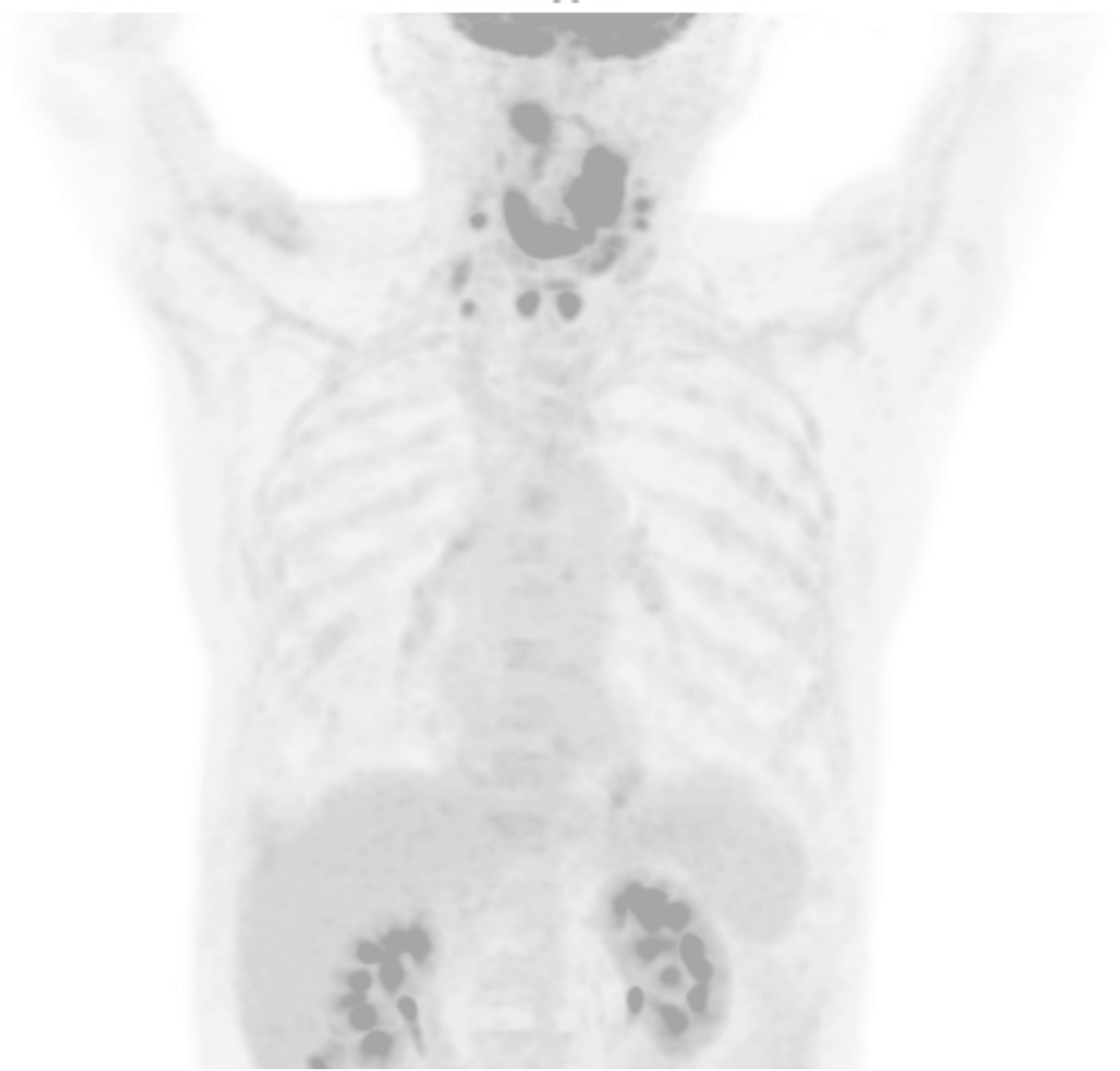


**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



# **Asociación entre parámetros metabólicos del $^{18}\text{F}$ FDG-PET-TC y el control local, regional a distancia y la supervivencia en pacientes con carcinoma de orofaringe tratados con radioterapia**

Anna Holgado Clua

2025

*Directores:* Dr. Alejandro Fernández Leon, Dr. Albert Pujol Olmo, Prof. Dr. Xavier Leon Vintró

*Tutor:* Prof. Dr. Xavier Leon Vintró





## **TESIS DOCTORAL**

**Asociación entre parámetros metabólicos del  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-TC y el control local, regional a distancia y la supervivencia en pacientes con carcinoma de orofaringe tratados con radioterapia**

### **Autora:**

Anna Holgado Clua

### **Directores:**

Dr. Alejandro Fernández Leon

Dr. Albert Pujol Olmo

Prof. Dr. Xavier Leon Vintró

### **Tutor:**

Prof. Dr. Xavier Leon Vintró

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2025





## AGRADECIMIENTOS

---

*A tot el servei d'Otorrinolaringologia de l'Hospital de Sant Pau, encapçalat pel Dr. Miquel Quer, pilar fonamental. Per acompanyar-me en el meu dia a dia i fer-ho tot més fàcil. Adjunts i companys, amics residents i ex residents, infermeres, auxiliars, administratives. Moltes gràcies per fer-ho possible.*

*Al Dr. Xavier Leon, per la seva paciència, disponibilitat i gran ajuda. Moltes gràcies per la generositat i mestratge, tant a nivell professional com personal. Aquest treball no hauria sigut possible sense la seva guia.*

*Al Dr. Alejandro Fernández Leon, del servei de Medicina Nuclear per la seva disponibilitat i entusiasme immediat a l'hora de realitzar aquest treball. També a la Dra. Valle Camacho. Gràcies als dos per fer-me sentir com a casa.*

*Als meus pares i la meva germana, per ser un pilar incondicional. Sense el seu exemple d'esforç, sacrifici i constància (entre molts d'altres) no hagués arribat fins aquí.*

*Als meus amics, per ser-hi sempre, per animar-me i distreure'm. Moltes gràcies.*



## LISTADO DE ABREVIATURAS

---

<b>AUC:</b>	Área bajo la curva ROC
<b>AJCC:</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>CECC:</b>	Carcinomas escamosos de cabeza y cuello
<b>DE:</b>	Desviación Estándar
<b>EEN:</b>	Extensión Extra Nodal
<b>FDG:</b>	Fluoro-Desoxi-Glucosa
<b>IC:</b>	Intervalo de Confianza
<b>LBM:</b>	Lean Body Mass
<b>M:</b>	Metástasis
<b>MTV:</b>	Metabolic Tumor Volume
<b>N:</b>	Nodal
<b>PET:</b>	Positron Emission Tomography
<b>RT:</b>	Radioterapia
<b>SG:</b>	Supervivencia Global
<b>SLE:</b>	Supervivencia Libre de Enfermedad
<b>SUV:</b>	Standardized Uptake Value
<b>SUL:</b>	SUV corregido por Lean Body Mass
<b>T:</b>	Tumor
<b>TC:</b>	Tomografía Computerizada
<b>TLG:</b>	Total Lesion Glycolysis
<b>TLR:</b>	Tumor to Liver Ratio
<b>TNM:</b>	Sistema Tumor-ganglionar-metástasis
<b>VPH:</b>	Virus Papiloma Humano



# SUMARIO

RESUMEN .....	11
ABSTRACT.....	13
1. INTRODUCCIÓN .....	17
1.1 CARCINOMAS OROFARINGE, MARCO ACTUAL .....	17
1.1.1 Tratamiento carcinomas de orofaringe .....	29
1.2 TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES/TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (PET/TC) CON <sup>18</sup> F-FLUORODESOXIGLUCOSA (FDG) .....	31
1.2.1 <sup>18</sup> Fluorodesoxiglucosa - Radiofármaco .....	32
1.2.2 Parámetros para la valoración metabólica tumoral en PET-TC.....	35
1.2.2.1 Standardized Uptake Value máximo – SUV <sub>máx</sub> .....	35
1.2.2.2 Lean Body Mass - SUL.....	38
1.2.2.3 Metabolic Tumor Volume – MTV .....	39
1.2.2.4 Total Lesion Glycolysis.....	40
1.2.2.5 Tumor to Liver Ratio.....	41
1.2.3 Valor clínico del PET-TC en carcinomas escamosos de cabeza y cuello.....	41
2. HIPÓTESIS .....	49
2.1 JUSTIFICACIÓN CIENTÍFICA:.....	49
3. OBJETIVOS .....	53
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	57
4.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	57
4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	57
4.3 PROTOCOLO DE REALIZACIÓN <sup>18</sup> F PET-TC .....	60
4.4 CUANTIFICACIÓN PARÁMETROS PET-TC .....	60
4.5 TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA, QUIMIOTERAPIA O BIORRADIOTERAPIA .....	66
4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	67
5. RESULTADOS .....	71
5.1 RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS A NIVEL DEL TUMOR PRIMARIO Y EL CONTROL LOCAL .....	71
5.1 Parámetros metabólicos tumorales y control local (n=127).....	73
5.1.1 Parámetros metabólicos tumorales y control local en función VPH.....	86
5.1.1.1.1 Pacientes VPH negativos.....	88
5.1.1.1.2 Pacientes VPH positivos.....	95
5.1.1 RESULTADOS DEL ANÁLISIS MULTIVARIABLE .....	101
5.2 RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS A NIVEL DE LA CARGA TUMORAL EN LAS ADENOPATÍAS Y EL CONTROL REGIONAL .....	105
5.2.1 Parámetros metabólicos Adenopatía 1 y control regional (n=106).....	108
5.2.1.1 Parámetros metabólicos Adenopatía 1 y control regional en función VPH.....	121
5.2.1.1.1 Pacientes VPH negativos – Adenopatía 1 (n=51).....	123
5.2.1.1.2 Pacientes VPH positivos – Adenopatía 1 (n=33).....	128
5.2.2 Parámetros metabólicos de todas las adenopatías y control regional (n=106) .....	132
5.2.2.1 Parámetros metabólicos del total de adenopatías y control regional en función VPH.....	138
5.2.2.1.1 Pacientes VPH negativos – total adenopatías (n=51).....	138
5.2.2.1.2 Pacientes VPH positivos – Total Adenopatías (n=33) .....	143
5.3 RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS A NIVEL DEL TUMOR TOTAL (TUMOR PRIMARIO+ ADENOPATÍAS) Y EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD .....	145

5.3.1 Supervivencia específica de enfermedad y parámetros metabólicos totales (tumor + adenopatías) .....	147
5.3.1.1 Parámetros metabólicos tumorales totales en función del VPH .....	152
5.3.1.1.1 Pacientes VPH negativos – Total tumoral (n=61).....	152
5.3.1.1.2. Pacientes VPH positivos – Total tumoral (n=41) .....	157
5.3.2 Resultados del estudio multivariable.....	162
5.4 RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS A NIVEL DEL TUMOR TOTAL (TUMOR + ADENOPATÍAS) Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD A DISTANCIA .....	167
5.4.1 Parámetros metabólicos tumorales y control a distancia (n=127).....	168
 6. DISCUSIÓN .....	 173
6.1 SUV <sub>MÁX</sub> .....	173
6.1.1 Control local .....	173
6.1.2 Control regional.....	182
6.2 SUL .....	186
6.2.1 Control local .....	186
6.3 SUV <sub>MEAN</sub> .....	190
6.3.1 Control local.....	190
6.4 METABOLIC TUMOR VOLUME – MTV .....	190
6.4.1 Control local.....	191
6.5 TLG – TOTAL LESION GLYCOLISIS .....	197
6.5.1 Control local .....	197
6.5.2 Control regional.....	204
6.5.3 Control enfermedad .....	205
6.5.4 Metástasis a distancia.....	207
6.6 LIMITACIONES .....	209
 7. CONCLUSIONES.....	 213
 8. PRESPECTIVAS DE FUTURO .....	 217
9. BIBLIOGRAFÍA.....	221

## RESUMEN

---

### **Introducción**

Des de la introducción del  $^{18}\text{F}$ FDG-PET TC en la práctica clínica en la década de los 2000, se ha convertido en un elemento clave en el diagnóstico y estadiaje de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, especialmente en aquellos pacientes con estadios avanzados que reciben tratamiento con radioterapia. Varios parámetros cuantitativos metabólicos se han relacionado con el pronóstico de los pacientes, siendo el más conocido el SUV<sub>máx</sub>.

### **Justificación científica:**

Los estudios publicados que relacionan los distintos parámetros metabólicos del PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG y su capacidad pronóstica cuentan con una marcada heterogeneidad entre los mismos, incluyendo varios tipos de localizaciones de tumores primarios a nivel de cabeza y cuello con comportamientos clínicos diferentes, y analizan varios parámetros metabólicos por separado. No se encuentran estudios en los cuales en una muestra de pacientes homogénea (misma localización del tumor primario y mismo tratamiento), se hayan evaluado todos los parámetros metabólicos para decidir cuál sería el de mejor pronóstico en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad y global.

### **Hipótesis y objetivos:**

En los pacientes con carcinomas escamosos de orofaringe tratados con radioterapia los parámetros metabólicos en el PET-TC de forma previa al inicio del tratamiento pueden contar con capacidad pronóstica. Los objetivos de este estudio se centran en analizar si los parámetros metabólicos tienen relación con el control local, regional, de enfermedad y a distancia en los carcinomas de orofaringe tratados con radioterapia y cuál de ellos es el que confiere un mejor pronóstico.



**Diseño del estudio:**

Se trata de un estudio retrospectivo de 127 pacientes con carcinomas de orofaringe tratados con radioterapia, incluyendo tratamientos con quimio y bio-radioterapia, y que contaron con una exploración PET-TC previa al inicio del tratamiento.

**Resultados:**

En cuanto al control local, el parámetro que contó con una mejor capacidad pronóstica fue el TLG (Total Lesion Glycolysis)-SUL ( $p=0,0000$ ) con un punto de corte de 170,60 y una AUC en las curvas ROC de 0,65 (IC95%: 0,52-0,78). Se realizó un análisis multivariable con el TLG-SUV y los pacientes con un valor superior a 221,84 tuvieron un riesgo 2,64 veces superior de recidiva local del tumor (IC 95%: 1,15-6,06,  $p=0,022$ ), independientemente del estatus VPH. El parámetro SUVmáx se encontró en el séptimo lugar de los nueve parámetros analizados en las curvas ROC (AUC de 0,56) en cuanto al control local. El TLG-SUV del total de las adenopatías contó con la mejor capacidad pronóstica ( $p=0,000$ ) con un AUC de 0,69 (IC 95%: 0,54-0,78). Se mantuvo esta capacidad pronóstica en los pacientes VPH negativos ( $p=0,001$ ) pero no en los VPH positivos. En cuanto a la supervivencia específica, el parámetro metabólico total que contó con una mejor capacidad pronóstica fue el TLG-SUL ( $p=0,001$ ) con un AUC de 0,68 (IC 95%: 0,59-0,78). En el análisis multivariable el TLG-SUL contó con una capacidad pronóstica independiente. Aquellos pacientes con un valor superior o igual a 99,74 tuvieron un riesgo 3,14 veces superior de fallecer como consecuencia de la evolución del tumor (IC 95%: 12,8-7,70;  $p=0,012$ ).

**Conclusiones:**

Los parámetros metabólicos obtenidos mediante estudios PET-TC cuentan con capacidad pronóstica en el control local, regional y de enfermedad en los carcinomas de orofaringe tratados con radioterapia. Los parámetros compuestos por información volumétrica y metabólica (TLG) y aquellos calculados con la masa magra del paciente (SUL) podrían contar con una mejor capacidad pronóstica que el SUVmáx utilizado actualmente.

## ABSTRACT

---

**Background:** Since the introduction of  $^{18}\text{F}$ FDG-PET TC into clinical practice in the 2000s, it has become a key element in the diagnosis and staging of patients with head and neck squamous cell carcinomas, especially in those patients with advanced stages who receive radiotherapy treatment. Several quantitative metabolic parameters have been related to patient prognosis, the best known being SUVmax.

**Objectives:** The objectives of these study are focused on analyzing the relationship of the metabolic parameters with the local, regional, and distant control of disease and the specific disease control in oropharyngeal carcinomas treated with radiotherapy and which of them provides the best prognosis.

**Material and methods:** This is a retrospective study of 127 patients with oropharyngeal carcinomas treated with radiotherapy, including treatments with chemo- and bio-radiotherapy, and who had a PET-CT scan prior to the first day of treatment.

**Results:** Regarding local control, the parameter with the best prognostic capacity was TLG-SUL ( $p=0.0000$ ) with a cut-off point of 170.60 and an AUC on the ROC curves of 0.65 (95%CI: 0.52-0.78). Multivariable analysis was performed with TLG-SUV and patients with a value above 221.84 had a 2.64-fold increased risk of local tumor recurrence (95% CI: 1.15-6.06,  $p=0.022$ ), regardless of the HPV status. The SUVmax parameter was found to be seventh of the nine parameters analyzed. The TLG-SUV of total lymph nodes had the best prognostic ability ( $p=0.000$ ) with an AUC of 0.69 (95% CI 0.54-0.78) and was maintained in HPV-negative patients ( $p=0.001$ ) but not in HPV-positive patients. Regarding specific survival, the total metabolic parameter with the best prognostic ability was TLG-SUL ( $p=0.001$ ) with an AUC of 0.68 (95% CI: 0.59-0.78). In the multivariate analysis, TLG-SUL had an independent prognostic ability.

**Conclusions:** Metabolic parameters obtained by PET-CT studies have prognostic capacity in local, regional and disease control in oropharyngeal carcinomas treated with radiotherapy. The parameters composed of volumetric and metabolic information (TLG)

and those calculated with the patient's lean body mass (SUL) could have a better prognostic capacity than the currently used SUVmax.



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Carcinomas de orofaringe, marco actual

### 1.1.1 Tratamiento carcinomas orofaringe en estadio avanzado

## 1.2 Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) con $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglucosa (FDG)

### 1.2.1 $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxiglucosa, radiofármaco

### 1.2.2 Parámetros para la valoración metabólica tumoral en PET-TC

#### 1.2.2.1 Standardized Uptake Volume

#### 1.2.2.2 Standardized Lean Volume – SUL

#### 1.2.2.3 Metabolic tumor volumen – MTV

#### 1.2.2.4 Total Lesion Glycolysis

#### 1.2.2.5 Tumor to liver ratio

### 1.2.3 Valor clínico del PET-TC en carcinomas escamosos de cabeza y cuello



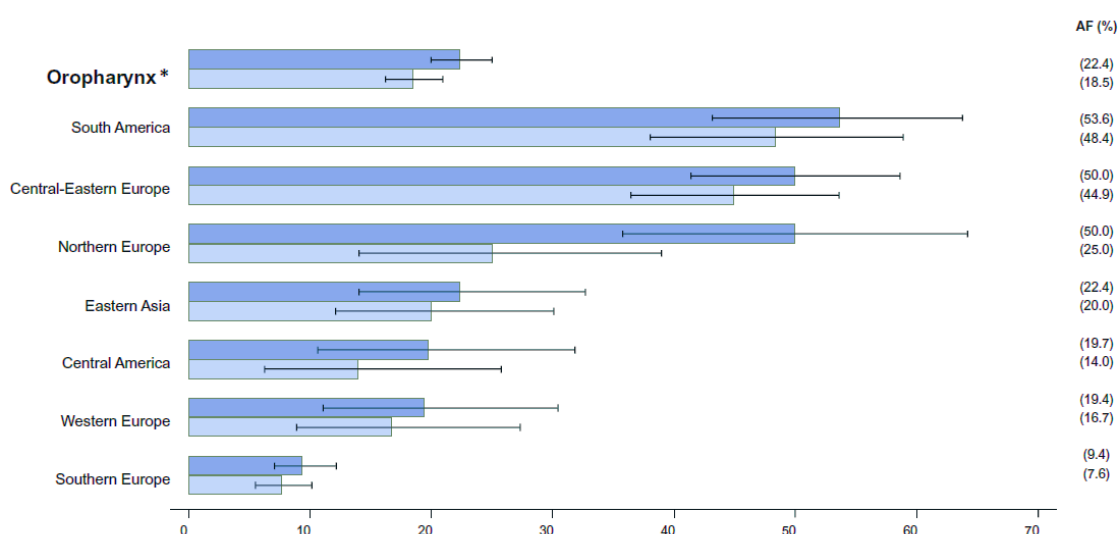
## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Carcinomas orofaringe, marco actual

Los cánceres de orofaringe se localizan en las amígdalas, la base de la lengua, el paladar blando y la pared faríngea posterior. Al igual que otros carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (CECC), más del 95% de los cánceres de orofaringe se originan en las células escamosas del epitelio que recubre la mucosa (1,2). A nivel mundial, el carcinoma de orofaringe representa el 11% de todos los CECC. Sin embargo, la relevancia clínica y científica del carcinoma de orofaringe se debe a su creciente incidencia, especialmente en países desarrollados (3–6). Dado que se espera que las tasas de incidencia y mortalidad globales del carcinoma de orofaringe aumenten aproximadamente en un 50% en los próximos 20 años, existe una necesidad imperiosa de comprender mejor la evolución de la enfermedad para ayudar en la prevención, detección temprana y tratamiento (7).

Históricamente, el carcinoma de orofaringe se asociaba al consumo de tabaco y alcohol (3). Sin embargo, ahora existe evidencia que señala a los virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo como los principales responsables del drástico aumento en la incidencia en algunos países, predominantemente en los Estados Unidos y el norte de Europa (3,4). En los Estados Unidos, la proporción de carcinomas de orofaringe positivos para VPH aumentó del 16% en la década de 1980 a más del 70% a principios de la década de 2000 (3). En 2011, se predijo que el carcinoma escamoso de orofaringe superaría al cáncer de cuello uterino para convertirse en la malignidad positiva para VPH más común en los Estados Unidos el año 2020 (3,8); esto ocurrió en 2012 (8). En el Reino Unido, el carcinoma escamoso de orofaringe positivo para VPH superó al cáncer de cuello uterino en 2016 (6,8). Se han observado tendencias similares en países europeos como Alemania, Suecia y Dinamarca (6,9,10). En contraste, hay un declive en el carcinoma orofaringe negativo para VPH (11).

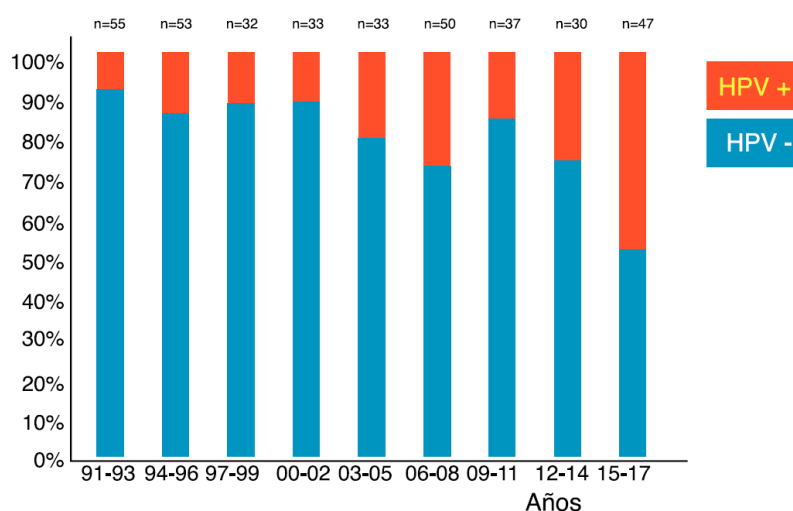
Si bien el número de pacientes con carcinomas de orofaringe VPH-positivos se ha venido incrementando de forma progresiva a lo largo de las últimas décadas, la proporción de pacientes con carcinomas de orofaringe en función del estatus VPH es muy variable dependiendo del área geográfica, más elevada en América y en los países del norte y el centro de Europa, y más reducida en los países del sur de Europa. Los resultados de un estudio en el que se analizaron datos de 3.680 pacientes con carcinomas de orofaringe de diferentes partes del mundo, en el que se incluyeron pacientes del Hospital de Sant Pau de Barcelona (12), demostraron esta variabilidad en la proporción de tumores de orofaringe relacionados con el VPH, tal como muestra la siguiente figura.



**Figura 1.** Tomada de *Castellasaqué et al (12)*: proporción de carcinomas orofaringe VPH positivos en función de la localización geográfica.

Entre las causas que justificarían esta variabilidad en la proporción de pacientes con tumores VPH-positivos se encontrarían las diferencias en los patrones de consumo de los agentes carcinogénicos tradicionales como el tabaco y el alcohol, así como en la penetración de la infección por el VPH existente entre las diferentes áreas geográficas. Actualmente en España la proporción de carcinomas de orofaringe asociados con el VPH se mantiene por debajo de la proporción observada en Estados Unidos o el norte de Europa. Los resultados de un estudio epidemiológico realizado en pacientes con CECC tratados en el Hospital de Sant Pau durante el periodo 1991-2017 (13) mostraron que, de los 370 pacientes con carcinomas de orofaringe en los cuales se dispuso de

información relativa al estatus VPH, se produjo un incremento progresivo en la proporción de pacientes con carcinomas VPH-positivos, pasando de unos porcentajes inferiores al 10% durante las primeras fases del estudio hasta alcanzar un 48,9% de pacientes con tumores VPH-positivos durante los años más recientes, tal como muestra la siguiente figura (14).



**Figura 2.** Tomada de *Leon et al* (14) Distribución en porcentajes de los pacientes con carcinoma de orofaringe en función del estatus VPH.

Los motivos que explicarían el incremento en la proporción de pacientes con carcinomas de orofaringe VPH-positivos en nuestro entorno en las últimas décadas serían, por una parte, la reducción en los niveles de consumo de tabaco que se ha venido experimentando a lo largo de los últimos años en el estado español (15), junto con el incremento en la prevalencia de la infección por VPH (16).

El estadio y la presencia del VPH se reconocen como los principales determinantes pronósticos del carcinoma de orofaringe. Hasta el 2017, la estadificación del CECC implicaba la clasificación de la enfermedad dentro cada subsitio anatómico (cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe) según el sistema tumor-ganglionar-metástasis (TNM), independientemente de la presencia del VPH, año en el cual la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) y la “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) publicó la 8ª edición del Manual de estadificación del cáncer(17). Esta versión contenía



## 1. Introducción

tres cambios importantes para discriminar el pronóstico de los pacientes con CECC, incluyendo la profundidad de invasión en la estadificación del tumor en los cánceres de la cavidad oral, la extensión ganglionar extracapsular en la estadificación ganglionar en el CECC no viral, y el estatus VPH en los pacientes con carcinomas de orofaringe (18).

A continuación, en las tablas 1 y 2, se detallan los criterios de clasificación de los pacientes con carcinomas de orofaringe VPH-negativos y VPH-positivos de acuerdo con la 8ª edición del TNM.

**Tabla 1:** TNM carcinomas de orofaringe negativos y estadios (clínicos y patológicos) Adaptada de AJCC para carcinomas de orofaringe VPH negativos (17).

<b>Tumor primario (cT) - VPH negativo</b>	
<b>T0</b>	No evidencia tumor primario
<b>T1</b>	Tumor $\leq 2$ cm de diámetro mayor
<b>T2</b>	Tumor de $> 2$ cm pero $\leq 4$ cm de diámetro mayor
<b>T3</b>	Tumor $>$ de 4cm de diámetro mayor o con extensión a la cara lingual de la epiglotis
<b>T4a</b>	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade laringe, la musculatura extrínseca de la lengua, el pterigoideo medial, el paladar duro o más allá de la mandíbula
<b>T4b</b>	Tumor invade pterigoideo lateral, apófisis pterigoides, lateral de la nasofaringe, base de cráneo o rodea la arteria carótida

<b>Ganglios regionales clínicos (cN) - VPH negativo</b>	
<b>Nx</b>	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
<b>N0</b>	No metástasis ganglionares regionales
<b>N1</b>	Metástasis en un ganglio ipsilateral de $\leq 3$ cm de diámetro mayor y extensión extraganglionar (EEN) negativa
<b>N2a</b>	Metástasis en un ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor y EEN negativa

<b>N2b</b>	Metástasis ganglionares en múltiples ganglios ipsilaterales < 6 cm sin extensión extraganglionar
<b>N2c</b>	Metástasis ganglionares bilaterales o contralaterales <6 cm sin extensión extraganglionar
<b>N3a</b>	Metástasis ganglionares >6 cm sin extensión extraganglionar
<b>N3b</b>	Metástasis en uno o múltiples ganglios con invasión extra-ganglionar clínica

**Ganglios regionales patológicos (pN) – VPH negativo**

<b>Nx</b>	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
<b>pN0</b>	No metástasis ganglionares regionales
<b>pN1</b>	Metástasis ipsilaterales <3 cm sin invasión extraganglionar
<b>pN2a</b>	Metástasis en un ganglio ipsilateral o contralateral de ≤3 cm de diámetro mayor y EEN positiva; o en un ganglio ipsilateral entre 3-6 cm y EEN negativo
<b>pN2b</b>	Metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna mayor de 6 cm y EEN negativa
<b>pN2c</b>	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm y EEN negativo
<b>pN3a</b>	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro mayor y EEN negativa
<b>pN3b</b>	Metástasis en un ganglio ipsilateral mayor de 3 cm y EEN +; metástasis ganglionar múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral cualquiera de ellas EEN positivo.

**Estadio TNM– VPH negativo**

<b>Estadio I</b>	T1	N0	M0
<b>Estadio II</b>	T2	N0	M0
<b>Estadio III</b>	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
<b>Estadio IVA</b>	T4a	N0	M0

## 1. Introducción

	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
<b>Estadio IVB</b>	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
<b>Estadio IVC</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

**Tabla 2:** TNM carcinomas de orofaringe positivos y estadios (clínicos y patológicos)  
Adaptada de *AJCC* para carcinomas de orofaringe VPH positivos (17).

<b>Tumor primario (cT) – VPH positivo</b>	
<b>T0</b>	No evidencia tumor primario
<b>T1</b>	Tumor ≤ 2 cm de diámetro mayor
<b>T2</b>	Tumor de > 2 cm pero ≤ 4 cm de diámetro mayor
<b>T3</b>	Tumor > de 4cm de diámetro mayor o con extensión a la cara lingual de la epiglotis
<b>T4</b>	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade laringe, la musculatura extrínseca de la lengua, el pterigoideo medial, el paladar duro o más allá de la mandíbula.

<b>Ganglios regionales clínicos (cN) – VPH positivo</b>	
<b>Nx</b>	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
<b>N0</b>	No metástasis ganglionares regionales
<b>N1</b>	Metástasis en uno o más ganglios ipsilaterales ≤6 cm de diámetro menor
<b>N2</b>	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ≤6 cm de diámetro mayor
<b>N3</b>	Metástasis ganglionar > 6 cm de diámetro mayor

<b>Ganglios regionales patológicos (pN) – VPH positivo</b>	
<b>Nx</b>	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
<b>pN0</b>	No metástasis ganglionares regionales
<b>pN1</b>	Metástasis en 4 o menos ganglios linfáticos
<b>pN2</b>	Metástasis en más de 4 ganglios linfáticos

<b>Estadio TNM clínico – VPH positivo</b>			
<b>Estadio I</b>	T0-2	N0-1	M0
<b>Estadio II</b>	T0-2	N2	M0
	T3	N0-2	M0
<b>Estadio III</b>	T0-4	N3	M0
	T4	N0-3	M0
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

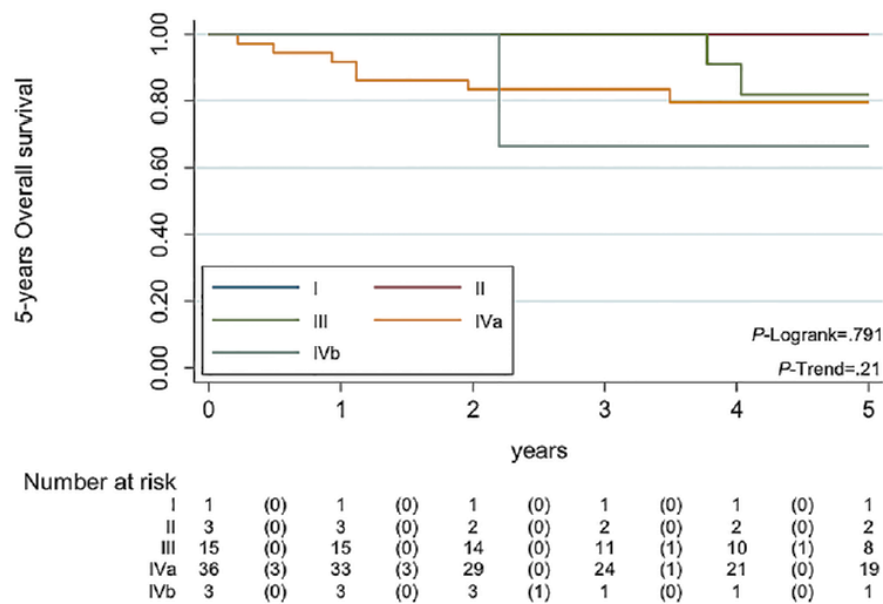
<b>Estadio TNM patológicos – VPH positivo</b>			
<b>Estadio I</b>	T0-2	N0-1	M0
<b>Estadio II</b>	T0-2	N2	M0
	T3-T4	N0-1	M0
<b>Estadio III</b>	T3-4	N2	M0
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

Son varios los estudios que han demostrado que la 8ª edición del TNM cuenta con una mejor capacidad pronóstica para los pacientes con carcinomas de orofaringe VPH positivos que la obtenida con versiones previas (19–21).

En un estudio realizado en 58 pacientes con carcinomas VPH-positivos diagnosticados y tratados en cuatro centros de Barcelona durante el periodo 1991-2013, entre los que se incluyó el Hospital de Sant Pau, se pudo constatar cómo la capacidad pronóstica de la clasificación de la 7ª edición del TNM fue inferior a la obtenida al aplicar las reglas de clasificación de la 8ª edición (22). La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia global al clasificar los pacientes de acuerdo con los criterios de la 7ª edición del TNM, en

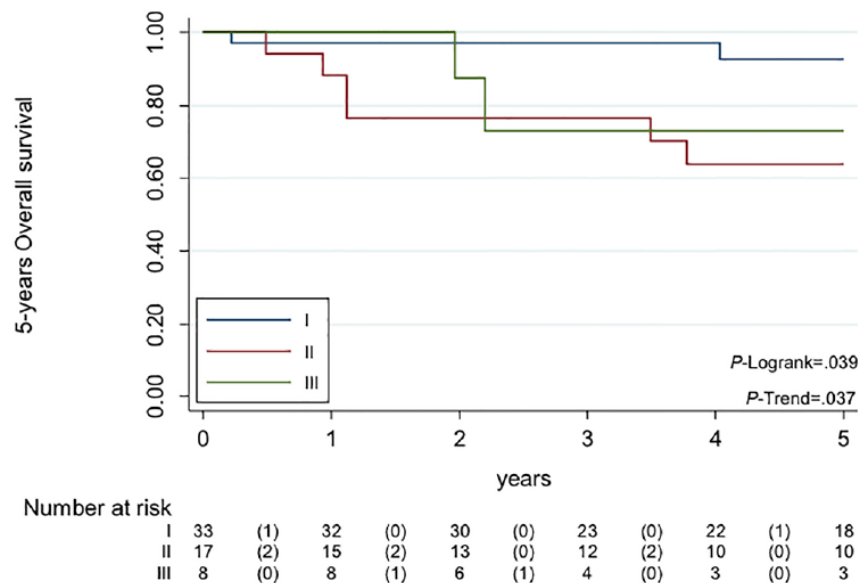
## 1. Introducción

la que se puede observar que la diferencia en supervivencia entre las curvas no alcanzó la significación estadística ( $p=0.791$ ).



**Figura 3.** Tomada de Taberna et al. (22): curvas de supervivencia global al clasificar los pacientes de acuerdo con los criterios de la 7ª edición del TNM.

Por el contrario, al utilizar la 8ª edición del TNM la diferencia en las curvas de supervivencia sí que alcanzó la significación estadística ( $p=0.039$ ).

