión. Al sumar los 2 controles, se realizaron 82 determinaciones de AFP, que se encontraba elevada en 2 (4,4%) de 45 casos con actividad tumoral y con niveles normales en 37 (100%) de 37 casos en remisión. Por tanto, las características operativas del AFP para identificar actividad tumoral fueron las siguientes: sensibilidad 4,4%, especificidad 100%.

#### **4.3.5 Análisis comparativo de resultados.**

Las características operativas de las diferentes variables analizadas en el estudio quedan reflejadas en la Tabla 9. Las variables más útiles para identificar actividad tumoral en pacientes con CCC en nuestro estudio fueron, por este orden: PRB, albúmina, proteínas totales, CEA y AFP.

**Tabla 7. Comparativa de resultados de las diversas variables analizadas**

Variable	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP* (%)	VPN** (%)	ABC*** (%)
Prealbúmina	66,6	100	100	86	0,82
Albúmina	22,9	97,8	84,6	71,3	0,72
Proteínas totales	23,5	63,6	33,3	51,8	0,58
AFP	4,4	100	100	46,2	-
CEA	21,6	86	57,1	56	-

\*Valor predictivo positivo

\*\*Valor predictivo negativo

\*\*\*Área bajo la curva

Se realizó también una regresión logística cuyos resultados coincidieron con los expuestos antes.

Además, se analizó la relación entre la evolución de los enfermos y la presencia de disfunción orgánica. Así, la existencia de disfunción hepática o renal no influyó en la evolución de los enfermos incluidos en nuestro estudio ( $p= 0,21$  y  $p =1,00$ , respectivamente)

Se analizó también la relación entre el estado nutricional y los niveles de PRB. Los pacientes se encontraban desnutridos en 4 (7,0%) de 57 determinaciones con PRB disminuida frente a 4 (3,7%) de 103 determinaciones con PRB normal. Sin embargo,

La relación entre PRB y actividad tumoral se mantuvo al incluir el estado nutricional del paciente en un modelo de regresión logística tanto en la visita 2 ( $p < 0,01$  vs  $p = 0,42$ , PRB frente a desnutrición) como en la visita 3 ( $p < 0,01$  vs  $p = 0,95$ , PRB frente a desnutrición).

## 5 Discusión

---

## 5.1 Características generales

---

Hemos observado en el presente estudio que la PRB resulta útil como marcador de actividad tumoral en los cánceres de cabeza y cuello en los adultos, con una eficacia significativamente superior a otros marcadores utilizados habitualmente en la práctica clínica como CEA, AFP. Además, hemos observado que los valores de la PRB no estaban exclusivamente relacionados con el estado nutricional del enfermo.

En cuanto a las características generales del estudio debemos apuntar que no son diferentes a otros estudios realizados anteriormente con poblaciones similares. Así, la edad media de 62,48 años fue similar a la encontrada en el estudio realizado por la Fundación para la Investigación del Cáncer en España que fue de 65,5 años<sup>5</sup>. La proporción de hombres/mujeres (7,1 / 1) resultó también similar a la descrita en estudios previos<sup>37,38</sup>. La mortalidad del 14,5% calculada durante el periodo de seguimiento se encuentra en el rango inferior de cifras de mortalidad halladas en estudios previos sobre CCC: 15-50%. En el rango superior se encuentran estudios realizados sobre población indigente donde los hábitos tóxicos y las dificultades en el control y seguimiento de la enfermedad son mayores que en otras poblaciones. En el rango inferior, se encuentran estudios realizados en poblaciones occidentales equiparables a la nuestra.<sup>39</sup>

## 5.2 Características clínicas

---

Por localización, el cáncer más frecuentemente diagnosticado fue de laringe, seguido por faringe, al igual que en estudios previos<sup>4</sup>. Otras localizaciones frecuentes fueron por este orden: cavidad oral, orofaringe y senos paranasales. Sólo encontramos un caso de linfoma que fue excluido del estudio. La baja incidencia de cáncer de tiroides debe contemplarse en el marco de que dichos tumores no siguen el mismo circuito de atención que el resto de CCC en nuestro centro.

La mayoría de los casos fueron diagnosticados en estadíos avanzados de la enfermedad, es decir, en estadío III y IV, como en estudios previos. Es lógico pensar que, al no existir una estrategia de diagnóstico precoz en los CCC, éstos se diagnostiquen cuando aparecen los síntomas, y esto ocurre en estadíos avanzados de la enfermedad<sup>6</sup>.

La histología más frecuente fue el carcinoma escamoso con un 63% de los casos, seguida por el carcinoma epidermoide con el 21% de pacientes, y en menor proporción, el carcinoma de células pequeñas y otros. Este dato difiere ligeramente de los hallazgos de estudios previos, donde el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma epiermoide. Así, en un estudio previo, el carcinoma epidermoide supuso el 66,7% de los casos<sup>6</sup>. Aunque no podemos interpretar con exactitud esta diferencia es posible que ésta se deba a que la población analizada en el estudio mencionado era de raza asiática.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los pacientes sometidos a cirugía o RT como tratamiento oncológico. Sin embargo, los pacientes sometidos a QT tuvieron una mortalidad superior. Es probable que este hallazgo sea debido a que reciben QT aquellos pacientes diagnosticados en estadios más avanzados de la enfermedad, que tienen un peor pronóstico<sup>40</sup>.

En general, se recurre a la cirugía tanto para el tratamiento de la enfermedad como para sus complicaciones<sup>52</sup> como disfagia<sup>53</sup>, y déficit auditivo<sup>54</sup> y se escoge como primera opción en la mayoría de casos de grado I-II<sup>51</sup>. La radioterapia fue dada en nuestras series con fraccionamiento estándar de 1.8-2 Gy por fracción, 5 días por semana durante 7 semanas. Mientras que un reciente meta-análisis ha sugerido un pequeño beneficio en la supervivencia con esquemas hiperfraccionados<sup>29</sup>. Los beneficios a largo plazo están todavía por aclarar. Esperamos los resultados definitivos del estudio RTOG, que intentan aclarar esta cuestión<sup>12</sup>.

Por otro lado, y siguiendo los resultados de un meta-análisis reciente<sup>30</sup>, la estrategia en nuestro centro para tumores localmente avanzados, y respetando el principio de independencia del paciente, era la siguiente: se propone la elección libre entre cirugía inicial+/-radioquimioterapia o radioquimioterapia concurrente inicial, sin descartar la necesidad posterior de cirugía. En pacientes con suficiente status basal, pero que presenten contraindicaciones para quimioterapia con platino, se ofreció radiación concurrente con cetuximab<sup>55</sup>. Además, y en base a los resultados prometedores en quimioterapia de



inducción de un ensayo de fase III <sup>30</sup>, optamos por inducción con TPF en caso de tumores “bulky” localmente avanzados.

### **5.3 Características analíticas**

---

Hasta la fecha, la PRB se ha utilizado únicamente como marcador nutricional en enfermos con cáncer. En la actualidad, el estado nutricional se considera esencial para la valoración inicial de los enfermos con cáncer y la elección de estrategias terapéuticas. Así, en un estudio sobre 108 pacientes con cáncer de ovario sometidos a cirugía, el conjunto de complicaciones (morbilidad y mortalidad) en pacientes con desnutrición severa (PRB < 0.10 mg/dl) fue muy superior a las de los pacientes sin desnutrición severa (PRB > 0.10 mg/dl), (61,5% vs 6,4%,  $p < 0,00$ )<sup>31</sup>. Sin embargo, cuando los pacientes con desnutrición severa eran sometidos a un programa de nutrición preoperatoria hasta alcanzar niveles de PRB > 10 mg/dl, las diferencias en las complicaciones postoperatorias desaparecían entre ambos grupos (18,2% vs 4,8%,  $p = 0,95$ ). Es por ello que, en la actualidad, se tiende a diferir la cirugía en pacientes con cáncer y desnutrición, y comenzar primero con quimioterapia neoadyuvante.