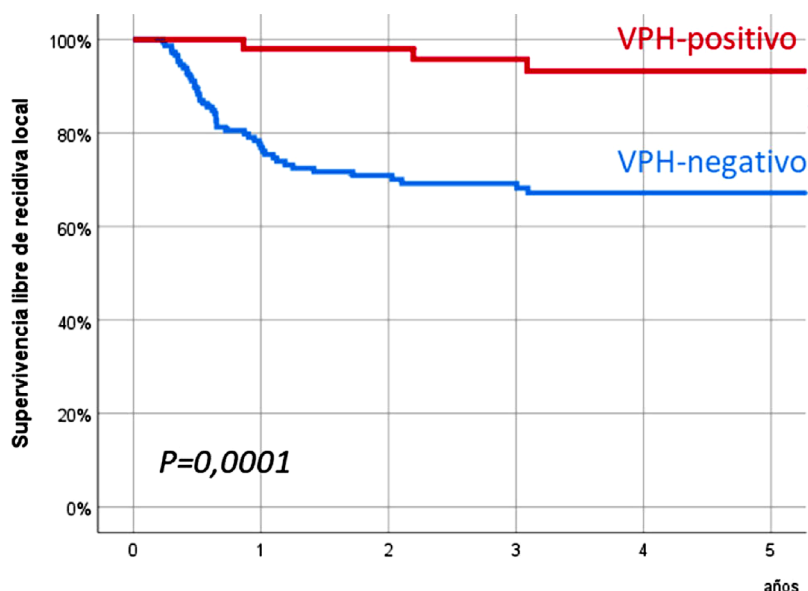


**Figura 4.** Tomada de Taberna et al. (22): curvas de supervivencia global al clasificar los pacientes de acuerdo con los criterios de la 8ª edición del TNM.

La mortalidad del carcinoma orofaringe VPH-positivo es inferior a la de la enfermedad VPH-negativa, con una supervivencia a 5 años del 80-90% incluso con afectación ganglionar, y del 60% con enfermedad N3 o M1 (23–25). Los pacientes VPH positivos presentaban un menor riesgo de incidencia acumulada de mortalidad por todas las causas (10,4% frente a 33,3%) y de mortalidad específica por cáncer de cabeza y cuello (4,8% frente a 16,2%)(26).

Varios meta-análisis han demostrado que los carcinomas de orofaringe VPH-positivos cuentan con un mejor pronóstico que los VPH-negativos (27–29).

Los resultados obtenidos en pacientes de nuestro entorno vienen a confirmar estos datos. En un estudio realizado en una cohorte de 202 pacientes con carcinomas de orofaringe tratados con radioterapia o quimio-radioterapia en el Hospital de Sant Pau de Barcelona durante el periodo 2000-2019 (30), de los que un 26,2% fueron tumores VPH-positivos, se pudo comprobar cómo el control local de la enfermedad para los pacientes con tumores VPH-positivos fue significativamente mejor que el correspondiente a los pacientes con tumores VPH-negativos, tal como aparece en la siguiente figura.



**Figura 5.** Tomada de *Leon et al.* (30): Supervivencia libre de recidiva local en pacientes con tumores VPH positivos.

La supervivencia específica a los 5 años para los pacientes con tumores VPH-positivos fue del 84,1% (IC 95%: 73,1-95,1%), y para los pacientes con tumores VPH-negativos del 58,6% (IC 95%: 50,2-67,0%), existiendo diferencias significativas en la supervivencia específica en función del estatus VPH ( $p=0,001$ ). De acuerdo con el resultado de un estudio multivariable, en relación con los pacientes con tumores VPH-positivos, los pacientes con un tumor VPH-negativos tuvieron un riesgo 2,31 veces superior de morir como consecuencia de la evolución del tumor (IC 95% 1,05-5,07,  $p=0,036$ ).

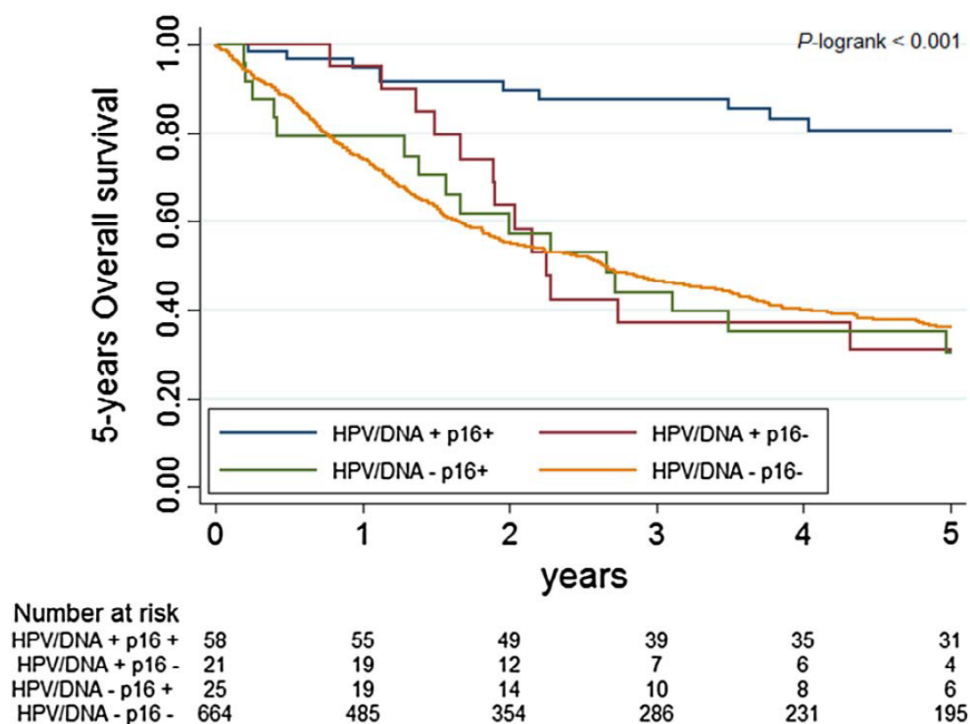
Los retos actuales en el carcinoma de orofaringe VPH-positivo son la desintensificación del tratamiento, el seguimiento, y el tratamiento de la enfermedad recurrente o persistente. Disponer de marcadores con capacidad predictiva de respuesta a la radioterapia permitiría ofrecer en aquellos pacientes con tumores con mayor riesgo de recidiva una alternativa quirúrgica o la intensificación del tratamiento.

Existe una cierta controversia en relación con la metodología empleada en la caracterización del estatus VPH para los pacientes con carcinomas de orofaringe. Una de las estrategias más utilizadas en la actualidad se basa en el conocimiento de que la transformación maligna inducida por el VPH a nivel del epitelio de la orofaringe induce un incremento en la expresión de la proteína p16. En base a la elevada correlación existente entre la detección de VPH y la expresión de p16, la sobreexpresión de p16 ha pasado a ser considerada como un marcador subrogado de infección VPH (31,32). Sin embargo, se ha demostrado que, ocasionalmente, los CECC pueden contar con una sobre-expresión de p16 sin que los tumores presenten una infección por VPH.

Por otra parte, la presencia de VPH con un genotipo de alto riesgo a nivel de la orofaringe no asegura de forma definitiva un papel carcinogénico del virus como promotor del proceso oncológico. Podría tratarse de una infección transitoria sin repercusión en el proceso de carcinogénesis.

Es por ello que el grupo del ICO de Barcelona propone que, para que un carcinoma de orofaringe sea considerado como VPH-positivos se debería demostrar de forma conjunta la presencia del virus mediante una técnica específica como PCR o mediante hibridación in situ, así como que el virus es responsable del proceso carcinogénico a partir de una sobre-expresión inmunohistoquímica de la p16.

Los resultados de un estudio realizado en 788 muestras de carcinomas de orofaringe de pacientes tratados en cuatro hospitales de Cataluña (33), incluyendo en Hospital de Sant Pau, demostraron que la doble positividad VPH mediante PCR y p16 inmunohistoquímica era el biomarcador con una mejor capacidad pronóstica, tal como aparece en la siguiente figura.



**Figura 6.** Tomada de *Mena et al. (33)*: Curvas de supervivencia global donde la doble positividad p16/DNA HPV confiere un mejor pronóstico.

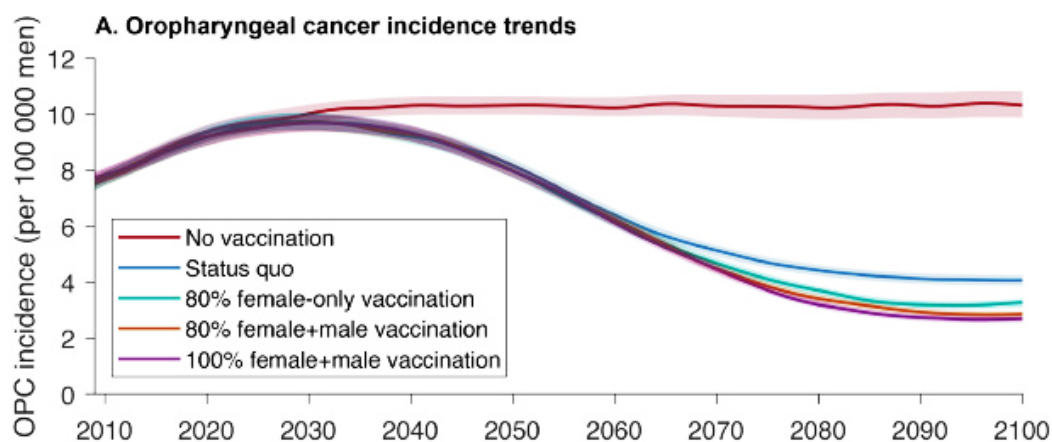
Todos los cambios en relación con el incremento en la incidencia de aparición de carcinomas de orofaringe relacionados con el VPH es posible que se modifiquen a medio plazo como consecuencia de la implantación en nuestro medio de los programas de vacunación frente a los VPH de alto riesgo.

Se prevé que la incidencia del cáncer de orofaringe asociado al VPH siga aumentando en las próximas décadas hasta que se manifiesten los beneficios de la vacunación profiláctica contra el VPH. Un estudio realizado por Damgacioglu et al. hasta 2017 (34) ya demostró una menor incidencia de carcinomas de orofaringe en pacientes vacunados



contra el VPH en comparación con el período anterior a la vacunación, lo que sugiere los posibles efectos beneficiosos (35).

En un estudio reciente publicado en 2022, el mismo grupo de Damgacioglu et al. (36) realizaron una simulación de la incidencia de aparición de carcinomas de orofaringe en EEUU en sujetos varones en relación con los programas de vacunación frente al VPH. Se consideró una continuación en el estatus quo actual de los programas de vacunación, o que los programas de vacunación incluyesen al 80% o al 100% de la población en función del sexo.

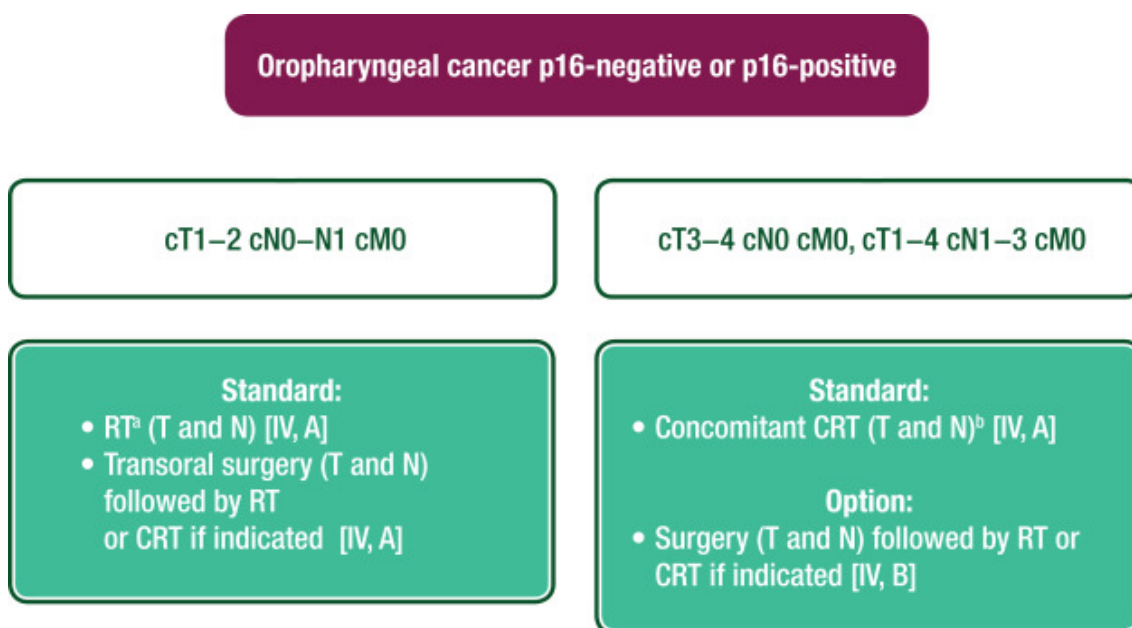


**Figura 7.** Tomado de *Damgacioglu et al. (36)*: Simulación en la incidencia de aparición de los carcinomas de orofaringe hasta 2100 en relación con los programas de vacunación VPH.

Tal y como puede apreciarse en la figura 7, los programas de vacunación reducirían de forma significativa la incidencia de aparición de los carcinomas de orofaringe respecto a los no vacunados. Esta reducción se produciría de manera más efectiva cuanto más exhaustivos fueran los programas de vacunación.

### 1.1.1 Tratamiento carcinomas de orofaringe

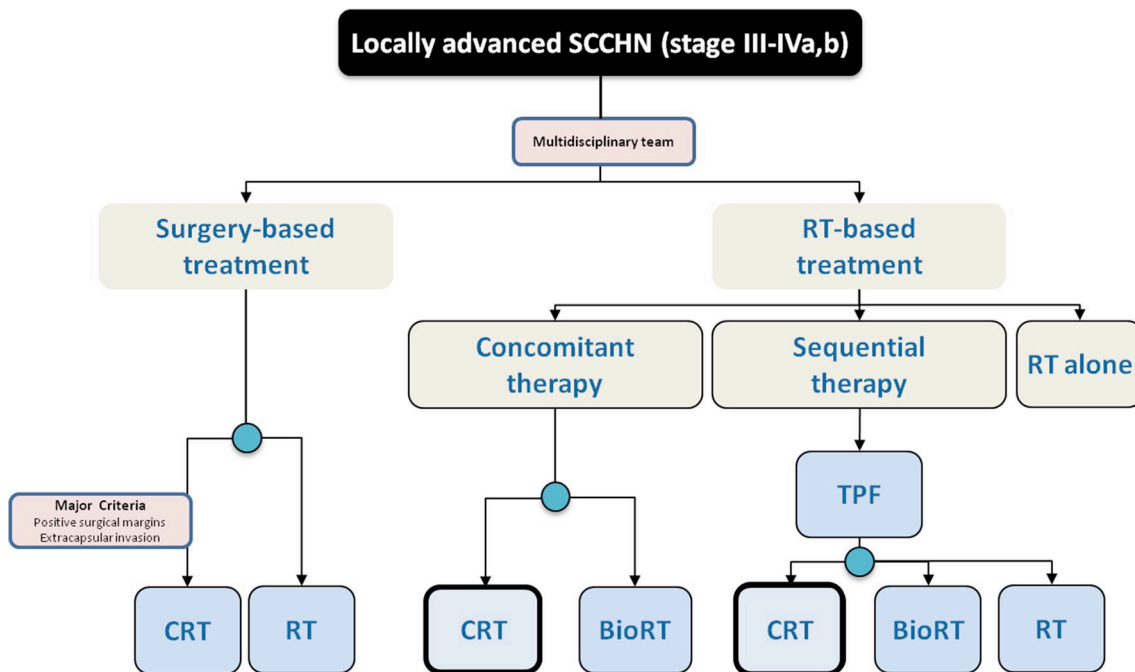
De acuerdo con la ESMO (European Society of Medical Oncology) (37), el tratamiento de los pacientes con carcinomas de orofaringe con tumores con un estadio inicial consistiría en la realización de radioterapia o cirugía, en tanto que los pacientes con tumores con estadios avanzados serían tributarios de un tratamiento combinado de cirugía y tratamiento adyuvante o quimio-radioterapia, independientemente del estatus VPH del tumor.



**Figura 8.** Tomada de las guías de ESMO (37): Tratamiento de los carcinomas de orofaringe independientemente del estatus VPH.

Las guías de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) (38) indican que, para los pacientes con carcinoma de orofaringe en estadios iniciales (estadios I-II) deberían considerarse, en pacientes seleccionados, las cirugías mínimamente invasivas con la utilización de abordajes transorales (cirugía TORS, láser, TOUS) ofreciendo como tratamiento alternativo la radioterapia. En todos los casos los pacientes deberían recibir un tratamiento profiláctico a nivel de las áreas ganglionares a riesgo. Para los pacientes con tumores de orofaringe con estadios avanzados (estadios III-IV), se proponen como posibilidades un tratamiento quirúrgico complementado con radioterapia o quimio-radioterapia adyuvante en función de los hallazgos anatómo-patológicos, o tratamientos

no quirúrgicos basados la radioterapia, asociada a quimioterapia de inducción, quimioradioterapia o bio-radioterapia (radioterapia concomitante con cetuximab).



**Figura 9.** Tomada de las guías clínicas SEOM (38): tratamiento carcinomas escamosos de cabeza y cuello localmente avanzados.

Para la enfermedad en estadio avanzado, incluidos los tumores T3-T4, con alta carga ganglionar y/o aquellos con extensión extraganglionar clínica, se suele considerar la terapia sistémica concurrente ya sea quimioterapia y bioterapia junto con la radioterapia (RT) como tratamiento inicial, especialmente para la enfermedad VPH-positiva (38).

Aunque este tratamiento locorregional es eficaz en la mayoría de los pacientes, las recidivas locorregionales son cuatro veces más frecuentes que las metástasis (39).

De acuerdo con las guías clínicas actuales, la radioterapia, administrada de forma conjunta con quimioterapia o cetuximab en tumores con estadios avanzados, es uno de los tratamientos de elección en pacientes con carcinomas de orofaringe ya sean VPH positivos o negativos (38).

## **1.2 Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) con $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglucosa (FDG)**

En las últimas décadas, la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) con  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglucosa (FDG) forma parte de los estudios de imagen utilizados en la evaluación inicial de los pacientes con CECC, especialmente en tumores con estadios avanzados, debido a la avidez de estos tumores por glucosa a consecuencia del efecto Warburg (40). Esta modalidad combinada se basa en dos técnicas principales: la tomografía computarizada (TC), que proporciona información anatómica precisa sobre los límites del tumor y las características de los tejidos blandos, y la PET, que mide la actividad metabólica del tumor y las estructuras circundantes. En conjunto, la PET/TC permite evaluar características anatómicas a nivel loco-regional, a distancia, e incluso detectar segundas neoplasias gracias a la información que aporta sobre la actividad metabólica de los tejidos tumorales.

David Townsend, Ronald Nutt y varios de sus compañeros de la Universidad de Ginebra propusieron por primera vez la PET/TC como técnica de imagen de doble modalidad en 1991. Inspirado en los escáneres PET giratorios de bajo coste de la época, el diseño PET/CT utilizaba dos bloques giratorios de detectores de germanato de bismuto (BGO)(41). Los huecos entre los bancos de BGO dejaban espacio para montar los componentes de un escáner de TC, con el fin de proporcionar información anatómica y la corrección por atenuación necesaria en el PET. Con el perfeccionamiento para acomodar la densidad de los componentes de rayos X a una configuración de TC en espiral, CTI PET Systems construyó el primer escáner PET/TC operativo, que se instaló en la Universidad de Pittsburgh en 1998.

La utilidad de la PET/TC en oncología quedó demostrada de inmediato. Se escanearon más de 300 pacientes con cáncer en la máquina prototipo, incluidos muchos pacientes con cáncer de cabeza y cuello, y numerosas publicaciones destacaron la ventaja de la PET/TC sobre ambas técnicas por separado en esta cohorte (42–44). GE Healthcare, seguida rápidamente por Siemens Medical Solutions y Philips Medical Systems, anunció el primer escáner PET/TC comercial en 2001. Estos escáneres comerciales utilizaban la

tecnología de TC de mayor resolución disponible en ese momento y han seguido avanzando en términos de resolución espacial, tiempo de adquisición, resolución temporal y corrección del movimiento respiratorio. Desde 2002, la PET/TC ha sido una de las modalidades de imagen médica de más rápido crecimiento y ha transformado la atención oncológica.

### 1.2.1 <sup>18</sup>Ffluorodesoxiglucosa - Radiofármaco

Muchos radioisótopos emisores de positrones de uso común están basados en átomos que se encuentran en sustancias orgánicas (45). Las vidas medias cortas limitan la utilidad clínica de muchos emisores de positrones, ya que requieren la proximidad de un ciclotrón. Sin embargo, el F-18 tiene una semivida de 110 minutos y puede generarse en ciclotrones regionales comerciales.

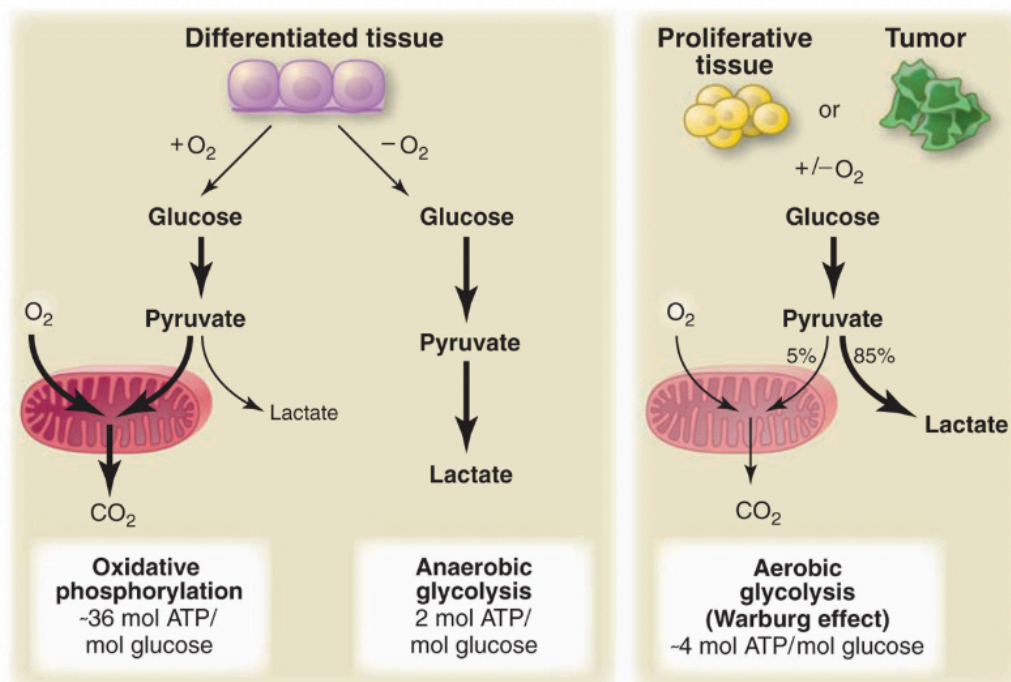
Los distintos emisores de positrones pueden unirse a moléculas portadoras biológicas. Para formar radiofármacos se eligen moléculas portadoras como nucleósidos, aminoácidos, componentes de ácidos grasos y análogos de la glucosa para formar radiofármacos dirigidos a componentes del metabolismo y la división celular.

En el caso de la glucosa, existen numerosos estudios científicos que han demostrado que las células cancerígenas consumen más glucosa que las células no tumorales (46–48), tal como se ha mencionado anteriormente, de acuerdo con el conocido como efecto Warburg (49). Otto Warburg en la década del 1920 describió que las células cancerosas tienden a realizar la glucólisis aeróbica en lugar de la fosforilación oxidativa mitocondrial (vía utilizada normalmente por células no tumorales) para la obtención de ATP (energía) incluso en presencia de oxígeno.

Para entender un poco más el metabolismo de la glucosa, la glucólisis aeróbica es la primera etapa del metabolismo de la glucosa, y ocurre en el citoplasma de las células. Consiste en la descomposición de la molécula de glucosa en dos moléculas de piruvato, generando 2 moléculas de ATP. La particularidad de esta reacción es que no requiere oxígeno aunque sea el primer paso de la glucólisis aerobia. Las células no tumorales,

siguen el proceso de obtención de energía (ATP) mediante la fosforilación oxidativa mitocondrial que tiene lugar en la membrana interna de la mitocondria, obteniendo entre 30 y 34 moléculas de ATP por molécula de glucosa (50).

Tal y como se muestra en la figura 10, tomada de Heiden et al.(50), en presencia de oxígeno los tejidos diferenciados (no tumorales) metabolizan primero la glucosa en piruvato a través de la glucólisis y luego la oxidan completamente en las mitocondrias para obtener la mayor rentabilidad energética gracias a la presencia de oxígeno (fosforilación oxidativa). En caso de encontrarse en condiciones anaerobias (baja disponibilidad de oxígeno) las células pueden desviar la glucosa por la vía de la fosforilación anaeróbica generando lactato. Warburg observó que las células cancerosas tienden a convertir la mayor parte de la glucosa en lactato independientemente de la presencia de oxígeno, reacción conocida como glucólisis aeróbica.



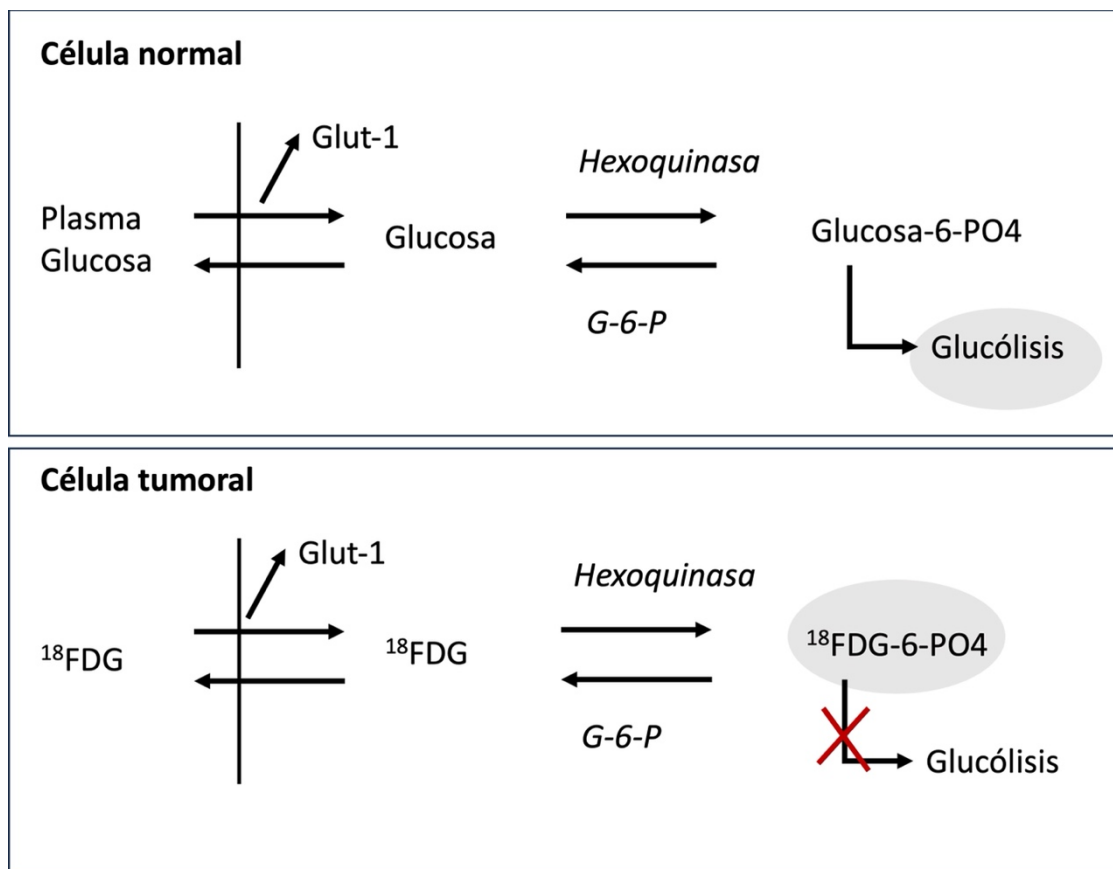
**Figura 10.** Tomada de Heiden et al. (50) Vía de la glucólisis en tejidos diferenciados en presencia o no de oxígeno y en tejidos tumorales.

La F-18 FDG, un análogo de la glucosa, es absorbida por las células, entra en la vía metabólica de la glucosa pero queda atrapada dentro de la célula porque no puede

## 1. Introducción

seguir el metabolismo más allá de la primera fosforilación, provocando un acúmulo del radiotrazador en la célula.

El aumento de la actividad de F-18 FDG se observa en los tumores por varias razones. En primer lugar, la mayor actividad del transportador de glucosa a nivel celular (Glut-1). Además, los niveles de glucosa-6-fosfatasa son bajos en las células cancerosas, y la FDG fosforilada no puede difundirse fuera de la célula (Figura 11) (45).



**Figura 11.** Modificado de Wong et al (45): Cinética intracelular de la F-18 FDG. F-18FDG utiliza la misma vía de fosforilación que la glucosa, aunque no puede metabolizarse vía glucólisis. En las células cancerígenas, se observa una mayor acumulación debido a diferentes niveles de actividad enzimática, Glucosa-6-fosfatasa (G-6-P).

Tras la inyección intravenosa, la F-18 FDG se distribuye rápidamente por todo el organismo. La captación celular y la fosforilación se producen a medida que desaparece la actividad de fondo fisiológica del organismo.

La principal vía de excreción del radiotrazador son los riñones, aunque la excreción de F-18 FDG también tiene lugar a través del intestino según algunos autores. El tiempo óptimo de obtención de imágenes suele ser de 40 a 60 minutos, en función de la captación máxima, la eliminación de fondo y la semivida física. Algunos estudios han sugerido que las imágenes retrasadas adicionales de 90 a 120 minutos pueden identificar tumores adicionales porque siguen acumulando F-18 FDG, mientras que la actividad disminuye en los tejidos y procesos benignos.

Muchos factores afectan a la captación, distribución y eliminación de la F-18 FDG. En primer lugar, la glucosa sérica compite activamente con la captación de F-18 FDG por parte de las células. La insulina también juega un papel clave en la regulación de la captación de glucosa especialmente en los tejidos sensibles como el músculo esquelético y el tejido adiposo. Esta hormona actúa promoviendo la actividad de los transportadores de glucosa, especialmente GLUT-4 que permiten la entrada de glucosa en las células. La 18-FDG es captada por GLUT-1 y GLUT-4 a través de la membrana celular, viéndose la captación del radiotrazador aumentada de forma exógena después de la administración de insulina. Es por este motivo que las exploraciones de PET-TC se realizan en ayunas para evitar la interferencia de la insulina en la captación de F-18 FDG en las células tumorales (51).

Además, la inflamación y la infección pueden dar lugar a una captación que iguale o supere la de un tumor maligno.

### **1.2.2 Parámetros para la valoración metabólica tumoral en PET-TC**

#### **1.2.2.1 Standardized Uptake Value máximo – SUVmáx**

Entre los parámetros utilizados en la valoración metabólica de los tumores tras una exploración con  $^{18}\text{F}$ FDG-PET, uno de los más utilizados es el valor de captación estandarizado máximo (*Standardized Uptake Value* (SUVmáx)). Existe una relación entre el SUVmáx y el nivel de actividad metabólica intracelular, lo que a su vez podría



relacionarse con la actividad proliferativa del tumor y la capacidad de invasión y diseminación (52).

El SUV<sub>máx</sub> es un parámetro cuantitativo utilizado para medir la concentración de un radiofármaco. Representa el valor máximo de captación de radiofármaco en un único píxel o vóxel dentro de un área definida generalmente como VOI (volumen of interest). El VOI es una región volumétrica definida dentro de un conjunto de imágenes que se puede trazar manualmente o automáticamente para abarcar una región de interés (por ejemplo: tumor, órgano o lesión).

En primer lugar, para realizar el cálculo, es preciso un conocimiento de la concentración de radiofármaco en el paciente. Por eso es importante disponer de la cantidad y el tiempo de la dosis inyectada. El software calcula automáticamente el tiempo de decaimiento de la cantidad de dosis administrada menos el residuo postinyección que queda en la jeringa.

A continuación, se muestra la fórmula utilizada para el cálculo del SUV (figura 12).

$$SUV = \frac{\text{Concentración de actividad en el tejido (MBq/ml)}}{\frac{\text{Dosis inyectada (MBq)}}{\text{Peso del paciente (kg)}}}$$

**Figura 12.** Adaptada de *Ziessman et al.* (53): Cálculo de SUV<sub>máx</sub>.

Donde la concentración del radiofármaco en el tejido (MBq/g) es la cantidad de radiofármaco en una región específica del cuerpo (VOI), medida en MBq por gramo de tejido. También puede medirse en unidades de actividad por unidad de volumen (MBq/mL). Generalmente este parámetro es medido por el software del equipo de PET-TC una vez definido nuestro volumen de interés (VOI). La dosis inyectada (MBq) es la cantidad total de radiofármaco administrada al paciente medida en megaquerelios (MBq) y el peso corporal del paciente se mide en quilogramos (kg).

La actividad de una lesión suele expresarse como un valor de SUV<sub>máx</sub> sin unidades de medida, y sería equivalente al valor del píxel más intenso de una región de interés volumétrica (VOI). Esto permite excluir los recuentos bajos de zonas de necrosis o de estructuras normales adyacentes. Un SUV medio es una media de todos los recuentos de la región de interés, lo que puede ser más representativo porque una zona caliente no provocará distorsión a la hora de realizar los cálculos de cuantificación.

En general, un SUV<sub>máx</sub> superior a 2,5 se considera sospechoso de malignidad. Sin embargo, se produce un solapamiento considerable con los procesos inflamatorios (necrosis, infecciones,...). Numerosos factores afectan a los niveles de SUV<sub>máx</sub> como se describen en la tabla 3 (53).

Factor	Cambio en el SUV <sub>máx</sub>
↑ Glucosa sérica	↓
↑ Masa corporal	↑
↓ Dosis inyectada: dosis extravasada	↓
↑ Período de obtención imágenes	↑
↓ Región de interés	↑
↓ Tamaño del píxel	↑

**Tabla 3:** Adaptada de *Ziessman* et al. (53): Factores que afectan al valor de SUV<sub>máx</sub>.

Al comparar exámenes seriados, la adquisición de imágenes en diferentes momentos tras la inyección puede alterar los valores de SUV<sub>máx</sub>. Para minimizar la variabilidad del SUV<sub>máx</sub>, la adquisición de imágenes debe realizarse tras el mismo tiempo de demora en pacientes sometidos a exámenes seriados. Por lo general, este tiempo es de 50 a 65 minutos tras la inyección en pacientes con sospecha de neoplasia.

El tamaño de la lesión es también una consideración importante. El promediado de volúmenes puede reducir de forma artificial los valores de SUV porque las regiones de interés pueden incluir píxeles de tejido circundante normal en tumores pequeños o debido al movimiento. En el pasado, los SUV<sub>máx</sub> se medían con un área bidimensional

o ROI (region of interest), pero el software de las estaciones de trabajo actuales permite la evaluación de regiones tridimensionales, también conocidas como VOI (Volume of Interest).

Aunque el SUV<sub>máx</sub> actualmente es el parámetro más estandarizado para la cuantificación de estudios oncológicos con distintos trazadores, el cálculo del mismo se ve influido por varios de factores técnicos y biológicos, como el tiempo de aplicación, el índice de masa corporal (IMC) del sujeto, o el nivel de glucemia basal.

### 1.2.2.2 Lean Body Mass - SUL

La distribución de la <sup>18</sup>F-FDG en el organismo no es homogénea, detectándose una mayor captación en tejido muscular que en tejido graso. Durante los últimos años se ha propuesto un parámetro basado en el cálculo en la masa del cuerpo sin grasa (LBM, en inglés Lean Body Mass), denominado SUL. El parámetro SUL<sub>máx</sub> ha demostrado ser más estable que SUV<sub>máx</sub> en pacientes con cambios de índice de masa corporal (IMC) (54). En pacientes con CECC, especialmente de orofaringe, la dieta vía oral es un condicionante importante sobre todo durante el tratamiento radical con QT-RT. Según un estudio publicado por Zhang et al incluyendo carcinomas de cavidad oral y orofaringe (55), los pacientes tratados con radioterapia o bien con tratamiento concomitante de QT-RT tenían una pérdida de peso superior que aquellos que habían sido sometidos a cirugía como tratamiento primario.