Sin embargo, La PRB como marcador de actividad tumoral ha sido escasamente evaluado en la literatura.

Mählck y colaboradores <sup>61</sup> estudiaron el comportamiento de la PRB en 51 pacientes con cáncer de ovario. Observaron que los niveles de PRB estaban inversamente relacionados con el tamaño tumoral y con el estadio de la

enfermedad. También observaron que los niveles de PRB aumentaban tras la citorreducción inducida por la QT <sup>59</sup>

Liu y colaboradores <sup>35</sup> analizaron el comportamiento de la PRB en una población de 227 pacientes: 146 tenían nódulos pulmonares malignos, 41 tenían otras enfermedades pulmonares no malignas y 40 eran controles. Los autores encontraron niveles de PRB significativamente más descendidos en los pacientes con cáncer de pulmón en comparación con el resto de la población analizada. Para un punto de corte de 115 mcg/ml, la sensibilidad y especificidad de la PRB para diferenciar cáncer de pulmón de controles sanos fue del 78,5% y 77.5%, respectivamente. Y para un punto de corte de 88.5 mcg/ml la sensibilidad y especificidad de la PRB para diferenciar cáncer de pulmón de otras enfermedades pulmonares fue del 66,7% y 64,4%, respectivamente <sup>35</sup>.

Marchi y colaboradores<sup>36</sup> estudiaron el comportamiento de diversos biomarcadores en 103 pacientes con cáncer de pulmón con el objetivo de mejorar la identificación de metástasis cerebrales. Utilizaron la RMN como técnica estándar <sup>36</sup>. Los autores del estudio encontraron niveles más elevados de pro-Apolipoproteína A1, transferrina, haptoglobina y PRB en el plasma de pacientes con cáncer de pulmón y metástasis cerebrales en comparación con pacientes con cáncer de pulmón y cambios isquémicos en la RMN. Sin embargo, tan sólo se encontraron diferencias significativas en los niveles de pro-Apolipoproteína A1.

Liu y colaboradores<sup>37</sup> también analizaron muestras de sangre de 56 pacientes con colangiocarcinoma y 49 con otras enfermedades hepatobiliares benignas. Para un punto de corte de 179 mcg/ml, la sensibilidad y especificidad de la PRB para identificar colangiocarcinoma fue de 87,5% y 85.7%, respectivamente. La utilización de la PRB en combinación con el antígeno carbohidrato (CA) 19,9 aumentó la sensibilidad y especificidad 98,2% y 100%, respectivamente<sup>37</sup>.

El marcador CA.125 sólo detecta el 50% de los cánceres de ovario cuando éstos se encuentran en fases iniciales de la enfermedad (estadíos I-II). Nosov y colaboradores analizaron 358 muestras de suero pertenecientes a pacientes con cáncer de ovario, tumores ováricos benignos y controles sanos. Un panel de biomarcadores constituido por el CA.125, PRB, transferrina y apolipoproteína A1, fue capaz de identificar pacientes con cáncer de ovario en estadíos iniciales con una sensibilidad de 96%<sup>38</sup>

Frias-Eisner y colaboradores<sup>60</sup> analizaron las características operativas de un panel de marcadores (apolipoproteína A1, PRB y transferrina) para identificar cáncer de endometrio en 433 sueros (210 con estadio inicial de cáncer, 133 con estadíos avanzados, y 90 controles sanos). Así, el panel de marcadores fue capaz de identificar cáncer de endometrio en estadíos iniciales con una sensibilidad y especificidad del 71% y 88%, respectivamente. Para estadíos avanzados, la sensibilidad y especificidad fue del 82 y 86%, respectivamente.