A continuación, en la figura 13, se detalla el cálculo del parámetro SUL.

$$SUL = \frac{\text{ActVOI (MBq/ml)} / \text{ActAdministrada (MBq)}}{\text{LBM (kg)}}$$

**Figura 13.** Ecuación utilizada en el cálculo de SUL adaptada de *Ziessman et al.* (53).

Donde ActVOI es la concentración de actividad medida en el volumen de interés (VOI) y ActAdministrada es la actividad administrada corregida por el decay de la FDG al inicio

de la adquisición y corregida para la actividad residual en la jeringa y/o líneas del sistema de administración.

Finalmente, LBM o Lean Body Mass (en español, peso magro del paciente) suele calcularse basándose en diferentes fórmulas dependiendo del sexo y otros factores. Por ejemplo, la fórmula de James (56) descrita en la figura 14:

**Para hombres:**

$$LBM = 1.1 \times peso(kg) - 128 \times \left( \frac{peso(kg)}{altura(cm)} \right)^2$$

**Para mujeres:**

$$LBM = 1.07 \times peso(kg) - 148 \times \left( \frac{peso(kg)}{altura(cm)} \right)^2$$

**Figura 14.** Adaptada de *Tahari et al.* (56): Cálculo de LBM o Lean Body Mass en función del sexo según la fórmula de James.

O bien utilizando la fórmula de Janmahasatian (57) (figura 15) más utilizada en poblaciones con sobrepeso u obesidad.

**Para hombres:**

$$LBM = \frac{9.27 \times 10^3 \times BWt}{6.68 \times 10^3 + 216 \times BMI}$$

**Para mujeres:**

$$LBM = \frac{9.27 \times 10^3 \times BWt}{8.78 \times 10^3 + 244 \times BMI}$$

**Figura 15.** Adaptada de *Janmahasatian et al.* (57): Cálculo de LBM o Lean Body Mass en función del sexo según la fórmula de Janmahasatian.

### 1.2.2.3 Metabolic Tumor Volume – MTV

El volumen tumoral metabólico o volumen del tumor (MTV) ha sido propuesto también como un predictor por varios autores (58,59). Chung et al. (60) encontraron en una serie

de pacientes con carcinomas de orofaringe tratados con RT que un valor de MTV > 40mL era predictor de la supervivencia libre de enfermedad.

No existe una fórmula única para calcular el MTV manualmente, ya que depende del procesamiento de imágenes y de la segmentación de áreas con actividad metabólica elevada definidas por cada software. Sin embargo, en términos simples se podría resumir mediante la fórmula mostrada en la figura 16, donde:  $V_i$  es el volumen de la  $i$ -ésima región tumoral con captación significativa y  $n$  es el número de regiones con captación de radiofármaco superior al umbral del SUV.

$$MTV = \sum_{i=1}^n V_i$$

**Figura 16.** Fórmula usada para el cálculo MTV adaptado de *Ziessman et al* (53).

El umbral de SUV mencionado anteriormente, en general, puede establecerse según criterios predefinidos o ajustarse manualmente. En general se consideran dos métodos:

- SUV fijo (generalmente  $\geq 2.5$ ): se establece un valor fijo, y solo las áreas con captación superior a este umbral se consideran para el cálculo del MTV
- Umbral basado en el SUV máximo del tumor (generalmente 40-50% del SUV máximo): se usa un porcentaje del valor del SUV<sub>máx</sub> dentro de la lesión para segmentar la región activa.

### 1.2.2.4 Total Lesion Glycolysis

En los últimos años, se han propuesto varios parámetros adicionales que nos informan sobre la actividad metabólica global del tumor como el Total Lesion Glycolysis (TLG) que se calcula a partir del SUV<sub>mean</sub> o SUL<sub>mean</sub> combinado con el volumen de la lesión (en inglés, metabolic total volume, MTV).

$$TLG = MTV \times SUV_{mean}$$

**Figura 17.** Adaptada de *Ziessman et al*. Cálculo del Total Lesion Glycolysis (53).

En la literatura se encuentran varias series (61,62) que señalan que el TLG podría dar mejor información sobre el pronóstico que el SUVmáx debido a que el TLG considera el volumen metabólicamente activo de enfermedad (relacionado con el nivel de utilización de glucosa del tumor).

#### 1.2.2.5 Tumor to Liver Ratio

El “tumor to liver ratio” o TLR ha sido propuesto en los últimos años especialmente en el estudio de PET-TC en pacientes oncológicos, sobre todo en el campo de los linfomas (63–65), como un nuevo parámetro pronóstico. El cálculo se realiza normalizando el SUVmáx tumoral con el SUV hepático calculado con una ROI preformada definida por el propio software del PET-TC de 3 cm<sup>2</sup>. La región ROI hepática, generalmente circular o esférica, se localiza generalmente en el lóbulo hepático derecho (lejos de estructuras vasculares y posibles lesiones para más homogeneidad).

$$\text{TLR} = \frac{\text{SUVmax del tumor}}{\text{ROI hepático}}$$

**Figura 18.** Cálculo TLR (Tumor to Liver Ratio), adaptada de *Park et al.* (65)

#### 1.2.3 Valor clínico del PET-TC en carcinomas escamosos de cabeza y cuello

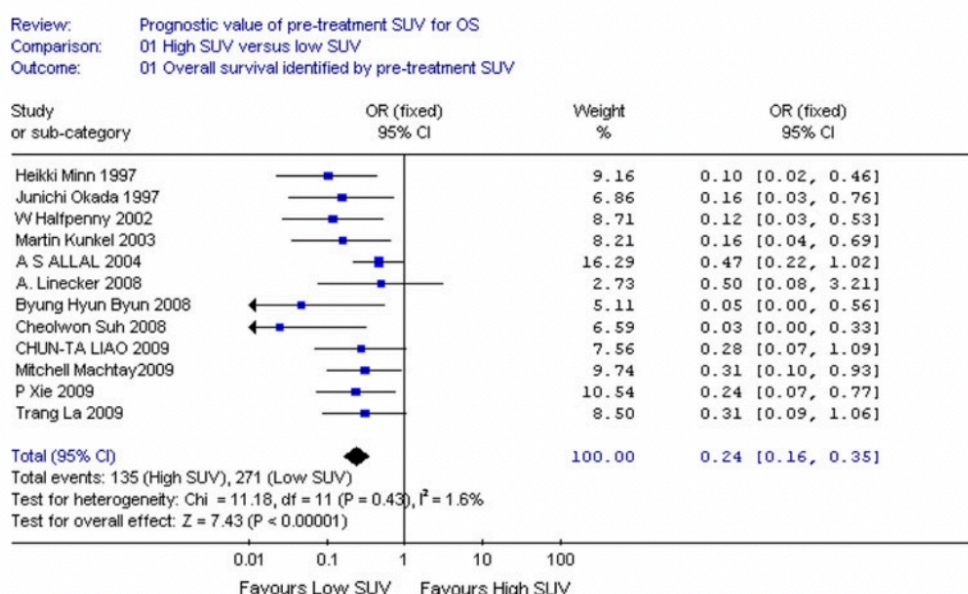
La introducción y uso diario del PET-TC en la práctica clínica habitual ha cambiado la toma de decisiones en la esfera de la Otorrinolaringología. Varios grupos durante estos últimos años han publicado resultados prometedores relacionados con la introducción del PET-TC a nivel del diagnóstico inicial y estadiaje, la detección de persistencia tumoral post tratamiento, y la detección precoz de recurrencias incluso en lesiones subclínicas (66–70)

El SUVmáx es el valor cuantitativo utilizado más ampliamente en la evaluación tumoral pre-tratamiento, y ha demostrado en varios estudios realizados en diferentes modelos tumorales tener valor pronóstico en la supervivencia tanto libre de enfermedad como la

## 1. Introducción

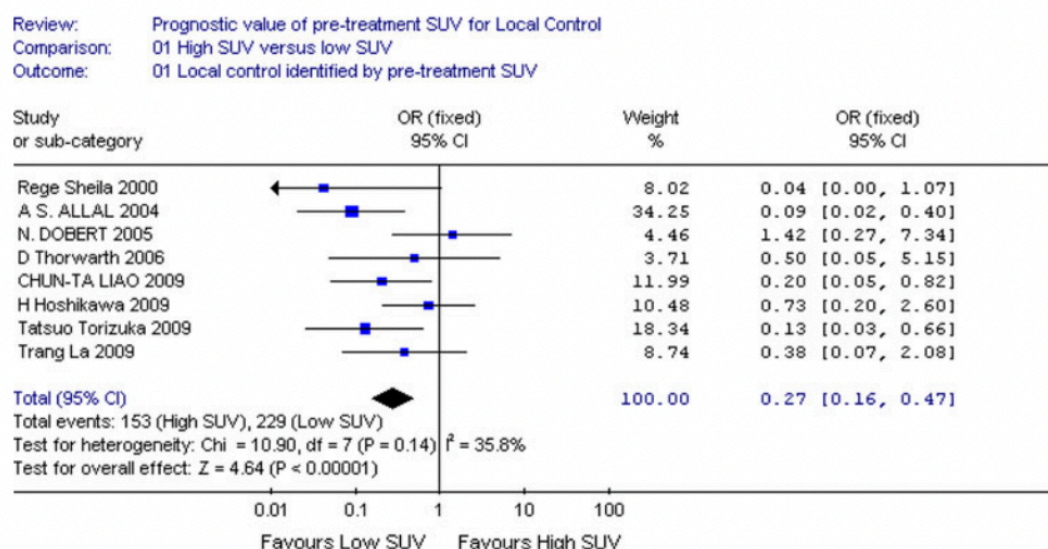
supervivencia global. De los primeros artículos en esta línea se encuentra el publicado en el año 2005 por el grupo de Sasaki et al. (71) en cáncer de pulmón no célula pequeña, donde se relacionó un valor de SUV<sub>máx</sub> elevado con una disminución significativa de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, concluyendo que valores de SUV<sub>máx</sub> elevados se relacionan con un peor pronóstico clínico. Posteriormente en 2007 el grupo de Lin et al. publicó resultados similares en linfomas de células grandes B difusos (72). El grupo de Lee et al. en 2008 (73) publicó los primeros resultados de cabeza y cuello en carcinomas de nasofaringe, donde demostraron una tendencia a la disminución de la supervivencia libre de enfermedad con valores elevados de SUV<sub>máx</sub> en pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia concurrente.

En el metanálisis realizado por Xie et al. (74) en el año 2011 se incluyeron 26 estudios realizados en pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello (CECC) publicados entre 1997-2009 donde se analizaron datos de un total de 1.415 pacientes. La supervivencia libre de enfermedad fue mejor en pacientes con un SUV<sub>máx</sub> bajo comparado con aquellos que presentaban valores más altos, con un Odds Ratio (OR) de 0,23 (IC 95% 0,15–0,4). Se analizó también la supervivencia global, que fue mejor en pacientes con SUV<sub>máx</sub> bajos, con un OR = 0,24 (IC 95%, 0,16–0,35) tal y como se muestra en la figura 19.



**Figura 19.** Tomada de Xie et al. (74) Metanálisis de 12 estudios: un SUV bajo pre-tratamiento confiere mejor pronóstico para la supervivencia global. OR 0,24 (IC 95%: 0,16-0,35).

En cuanto al control local, fue significativamente mejor en aquellos pacientes con un valor de SUVmáx bajo, OR 0,27 (IC 95%: 0,16-0,47).



**Figura 20.** Tomada de Xie et al (74). SUV bajo pre-tratamiento confiere mejor pronóstico para el control local. OR 0,27 (IC 95%: 0,16-0,47).

El valor predictivo post tratamiento de SUVmáx para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fue de 0,17 (IC 95%: 0,10–0,28) y 0,28 (IC 95%: 0,16–0,48), respectivamente, mostrando que los tumores con un SUVmáx bajo a nivel de localización primaria tenían mejor pronóstico. En este primer metanálisis se encontró una relación significativa entre un SUVmáx elevado y una reducción significativa de la supervivencia global y libre de enfermedad, y con el control local de la enfermedad a nivel de la localización tumoral primaria.

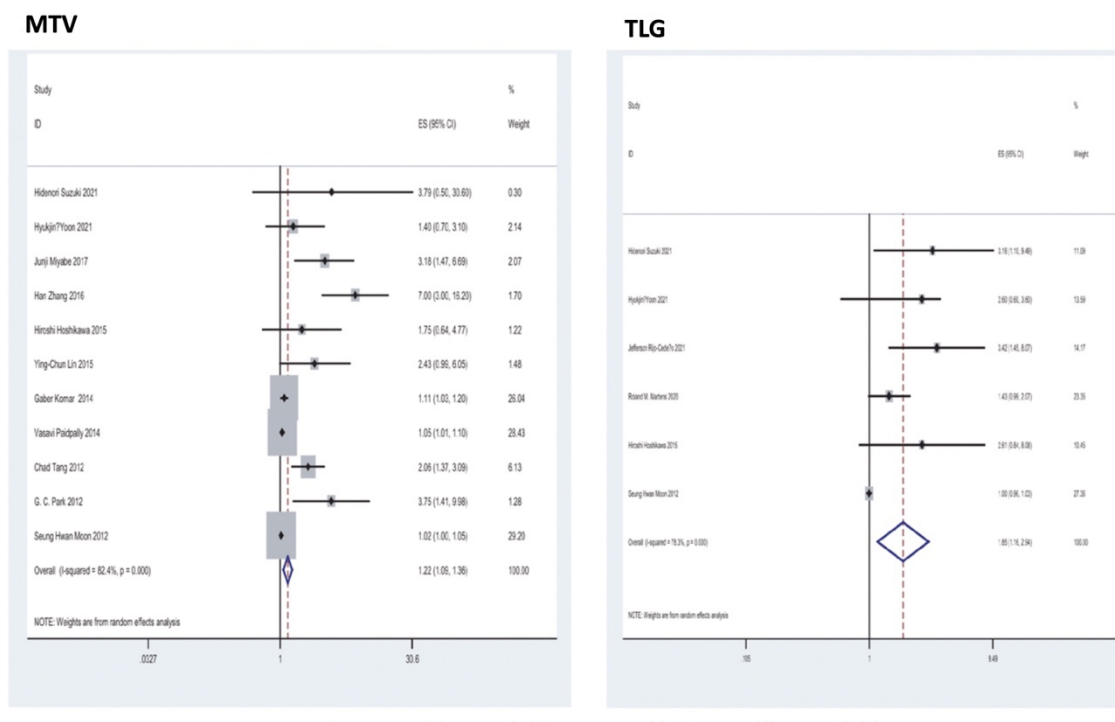
Sin embargo, en un metanálisis más reciente del año 2018, en el que se incluyeron 25 estudios publicados durante el periodo 2007-2017 con un total de 2.223 pacientes con CECC, Bonomo et al. (75) no encontraron relación significativa entre el SUVmáx y el control loco-regional, la supervivencia específica o la supervivencia global, cuestionando



la capacidad pronóstica de este parámetro. La mitad de los pacientes analizados presentaban un tumor primario de orofaringe (1.150/2.223 pacientes, 51,7%) con un estadio III/IV (1.709/1.799, 94,9%) y fueron tratados con radioterapia y quimioterapia concomitante (1.562/2.009 pacientes, 77,7%).

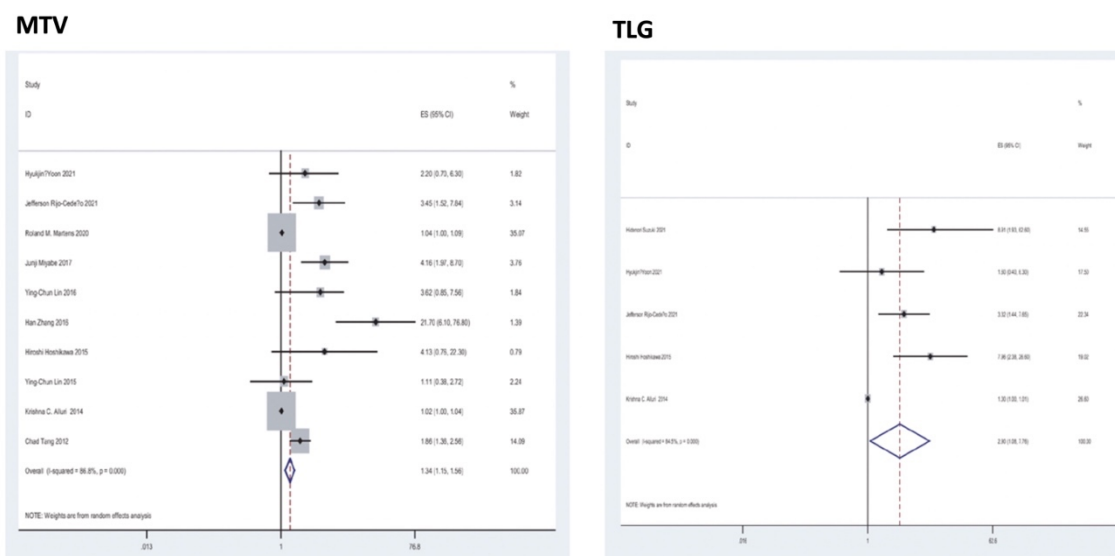
El único parámetro metabólico pre-tratamiento asociado a un peor pronóstico fue el volumen tumoral metabólico, con una peor supervivencia global (RR 1,86, IC 95% 1,08–3,21), supervivencia libre de enfermedad (RR 1,81, IC 95% 1,14–2,89) y una mayor tasa de recaídas loco-regionales (RR 3,49, IC 95% 1,65–7,35). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el valor del SUV<sub>máx</sub> y el pronóstico de los pacientes. Cabe destacar la heterogeneidad y la falta de metodología estandarizada entre los estudios incluidos.

Finalmente, uno de los metanálisis más recientes, publicado en el año 2022 por Jin et al. (76), incluye específicamente el valor del tumor metabólico (MTV) ya mencionado por Bonomo et al (75) y también el TLG (total lesión glycolisis) pre-tratamiento analizados en pacientes con CECC como valores pronósticos. Se incluyeron 15 estudios primarios encontrando que un valor elevado de TLG (mayor actividad glucolítica tumoral) tuvo impacto en la supervivencia global (HR de 1,85; IC 95% 1,16-2,94; p=0,000). Asimismo, un valor elevado de MTV se relacionó de forma significativa con la supervivencia (HR 1,22 IC95% 1,09-1,36; p= 0,000), tal y como se muestra en la figura 21.



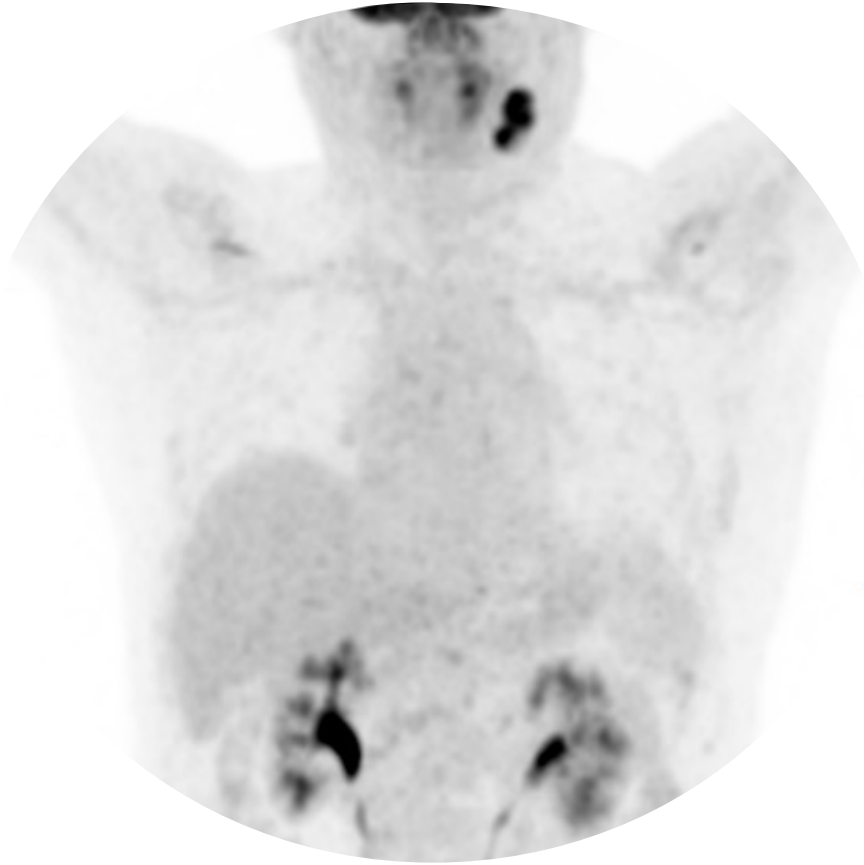
**Figura 21.** Tomada de Jin et al. (76) Forest plot que muestran las HR de la supervivencia global con MTV y TLG. Líneas horizontales = IC del 95%. Cuadrados = estimación puntual de artículos individuales. Rombo = estimación resumida junto con el IC del 95% correspondiente.

En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, solo se relacionó de manera estadísticamente significativa con un MTV elevado (HR de 1,34 IC 95%, 1,15-1,56; P = 0,000); mientras que el TLG elevado solo mostró una tendencia sin significación estadística.



**Figura 22.** Tomada de *Jin et al.* (76): Forest plot que muestran las HR de la supervivencia libre de enfermedad con MTV y TLG.

Los estudios publicados que relacionan los distintos parámetros metabólicos del PET-TC con  $^{18}$ -FDG y su capacidad pronóstica cuentan con una marcada heterogeneidad entre los mismos, incluyendo varios tipos de localizaciones de tumores primarios a nivel de cabeza y cuello con comportamientos clínicos diferentes, y analizan varios parámetros metabólicos por separado. No se encuentran estudios en los cuales en una muestra de pacientes homogénea (misma localización del tumor primario y mismo tratamiento), se hayan evaluado todos los parámetros metabólicos para decidir cual sería el de mejor pronóstico en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad y global.



## **2. HIPÓTESIS**



## 2. HIPÓTESIS

En los pacientes con carcinomas escamosos de orofaringe tratados con radioterapia los parámetros metabólicos en el PET-TC de forma previa al inicio del tratamiento pueden contar con capacidad pronóstica.

### 2.1 Justificación científica:

Los estudios publicados que relacionan los distintos parámetros metabólicos del PET-TC con  $^{18}$ -FDG y su capacidad pronóstica cuentan con una marcada heterogeneidad entre los mismos, incluyendo varios tipos de localizaciones de tumores primarios a nivel de cabeza y cuello con comportamientos clínicos diferentes, y analizan varios parámetros metabólicos por separado. No se encuentran estudios en los cuales en una muestra de pacientes homogénea (misma localización del tumor primario y mismo tratamiento), se hayan evaluado todos los parámetros metabólicos para decidir cuál sería el de mejor pronóstico en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad y global.





### **3. OBJETIVOS**





### 3. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente estudio es valorar la capacidad pronóstica de los parámetros metabólicos en el estudio PET-TC con <sup>18</sup>-FDG previo al inicio del tratamiento en una cohorte de pacientes afectados de carcinoma de orofaringe tratados con radioterapia, incluyendo los pacientes tratados con quimiorradioterapia o biorradioterapia.

Los objetivos secundarios se enumeran a continuación:

1. Analizar la relación entre los parámetros metabólicos obtenidos del estudio PET-TC y las variables clínicas en los pacientes con carcinomas de orofaringe tratados con radioterapia.
2. Analizar la sensibilidad y especificidad del SUV respecto a otros parámetros obtenidos a partir de la exploración de PET-TC: SUL, MTV, TLG, TTL y valorar cuál de ellos tiene una mejor capacidad pronóstica.
3. Evaluar la capacidad pronóstica de los parámetros metabólicos en relación con la supervivencia específica, la supervivencia libre de recidiva local, regional y a distancia en una cohorte de pacientes con carcinomas de orofaringe tratados con radioterapia.
4. Estudiar las diferencias en los parámetros metabólicos en los pacientes con carcinomas de orofaringe en función del estatus del Virus del Papiloma Humano.





## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

4.1 Consideraciones éticas

4.2 Población de estudio

4.3 Protocolo de realización 18F PET-TC

4.4 Cuantificación parámetros PET-TC

4.5 Tratamiento con radioterapia, quimioterapia o  
biorradioterapia

4.6 Análisis estadístico



## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 Consideraciones éticas**

En el presente trabajo se llevó a cabo una revisión retrospectiva de pacientes con carcinomas de orofaringe tratados con radioterapia, quimio-radioterapia o bio-radioterapia en el Hospital de Sant Pau de Barcelona en los que se realizó un PET-TC durante el estudio de extensión inicial. Los datos correspondientes a la anamnesis, pruebas de imagen y demás pruebas complementarias (analíticas) se obtuvieron de forma rutinaria durante el estudio diagnóstico previo al tratamiento. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados en Comité de la Unidad Funcional de Tumores de Cabeza y Cuello del centro, donde se indicó el tratamiento adecuado para cada caso de acuerdo con los protocolos terapéuticos institucionales vigentes en el momento del diagnóstico. La inclusión de los pacientes en el estudio no supuso en ningún caso una modificación de los protocolos de tratamiento.

La realización del presente estudio fue evaluada y autorizada por el Comité de Ética de la Investigación Clínica (CEIC) del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Expediente 22/123 R-OBS), y se realizó de acuerdo con los principios señalados en la Declaración de Helsinki. Dada la naturaleza retrospectiva del estudio se solicitó la exención de consentimiento informado de los pacientes incluidos en el estudio, que fue autorizada por el CEIC.

### **4.2 Población de estudio**

Este estudio se realizó de forma retrospectiva a partir de una base de datos que recoge de forma prospectiva información clínica, del tratamiento y seguimiento de la totalidad de pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello diagnosticados y tratados en nuestro centro desde el año 1985 (77). En el presente estudio se incluyeron los pacientes con un carcinoma escamoso de orofaringe tratados con radioterapia, quimio-radioterapia o bio-radioterapia durante el periodo 2011-2021 y que tuvieron una exploración con PET-TC realizada de forma previa al tratamiento con un intervalo inferior a las 4 semanas de inicio de la radioterapia.

Inicialmente, se incluyeron un total de 158 pacientes con carcinomas de orofaringe tratados con radioterapia para los que se dispuso de un estudio con PET-TC. Se excluyeron 29 pacientes por haberse realizado el estudio PET-TC en otro centro con un equipo diferente al disponible en nuestro hospital, un paciente con dos tumores sincrónicos (orofaringe y laringe), y un paciente adicional que no contó con un periodo mínimo de seguimiento de dos años tras la finalización del tratamiento oncológico.

Finalmente, se incluyeron en el estudio 127 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: carcinomas escamosos de orofaringe tratados con intención radical con radioterapia, quimio-radioterapia o bio-radioterapia, para los que se dispuso de un PET-TC realizado en nuestro centro, y con un periodo de seguimiento superior a los 2 años. Se evaluó el estatus en relación con el virus papiloma humano (VPH) de los pacientes diagnosticados hasta el año 2012 mediante la detección del ADN viral con SPF-10 RT-PCR, utilizando para el genotipado el ensayo de hibridación reversa LiPA25-vl. A partir del año 2013 se utilizó el ensayo CLART HPV-2 PCR. Para la totalidad de las muestras ADN-VPH positivas se evaluó la expresión inmunohistoquímica de p16INK4a, determinándose la intensidad de tinción nuclear y citoplasmática, siendo considerados como p16INK4a positivos los especímenes con una tinción intensa y difusa de más del 70% del tejido tumoral. Se consideraron como tumores relacionados con VPH (VPH-positivos) los que contaron con presencia de ADN viral junto con una inmunopositividad frente a p16INK4a. Se dispuso de información relativa al estatus VPH para 102 de los pacientes incluidos en el estudio, de los cuales 41 (40.2%) resultaron VPH-positivos. Dada la interacción entre los consumos de tabaco y alcohol se creó una variable combinada de consumo de tóxicos con tres categorías: no consumo; consumo moderado (< 20 cigarrillos/día y/o < 80 g alcohol/día); y consumo severo ( $\geq 20$  cigarrillos/día o  $\geq 80$  g alcohol/día). En la clasificación de los pacientes se utilizó la edición del TNM vigente en el momento del diagnóstico.

La siguiente tabla muestra las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

		N (%)
<b>Edad:</b> media (rango)		62.2 (41.1-86.1) años
<b>Género</b>	Masculino	98 (77.2%)
	Femenino	29 (22.8%)
<b>Tabaco</b>	No	17 (13.4%)
	≤ 20 cigarrillos/día	21 (16.5%)
	> 20 cigarrillos/día	89 (70.1%)
<b>Alcohol</b>	No	35 (27.6%)
	≤ 80 g/día	44 (34.6%)
	> 80 g/día	48 (37.8%)
<b>Tóxicos</b>	No	16 (12.6%)
	Moderado	20 (15.7%)
	Severo	91 (71.7%)
<b>Sub-localización</b>	Paladar y úvula	5 (3.9%)
	Amígdala	71 (55.9%)
	Base de lengua	(34.6%)
	Pared posterior	7 (5.5%)
<b>Grado histológico</b>	Bien diferenciado	5 (3.9%)
	Moderadamente dif.	100 (78.7%)
	Mal diferenciado	22 (17.3%)
<b>Extensión local</b>	cT1	16 (12.6%)
	cT2	47 (37.0%)
	cT3	39 (30.7%)
	cT4	25 (19.7%)
<b>Extensión regional</b>	cN0	21 (16,5%)
	cN1	20 (15,7%)
	cN2	74 (58,3%)
	cN3	12 (9,4%)
<b>Estadio</b>	II	11 (8.7%)
	III	27 (21.3%)
	IV	89 (70.1%)
<b>Tratamiento</b>	Radioterapia	17 (13.4%)
	Quimio-radioterapia	93 (73.2%)
	Bio-radioterapia	17 (13.4%)
<b>VPH*</b>	Negativo	61 (59.8%)
	Positivo	41 (40.2%)

\* Determinación realizada en 102 tumores con estatus VPH conocido

**Tabla 4.** Características de los pacientes incluidos en el estudio



### 4.3 Protocolo de realización $^{18}\text{F}$ PET-TC

A partir del año 2011 el protocolo de exploración de los pacientes con un CECC con estadio avanzado de nuestro centro incluye la realización de un estudio con PET-TC previo al inicio de tratamiento. La técnica PET/TC consiste en la administración por una vena periférica de un radiofármaco, la  $^{18}\text{F}$ -FDG, que se distribuye por el organismo y que es captada por las células con mayor actividad metabólica como son las células tumorales. La composición de la FDG evita que sea metabolizada por las vías glucolíticas habituales, quedando atrapada en el interior de las células. De esta manera la FDG-PET es capaz de detectar la señal que emite el flúor y transformarla en una imagen que muestra la distribución de la actividad glucídica en el organismo.

En nuestro estudio el FDG-PET se adquirió en un equipo híbrido PET/TC PHILIPS GEMINI TF. Los pacientes estaban en ayunas un mínimo de 6 horas y normoglucémicos en el momento de la prueba. Se administró una dosis de 370 MBq (10 mCi) de  $^{18}\text{F}$ -FDG en una habitación en penumbra y tranquila, en la que los pacientes permanecieron en reposo durante una hora. Las imágenes TC de corrección de atenuación se obtuvieron con cortes de 3,71 mm, voltaje del tubo modulado de 120 KV e intensidad de 60 mA. En el PET la adquisición se corrigió por Time of Flight. La reconstrucción fue realizada utilizando algoritmos iterativos 3D y fusión automática de PET y TC.

### 4.4 Cuantificación parámetros PET-TC

La actividad  $^{18}\text{F}$ -FDG se cuantificó mediante el cálculo del SUV<sub>máx</sub> en un volumen de interés (VOI) en forma de esfera de 3 cm, a partir de la captación medida [MBq/mL]/dosis inyectada [MBq] por peso del paciente [g]).

Las imágenes de PET y TC fueron revisadas en una estación de trabajo (IntelliSpace Portal 9.0 Philips Healthcare) en todos los planos estándar junto con imágenes de proyección de máxima intensidad, y fueron visualizadas y cuantificadas para ser recuperadas del sistema de almacenamiento del hospital (PACS)

Para el análisis cuantitativo, se calcularon manualmente el valor de captación estandarizado (SUV) máximo y medio normalizado en función del peso corporal para el

tumor primario (T-SUVmax, T-SUVmean) y para cada adenopatía cervical (Nx-SUVmax, Nx-SUVmean) dibujando un volumen de interés (VOI).

Para proporcionar la medición más precisa de SUV, los vóxeles se crearon lo suficientemente grandes como para mantener el tumor dentro de los límites, y se tuvo el máximo cuidado para evitar la superposición de las estructuras adyacentes con intensa captación de FDG, fenómeno frecuente al cuantificar tumores y adenopatías en carcinomas de cabeza y cuello, donde se encuentran estructuras con captación fisiológica (por ejemplo: amígdalas linguales, palatinas, nasofaringe, etc.)(78).

Posteriormente también se analizaron los valores de SUL (SUV normalizado a la masa magra corporal – Lean Body Mass) (79). Se calculó el SULmáx y el SULmean del tumor primario (T-SULmáx, T-SULmean), y de las adenopatías (N-SULmáx, N-SULmean). Este cálculo está recomendado para escenarios donde pueden existir grandes cambios en el peso corporal debido a la pérdida de peso del tratamiento. El cálculo se realizó mediante codificación del software automatizado en función de la masa magra del paciente en lugar del IMC.

El volumen tumoral del tumor primario (T-MTV) y de los ganglios linfáticos (N-MTV) se midió a partir de imágenes de PET/TC con 18-FDG corregidas por atenuación mediante un programa de contorneado automatizado. Los límites del tumor y los ganglios linfáticos se trazaron lo suficientemente grandes como para incorporar cada lesión diana en las imágenes PET/CT axiales, sagitales y coronales de manera individual.

También se calculó el volumen tumoral metabólico del tumor (MTV), incluyendo el tumor primario y las adenopatías mediante la suma de los volúmenes del tumor y adenopatías calculados previamente. La glucólisis total de la lesión (TLG) se calculó teniendo en cuenta el SUV y el SUL, utilizando el SUVmean o el SULmean según la fórmula  $TLG = SUV_{medio} \times MTV$ .

Finalmente, se calculó una variable denominada TTL (Tumor to Liver) consistente en la estandarización del SUV o SUL tumoral normalizado por el SUV/SUL hepático.