Por último, Byström y colaboradores<sup>62</sup> evaluaron el comportamiento de un panel de biomarcadores (CEA, CA-19.9, TPA, TIMP-1, SAA, PRB y PCR) en una muestra de 106 pacientes con cáncer de colon. Aunque todos los

marcadores mostraron correlación con la respuesta al tratamiento, sólo CA19.9, TPA y CEA demostraron ser de utilidad con unas curvas ROC de 0.83, 0.79 y 0.78, respectivamente.

No está aclarado el motivo por el que la PRB pueda estar relacionada con la actividad tumoral. Algunos autores han sugerido que el descenso de la PRB asociado al cáncer sería debido a disfunción hepática o malnutrición. Pero el presente estudio no ha demostrado tal relación. Por otro lado, Liu y col <sup>37</sup> sugieren que en pacientes con cáncer hay un desvío de síntesis hepática hacia proteínas inflamatorias en detrimento de la síntesis de PRB. Por último, el descenso en los niveles de PRB podría relacionado con un ahorro en la degradación de hormonas tiroideas durante el proceso inflamatorio agudo como ocurre en pacientes con cáncer <sup>28-30</sup>.

Se realizó una comparación con otros marcadores tumorales de rápido recambio celular, dado que los carcinomas escamosos se relacionan con un aumento de proliferación celular e inflamación.

Los resultados con respecto a la albúmina son similares a los encontrados por Salas y colaboradores en un seguimiento de 72 pacientes <sup>63</sup>, donde un análisis multivariante encontró relación estadística entre la albúmina y la supervivencia libre de enfermedad. En nuestro estudio, se encontró una relación estadística, entre la albúmina y la presencia de actividad tumoral en la visita 3, pero no en la visita 2. Esto podría tener su explicación en el hecho de que la intervención nutricional y el tratamiento oncológico habrían mejorado el estado nutricional

Del enfermo y así los parámetros analíticos también. Si existiera una relación entre albúmina y actividad tumoral se debería haber encontrado también en la visita 2, y no fue así.

Tampoco se halló relación estadística entre la presencia de actividad tumoral y la presencia de disfunción renal o hepática.

En resumen, los resultados de nuestro estudio reflejan una relación clara entre la presencia de actividad tumoral y los niveles de PRB, y que dicha relación no depende exclusivamente del estado nutricional del enfermo. Hasta la fecha, no hemos encontrado en la literatura estudios previos que hayan analizado el papel de la PRB como marcador de actividad tumoral en CCC en adultos.

## 6 Límites

---

La pérdida del 30% de resultados de prealbúmina en la visita 2, y del 45% en la visita 3, se deben sobre todo a las condiciones socioeconómicas de muchos de estos pacientes, que impidieron un buen seguimiento. Estos porcentajes son similares a los encontrados en otros estudios con pacientes similares. Así, en un estudio sobre el pronóstico de pacientes con CCC tras resección tumoral <sup>64</sup>, se perdió un 46% de la población inicialmente incluida. Por otro lado, el corto periodo de seguimiento al que fue sometida nuestra población (1 año) podría haber enmascarado los resultados obtenidos con la PRB. Son necesarios estudios con poblaciones mayores que confirmen los resultados del presente estudio.

## 7 Conclusiones

---



1. La prealbúmina es un marcador de actividad tumoral útil en pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello.
2. El CEA y la AFP no son útiles para la valoración de la actividad tumoral en dichos pacientes.
3. La albúmina y las proteínas totales no son útiles como marcadores de actividad tumoral en dichos pacientes

## 8 Anexo A.

---

### **Estudio previo de la prealbúmina como marcador de actividad tumoral.**

Seleccionamos prospectivamente, una población con de cáncer de cabeza y cuello, evaluada nutricionalmente y tratada con intención curativa, desde enero del 2007 a octubre del 2008. Se excluyeron pacientes paliativos y a aquellos que tuvieran otros primarios que no fueran cabeza y cuello, excepto aquellos con primario desconocido, que tuvieran presencia tumoral en cabeza y cuello. También excluimos a aquellos que no tolerasen una dieta oral, y necesitasen otra forma de nutrición enteral o parenteral. Así, los 49 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, entraron en un estudio prospectivo observacional que controlaba parámetros analíticos un mes tras finalizar la intervención no nutricional y al menos 3 meses tras finalizar el tratamiento no nutricional.

De estos 49 pacientes, 21 fueron derivados a radioterapia tras el diagnóstico, 2 fueron tratados con cirugía inicial, y 26 fueron tratados con quimioterapia de inducción, seguida de quimiorradioterapia. La mayor parte de los pacientes se hallaban en estadios avanzados de su enfermedad (77,5% en estadios III-IV),

Obtuvimos resultados de 35 pacientes un mes tras finalizar el tratamiento tumoral y no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre proteínas totales y albúmina como marcadores de actividad tumoral ( $p=0,28$ ),

34 pacientes en remisión completa en el primer control post-tratamiento presentaron niveles normales de prealbúmina. El único paciente con nivel bajo de PRB (0,19 g/L) en el primer control postratamiento presentaba actividad

tumoral. En el segundo control, sólo 1 paciente tuvo un nivel bajo de PRB (0,19 g/L), y se le encontró actividad tumoral. El resto, tenía ausencia de actividad tumoral y niveles normales de PRB.

## 9 Bibliografía

---

1. Davis WE, Zitsch RP Comprehensive management of head and neck tumors. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, 1999; 283-95.
2. Mortalidad por cáncer en España, Área de epidemiología ambiental y cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Disponible en: <http://193.146.50.130/cancer/mort98.txt>. 1998.
3. Davis WE, Zitsch RP. Statistics of head and neck cancer. En: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, et al. , Lindberg RD. WB Saunders Company Comprehensive management of head and neck tumors. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, 1999; 283-95.
4. J. Granell Navarro, A. Puig Rullán. Registro de cáncer de cabeza y cuello: estudio prospectivo de incidencia a dos años. Oncología (Barc.) 2004, 27, 33-39.
5. Lelpe B, Pernaute AS, Elia S, et al. Impact of number and site of lymph node invasion on survival of adenocarcinoma of esophagogastric junction. AT. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010; 10:704-8.
6. Chen AM, Chen LM, Vaughan A, et al. Head and Neck Cancer Among Lifelong Never-Smokers and Ever-Smokers: Matched-Pair Analysis of Outcomes After Radiation Therapy. Am J Clin Oncol. 2011 ;34:270-5.
7. Ansary-Moghaddam A, Huxley RR, Lam TH, et al. The risk of upper aero digestive tract cancer associated with smoking, with and without concurrent alcohol consumption. Mt Sinai J Med. 2009;76:392-403.
8. Friedrich RE. Delay in diagnosis and referral patterns of 646 patients with oral and maxillofacial cancer: a report from a single institution in Hamburg, Germany. Anticancer Res. 2010; 30:1833-6.
9. Manikantan K, Khode S, Sayed SI, Roe J, Nutting CM, Rhys-Evans P, Harrington KJ, Kazi R. Dysphagia in head and neck cancer. Cancer Treat Rev; 2009; .35:724-32.

10. Holmes JD, Martin RA, Gutta R. Characteristics of head and neck cancer patients referred to an oral and maxillofacial surgeon in the United States for management. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68:555-61.
11. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a metaanalysis. *Lancet* 2006; 368:843-54.
12. Machtay M, Moughan J, Farach A, et al. Hypopharyngeal Dose Is Associated With Severe Late Toxicity in Locally Advanced Head-and-Neck Cancer: An RTOG Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:983-9.
13. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three metaanalyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355:949-55.
14. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous- cell carcinoma of the head and neck. Radiotherapy plus cetuximab for squamous- cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-78.
15. Bardet E, Bourhis J, Cals L Locally advanced head and neck cancers: recommendations of an expert panel and perspectives for the use of TPF regimen (docetaxel, cisplatin and fluoro-uracil) as induction therapy. *Bull Cancer.* 2009; 1013-28.
16. Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008 11; 359:1143-54.
17. Paccagnella A, Morello M, Da Mosto MC, et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer.* 2009. 18:837-45.