Calculamos el SUV y SUL hepático mediante una región de interés (ROI) predeterminada en el segmento VI (80) para realizar la normalización del SUV/SUL tumoral o de las adenopatías mediante una corrección siguiendo la siguiente fórmula:

$$\text{TTL} = \frac{\text{SUV}_{\text{max del tumor}}}{\text{ROI hepático}}$$

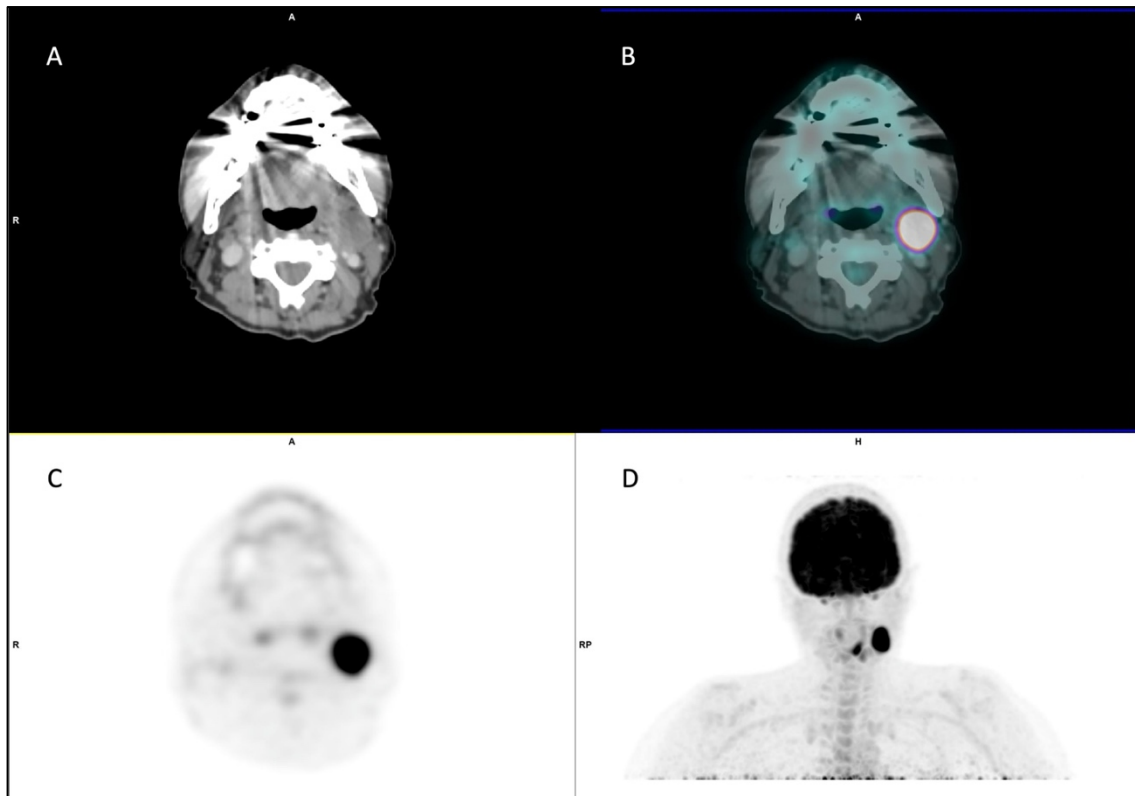
**Figura 23.** Cálculo del TLR, denominado TTL en este trabajo (tumor to Liver).

A continuación, se añade lista de ítems revisados en cada exploración PET -TC cuantificados en función del SUV y el SUL:

SUV	SUL
TUMOR_SUVMÁX	TUMOR_SULMÁX
TUMOR_SUVMEAN	TUMOR_SULMEAN
VOLUMEN	TUMOR_VOLUMEN
ADENOPATIA1_SUVMÁX	ADENOPATIA1_SULMÁX
ADENOPATIA1_SUVMEAN	ADENOPATIA1_SULMEAN
ADENOPATIA1_VOLUMEN	ADENOPATIA1_VOLUMEN
ADENOPATIA2_SUVMÁX	ADENOPATIA2_SULMÁX
ADENOPATIA2_SUVMEAN	ADENOPATIA2_SULMEAN
ADENOPATIA2_VOLUMEN	ADENOPATIA2_VOLUMEN
ADENOPATIA3_SUVMÁX	ADENOPATIA3_SULMÁX
ADENOPATIA3_SUVMEAN	ADENOPATIA3_SULMEAN
ADENOPATIA3_VOLUMEN	ADENOPATIA3_VOLUMEN
LIVER_ROI_SUV	LIVER_ROI_SUL
MTV_SUV_ADP	MTV_SUL_ADP
MTV_SUV_TOTAL	MTV_SUL_TOTAL
TLG_SUV_TOTAL	TLG_SUL_TOTAL

**Tabla 5.** Lista de ítems cuantificados en cada exploración PET-TC en función de SUV y SUL.

En cuanto al cálculo mediante la estación de trabajo (IntelliSpace Portal 9.0 Philips Healthcare F) se realizó mediante las imágenes de TC simple (A), imágenes de PET de cabeza y cuello (C), PET cuerpo entero (D) y fusión de imágenes PET con TC (B) tal y como se muestra en la figura 24.

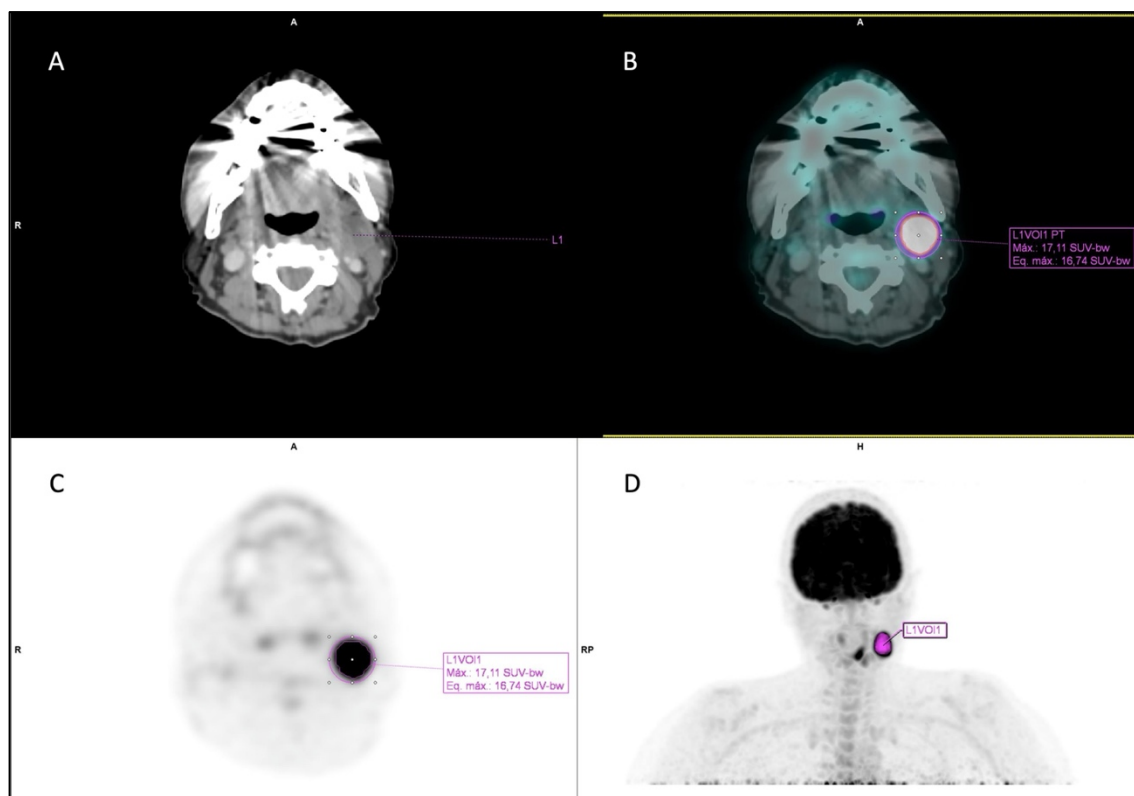


**Figura 24.** Imágenes utilizadas para el cálculo de los parámetros cuantitativos y metabólicos mediante imágenes obtenidas por PET (C y D), TC (A) y la fusión de ambas (B).

Sobre las imágenes se realizó un isocontorno dibujando un volumen de interés (VOI) manualmente para el análisis cuantitativo, tal y como se muestra en la figura 25 para el cálculo de SUV<sub>máx</sub> del tumor primario.

El mismo proceso se repitió de forma sistemática para todas las lesiones que tuvieron actividad metabólica elevada y en las imágenes de TAC se correspondieron con sospecha de enfermedad tumoral. Hay que tener en cuenta que en la región anatómica de la cabeza y el cuello existen estructuras que de forma fisiológica tienen una captación

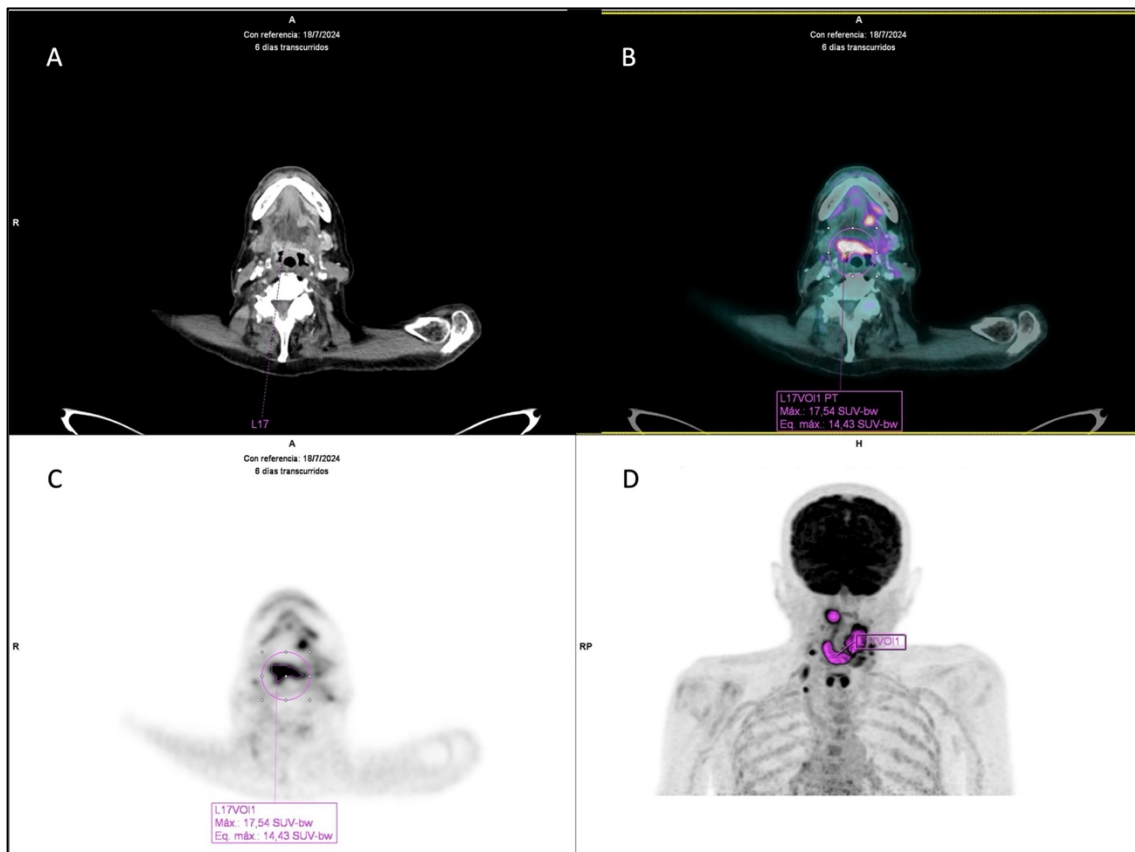
aumentada de  $^{18}\text{F}$ FDG, como por ejemplo las amígdalas palatinas. En la figura 24, en la imagen C, se observa una captación bilateral homogénea de menor intensidad que el tumor primario que corresponde a las amígdalas palatinas. Es importante guiarse por la imagen de TC y la fusión para evitar los incidentalomas y contornear solo las lesiones que se corresponden con tumor metabólicamente activo.



**Figura 25.** Cálculo del parámetro SUVmáx de la adenopatía 1 mediante estación de trabajo del equipo de PET-TC.

Tanto en la figura 24 como 25, observamos un paciente con cT1N1 de orofaringe (base de lengua) VPH positivo. Se observa una imagen hipermetabólica en base de lengua izquierda que se extiende hacia vallecula que corresponde con la tumoración primaria. Lo que más llama la atención es la adenopatía laterocervical izquierda en el nivel IIA que tiene una elevada actividad metabólica (SUVmáx de 17 y 20mm de diámetro) con centro hipodenso. En estadios precoces es más sencillo contornear las lesiones y realizar el cálculo de los parámetros metabólicos. En cambio, en pacientes con estadios más avanzados, tal y como se muestra en la figura 26, el contorneado de las distintas lesiones no es tan evidente. Se trata de un paciente con un carcinoma de orofaringe en base de lengua izquierda, estadio clínico T2N2c, VPH negativo (p16 y DNA). Se observa una lesión

en base de lengua izquierda, de 28x26mm de diámetro axial y un SUVmáx de 20,9 que corresponde a la tumoración primaria. A nivel cervical se observan adenopatías hipermetabólicas cervicales bilaterales (nivel IB izquierdo, II bilateral y III/IV derecho) compatibles con tumor regional.

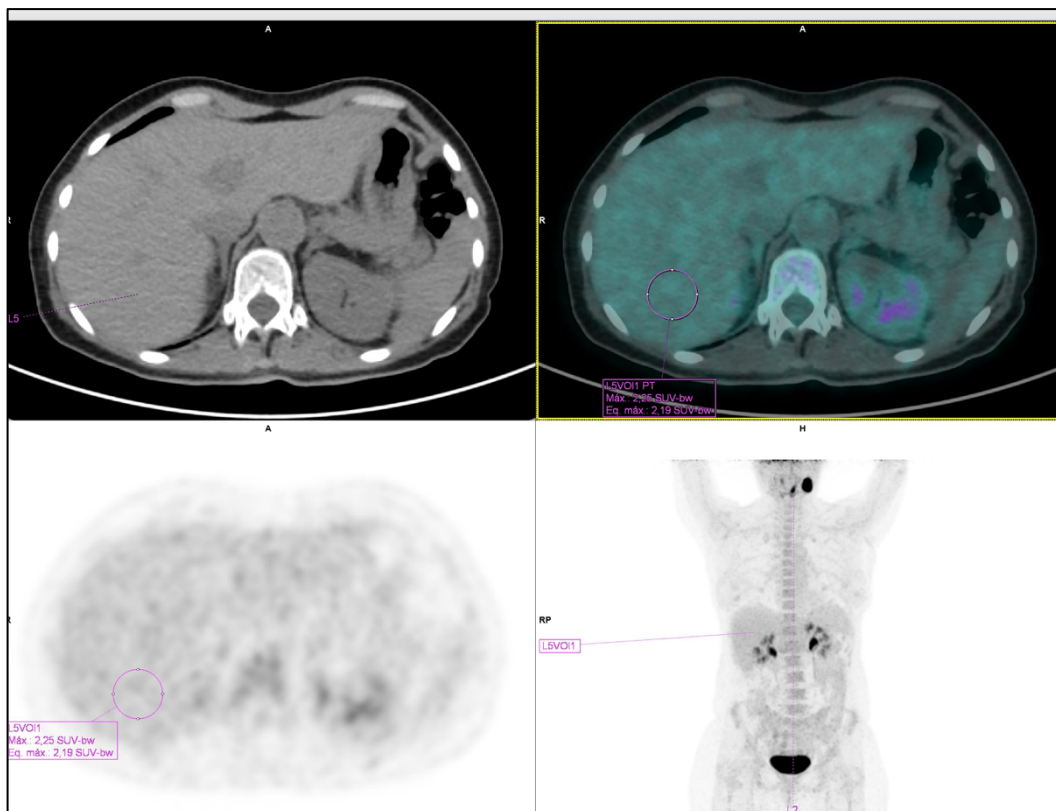


**Figura 26.** Imágenes de TC (A), PET (C y D) y fusión (B) en un paciente con estadio avanzado de carcinoma de orofaringe.

Finalmente, para el cálculo del SUVmáx - TTL (Tumor to liver), se realizó un ROI predefinido hepático de 3cm<sup>2</sup> generalmente en el lóbulo derecho (sin incluir estructuras vasculares) tal y como se muestra en la figura 27. La captación hepática del radiotrazador suele ser homogénea, y se ha propuesto como un buen parámetro para la normalización de los parámetros metabólicos (65)

Para el cálculo de todos los parámetros mediante la estación de trabajo, ya sean metabólicos o volumétricos, debe definirse un umbral o valor de SUV (Standardized Uptake Value) que sirve para segmentar el tumor en las imágenes de PET. En nuestro

caso se utilizó un umbral de SUV de 2,5. Una vez se decide el umbral, se aplica un algoritmo de segmentación para delinear y contornear el tumor en las imágenes de PET y posteriormente se procede al cálculo de los diferentes parámetros. Para el volumen, por ejemplo, se suman todos los volúmenes de los píxeles o vóxeles que superan el umbral de SUV.



**Figura 27.** Cálculo mediante una ROI predeterminada de la captación SUV hepática para la normalización del SUVmáx.

El cálculo de las variables combinadas (por ejemplo, el TLG o Total Lesion Glycolysis), se obtuvo posteriormente a partir de los parámetros calculados de volumen y SUVmean de las lesiones, representando la actividad metabólica de las mismas, teniendo en cuenta la concentración de actividad media y el volumen.

#### 4.5 Tratamiento con radioterapia, quimioterapia o biorradioterapia

El tratamiento con radioterapia consistió en la administración de una dosis de 70-72 Gy sobre la localización primaria del tumor, 50 Gy en las zonas ganglionares de riesgo en los pacientes N0, y 70-72 Gy en las zonas ganglionares afectadas en los pacientes N+.

Los pacientes fueron planificados con una técnica de IMRT (radioterapia de intensidad modulada), con aceleradores lineales como fuente de radiación.

La mayoría de los pacientes fueron tratados con un fraccionamiento estándar (2Gy/fracción, 1 fracción/día, 5 días/semana). Cinco pacientes fueron tratados en régimen de hiperfraccionamiento (1,2Gy/fracción, 2 fracciones /día, 5 días/semana). El tratamiento de quimioterapia adyuvante consistió en la administración de dos a tres ciclos de cisplatino en dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días e iniciados de forma simultánea con la radioterapia (n=69), o carboplatino administrado de forma semanal a dosis 1.5 AUC (n=12). Los pacientes tratados con bio-radioterapia recibieron 400 mg/m<sup>2</sup> de cetuximab la semana previa al inicio del tratamiento con radioterapia y una dosis de 250 mg/m<sup>2</sup> de cetuximab durante el tratamiento con radioterapia.

El tratamiento consistió en radioterapia exclusiva (17 pacientes, 13.4%), quimio-radioterapia en 93 pacientes (73.2%), o bio-radioterapia en 17 pacientes (13.4%).

Once pacientes (8.7%) iniciaron un tratamiento con quimioterapia de inducción. El tratamiento con quimioterapia de inducción consistió en la administración de 3 ciclos de cisplatino- 5-fluorouracilo en 5 pacientes, o cisplatino- 5-fluorouracilo-docetaxel en 6 pacientes.

Se incluyó un vaciamiento cervical dentro del esquema de tratamiento en 22 pacientes, realizado una vez finalizado la quimio-radioterapia (18 pacientes) o bio-radioterapia (4 pacientes). Aparecieron restos tumorales viables en 4 de los 22 pacientes.

### **4.6 Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó con la versión 25.0 del programa SPSS Statistics para MacOs (SPSS Inc: Chicago).

La descripción de las variables categóricas se expresó mediante frecuencias y porcentajes de aparición, y la de las variables continuas con la media y la desviación estándar.

La categorización del valor continuo de todas las variables derivadas de la cuantificación de los valores del PET-TC en función del control de la enfermedad se realizó mediante

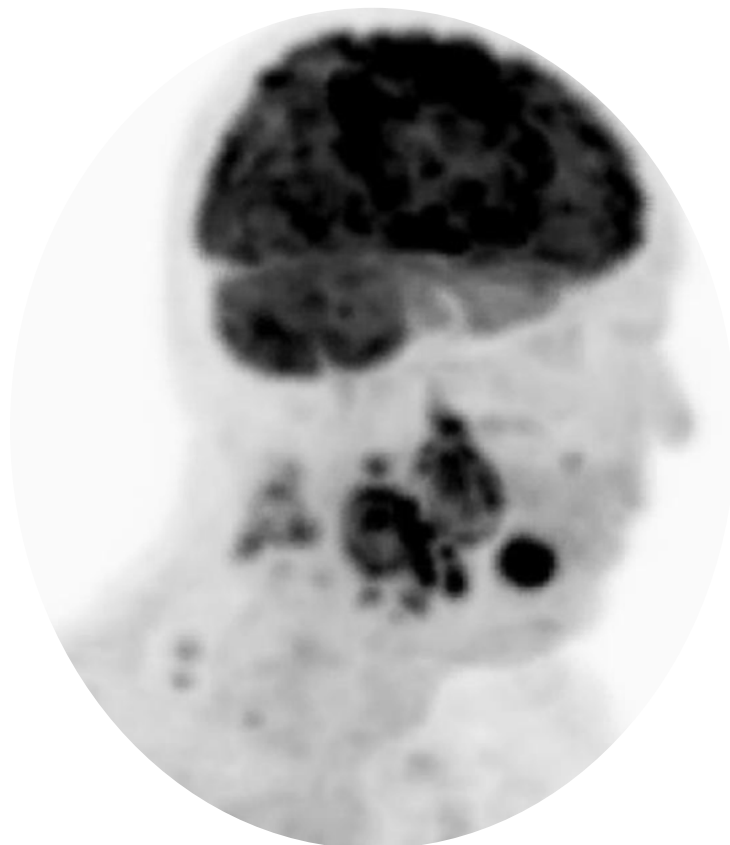


#### 4. Material y métodos

---

un análisis de partición recursiva. Se utilizó un árbol de clasificación y regresión (CRT, Classification and Regression Tree), considerando el control local, el control regional o la supervivencia específica como la variable dependiente. Los cálculos de supervivencia se realizaron con el método de Kaplan-Meier, utilizando el test log-rank en la comparación de las curvas de supervivencia. La relación entre los parámetros continuos derivados de la cuantificación de los valores del PET-TC y las variables cualitativas analizadas se llevó a cabo con el Student-t test o el test de ANOVA.

Para el análisis multivariable se utilizó el método de regresión de riesgos proporcionados de Cox.



## **5. RESULTADOS**

### **5.1 RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS A NIVEL DEL TUMOR PRIMARIO Y EL CONTROL LOCAL**

#### **5.1 Parámetros metabólicos tumorales y control local (n=127)**

##### **5.1.1 Parámetros metabólicos tumorales y control local en función VPH**

###### **5.1.1.1.1 Pacientes VPH negativos**

###### **5.1.1.1.2 Pacientes VPH positivos**

#### **5.1.2 Resultados del análisis multivariable**

### **5.2 RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS A NIVEL DE LA CARGA TUMORAL EN LAS ADENOPATÍAS Y EL CONTROL REGIONAL**

#### **5.2.1 Parámetros metabólicos Adenopatía 1 y control regional (n=106)**

##### **5.2.1.1 Parámetros metabólicos ADP 1 y control regional en función VPH**

###### **5.2.1.1.1 Pacientes VPH negativos – Adenopatía 1 (n=51)**

###### **5.2.1.1.2 Pacientes VPH positivos – Adenopatía 1 (n=33)**

#### **5.2.2 Parámetros metabólicos de todas las adenopatías y control regional (n=106)**

##### **5.2.2.1 Parámetros metabólicos del total de adenopatías y control regional en función VPH**

###### **5.2.2.1.1 Pacientes VPH negativos – total adenopatías (n=51)**

###### **5.2.2.1.2 Pacientes VPH positivos – Total Adenopatías (n=33)**

### **5.3 RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS A NIVEL DEL TUMOR TOTAL (TUMOR PRIMARIO+ ADENOPATÍAS) Y EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD**

#### **5.3.1 Supervivencia específica de enfermedad y parámetros metabólicos totales**

##### **5.3.1.1 Parámetros metabólicos tumorales totales en función del VPH**

###### **5.3.1.1.1 Pacientes VPH negativos – Total tumoral (n=61)**

###### **5.3.1.1.2 Pacientes VPH positivos – Total tumoral (n=41)**

#### **5.3.2 Resultados del estudio multivariable**

### **5.4 RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS A NIVEL DEL TUMOR TOTAL (TUMOR + ADENOPATÍAS) Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD A DISTANCIA**

#### **5.4.1 Parámetros metabólicos tumorales y control a distancia (n=127)**



## 5. RESULTADOS

### 5.1 RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS A NIVEL DEL TUMOR PRIMARIO Y EL CONTROL LOCAL

A continuación, se realizará una descripción de los resultados obtenidos del análisis de los parámetros metabólicos en el tumor primario relacionados con el control local de enfermedad en la totalidad de los pacientes (N=127). Como se muestra en la tabla 6, 27 pacientes (21,7%) presentaron una recidiva local durante el seguimiento.

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Control</b>	100	78,7
<b>rT</b>	27	21,3
<b>Total</b>	127	100,0

**Tabla 6.** Porcentaje de pacientes con control local y recidiva (rT)

La siguiente tabla muestra los valores de los parámetros metabólicos en el PET-TC previo al inicio del tratamiento a nivel de la localización primaria del tumor.

**Tabla 7.** Descripción de los parámetros metabólicos estudiados a nivel del tumor primario

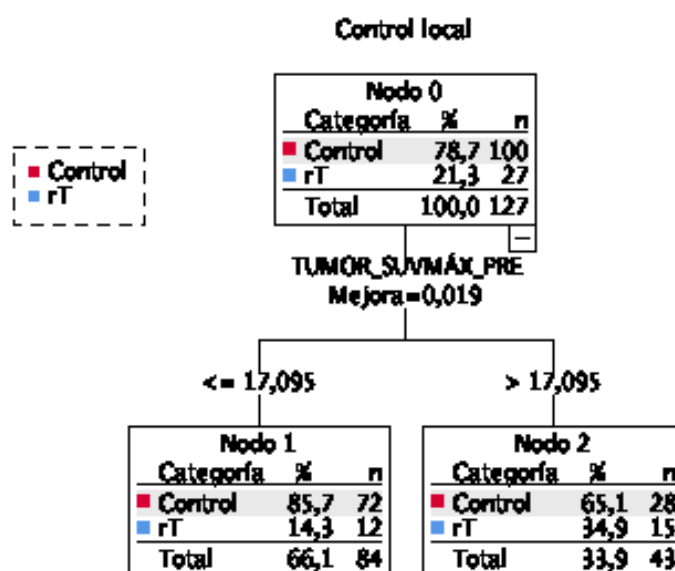
	Media/desviación estándar	Rango (mínimo-máximo)
<b>SUVmáx</b>	15,34	3,08-40,55
<b>SUVmean</b>	9,71	2,53-29,80
<b>VOLUMEN (cm<sup>3</sup>)</b>	20,12	0,230-116,99
<b>SULmáx</b>	12,47	2,10-35,43
<b>SULmean</b>	7,75	1,89-21,30
<b>TLG_SUV</b>	215,84	1,03-1668,8
<b>TLG_SUL</b>	170,40	1,73-1199,80
<b>TTL_SUV</b>	5,76	1,40-16,71
<b>TTL_SUL</b>	5,59	1,13-16,87

Los resultados se presentarán de manera sistemática para cada uno de los parámetros metabólicos analizados. En primer lugar, se realizó un análisis de partición recursiva (RPA), considerando la variable de control local ( $rT$ ) como la variable dependiente. Se obtuvo un árbol de clasificación con dos nodos terminales y un punto de corte para cada uno de los parámetros. Posteriormente, se mostrará la curva de supervivencia libre de recidiva local a los 5 años en función de las categorías establecidas mediante el análisis de partición recursiva.

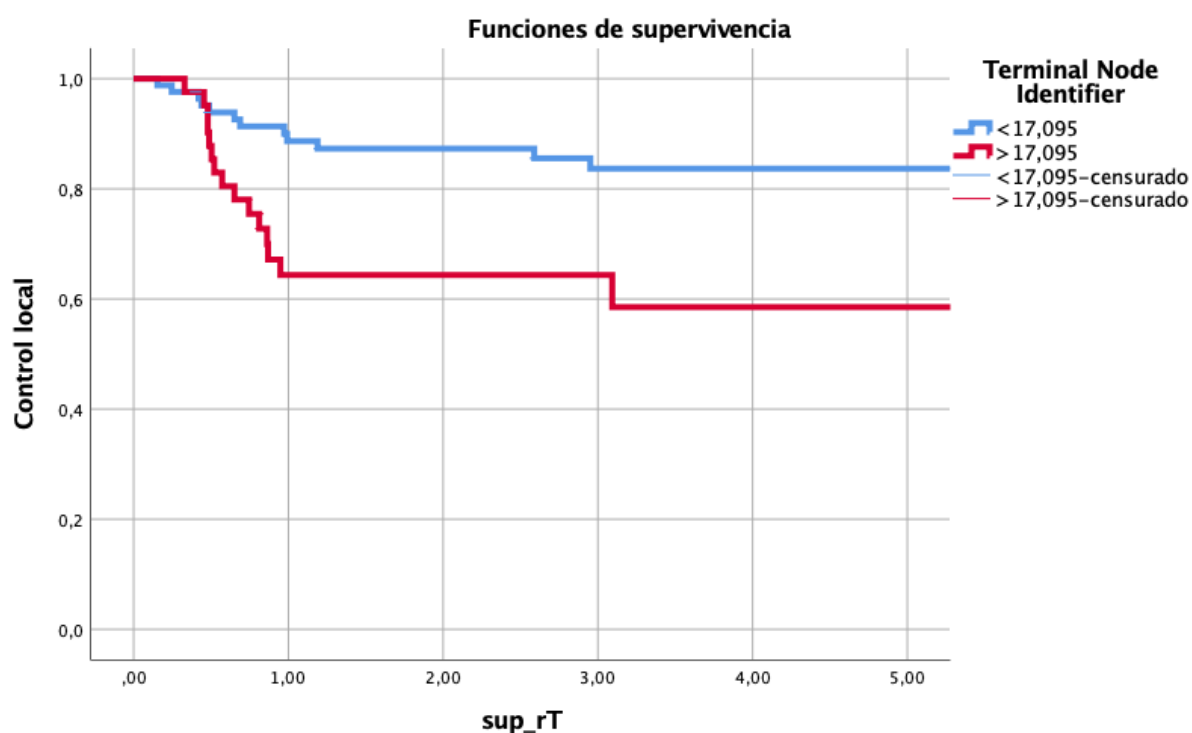
### 5.1 Parámetros metabólicos tumorales y control local (n=127)

#### - SUVmáx tumor primario

**Figura 28.** Árbol de clasificación del valor del SUVmáx del tumor primario obtenido con un RPA.

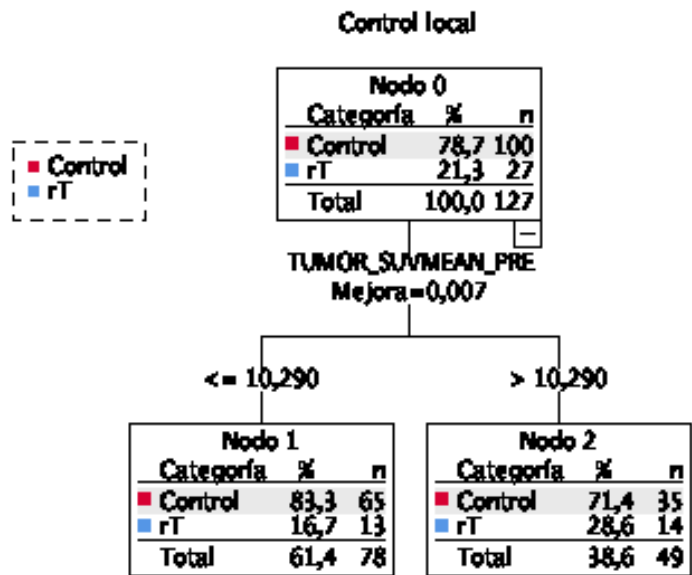


**Figura 29.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años según el punto de corte del valor de SUVmáx obtenido mediante RPA (p=0,003).

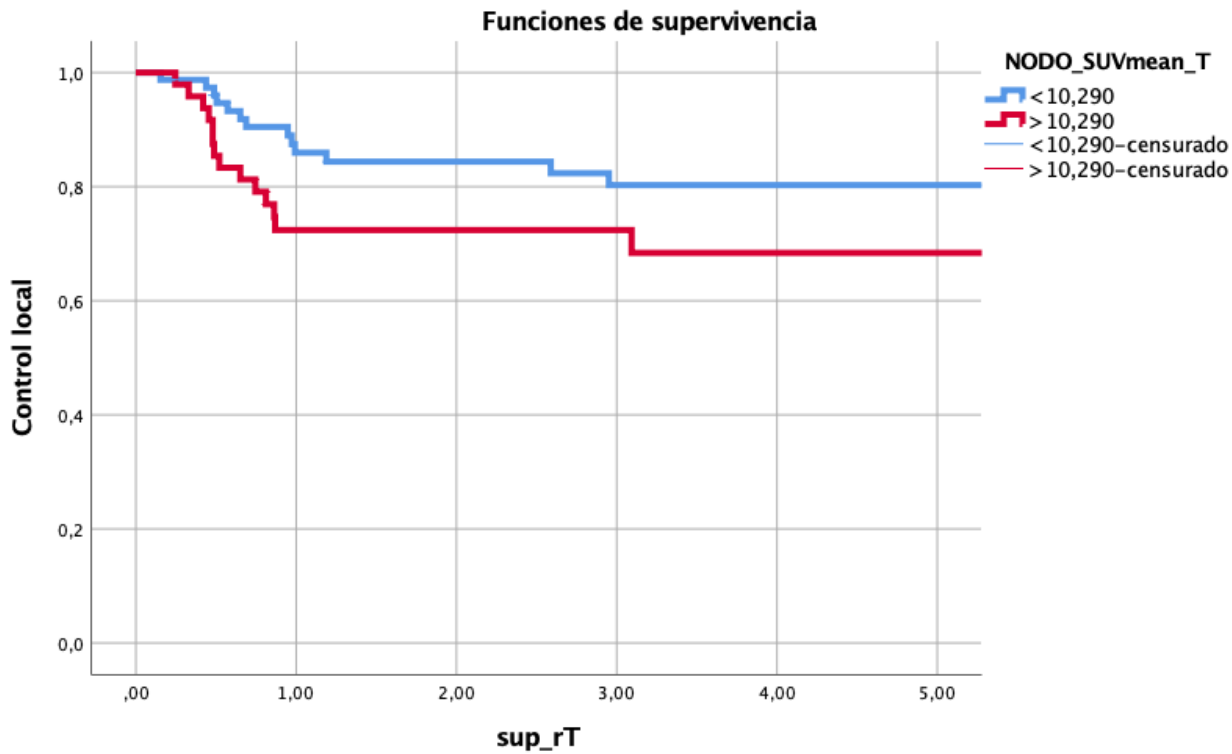


- SUVmean tumor primario

**Figura 30.** Árbol de clasificación del valor del SUVmean del tumor primario obtenido con un RPA.

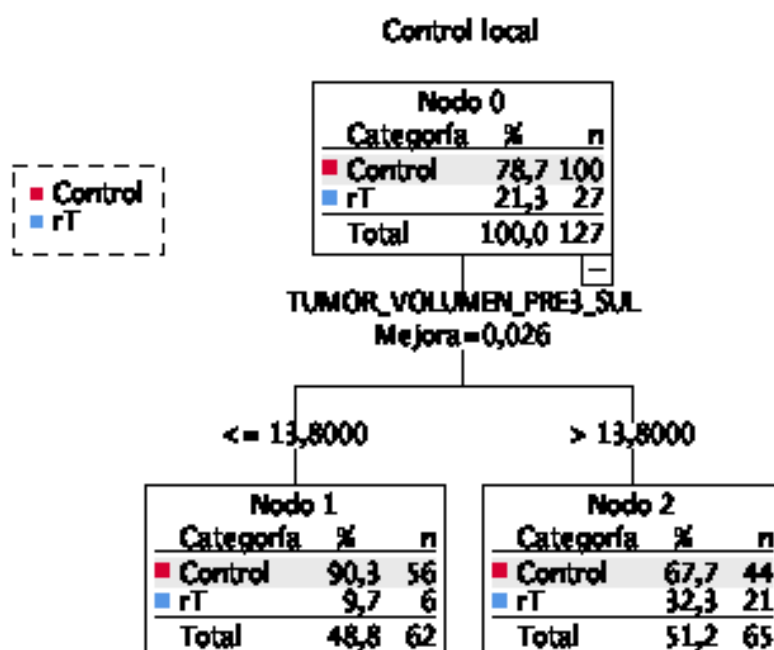


**Figura 31.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años según el punto de corte del valor de SUVmean obtenido mediante RPA ( $p=0,099$ ).