18. María Blasco, Hans Bos, Julio Celis, et al. CCC Guías de práctica clínica en Oncología 2008. Clinical and traslational oncology. 2008; 11-31.
19. Marín Caro MM, Gómez Candela C, Castillo Rabaneda R, et al. Nutritional risk evaluation and establishment of nutritional support in oncology patients according to the protocol of the Spanish Nutrition and Cancer Group Nutr Hosp. 2008;23:458-68.
20. E. Martínez<sup>1</sup>, M. Marcos<sup>1</sup>, M.A. Domínguez<sup>1</sup>, et al. Circulating tumour markers of prognostic value. Anales del sistema sanitario de Navarra. 2008. Vol. 24, suplemento 1:53-62.
21. Ando Y. Transthyretin: it's miracle function and pathogenesis. Rinsho Byori. 2009;57:228-35.
22. Richardson SJ. Evolutionary changes to transthyretin: evolution of transthyretin biosynthesis. FEBS J. 2009;276:5342-56.
23. Suyama Y, Adachi K, Notsu Y, et al. Efficacy of Corrected Rapid Turnover Protein Increment Index (CRII) for Early Detection of Improvement of Nutrition Status in Patients with Malnutrition. J Clin Biochem Nutr. 2009; 45: 44-8.
24. Geisler JP, Linnemeier GC, Thomas AJ, Manahan KJ. Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2007; 106: 128-31.
25. Ingenbleek Y, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. Annu Rev Nutr. 1994; 14: 495-533.
26. Vanitallie TB. Frailty in the elderly: contributions of sarcopenia and visceral protein depletion. Metabolism. 2003; 52 (10 Suppl 2):22-6.
27. Ramel A, Jonsson PV, Bjornsson S, et al.. Anemia, nutritional status, and inflammation in hospitalized elderly. Nutrition. 2008; 24:1116-22.



28. Zelinka T, Petrák O, Strauch B, et al. Elevated inflammation markers in pheochromocytoma compared to other forms of hypertension. *Neuroimmunomodulation*. 2007; 14:57-64.
29. Carlson DE, Cioffi WG Jr, Mason AD Jr, et al. Evaluation of serum visceral protein levels as indicators of nitrogen balance in thermally injured patients. *Parenter Enteral Nutr*. 1991; 15:440-4.
30. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al.. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients.; MACH-NC Collaborative Group. *Radiother Oncol*. 2009 ; 92:4-14.
31. Schultz K, Nilsson K, Nielsen JE, et al. Transthyretin as a potential CSF biomarker for Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: effects of treatment with cholinesterase inhibitors. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):456-60.
32. Gonçalves I, Quintela T, Baltazar G, et al. Transthyretin interacts with metallothionein 2. *Biochemistry*. 2008 26; 47: 2244-51.
33. Amante MF, Trigo P, Lendoire J, Inventarza O, Parisi C. Transthyretin familial amyloidotic polyneuropathy: histopathological study of the explanted livers. *Ann Hepatol*. 2003;2:171-4.
34. Klabunde T, Petrassi HM, Oza VB, Raman P, Kelly JW, Sacchettini JC. Rational design of potent human transthyretin amyloid disease inhibitors. *Nat. Struct. Biol*. 2000;7:312-321.
35. Liu L, Liu J, Dai S, et al. Reduced transthyretin expression in sera of lung cancer. *Cancer Sci*. 2007 ;98:1617-24.
36. Marchi N, Mazzone P, Fazio V, Mekhail T, Masaryk T, Janigro D. ProApolipoprotein A1: a serum marker of brain metastases in lung cancer patients. *Cancer*. 2008;112:1313-24.