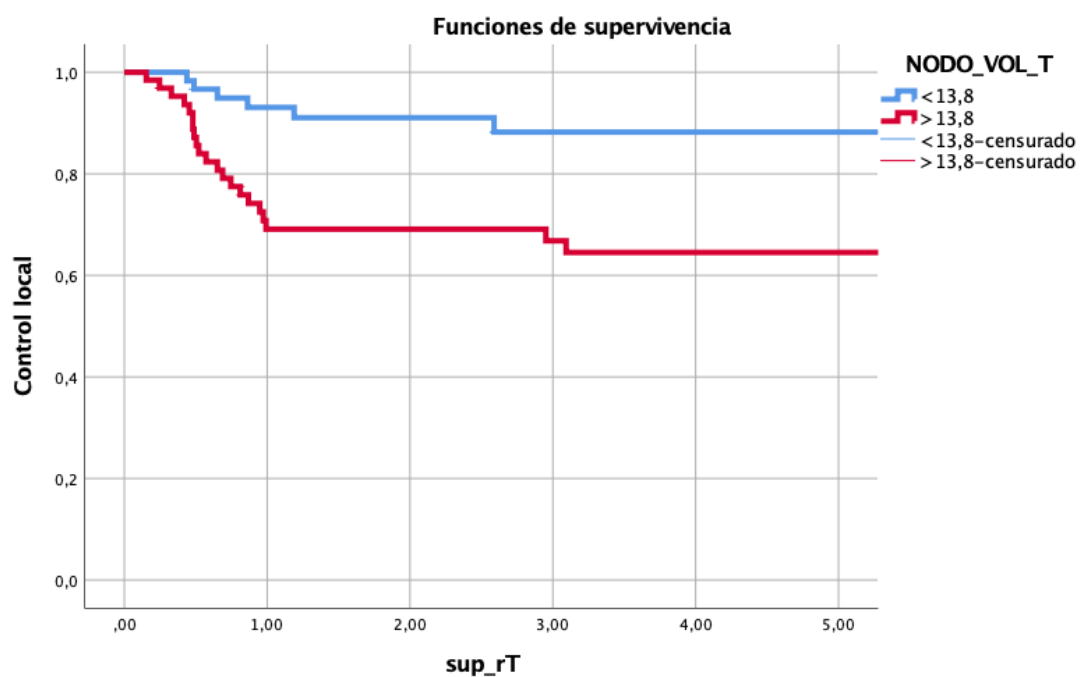


- Volumen tumor primario

**Figura 32.** Árbol de clasificación del valor del volumen del tumor primario obtenido con un RPA.



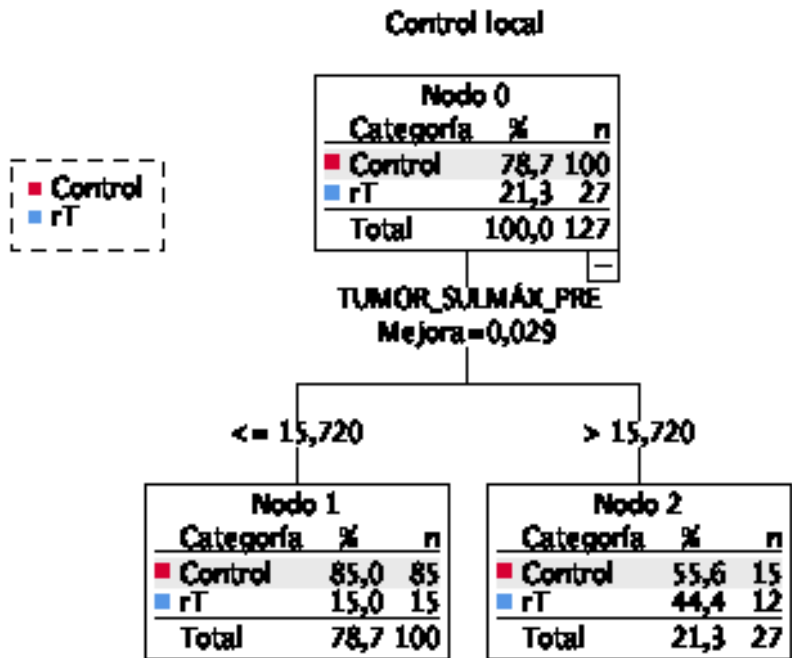
**Figura 33.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años según el punto de corte del valor de volumen obtenido mediante RPA ( $p=0,002$ ).



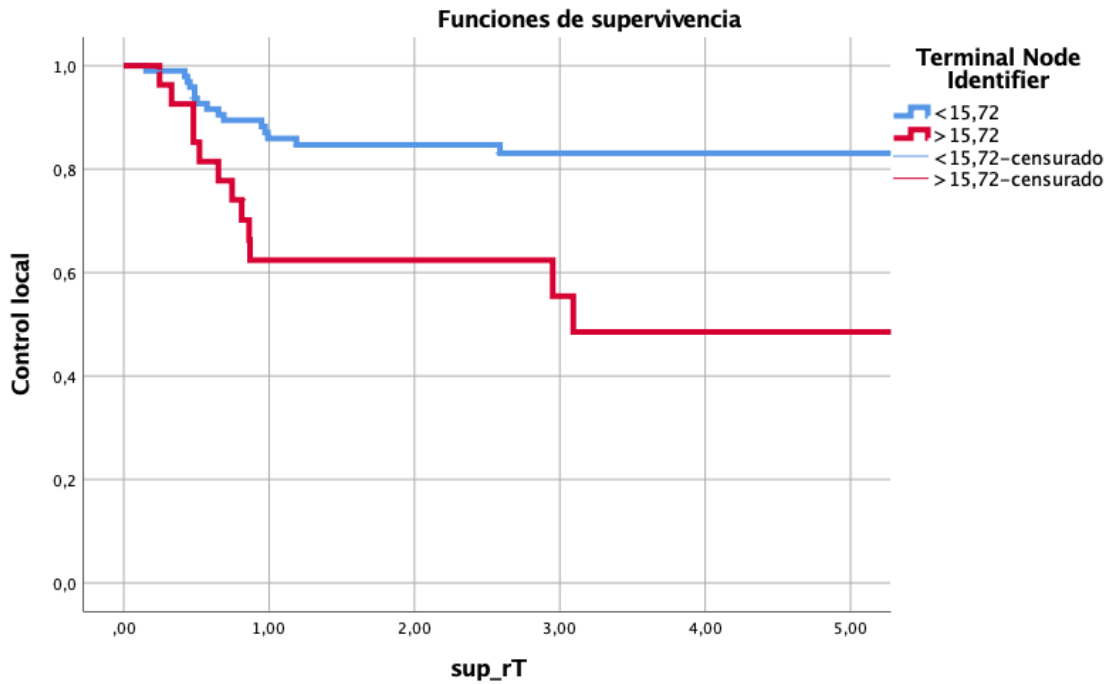


- SULmáx tumor primario

**Figura 34.** Árbol de clasificación del valor del SULmáx del tumor primario obtenido con un RPA.

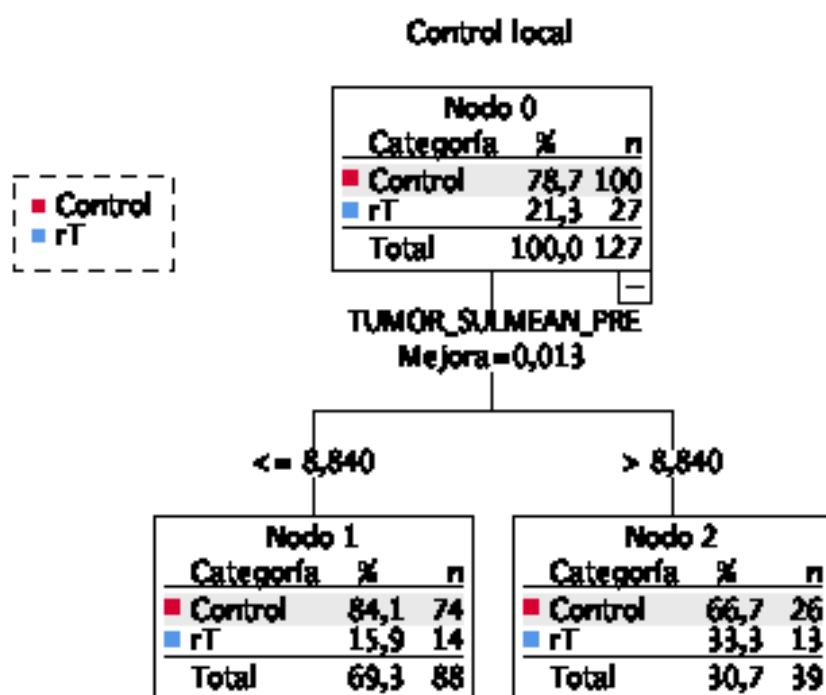


**Figura 35.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años según el punto de corte del valor de SULmáx obtenido mediante RPA ( $p=0,001$ ).

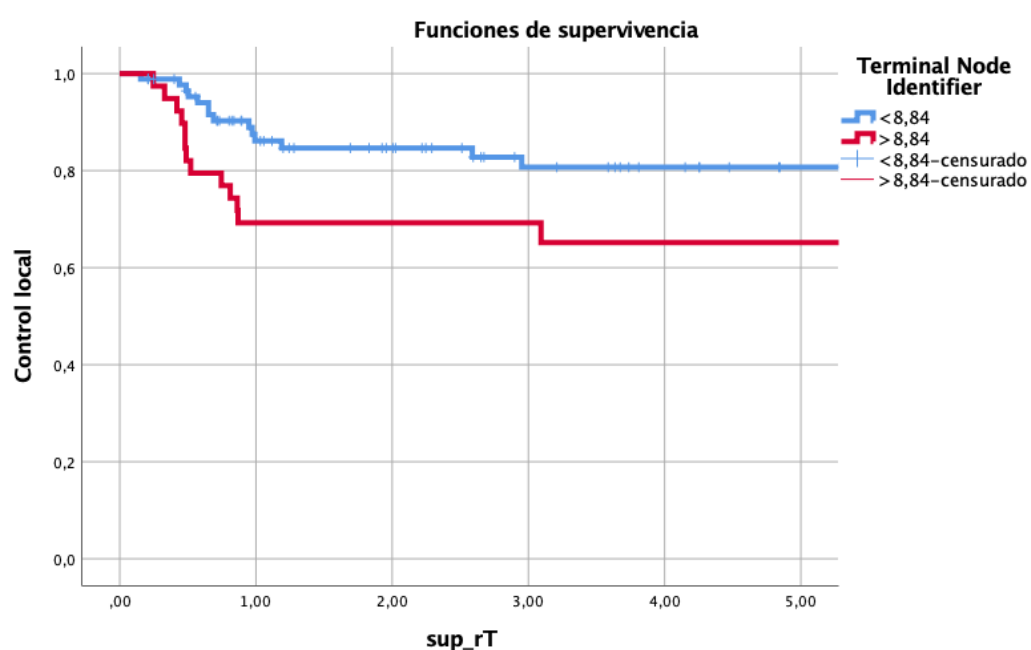


- SULmean tumor primario

**Figura 36.** Árbol de clasificación del valor del SULmean del tumor primario obtenido con un RPA.

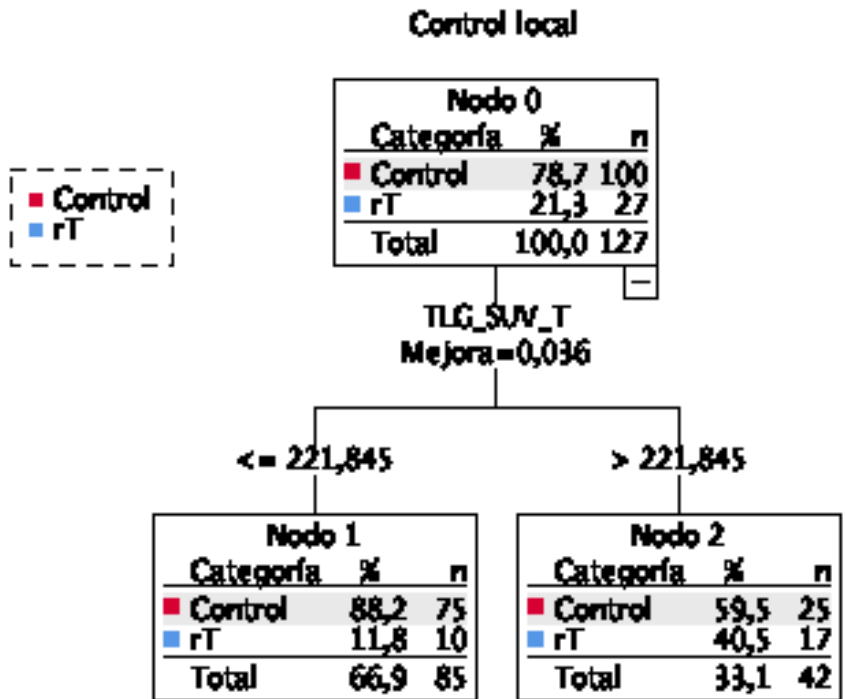


**Figura 37.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años según el punto de corte del valor de SULmean obtenido mediante RPA ( $p=0,039$ ).

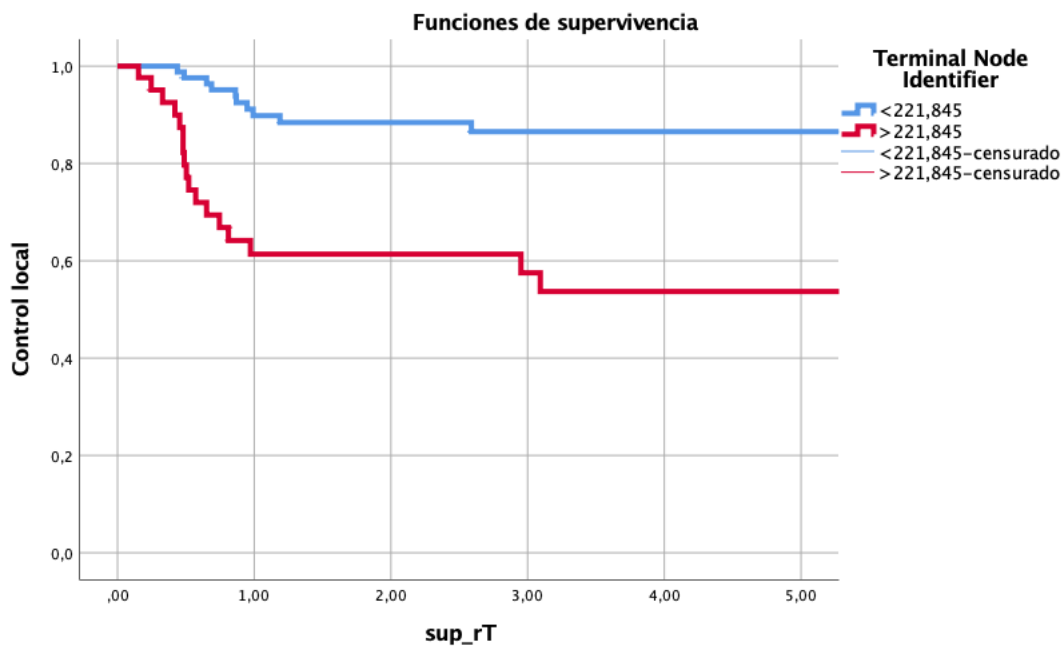


- TLG (Total Lesion Glycolysis) -SUV tumor primario

**Figura 38.** Árbol de clasificación del valor del TLG-SUV del tumor primario obtenido con un RPA.

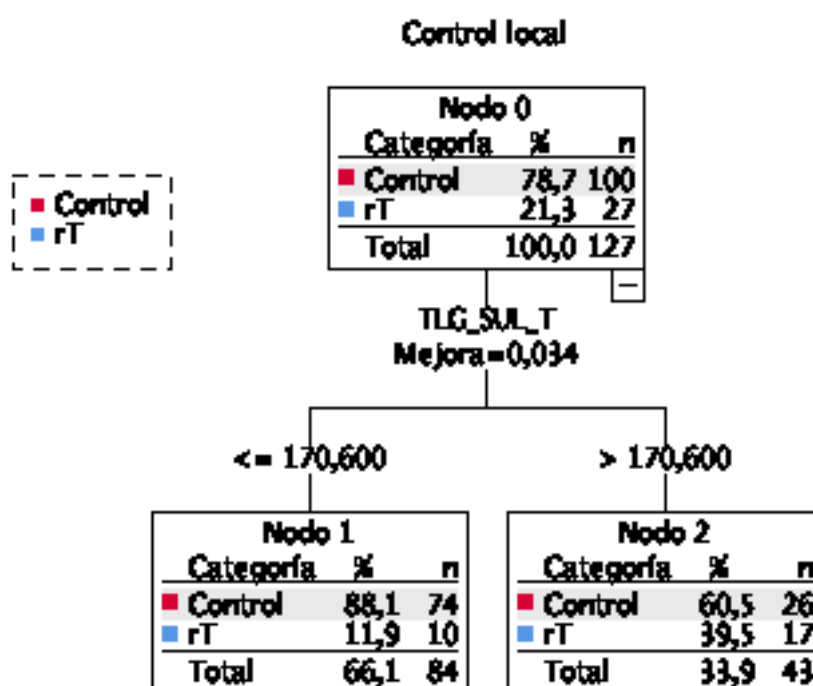


**Figura 39.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años según el punto de corte del valor de TLG-SUV obtenido mediante RPA (p=0,0000).

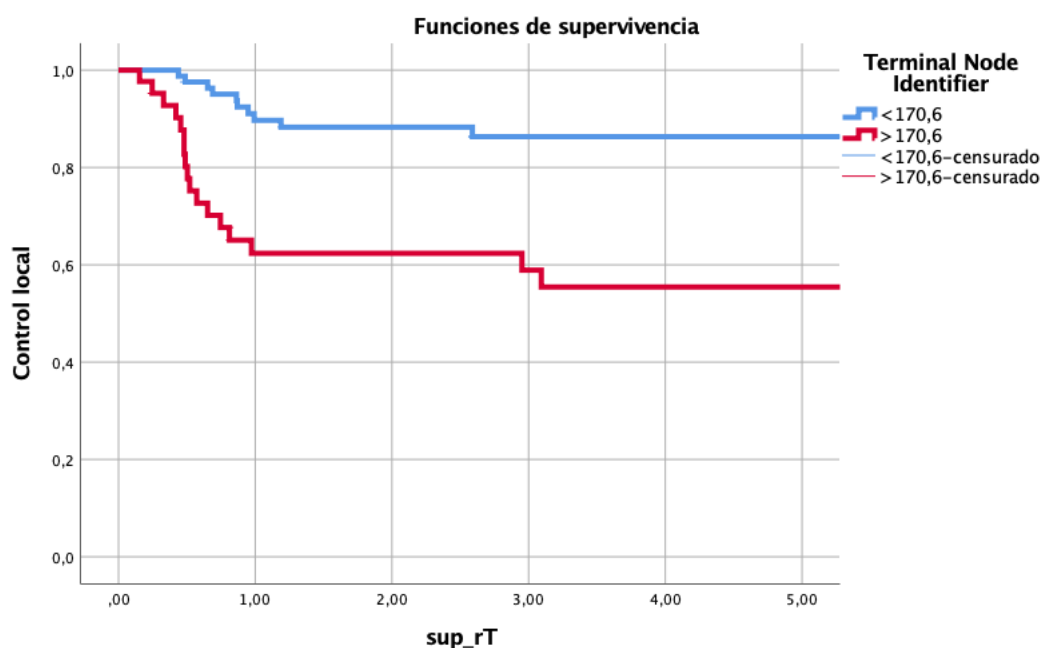


- TLG (Total Lesion Glycolysis) - SUL tumor primario

**Figura 40.** Árbol de clasificación del valor del TLG-SUL del tumor primario obtenido con un RPA.

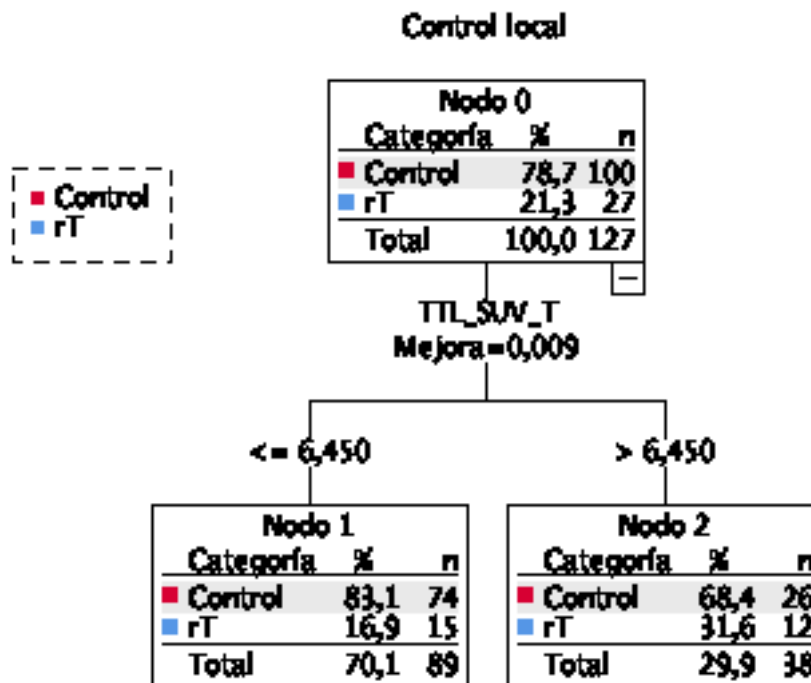


**Figura 41:** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años según el punto de corte del valor de TLG-SUL obtenido mediante RPA ( $p=0,0000$ ).

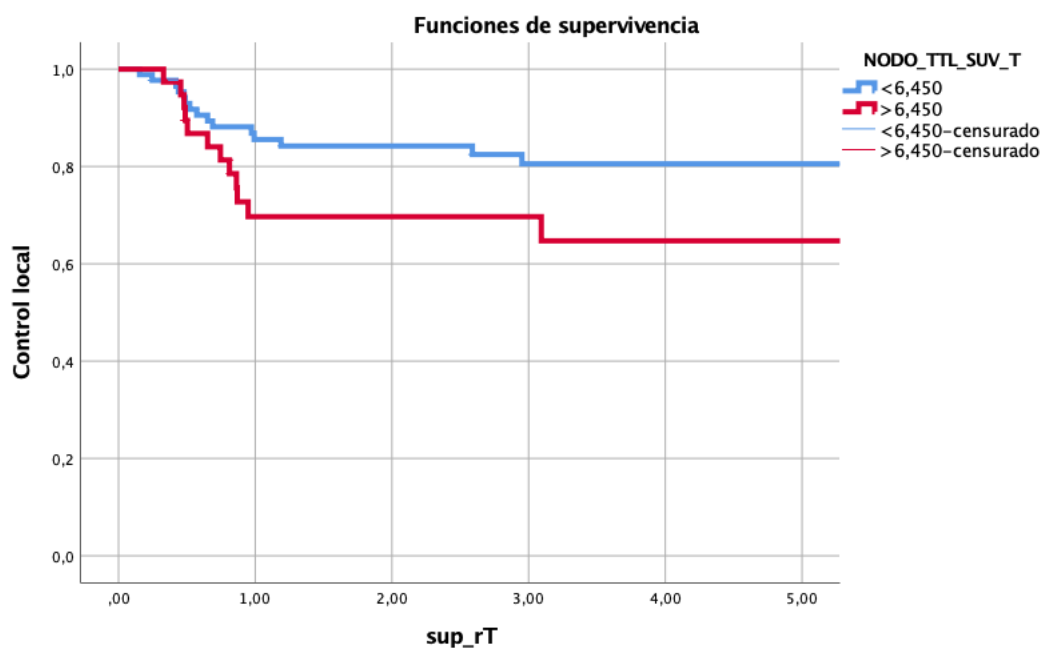


- TTL (Tumor to Liver) – SUVmáx tumor primario

**Figura 42.** Árbol de clasificación del valor del TTL-SUVmáx del tumor primario obtenido con un RPA.

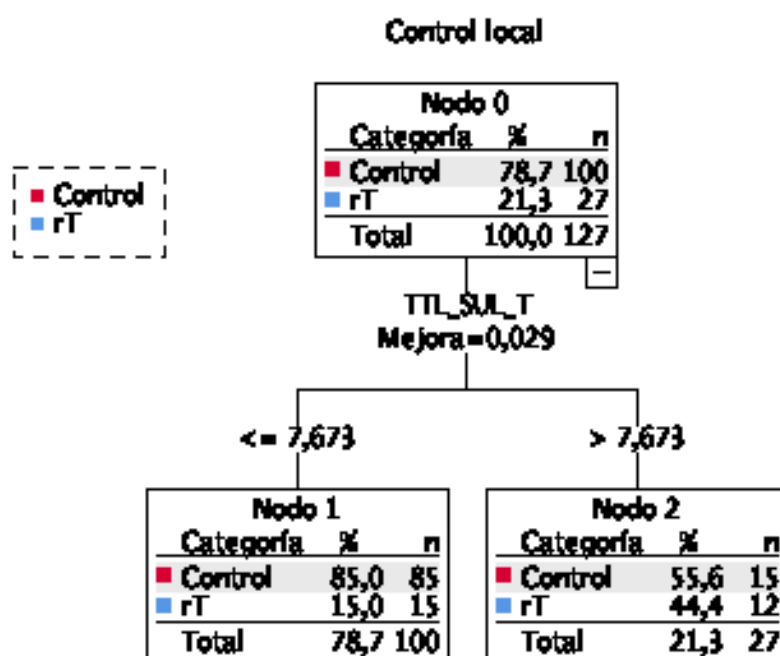


**Figura 43.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años según el punto de corte del valor de TTL-SUVmáx obtenido mediante RPA ( $p=0,074$ ).

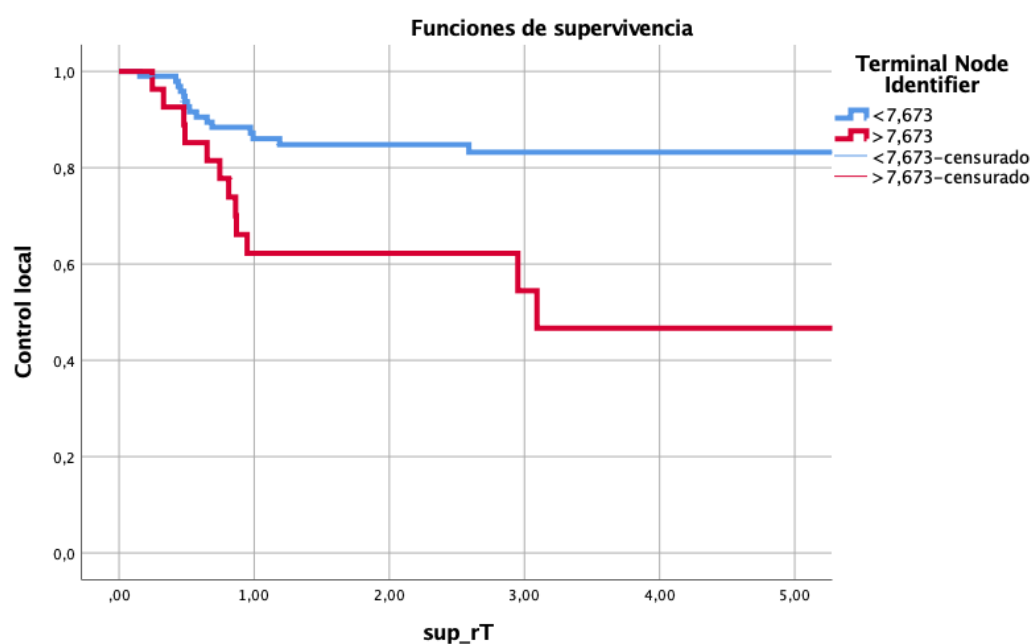


- TTL (Tumor to Liver) - SULmáx tumor primario

**Figura 44.** Árbol de clasificación del valor del TTL-SULmáx del tumor primario obtenido con un RPA.



**Figura 45.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años a los 5 años según el punto de corte del valor de TTL-SULmáx obtenido mediante RPA ( $p=0,001$ ).



## 5. Resultados

Los resultados obtenidos de la supervivencia libre de recidiva local para cada uno de los parámetros se muestran resumidos en la siguiente tabla en función de los distintos puntos de corte obtenidos mediante el RPA específico para cada parámetro.

ITEM	CATEGORIA	N	Sup rT (%)	IC 95% (%)	P (logrank)
SUVmáx_T	<=17,09	84	83,0	74,3 - 91,6	<b>0,003</b>
	>17,09	43	58,5	40,8 - 76,1	
SUVmean_T	<=10,29	78	80,3	70,5 - 90,1	0,099
	>10,29	49	68,4	54,0 - 82,7	
VOLUMEN_T	<=13,80	62	88,2	78,9 - 97,4	<b>0,002</b>
	>13,80	65	64,5	52,1 - 76,8	
SULmáx_T	<=15,72	100	83,1	75,2 - 90,9	<b>0,001</b>
	>15,72	27	48,5	26,3 - 70,6	
SULmean_T	<=8,84	88	80,7	71,2 - 90,1	<b>0,039</b>
	>8,84	39	65,2	49,5 - 80,8	
TLG_SUV_T	<=221,84	85	86,5	78,6 - 94,3	<b>0,0000</b>
	>221,84	42	53,7	37,0 - 70,3	
TLG_SUL_T	<=170,60	84	86,3	78,2 - 94,3	<b>0,0000</b>
	>170,60	43	55,4	39,1 - 71,6	
TTL_SUV_T	<=6,45	89	80,5	71,4 - 89,5	0,074
	>6,45	38	64,7	47,8 - 81,6	
TTL_SUL_T	<=7,67	100	83,2	75,3 - 91,0	<b>0,001</b>
	>7,67	27	46,7	23,3 - 70,0	

**Tabla 8.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años en función de los parámetros metabólicos del tumor primario.

En la tabla 8 se muestran los porcentajes de supervivencia libre de recidiva local a los 5 años de seguimiento en función de los parámetros metabólicos del tumor primario mencionados anteriormente. Solo en dos categorías no se hallaron diferencias estadísticamente significativas: Tumor SUVmean ( $p=0,099$ ) y TTL SUV ( $p=0,074$ ).

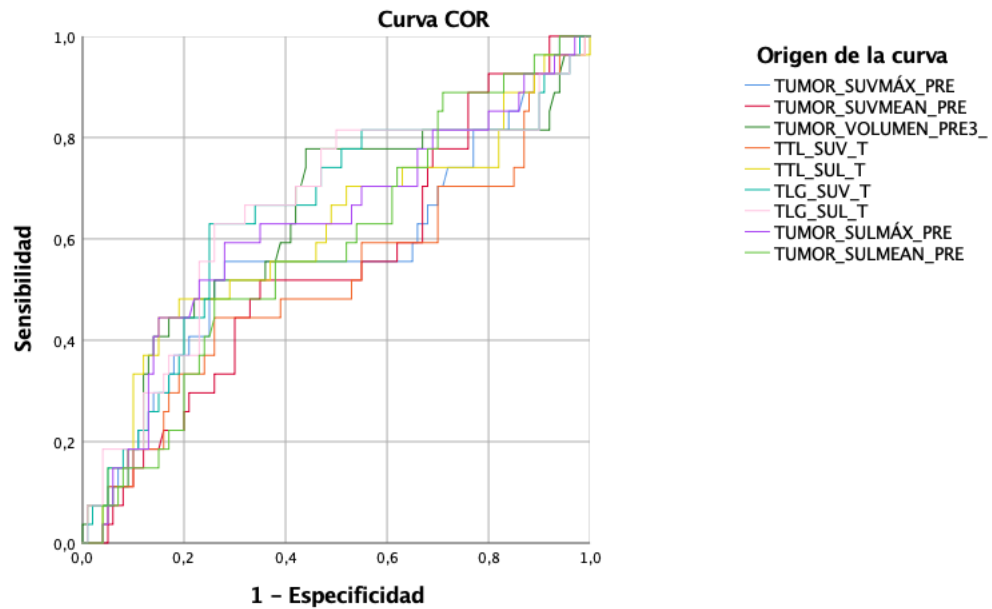
En cuanto al resto de parámetros, el más utilizado en la práctica diaria, el SUVmáx obtuvo una supervivencia libre de recidiva local a los 5 años del 83% (IC 95% 74,3-91,6%) para los pacientes que presentan un punto de corte menor o igual a 17,095, y del 58,5% (IC 95% 40,8-76,1%) para aquellos pacientes con un SUV superior a 17,095, siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,03$ ). Igualmente, tanto el SULmáx como el volumen tumoral ( $\text{cm}^3$ ) mostraron diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años libre de recidiva local del tumor ( $p=0,001$  y  $p=0,002$  respectivamente). Tanto el TLG calculado con el valor de SUV o el de SUL mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,0001$  para las dos categorías). Los pacientes con un TLG-SUV inferior o igual a 221,85 tuvieron una supervivencia a los 5 años de 80,7% (IC 95% 71,2-90,1%), y con TLG-SUV superior a 221,85 del 65,2% (IC 95% 49,5-80,8%). Se obtuvieron resultados similares utilizando el parámetro TLG-SUL, con una supervivencia del 86,3% (IC 95% 78,6-94,3%) en aquellos pacientes con un valor menor o igual de 170,6, y del 55,4% (IC 95% 39,1-71,6%) para un valor superior al punto de corte.



## 5. Resultados

Finalmente, se analizó mediante curvas ROC la capacidad pronóstica de los diferentes parámetros metabólicos para el control local a nivel del tumor primario.

**Figura 45.** Curvas ROC de los parámetros metabólicos tumorales



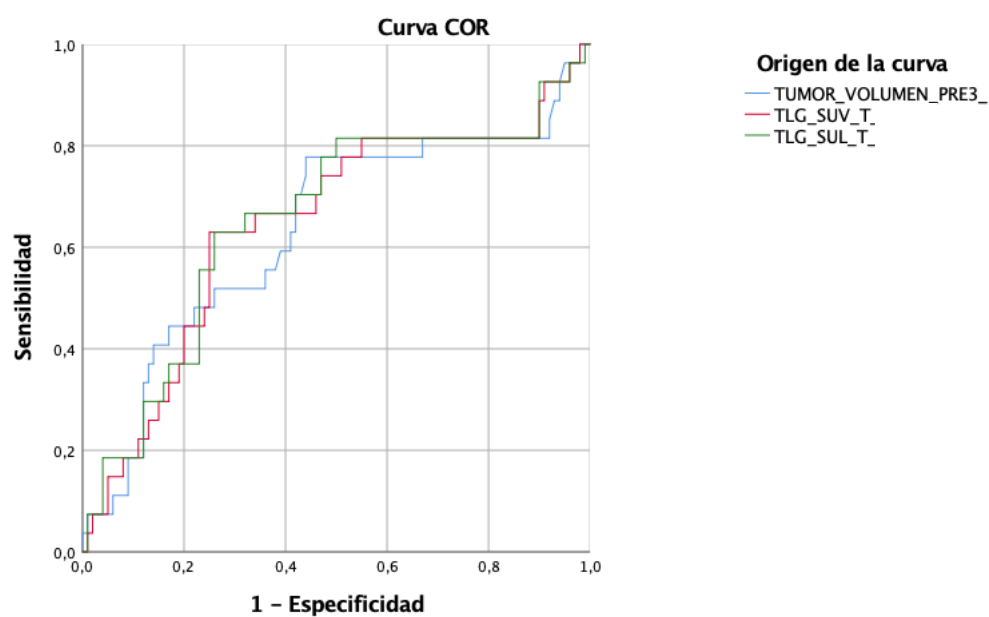
**Tabla 9.** Área bajo la curva de las curvas ROC de los diferentes parámetros metabólicos

	AUC	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
SUVmáx	0,567	0,433	0,700
SUVmean	0,545	0,423	0,667
VOLUMEN	0,633	0,504	0,763
SULmáx	0,625	0,497	0,753
SULmean	0,584	0,464	0,703
TLG-SUV	0,645	0,518	0,772
TLG-SUL	0,654	0,528	0,781
TTL-SUV	0,516	0,382	0,651
TTL-SUL	0,607	0,474	0,739

De todos los parámetros metabólicos estudiados, la variable que mostró una relación más intensa con el control local es el TLG-SUL, con un valor del AUC de 0,654, seguida por el TLG-SUV (0,645) y el volumen tumoral (0,633).

A continuación, para mayor claridad, se adjuntan las curvas ROC de los tres parámetros mencionados anteriormente, siendo éstos los que mostraron una mayor relación con el control local del tumor. El parámetro TLG-SUL fue el que contó con una mejor capacidad pronóstica.

**Figura 46.** Curvas ROC de los parámetros metabólicos con mayor relación con el control local tumoral.



### 5.1.1 Parámetros metabólicos tumorales y control local en función VPH

Para la evaluación de los mismos parámetros metabólicos anteriormente analizados según el estatus VPH se dispuso de información en 102 (80,3%) pacientes, de los cuales 61 fueron VPH negativos (59,8%) y 41 VPH positivos (40,2%).

En la tabla 10 se realizó una comparación en los valores promedio para los distintos parámetros metabólicos en función del estatus VPH.

	VPH	Media	DE	p-valor
SUVmáx_T	Negativo	16,92	1,07	0,074
	Positivo	13,98	1,18	
SUVmean_T	Negativo	10,67	0,68	<b>0,025</b>
	Positivo	8,35	0,72	
VOLUMEN_T	Negativo	22,44	2,74	0,068
	Positivo	14,65	3,13	
SULmáx_T	Negativo	14,05	0,87	<b>0,004</b>
	Positivo	10,73	0,92	
SULmean_T	Negativo	8,45	0,52	<b>0,002</b>
	Positivo	6,64	0,56	
TLG_SUV_T	Negativo	270,59	41,73	<b>0,013</b>
	Positivo	111,97	22,66	
TLG_SUL_T	Negativo	215,77	32,71	<b>0,024</b>
	Positivo	81,74	14,48	
TTL_SUV_T	Negativo	6,17	0,42	0,201
	Positivo	5,37	0,44	
TTL_SUL_T	Negativo	6,09	0,39	0,081
	Positivo	5,05	0,43	

**Tabla 10.** Comparación de la media de los parámetros metabólicos en función del estatus VPH. DE=desviación estándar.

Para la totalidad de los parámetros analizados, los valores promedio para los pacientes con tumores VPH-negativos fueron más elevados que para los pacientes VPH-positivos. Las diferencias alcanzaron la significación estadística en el caso del SUVmean, SULmax, SULmean y ambos TLG (p-valor <0,05).

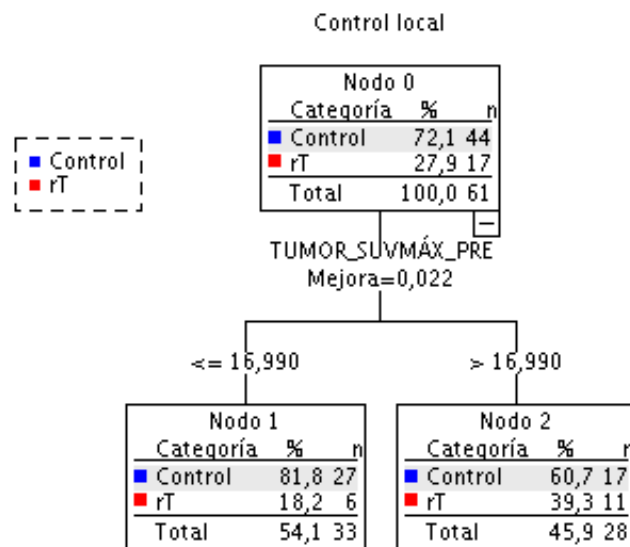
Se realizó un análisis de partición recursiva para cada subgrupo de pacientes en función del estatus VPH del SUVmáx, SULmáx y los tres parámetros que según las curvas ROC mostraron una asociación más intensa con el control local al evaluar la totalidad de la cohorte de pacientes (volumen, TLG-SUV, TLG-SUL).

#### 5.1.1.1.1 Pacientes VPH negativos

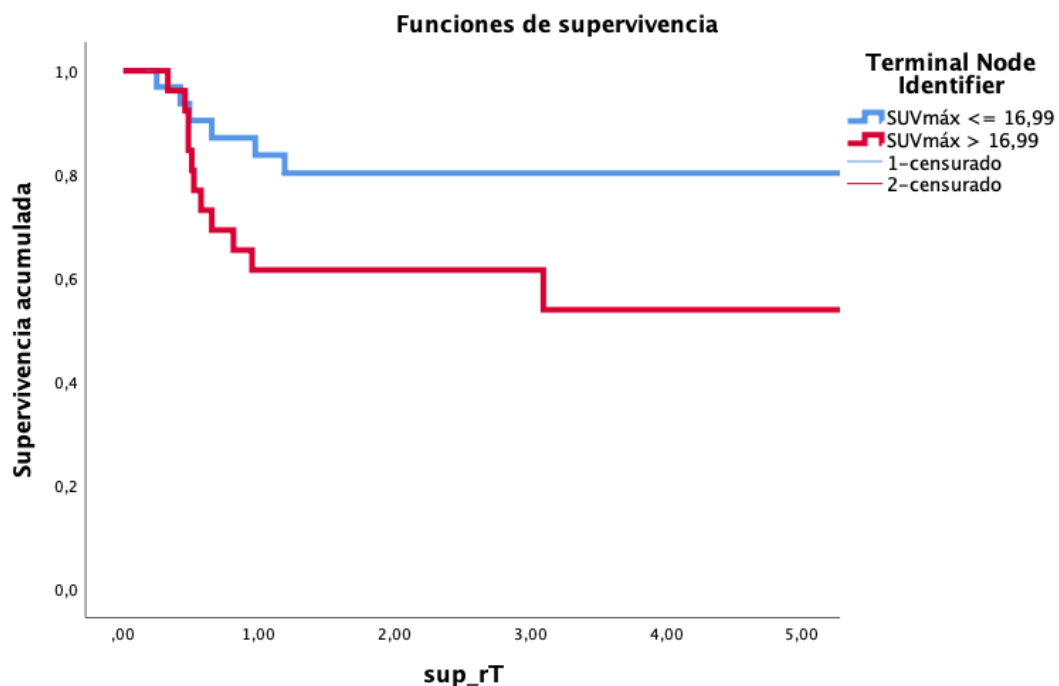
A continuación, se realizan los cálculos para el SUVmáx, SULmáx, volumen, TLG SUL y TLG SUV para los pacientes VPH-negativos (n=61).

##### - SUVmáx tumoral

**Figura 47.** Árbol de clasificación del valor del SUVmáx del tumor primario obtenido con un RPA.

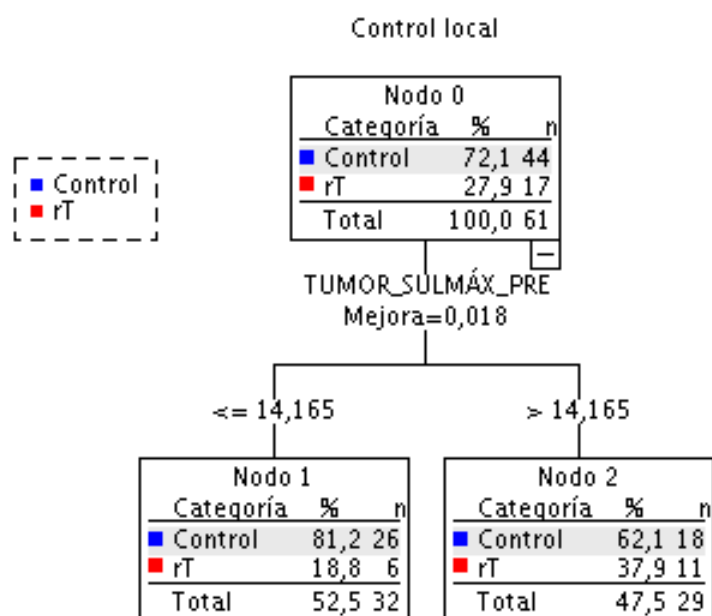


**Figura 48.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años según el punto de corte del valor de SUVmáx obtenido mediante RPA (p=0,061).

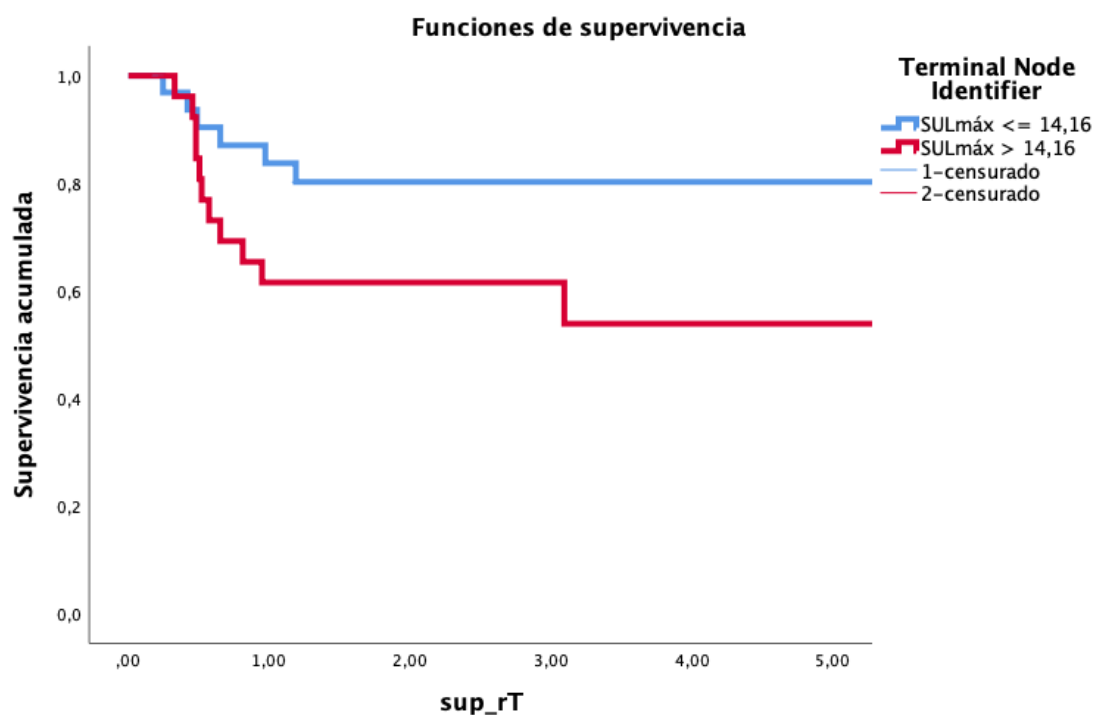


- **SULmáx tumoral**

**Figura 49.** Árbol de clasificación del valor del SULmáx del tumor primario obtenido con un RPA.

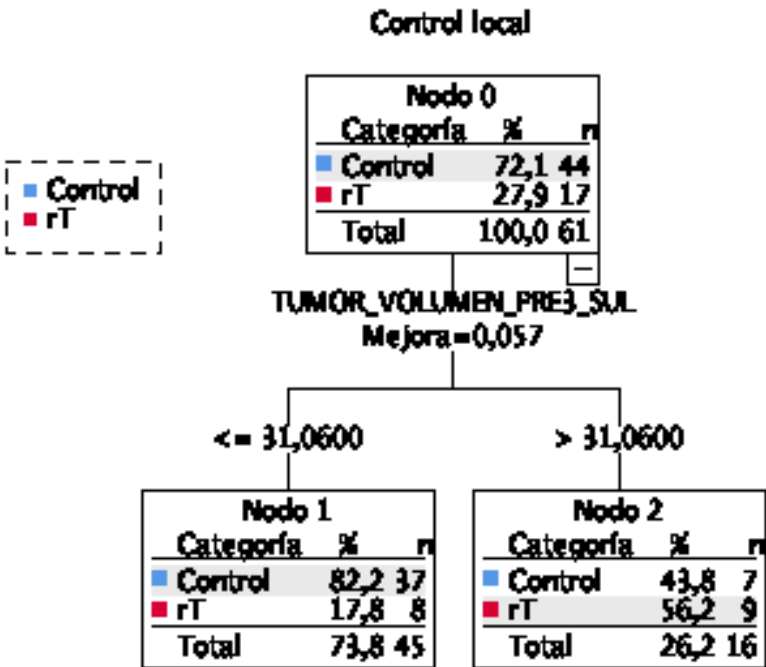


**Figura 50.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años según el punto de corte del valor de SULmáx obtenido mediante RPA ( $p=0,081$ ).



- Volumen tumoral

**Figura 51.** Árbol de clasificación del valor del volumen del tumor primario obtenido con un RPA.



**<= 31,0600**

**Nodo 1**

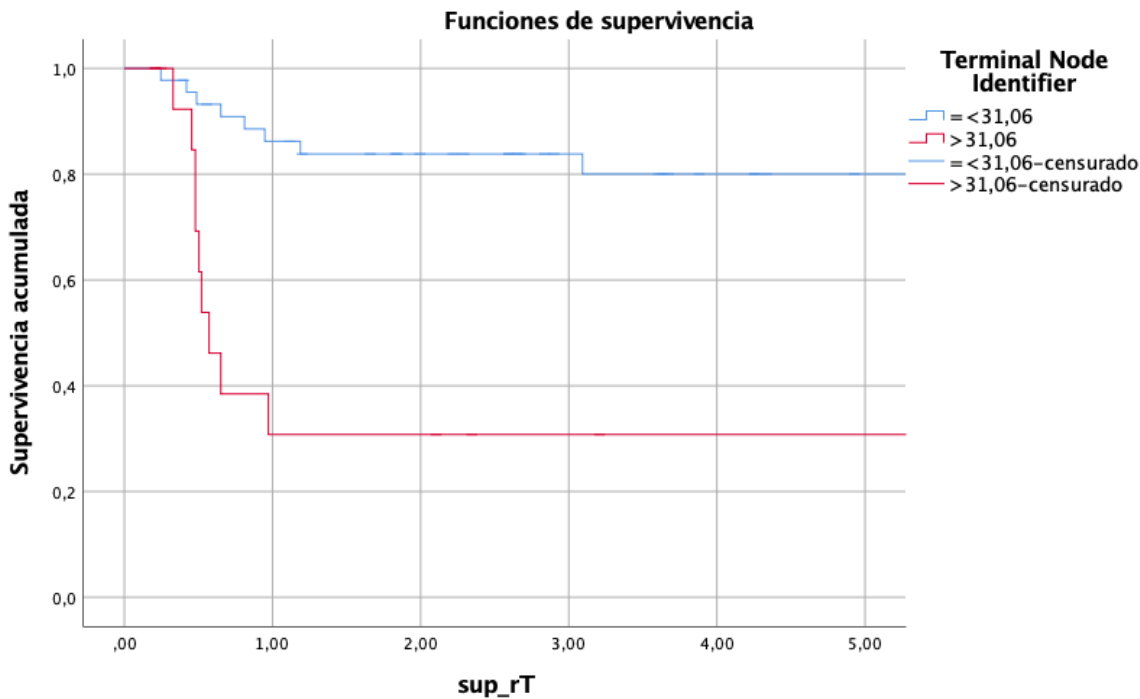
Categoría	%	n
Control	82,2	37
rT	17,8	8
<b>Total</b>	<b>73,8</b>	<b>45</b>

**> 31,0600**

**Nodo 2**

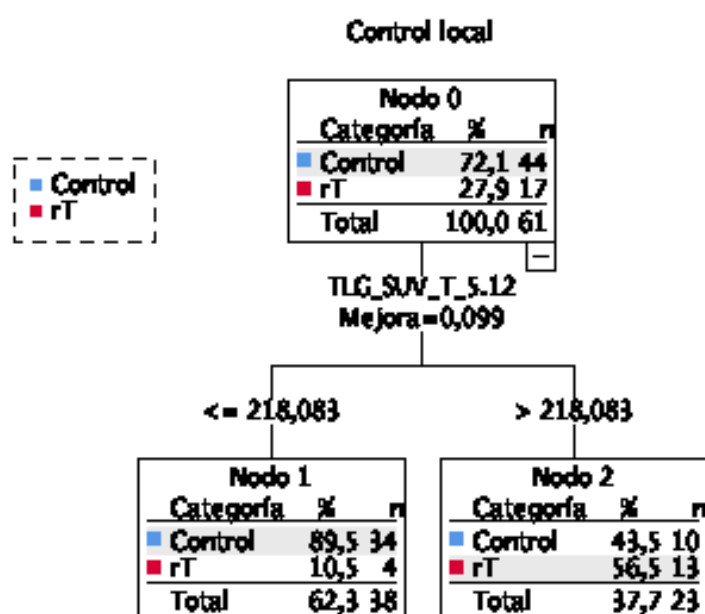
Categoría	%	n
Control	43,8	7
rT	56,2	9
<b>Total</b>	<b>26,2</b>	<b>16</b>

**Figura 52.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años según el punto de corte del valor de volumen obtenido mediante RPA (p=0,000).

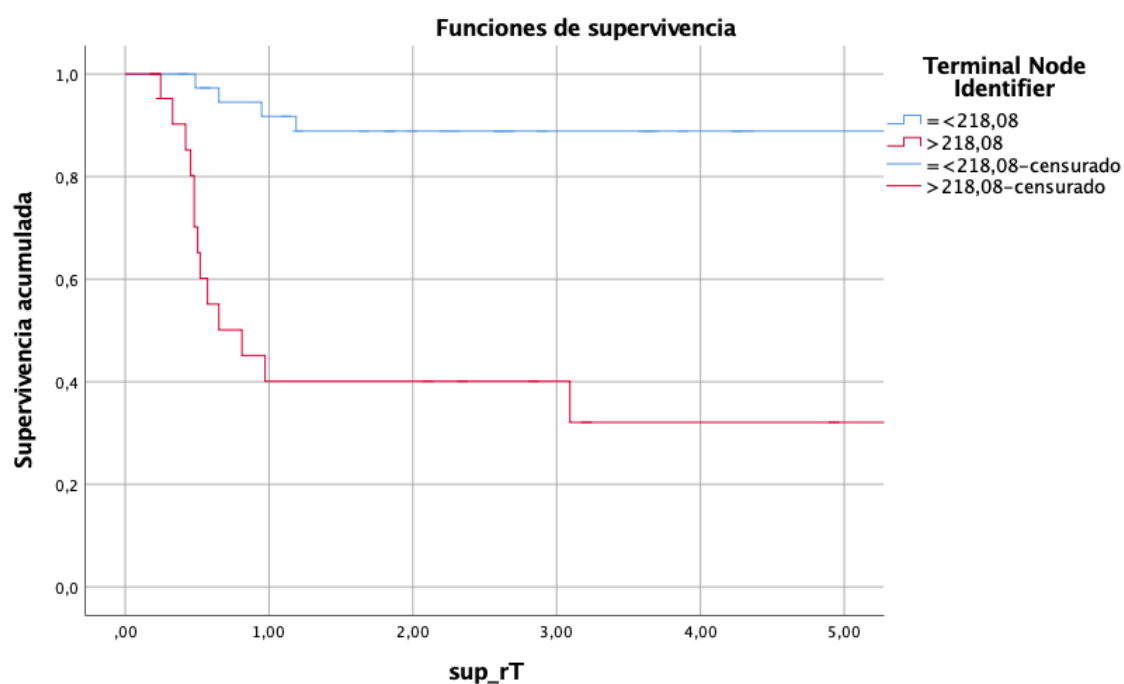


- TLG (Total Lesion Glycolysis) - SUV tumoral

**Figura 53.** Árbol de clasificación del valor del TLG-SUV del tumor primario obtenido con un RPA.



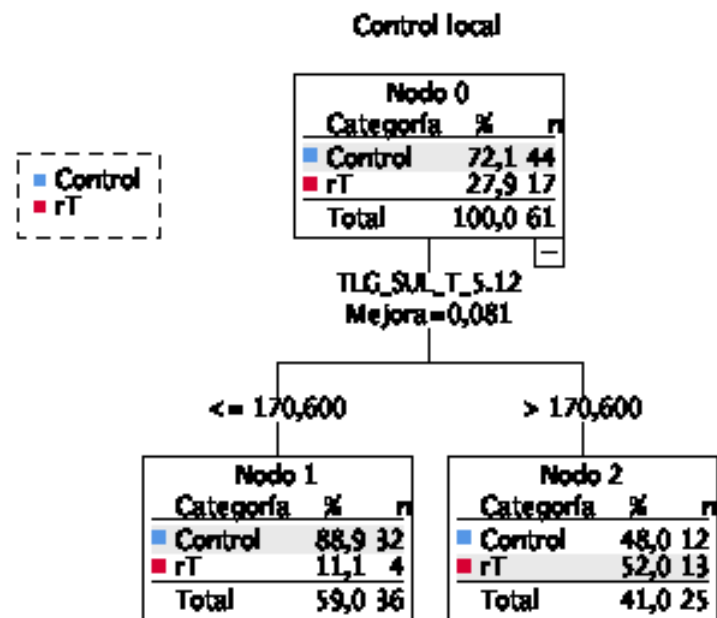
**Figura 54.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años según el punto de corte del valor de TLG-SUV obtenido mediante RPA ( $p=0,000$ ).



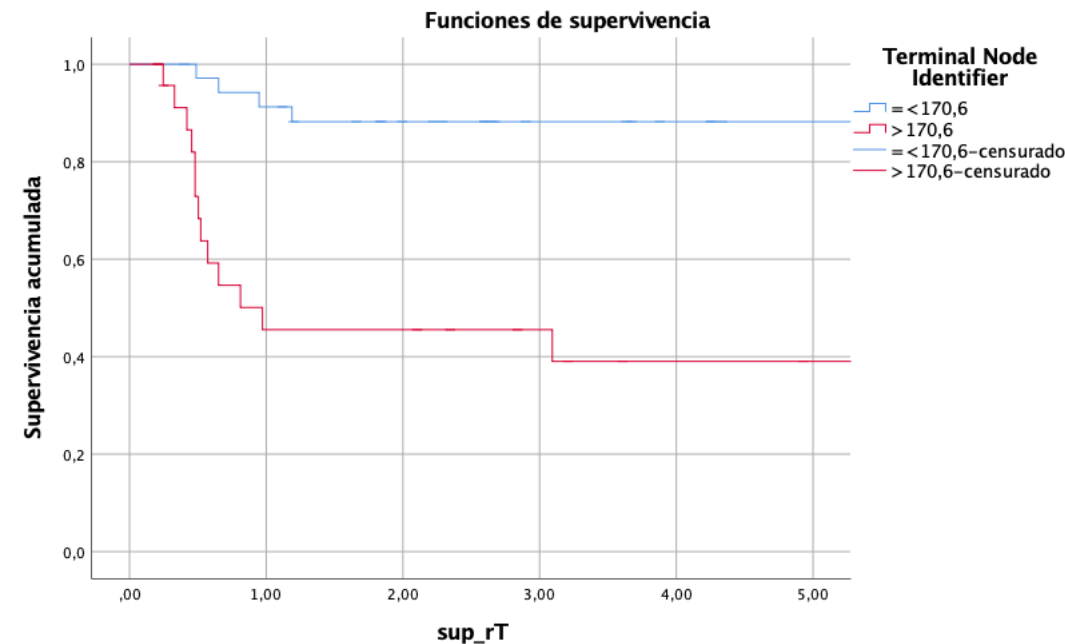


- TLG (Total Lesion Glycolysis) – SUL tumoral

**Figura 55.** Árbol de clasificación del valor del TLG-SUL del tumor primario obtenido con un RPA.



**Figura 56.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años según el punto de corte del valor de TLG-SUL obtenido mediante RPA ( $p=0,000$ ).



En la tabla 11, se describen los porcentajes de supervivencia libre de recidiva local a los 5 años en función de los parámetros metabólicos mencionados anteriormente para los pacientes VPH negativos.

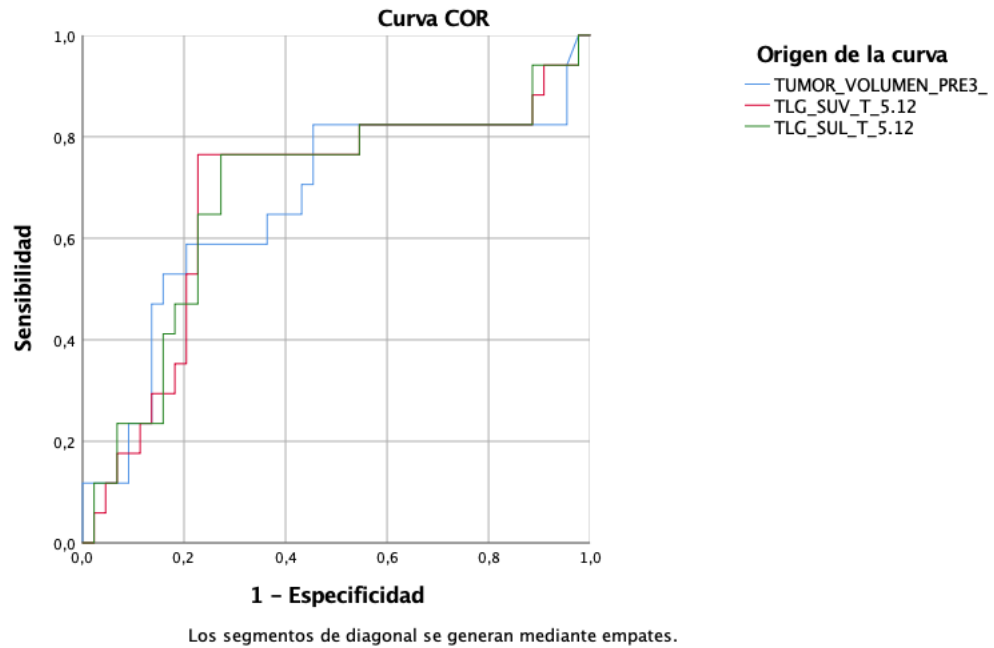
Los parámetros SUV<sub>máx</sub> y SUL<sub>máx</sub> no obtuvieron diferencias en la supervivencia libre de recidiva local ( $p=0,061$  y  $p=0,081$  respectivamente).

En cambio, los pacientes con una categoría elevada en cada uno de los parámetros metabólicos compuestos y en el volumen tuvieron una reducción altamente significativa en la supervivencia libre de recidiva local ( $P<0.0001$ ).

ITEM	CATEGORIA	N	Sup rT (%)	IC 95% (%)	P (logrank)
SUV <sub>máx</sub> _T	$\leq 16,99$	33	80,2	94,31 - 66,09	0,061
	$> 16,99$	28	53,8	75,36 - 32,24	
SUL <sub>máx</sub> _T	$\leq 14,165$	32	79,5	94 - 65	0,081
	$> 14,165$	29	56	77 - 35	
VOLUMEN_T	$\leq 31,06$	45	80,0	67,2 - 92,7	<b>0,000</b>
	$> 31,06$	16	30,8	5,7 - 55,8	
TLG_SUV_T	$\leq 218,083$	38	88,9	78,5 - 99,2	<b>0,000</b>
	$> 218,083$	23	32,1	9,9 - 54,2	
TLG_SUL_T	$\leq 170,6$	36	88,2	77,2 - 98,9	<b>0,000</b>
	$> 170,6$	25	39,0	17,6 - 92,7	

**Tabla 11.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años en función de los parámetros metabólicos del tumor primario en pacientes VPH negativos.

Se evaluaron los diferentes parámetros que se asociaron con una mayor capacidad pronóstica: Volumen, TLG-SUV y TLG-SUL mediante curvas ROC.



**Figura 57.** Curvas ROC de los diferentes parámetros metabólicos más influyentes en los pacientes VPH negativos

	AUC	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
VOLUMEN_T	0,666	0,498	0,835
TLG_SUV_T	0,682	0,518	0,846
TLG_SUL_T	0,684	0,522	0,847

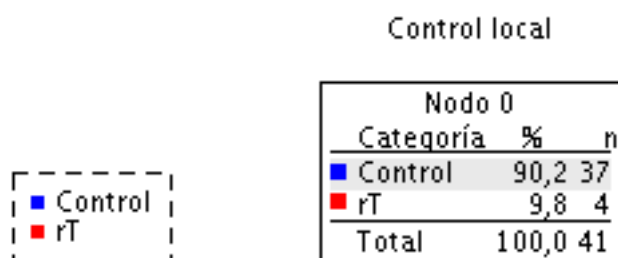
**Tabla 12.** Áreas bajo la curva de los diferentes parámetros metabólicos en los pacientes VPH negativos.

El parámetro que contó con un valor del AUC más elevado fue el TLG-SUL (0.684), si bien el valor obtenido al analizar el TLG-SUV fue muy similar (0.682).

### 5.1.1.1.2 Pacientes VPH positivos

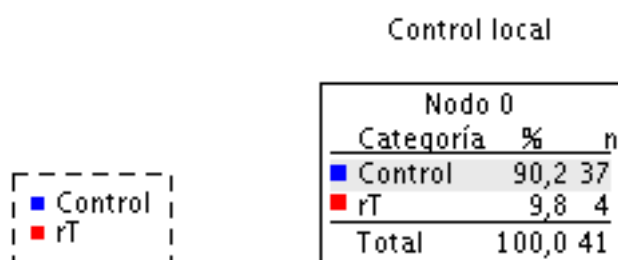
#### - SUVmáx tumoral

**Figura 58.** Árbol de clasificación del valor del SUVmáx del tumor primario obtenido con un RPA.



El SUVmáx del tumor primario no contó con capacidad pronóstica en relación al control local del tumor en el análisis de partición recursiva al analizar los pacientes VPH-positivos.

#### - SULmáx tumoral



**Figura 59.** Árbol de clasificación del valor del SULmáx del tumor primario obtenido con un RPA.

El SULmáx del tumor primario no contó con capacidad pronóstica en relación al control local del tumor en el análisis de partición recursiva al analizar los pacientes VPH-positivos.

- **Volumen tumoral**

**Figura 60.** Árbol de clasificación del valor del volumen del tumor primario obtenido con un RPA.

**Control local**

Control

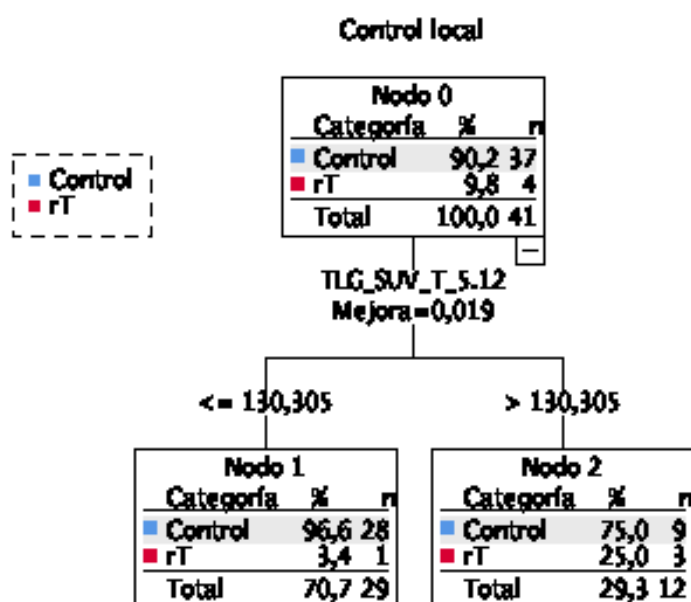
rT

Nodo 0		
Categoría	%	n
<div style="width: 10px; height: 10px; background-color: blue; display: inline-block; margin-right: 5px;"></div> Control	90,2	37
<div style="width: 10px; height: 10px; background-color: red; display: inline-block; margin-right: 5px;"></div> rT	9,8	4
<b>Total</b>	<b>100,0</b>	<b>41</b>

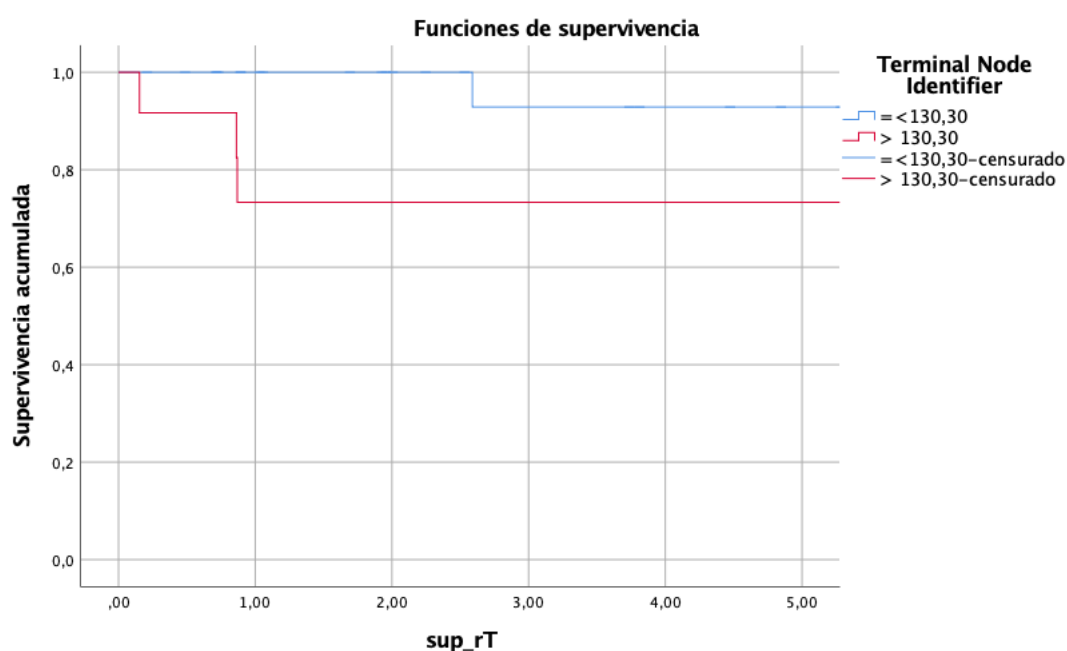
El volumen del tumor primario no contó con capacidad pronóstica en relación al control local del tumor en el análisis de partición recursiva al analizar los pacientes VPH-positivos.

### - TLG (Total Lesion Glycolysis) – SUV tumoral

**Figura 61.** Árbol de clasificación del valor del TLG-SUV del tumor primario obtenido con un RPA.

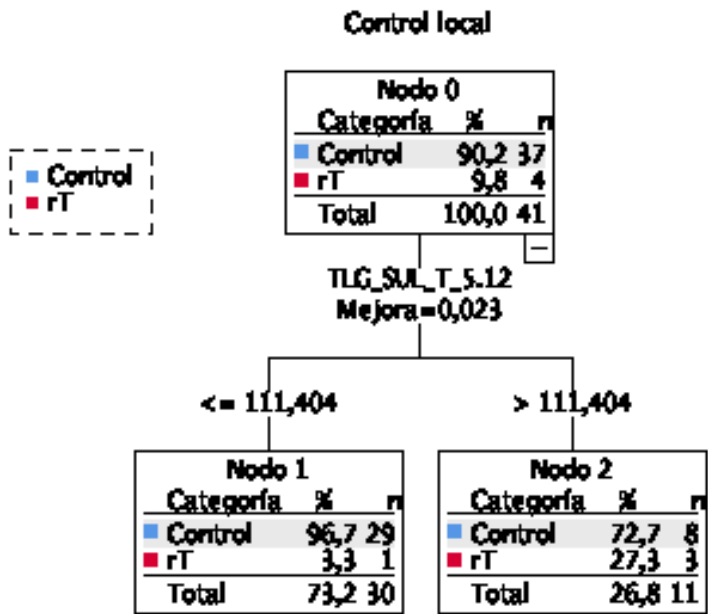


**Figura 62.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años según el punto de corte del valor de TLG-SUV obtenido mediante RPA ( $p=0,037$ ).