37. Liu L, Wang J, Liu B, , et al. Serum levels of variants of transthyretin down-regulation in cholangiocarcinoma. *J Cell Biochem.* 2008;104:745-55.
38. Nosov V, Su F, Amneus M, et al. Validation of serum biomarkers for detection of early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 ;200:639.1-5.
39. Farias-Eisner G, Su F, Robbins T, et al. Validation of serum biomarkers for detection of early- and late-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;202:73.
40. Lievens M, Bienvenu J, Buitrago JMC, et al. Evaluation of four new Tinaquant assays for determination of  $\alpha$ -1-acid glycoprotein,  $\alpha$ -1-antitrypsin, haptoglobin and prealbumin. *Clin Lab.* 1996;42:515-520.
41. Greiling H, Gressner AM. *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*, 3<sup>e</sup> édition. Stuttgart/New York:Shattauer, 1995: 224-225.
42. Hutchinson DR, Halliwell RP, Smith MG, et al. Serum "prealbumin" as an index of liver function in human hepatobiliary disease. *Clin Chim Acta.* 1981; 114:69-74.
43. Bourry J, Milano G, Caldani C, et al. Assessment of nutritional proteins during the parenteral nutritional of cancer patients. *Ann Clin Lab Sci.* 1982;12:158- 162.
44. Tietz NW, éditeur. *Clinical Guide to Laboratory tests*, 3<sup>e</sup> édition. Philadelphie, PA: WB Saunders, 1995:608.
45. Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem.* 1986;32:470-475.
46. Breuer J. Reports on the Symposium "Drugs Effects in Clinical Chemistry methods". *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 2001;38:376-386.

47. Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem.* 2001;38:376-385.
48. Dati F, Schumann G, Thomas L, et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP reference material (CRM 470). *Eur J Clin Chem Biochem* 1996;34:517-520.
49. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, éditeurs. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, 6th ed. Philadelphia, Pa:WB saunders, 2008:297.
50. Passing H, Bablok W, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1988 Nov;26(11):183-790.
51. Luis DA, Alter R, Izaola O, et al. Arginine enhanced enteral nutrition, effect on blood inflammatory markers in head and neck cancer patients. *De Med Clin (barc).* 2009;132:49-52.
52. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.:CD004310
53. Dhankhar R, Dahiya K, Sharma TK, Ghalaut VS, Atri R, Kaushal V. Diagnostic significance of adenosine deaminase, uric acid and C-reactive protein levels in patients of head and neck carcinoma. *Clin Lab.* 2011;57:795-8.
54. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92:205–16.

55. Zaidi SM, Manzoor NF, Akhtar S. The challenge of head & neck squamous cell carcinoma control in Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2010 Aug;60:703-4. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143:375-8.
56. Moore CE, Durden F. Head and neck cancer screening in homeless communities: HEAL (Health Education, Assessment, and Leadership). *J Natl Med Assoc.* 2010;102:811-6.
57. Aksoy M, Baykul T, Yilmaz HH, et al. Early diagnosis of oral cancer. *J Int Med Res.* 2010;38:737-49.
58. Tejani MA, Cohen RB, Mehra R. The contribution of cetuximab in the treatment of recurrent and/or metastatic head and neck cancer. *Biologics.* 2010;9;4:173-85.
59. Nosov V, Su F, Amneus M, et al. Validation of serum biomarkers for detection of early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:639.e1-5.
60. Farias-Eisner G, Su F, Robbins T, et al. Validation of serum biomarkers for detection of early- and late-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;202:73.
61. Mählck CG, Grankvist K. Plasma prealbumin in women with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;37(2):135-40.
62. Byström P, Berglund A, Nygren P, et al. Evaluation of predictive markers for patients with advanced colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2012 p;51849-59.
63. Salas S, Deville JL, Giorgi R, et al. Nutritional factors as predictors of response to radio-chemotherapy and survival in unresectable squamous head and neck carcinoma. *Radiother Oncol.* 2008;87:195-200.
64. Biazevic MG, Antunes JL, Togni J, et al. Survival and quality of life of patients with oral and oropharyngeal cancer at 1-year follow-up of tumor resection. *J Appl Oral Sci.* 2010;18:279-84.