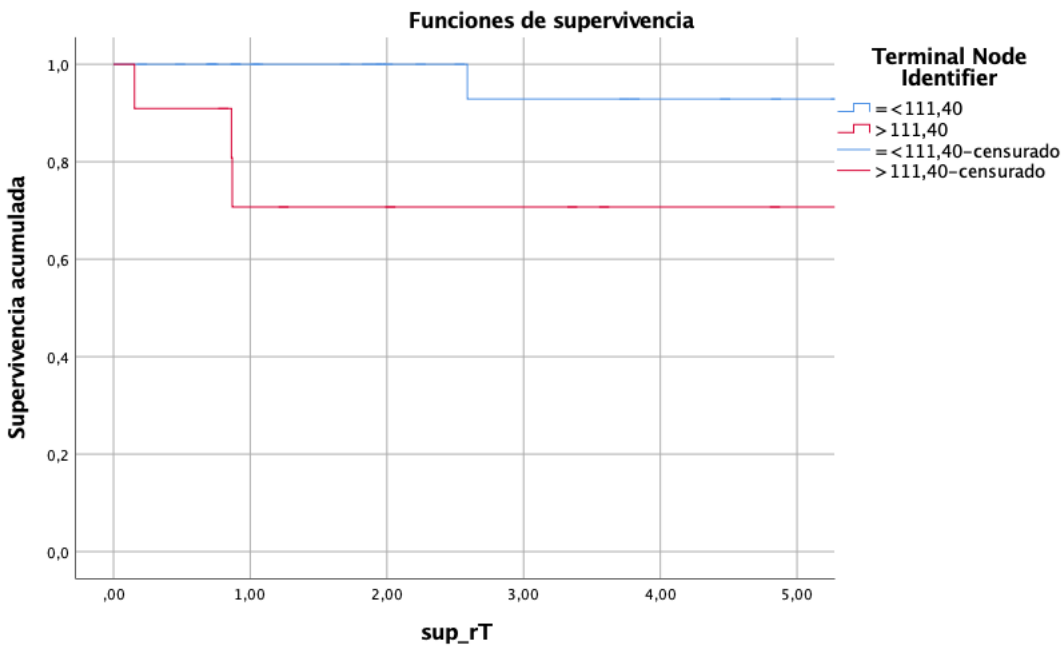


- TLG (Total Lesion Glycolysis) – SUL tumoral

**Figura 63.** Árbol de clasificación del valor del TLG-SUL del tumor primario obtenido con un RPA.



**Figura 64.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años según el punto de corte del valor de TLG-SUL obtenido mediante RPA ( $p=0,025$ ).



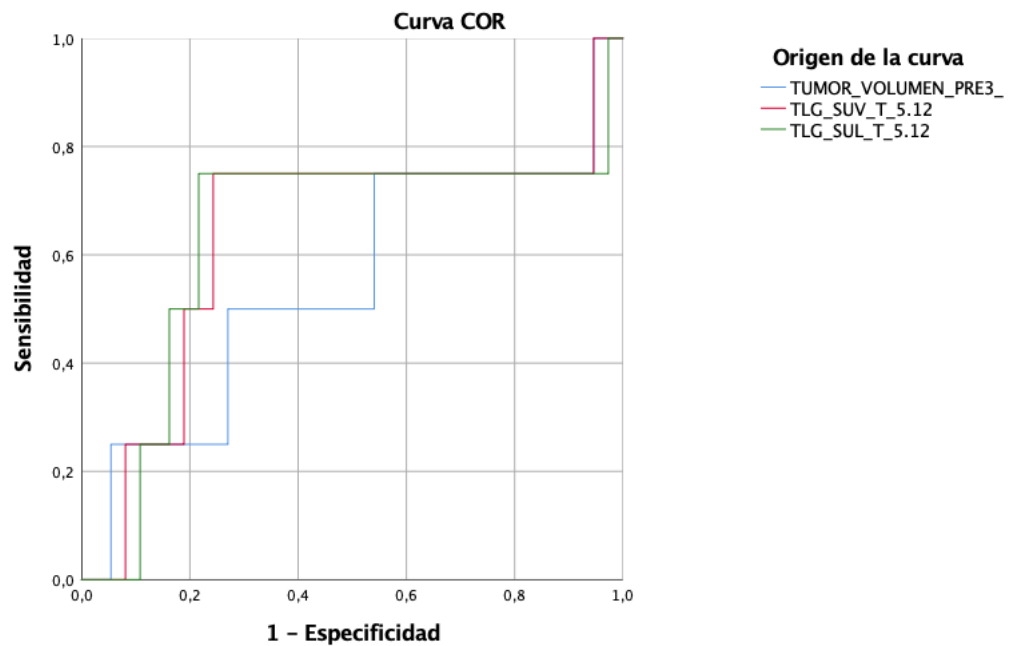
**Tabla 13.** Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años en función de los parámetros metabólicos del tumor primario en pacientes VPH negativos.

ITEM	CATEGORIA	N	Sup rT (%)	IC 95% (%)	P (logrank)
<b>SUVmáx_T</b>	<i>Sin diferencias</i>				
<b>SULmáx_T</b>	<i>Sin diferencias</i>				
<b>VOLUMEN_T</b>	<i>Sin diferencias</i>				
<b>TLG_SUV_T</b>	<=130,31	29	92,9	79,3 - 106,4	<b>0,037</b>
	>130,31	12	73,3	47,4 - 99,1	
<b>TLG_SUL_T</b>	<=111,4	30	92,9	79,3 - 100,0	<b>0,025</b>
	>111,4	11	70,7	42,6 - 98,7	

Para los pacientes con tumores VPH-positivos el análisis de partición recursiva consiguió una clasificación de los pacientes en función del control local de la enfermedad tanto al considerar el TLG-SUV como el TLG-SUL, si bien las diferencias en supervivencia fueron más limitadas que las obtenidas al analizar al grupo de pacientes con tumores VPH-negativos. No se obtuvieron diferencias para el volumen, el SUVmáx y el SULmáx.



**Figura 65.** Curvas ROC de los diferentes parámetros metabólicos más influyentes en los pacientes VPH positivos



**Tabla 14.** Áreas bajo la curva de los diferentes parámetros metabólicos en los pacientes VPH positivos.

	AUC	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
VOLUMEN	0,547	0,208	,886
TLG_SUV	0,635	0,289	,981
TLG_SUL	0,635	0,278	,993

Para los pacientes con tumores VPH-positivos los valores del AUC obtenidos al analizar el TLG-SUV y el TLG-SUL fueron similares (0.635)

### 5.1.1 RESULTADOS DEL ANÁLISIS MULTIVARIABLE

Se procedió a continuación a realizar un análisis multivariable en el que consideró como variable dependiente la supervivencia libre de recidiva local, y como variables independientes el sexo de los pacientes, el consumo de tóxicos, la categoría de extensión local (cT1-2 versus cT3-4), el tipo de tratamiento realizado, y la categorización de acuerdo con el valor del TLG-SUV a nivel de la localización primaria del tumor.

La siguiente tabla muestra el resultado obtenido del análisis multivariable.

**Tabla 15.** Resultados del análisis multivariable considerando la supervivencia libre de recidiva local como variable dependiente.

		<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P (logrank)</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	1		
	Femenino	1,16	0,38-3,52	0,784
<b>Tóxicos</b>	No	1		
	Moderado	0,83	0,13-5,24	0,844
	Severo	1,01	0,20-5,14	0,985
<b>Tratamiento</b>	Radioterapia	1		
	Quimio-radioterapia	1,37	0,13-11,77	0,773
	Bio-radioterapia	4,53	0,47-43,58	0,190
<b>cT</b>	cT1-2	1		
	cT3-4	4,74	1,48-15,13	<b>0,009</b>
<b>TLG-SUV</b>	<=221,84	1		
	>221,84	2,64	1,15-6,06	<b>0,022</b>

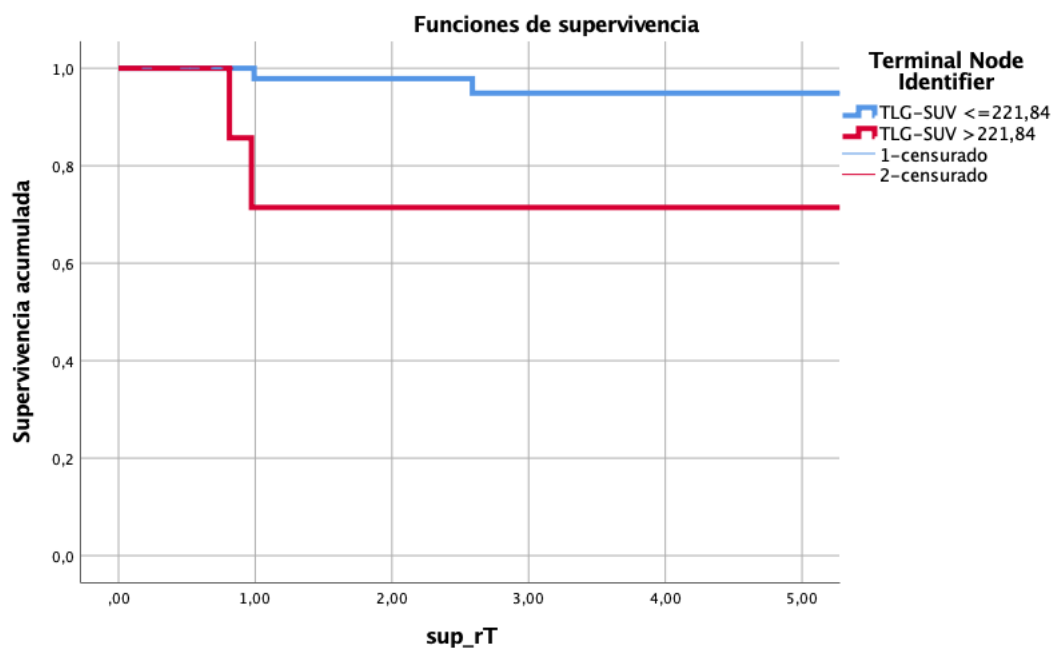
Las únicas variables que se relacionaron de forma significativa con el control local de la enfermedad fueron la extensión de la localización primaria del tumor (cT) y la categoría metabólica en función del valor del TLG-SUV. En relación con los pacientes con un tumor inicial (cT1-2), los pacientes con un tumor localmente avanzado (cT3-4) tuvieron un riesgo 4,74 veces superior de sufrir una recidiva local del tumor (IC 95%: 1,48-15,13). Considerando como categoría de referencia a los pacientes con un TLG-SUV <=221,84,

## 5. Resultados

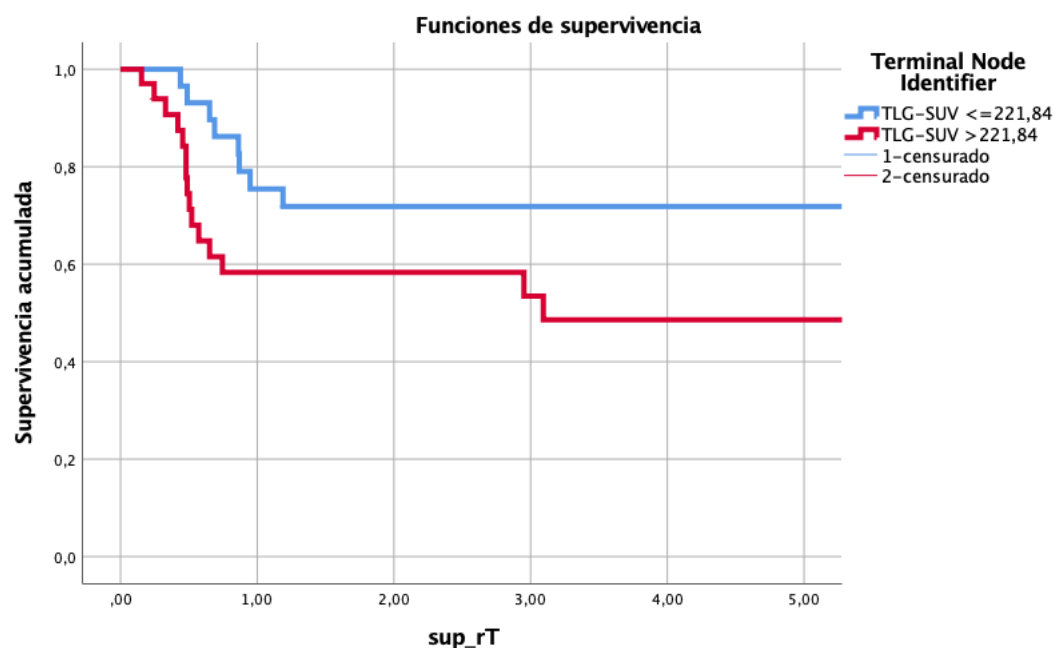
los pacientes con un valor superior tuvieron un riesgo 2,64 veces superior de recidiva local del tumor (IC 95%: 1,15-6,06,  $P=0,022$ ).

Las siguientes figuras muestran la supervivencia libre de recidiva local del tumor dependiendo del valor del TLG-SUV en función de la categoría de extensión local del tumor.

**Figura 66.** Supervivencia libre de recidiva local dependiendo del valor del TLG-SUV para los pacientes con tumores cT1-2 ( $P=0,013$ ).



**Figura 67.** Supervivencia libre de recidiva local dependiendo del valor del TLG-SUV para los pacientes con tumores cT3-4 ( $P=0,069$ ).



La supervivencia libre de recidiva local fue inferior para los pacientes con unos valores de TLG-SUV más elevados, si bien para los pacientes con tumores localmente más avanzados las diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $P=0,069$ ).

Dada la capacidad pronóstica de la infección por VPH en los carcinomas de orofaringe, repetimos el análisis multivariable incluyendo solo a los pacientes en los cuales se dispuso de información relativa al estatus VPH. La siguiente tabla muestra el resultado obtenido en este nuevo análisis multivariable.

**Tabla 16.** Resultados análisis multivariable en función del estatus VPH.

		HR	IC 95%	P (logrank)
<b>Sexo</b>	Masculino	1		
	Femenino	0,46	0,086-2,48	0,369
<b>Tóxicos</b>	No	1		
	Moderado	0,18	0,018-1,98	0,164
	Severo	0,51	0,063-4,25	0,540

## 5. Resultados

<b>Tratamiento</b>	Bio-radioterapia	1		
	Radioterapia	0,0		0,978
	Quimio-radioterapia	0,36	0,13-0,98	0,046
<b>cT</b>	cT1-2	1		
	cT3-4	5,35	1,52-18,73	<b>0,009</b>
<b>VPH</b>	Positivo	1		
	Negativo	1,54	0,36-6,61	0,557
<b>TLG-SUV</b>	<=221,84	1		
	>221,84	4,58	1,79-11,68	<b>0,001</b>

Al incluir en el modelo el estatus VPH pudimos observar cómo tanto la extensión local del tumor como la categoría metabólica en función del valor del TLG-SUV mantuvieron una capacidad pronóstica independiente. Cabe señalar que en el modelo multivariable el estatus VPH no apareció como una variable con capacidad pronóstica, en tanto que al realizar un análisis univariable, los pacientes con tumores VPH-negativos tuvieron un riesgo superior de recidiva local del tumor, con un valor del Hazard ratio de 3.13 (IC 95%: 1,05-9,32, P=0,040).

## 5.2 RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS A NIVEL DE LA CARGA TUMORAL EN LAS ADENOPATÍAS Y EL CONTROL REGIONAL

En el siguiente apartado se realizará una descripción de los resultados obtenidos del análisis de los parámetros metabólicos en los ganglios cervicales en relación con el control regional de enfermedad.

Se consideró como recidiva de la enfermedad la aparición de enfermedad a nivel regional durante el periodo de seguimiento, junto con los casos en que se constató la presencia de enfermedad ganglionar viable en los vaciamientos realizados en secuencia terapéutica una vez finalizado el tratamiento con radioterapia (ypN+).

Como se muestra en la tabla 17, 26 pacientes (20,5%) presentaron recidiva regional durante el seguimiento.

**Tabla 17.** Porcentaje de pacientes con control regional y recidiva ganglionar (rN)

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Control</b>	101	79,5
<b>rN</b>	26	20,5
<b>Total</b>	127	100,0

Del total de 26 pacientes con recidiva regional, en 14 (53.8%) el tratamiento consiguió el control local de la enfermedad, y 12 pacientes (46.2%) tuvieron una recidiva simultánea del tumor a nivel local.

En la tabla 18, se desglosa el estadiaje ganglionar clínico previo al inicio de tratamiento con radioterapia. Se analizaron los ganglios en 106 pacientes distribuidos entre los estadios N1-N3.

		Frecuencia	Porcentaje
<b>cN</b>	<b>N0</b>	21	16,3
	<b>N1</b>	20	15,7
	<b>N2</b>	74	58,5
	<b>N3</b>	12	9,4
	<b>Total</b>	127	100,0

**Tabla 18.** Estadía ganglionar pre-tratamiento de todos los pacientes

Cabe destacar que ninguno de los pacientes clasificados inicialmente como cN0 sufrió una recidiva del tumor a nivel regional, por lo que no fueron incluidos en esta parte del estudio.

Se analizaron las adenopatías cervicales en el 18-FDG PET-TC realizado de forma previa al tratamiento de los 106 pacientes cN+. Se definió como adenopatía 1 el ganglio con una actividad metabólica más elevada (medida con el SUV<sub>máx</sub>). En esta categoría se incluyeron todos los pacientes que presentaban 1 o más adenopatías. En la categoría adenopatía 2, se valoró el ganglio cervical con el segundo valor de SUV<sub>máx</sub> más elevado, incluyendo a los pacientes con dos o más adenopatías. Finalmente, en la categoría de adenopatía 3, se valoró la tercera adenopatía con mayor actividad metabólica, incluyendo los pacientes con 3 o más adenopatías.

En la tabla 19 se describen los parámetros metabólicos para cada una de las adenopatías estudiadas en el PET-TC previo al inicio de tratamiento a nivel cervical.

		Media/desviación estándar	Rango (mínimo- máximo)
<b>ADENOPATÍA 1</b>  <b>(n=106)</b>	<b>SUV<sub>máx</sub></b>	9,41 / 5,29	2,49-27,12
	<b>SUV<sub>mean</sub></b>	6,26 / 2,94	1,67-14,49
	<b>VOLUMEN</b> <b>(cm<sup>3</sup>)</b>	12,69 / 15,57	0,38-97,72
	<b>SUL<sub>máx</sub></b>	7,74 / 4,5	1,68-26,93

	<b>SULmean</b>	5,29 / 2,69	1,20-15,99
<b>ADENOPATÍA 2</b>	<b>SUVmáx</b>	7,43 / 5,35	1,60-28,50
<b>(n=66)</b>	<b>SUVmean</b>	5,63 / 3,97	1,20-22,30
	<b>VOLUMEN</b>		0,23-40
	<b>(cm<sup>3</sup>)</b>	5,59 / 6,99	
	<b>SULmáx</b>	6,01 / 4,43	0,21-22,10
	<b>SULmean</b>	4,41 / 3,21	0,23-18,30
<b>ADENOPATÍA 3</b>	<b>SUVmáx</b>	5,87 / 3,73	2-20,78
<b>(n=29)</b>	<b>SUVmean</b>	4,75 / 3,42	1,78-18,70
	<b>VOLUMEN</b>		0,16-23
	<b>(cm<sup>3</sup>)</b>	5,31 / 6,77	
	<b>SULmáx</b>	4,68 / 3,79	0,11-18,65
	<b>SULmean</b>	3,37 / 3,34	0,12-17,66

**Tabla 19.** Descripción de los parámetros metabólicos estudiados a nivel de las adenopatías cervicales.

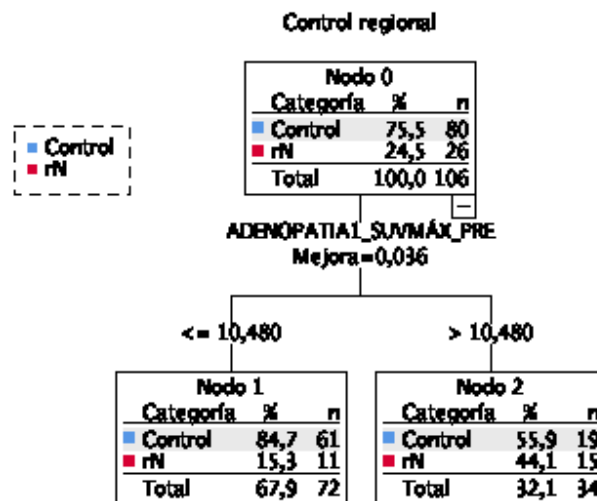
Los resultados se presentarán de la misma forma que en el apartado anterior. En primer lugar, se realizó un análisis de partición recursiva (RPA) con los valores de cada uno de los parámetros metabólicos analizados para la Adenopatía 1, considerando el control regional (rN) como la variable dependiente. Se obtuvo así un árbol de clasificación con dos nodos terminales y un punto de corte diferenciado para cada uno de los parámetros. A continuación, se muestra la curva de supervivencia libre de recidiva regional en función de las categorías establecidas mediante el análisis de partición recursiva (RPA).



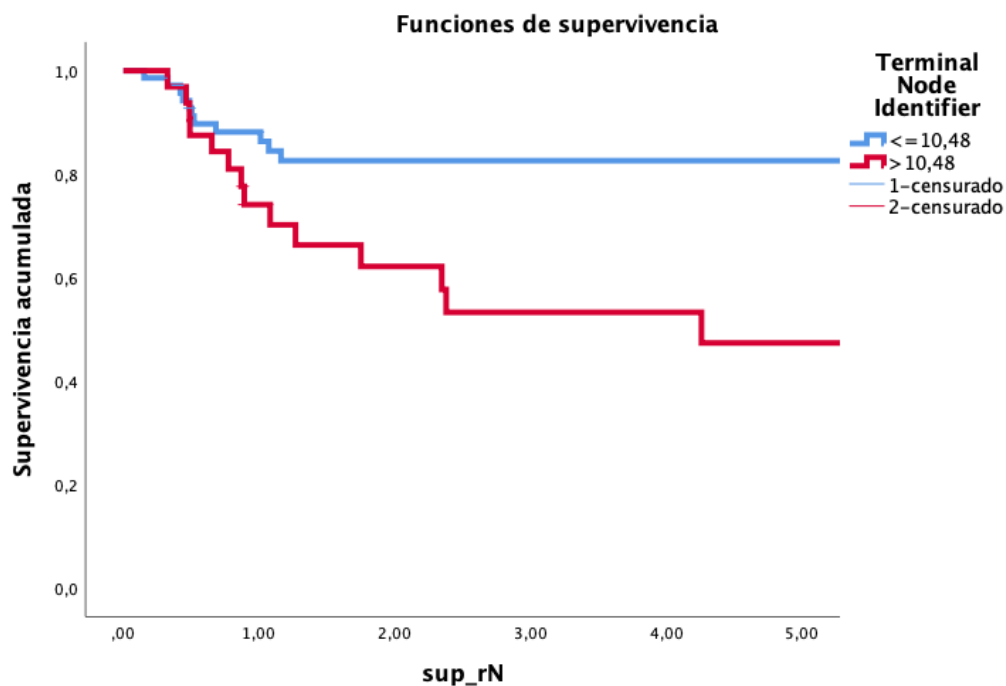
### 5.2.1 Parámetros metabólicos Adenopatía 1 y control regional (n=106)

#### - SUVmáx Adenopatía 1

**Figura 68.** Árbol de clasificación del valor del SUVmáx de la Adenopatía 1 obtenido con un RPA.

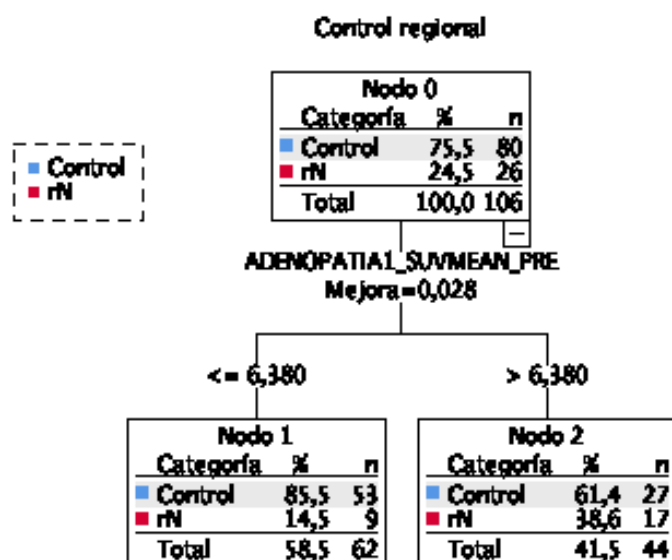


**Figura 69.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor de SUVmáx obtenido mediante RPA (p=0,003).

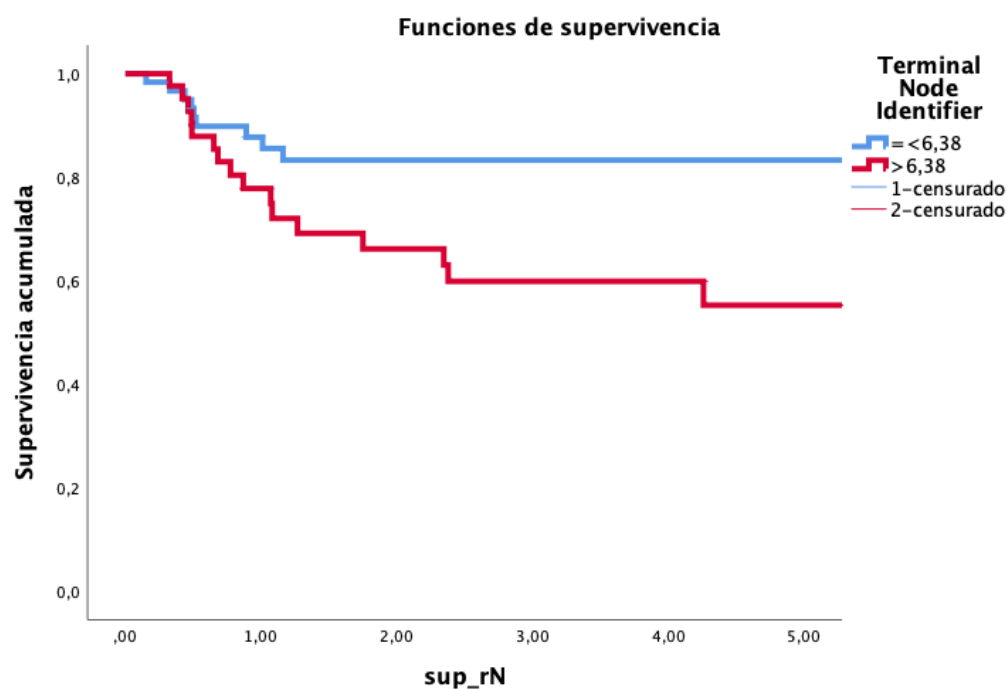


### - SUVmean Adenopatía 1

**Figura 70.** Árbol de clasificación del valor del SUVmean de la Adenopatía 1 obtenido con un RPA.

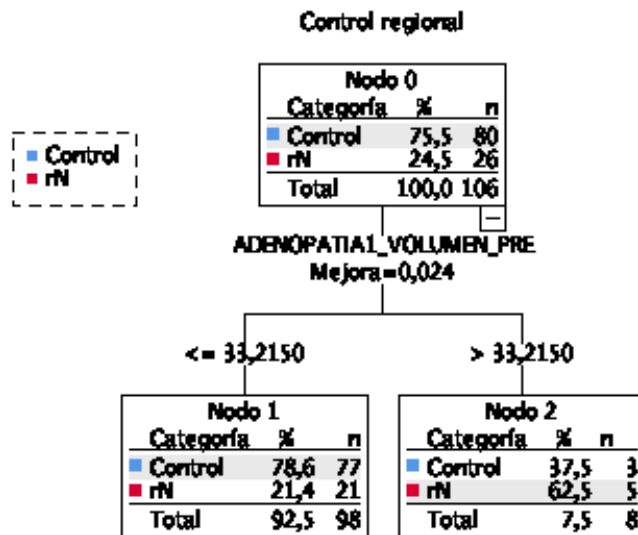


**Figura 71.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor de SUVmean obtenido mediante RPA ( $p=0,01$ ).

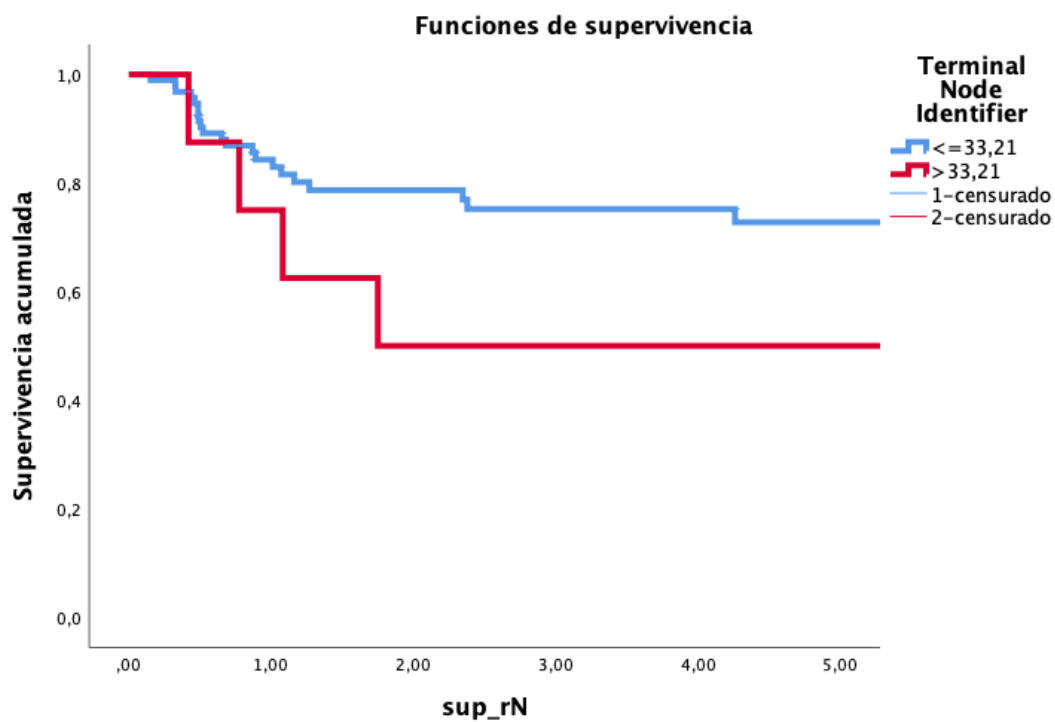


- Volumen Adenopatía 1

**Figura 72.** Árbol de clasificación del valor del volumen de la Adenopatía 1 obtenido con un RPA.

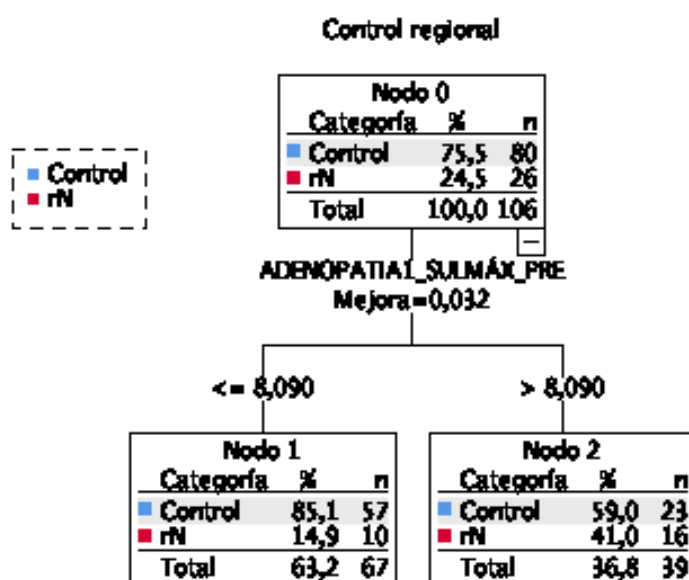


**Figura 73.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor de volumen obtenido mediante RPA ( $p=0,043$ ).

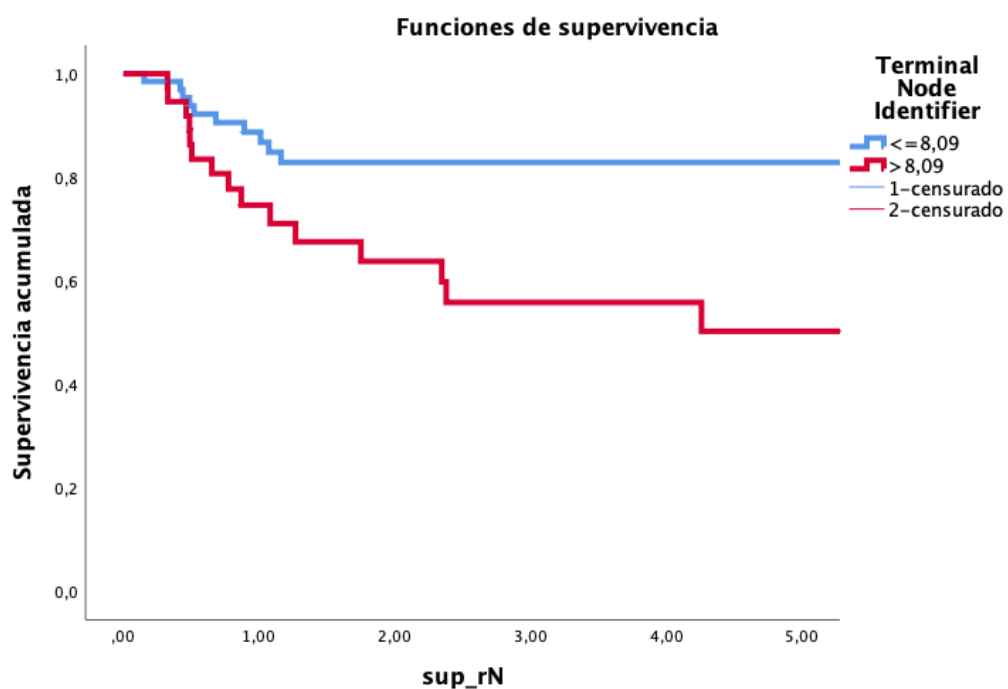


- **SULmáx Adenopatía 1**

**Figura 74.** Árbol de clasificación del valor del SULmáx de la Adenopatía 1 obtenido con un RPA.

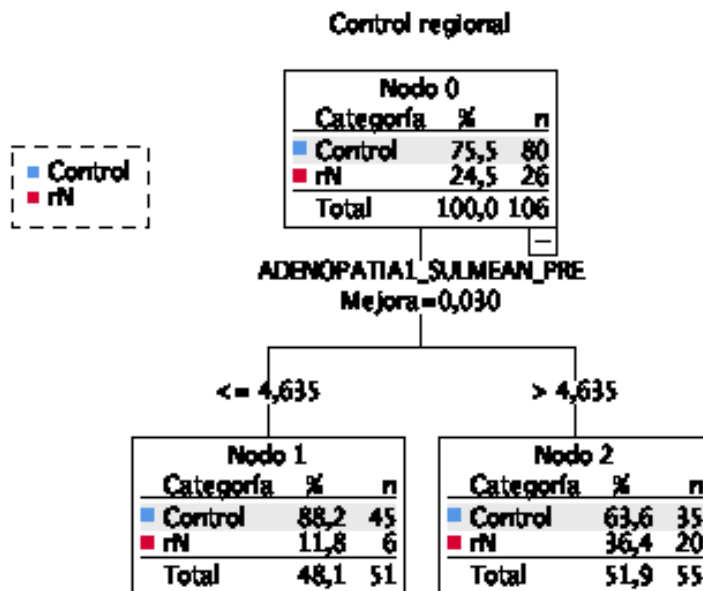


**Figura 75.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor de SUL<sub>MAX</sub> obtenido mediante RPA (p=0,002).

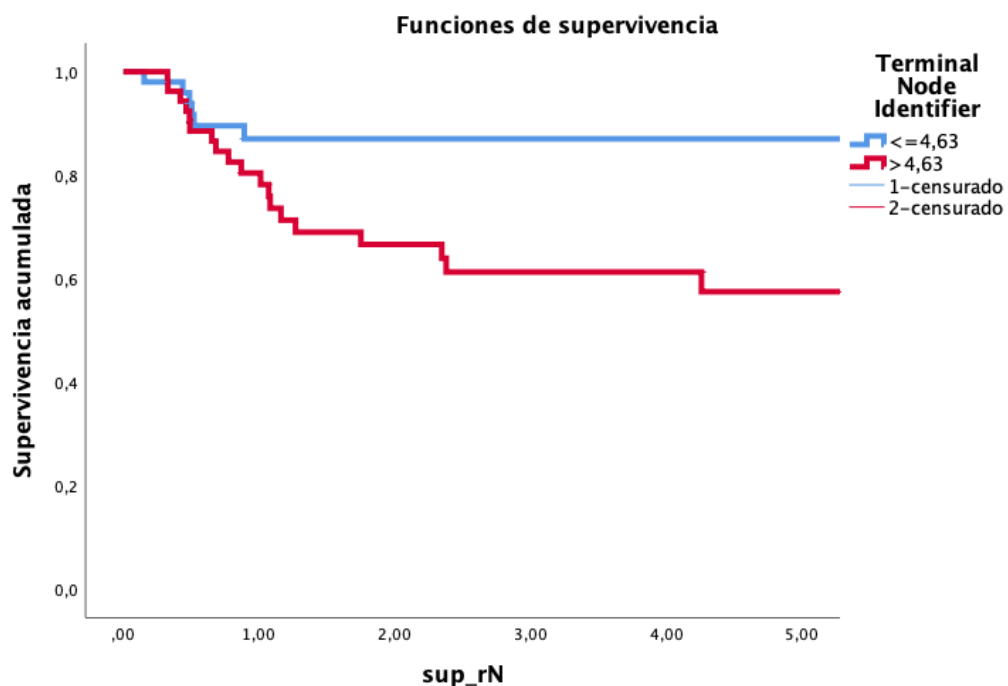


- **SULmean Adenopatía 1**

**Figura 76.** Árbol de clasificación del valor del SULmean de la Adenopatía 1 obtenido con un RPA.

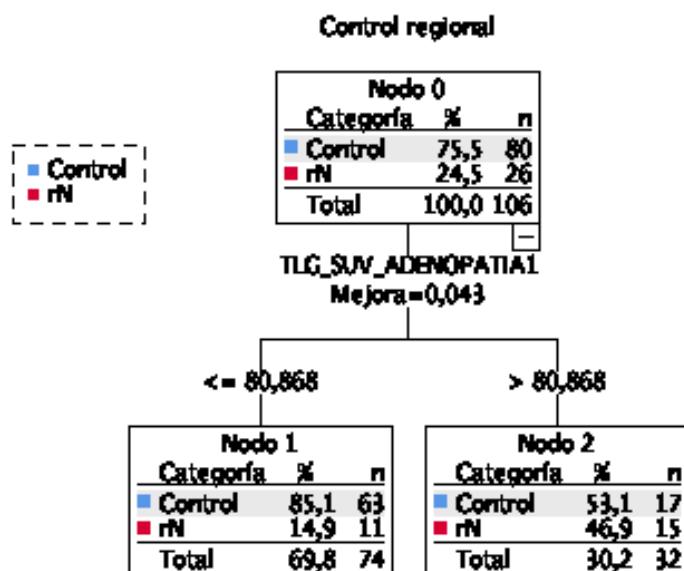


**Figura 77.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor de SULmean obtenido mediante RPA (p=0,008).

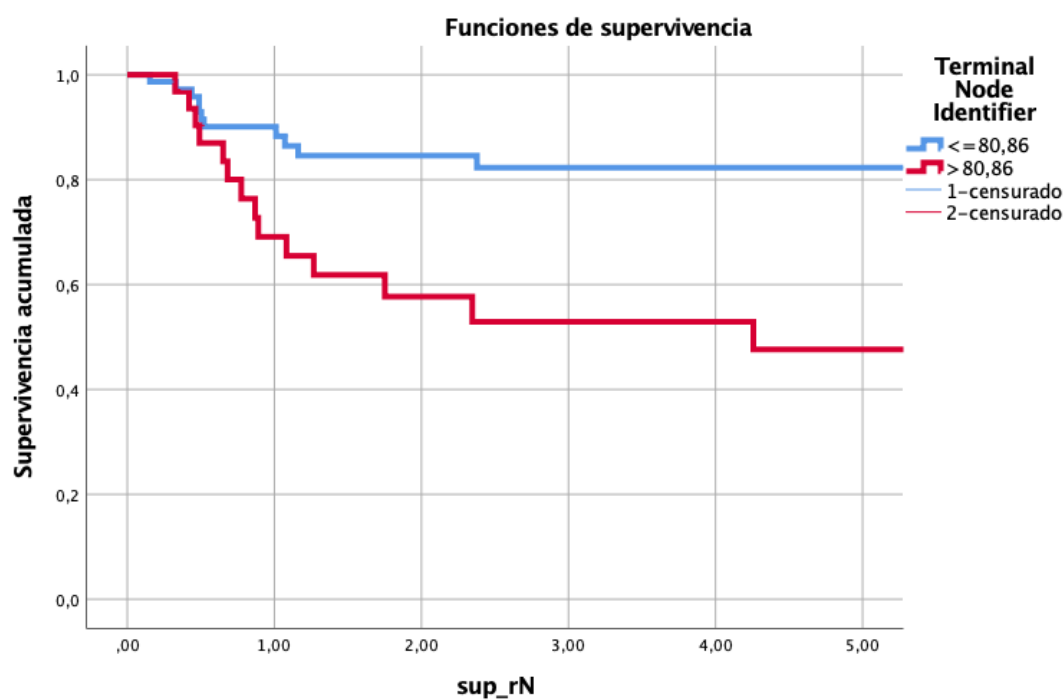


- TLG (Total Lesion Glycolysis) -SUV Adenopatía 1

**Figura 78.** Árbol de clasificación del valor del TLG-SUV la Adenopatía 1 obtenido con un RPA.

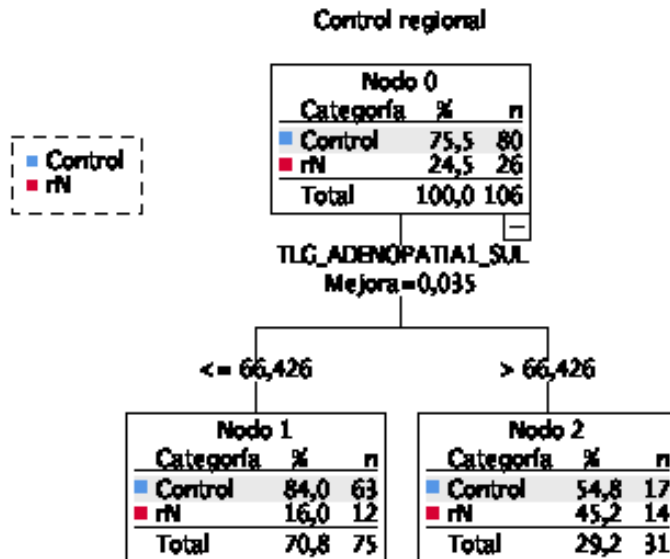


**Figura 79.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor de TLG-SUV obtenido mediante RPA ( $p=0,006$ ).

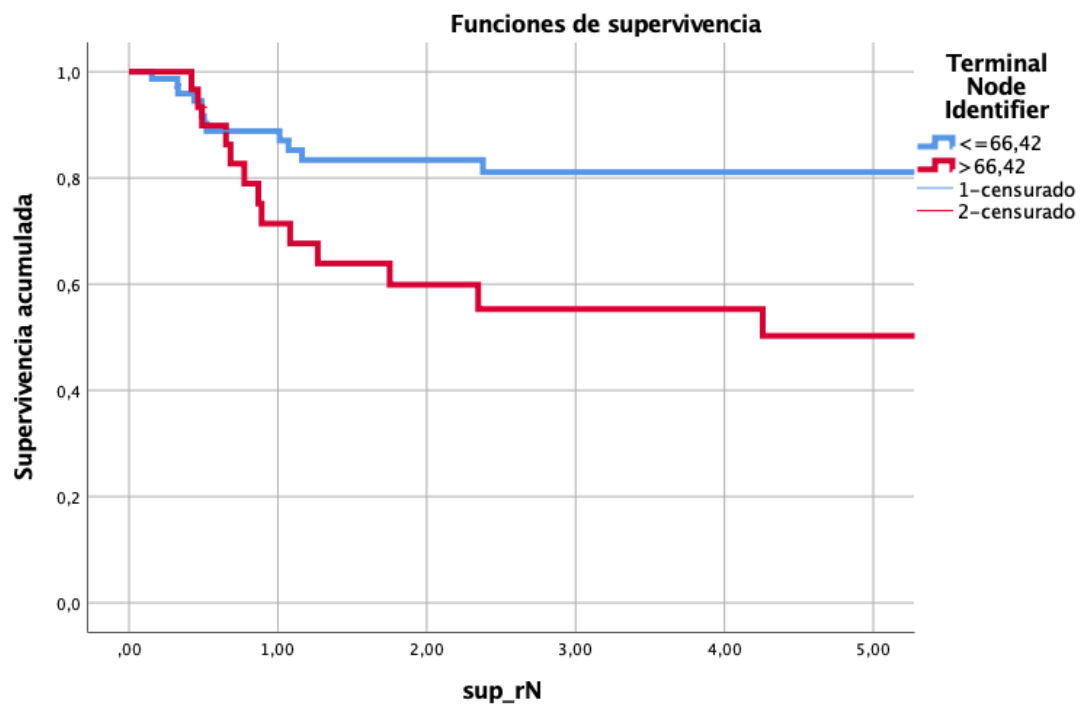


- TLG (Total Lesion Glycolysis) -SUL Adenopatía 1

**Figura 80.** Árbol de clasificación del valor del TLG-SUL la Adenopatía 1 obtenido con un RPA.

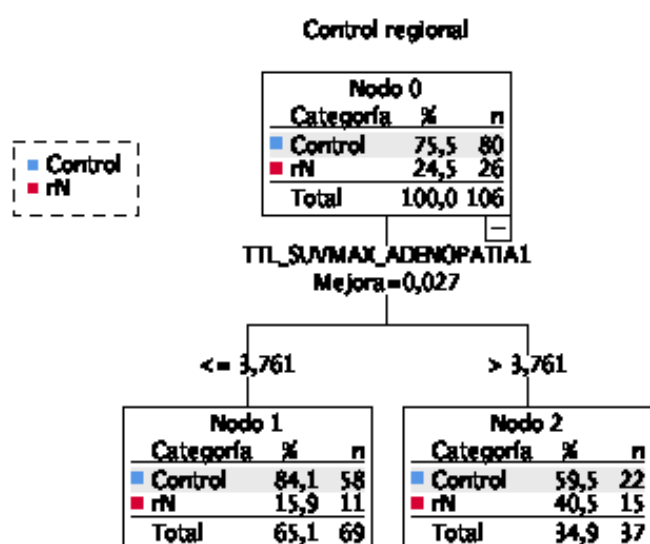


**Figura 81.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor de TLG-SUL obtenido mediante RPA ( $p=0,025$ ).

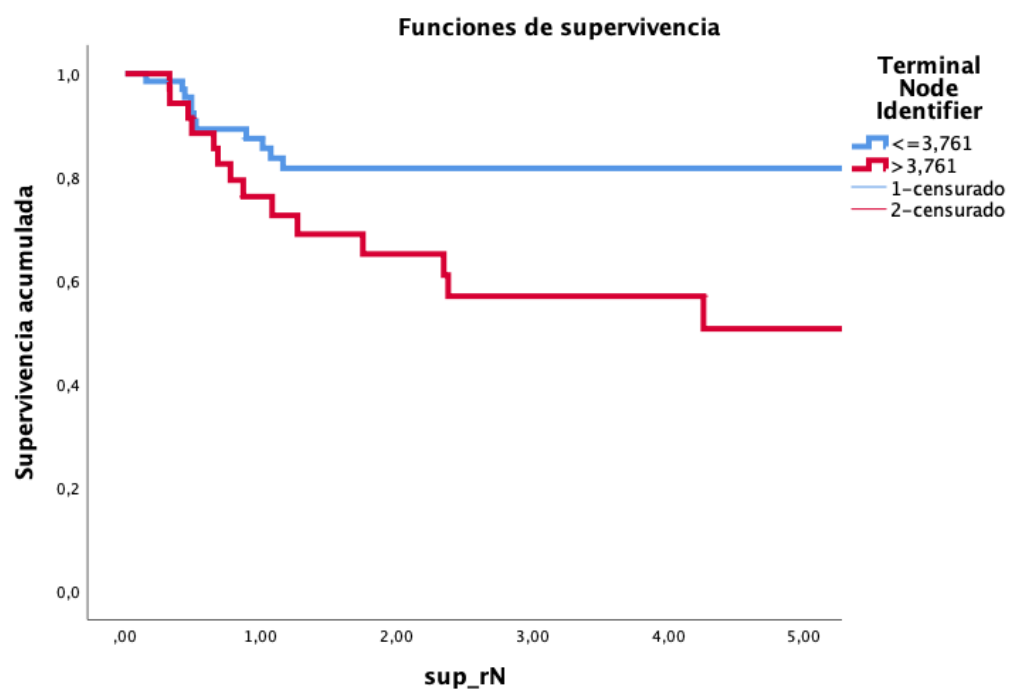


- **TTL (Tumor to Liver)-SUVmáx Adenopatía 1**

**Figura 82.** Árbol de clasificación del valor del TTL-SUVmáx de la Adenopatía 1 obtenido con un RPA.



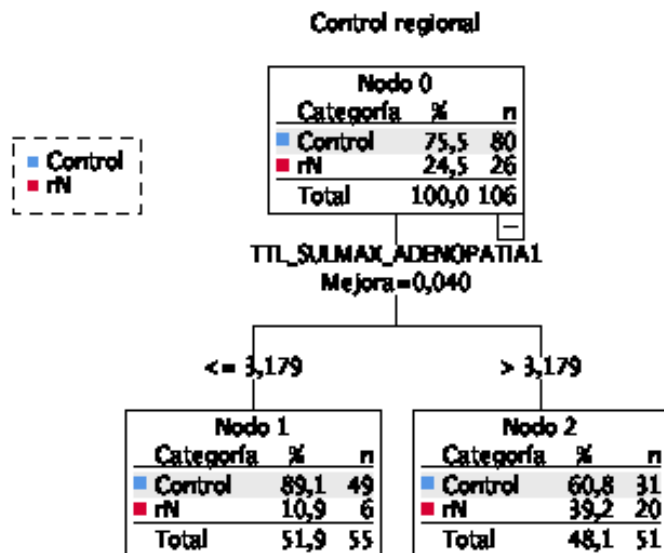
**Figura 83.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor de TTL-SUVmáx obtenido mediante RPA ( $p=0,007$ ).



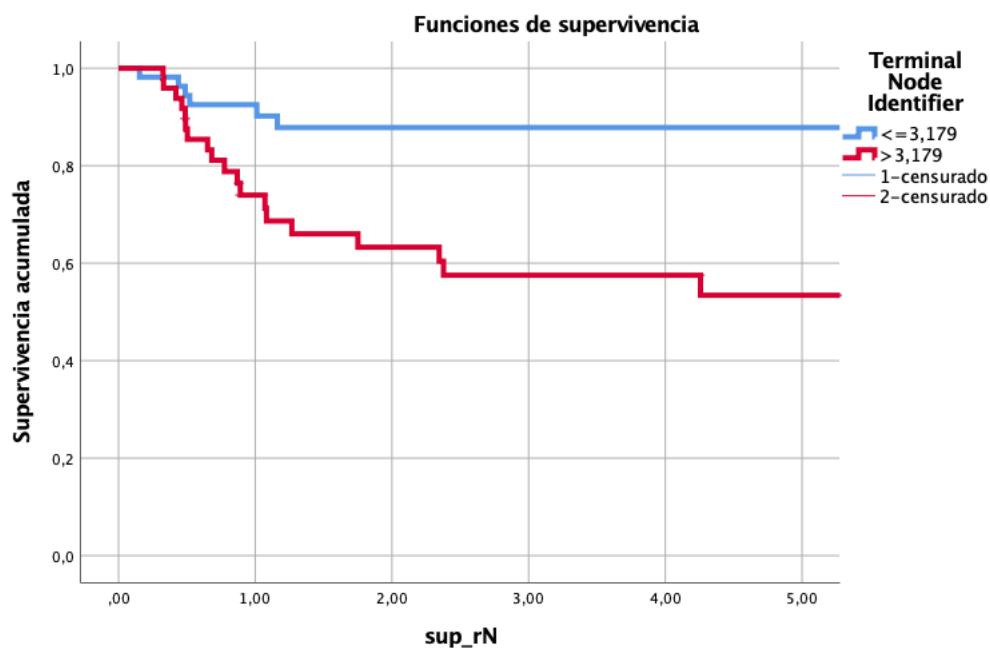


- TTL (Tumor to Liver)-SULmáx Adenopatía 1

**Figura 84.** Árbol de clasificación del valor del TTL-SULmáx de la Adenopatía 1 obtenido con un RPA.



**Figura 85.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años a los 5 años según el punto de corte del valor de TTL-SULmáx obtenido mediante RPA (p=0,001).



Los resultados obtenidos de la supervivencia libre de recidiva regional para cada uno de los parámetros en función de los puntos de corte específicos obtenidos mediante RPA para cada parámetro se muestran en la siguiente tabla.

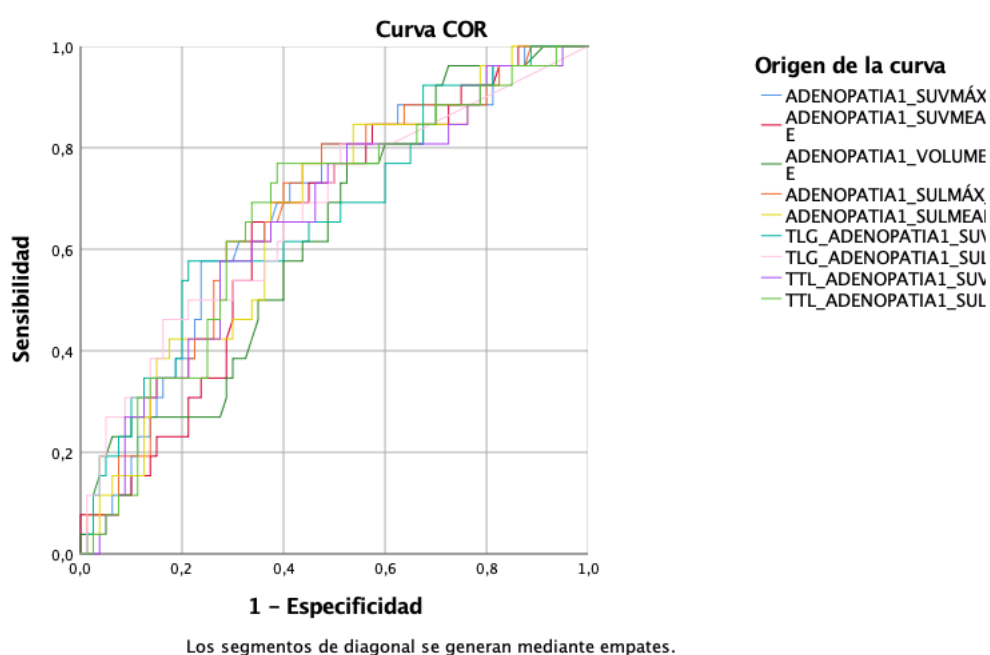
**Tabla 20.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años en función de los parámetros metabólicos de la Adenopatía 1.

ITEM	CATEGORIA	N	Sup rN (%)	IC 95% (%)	P (logrank)
ADENOPATIA1_SUVmáx	<=10,48	72	82,6	73,1 - 92,0	<b>0,003</b>
	>10,48	34	47,4	27,2 - 67,5	
ADENOPATIA1_SUVmean	<=6,38	62	83,3	73,1 - 93,4	<b>0,01</b>
	>6,38	44	55,2	37,9 - 72,4	
ADENOPATIA1_VOLUMEN	<=33,21	98	72,8	62,4 - 83,1	<b>0,043</b>
	>33,21	8	33,3	29,7 - 36,8	
ADENOPATIA1_SULmáx	<=8,09	67	82,9	73,1 - 92,7	<b>0,002</b>
	>8,09	39	50,2	30,9 - 69,4	
ADENOPATIA1_SULmean	<=4,63	51	87,0	77,2 - 96,8	<b>0,008</b>
	>4,63	55	57,4	42,1 - 72,6	
ADENOPATÍA1_TLG_SUV	<=80,86	74	82,3	70,9 - 92,6	<b>0,006</b>
	>80,86	32	57,4	27,8 - 67,4	
ADENOPATÍA1_TLG_SUL	<=66,42	75	79,1	68,7 - 89,4	<b>0,025</b>
	>66,42	31	54,2	34,6 - 73,8	
ADENOPATÍA1_TTL_SUV	<=3,76	69	81,7	71,9 - 91,5	<b>0,007</b>
	>3,76	37	50,7	30,7 - 70,6	
ADENOPATÍA1_TTL_SUL	<=3,17	55	87,8	78,5 - 97,0	<b>0,001</b>
	>3,17	51	54,3	37,1 - 69,6	

Todos los parámetros metabólicos analizados a nivel de la Adenopatía 1 se relacionaron significativamente con el control regional de la enfermedad. Se observó que los pacientes con un SUVmáx menor o igual a 10,48 presentaron una tasa libre de recidiva regional notablemente más alta (82,6%) que aquellos que presentaron valores superiores (47,4%), con una  $p=0,003$ . Se comportó de manera similar el SUVmean, con un umbral de 6,38. A nivel del volumen, apareció una relación menos intensa con la supervivencia libre de recidiva regional ( $p=0,043$ ), pero alcanzado la significación estadística. Las mediciones utilizando el SUL como método de cálculo se relacionaron de forma clara con el control regional, con resultados estadísticamente significativos. Observamos que el TLG calculado tanto para el SUV como el SUL también se relacionó con el control regional de la enfermedad, con unos niveles de significación estadística de  $p=0,006$  y  $P=0,025$ , respectivamente. Finalmente, en cuanto al TTL, aparecieron diferencias estadísticamente significativas en relación con el valor de la Adenopatía 1 corregida por el SUV o SUL hepático, con valores de  $p=0,007$  y  $p=0,001$ , respectivamente.

Se analizó mediante curvas ROC la capacidad pronóstica de los diferentes parámetros metabólicos para el control regional a nivel de la Adenopatía 1.

**Figura 86.** Curvas ROC de los parámetros metabólicos Adenopatía 1.



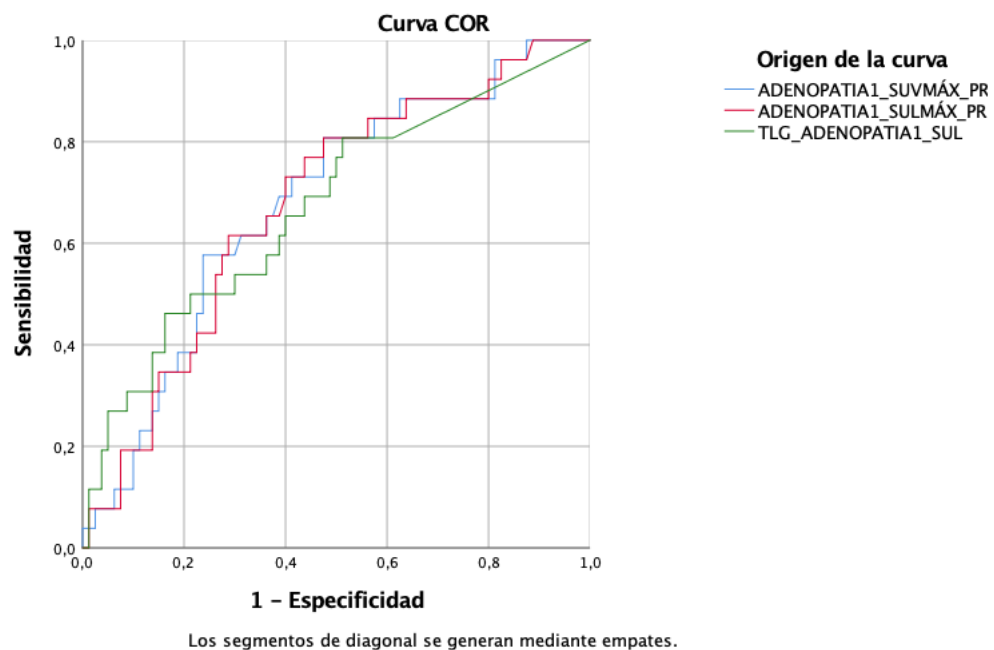
**Tabla 21.** Área bajo la curva de las curvas ROC de los diferentes parámetros metabólicos

	AUC	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
SUVmáx_ADP1	0,68	56,6	79,4
SUVmean_ADP1	0,645	53,1	76,0
VOLUMEN_ADP1	0,627	50,9	74,4
SULmáx_ADP1	0,678	56,4	79,2
SULmean_ADP1	0,663	54,8	77,9
TLG-SUV_ADP1	0,666	54,5	78,7
TLG-SUL_ADP1	0,672	54,8	79,5
TTL-SUV_ADP1	0,654	53,4	77,4
TTL-SUL_ADP1	0,666	54,8	78,4

De todos los parámetros metabólicos estudiados, la variable que mostró una relación más intensa con el control regional fue el SUVmáx de la adenopatía 1, con un AUC de 0,68, seguida por el SULmáx (0,678) y el TLG-SUL (0,672).

A continuación, para mayor claridad, se adjunta la curva ROC con los tres parámetros mencionados anteriormente, siendo éstos los que mostraron una mayor relación con el control regional del tumor. El parámetro SUVmáx, el más ampliamente utilizado actualmente, fue el que contó con una mejor capacidad pronóstica.

**Figura 87.** Curvas ROC de los parámetros metabólicos más relacionados con el control regional.



### 5.2.1.1 Parámetros metabólicos Adenopatía 1 y control regional en función VPH

A continuación, se repitió el análisis en los pacientes cN+ para los que se dispuso de información relativa al estatus VPH en función de dicha variable. De los 106 pacientes cN+ se dispuso de una determinación del estatus VPH en 84 ocasiones, resultando VPH-negativos 51 pacientes (60,7%), y VPH-positivos 33 pacientes (39,3%).

Se realizó una comparación de los valores correspondientes a los parámetros metabólicos obtenidos en la Adenopatía 1 en función del estatus VPH. No aparecieron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros analizados, tal como muestra la siguiente tabla.

**Tabla 22:** Comparación media de parámetros metabólicos en función del estatus VPH  
DE=desviación estándar.

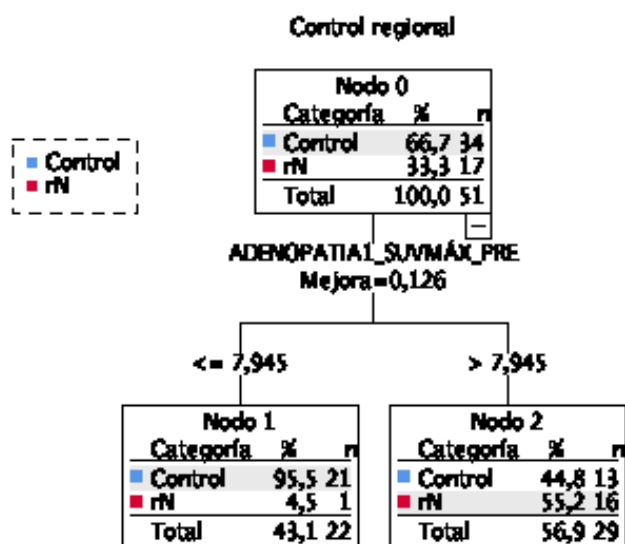
	VPH	Media	DE	p-valor
<b>SUVmáx_ADP1</b>	Negativo	9,62	0,79	0,837
	Positivo	9,87	0,86	
<b>SUVmean_ADP1</b>	Negativo	6,45	0,43	0,914
	Positivo	6,38	0,54	
<b>VOLUMEN_ADP1</b>	Negativo	11,02	2,17	0,815
	Positivo	11,88	3,11	
<b>SULmáx_ADP1</b>	Negativo	8,24	0,73	0,771
	Positivo	7,94	0,68	
<b>SULmean_ADP1</b>	Negativo	5,56	0,39	0,610
	Positivo	5,25	0,45	
<b>TLG_SUV_ADP1</b>	Negativo	85,03	19,99	0,954
	Positivo	86,94	26,70	
<b>TLG_SUL_ADP1</b>	Negativo	52,26	14,69	0,229
	Positivo	27,24	11,96	
<b>TTL_SUV_ADP1</b>	Negativo	3,48	0,28	0,242
	Positivo	4,02	0,38	
<b>TTL_SUL_ADP1</b>	Negativo	3,57	0,29	0,598
	Positivo	3,82	0,35	

Se procedió a continuación a analizar la capacidad pronóstica de los parámetros que obtuvieron una mayor discriminación en el control regional en la Adenopatía 1 al analizar la cohorte completa de pacientes en función del estatus VPH: SUVmáx, SULmáx y el TLG calculado con el parámetro SUL.

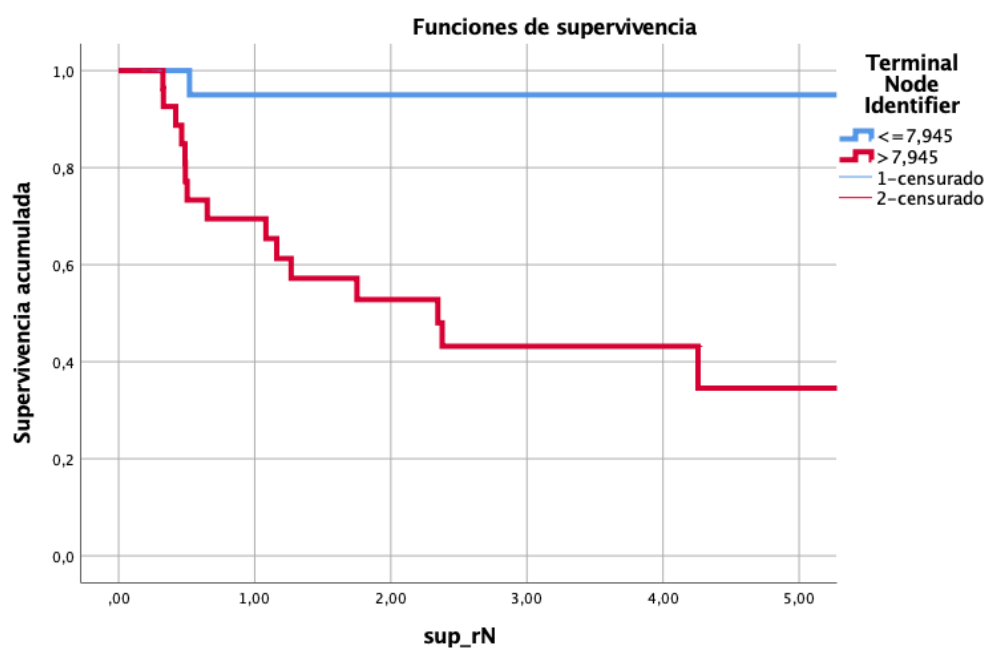
### 5.2.1.1.1 Pacientes VPH negativos – Adenopatía 1 (n=51)

#### - SUVmáx Adenopatía 1

**Figura 88.** Árbol de clasificación del valor del SUVmáx de la Adenopatía 1 obtenido con un RPA.



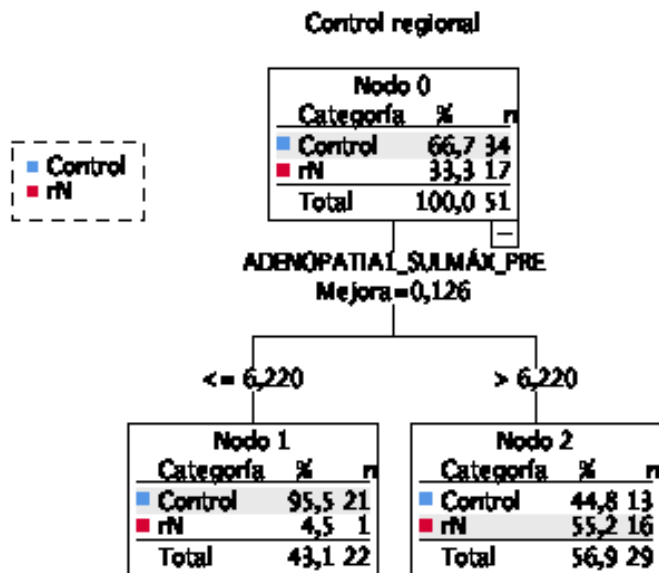
**Figura 89.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor de SUVmáx de la Adenopatía 1 obtenido mediante RPA (p=0,000).



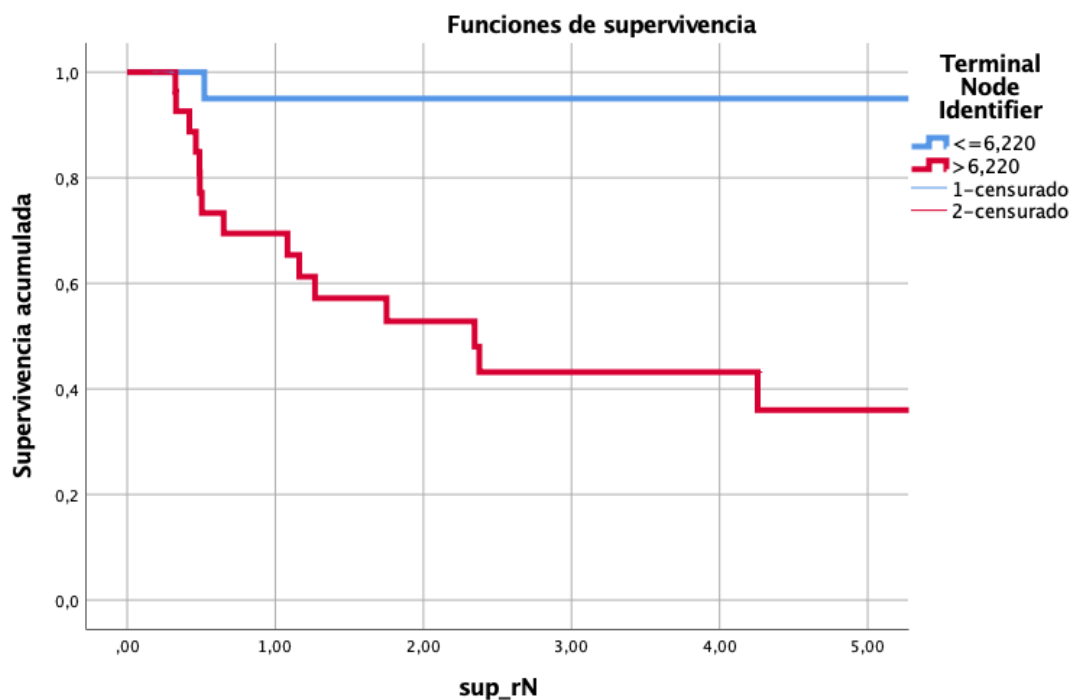


- SULmáx Adenopatía 1

**Figura 90.** Árbol de clasificación del valor del SULmáx de la Adenopatía 1 obtenido con un RPA.

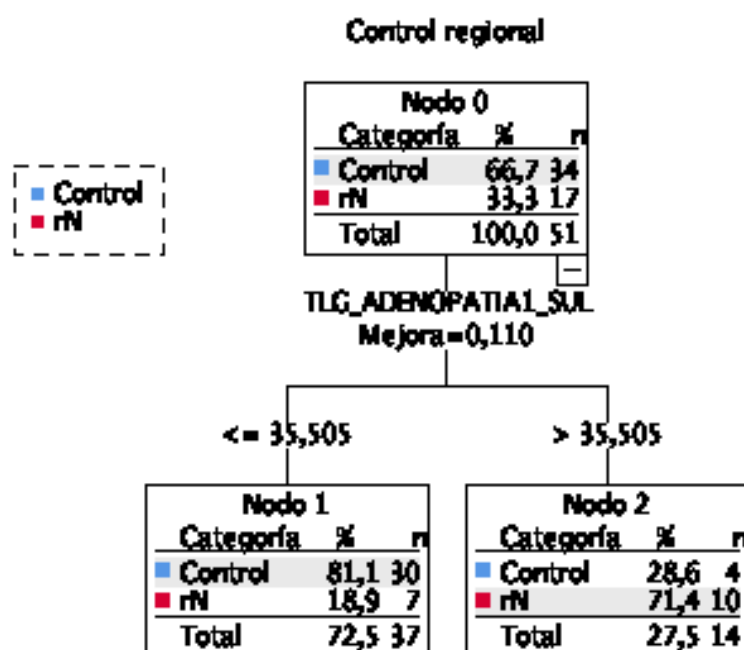


**Figura 91.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor de SULmáx obtenido mediante RPA ( $p=0,0000$ ).

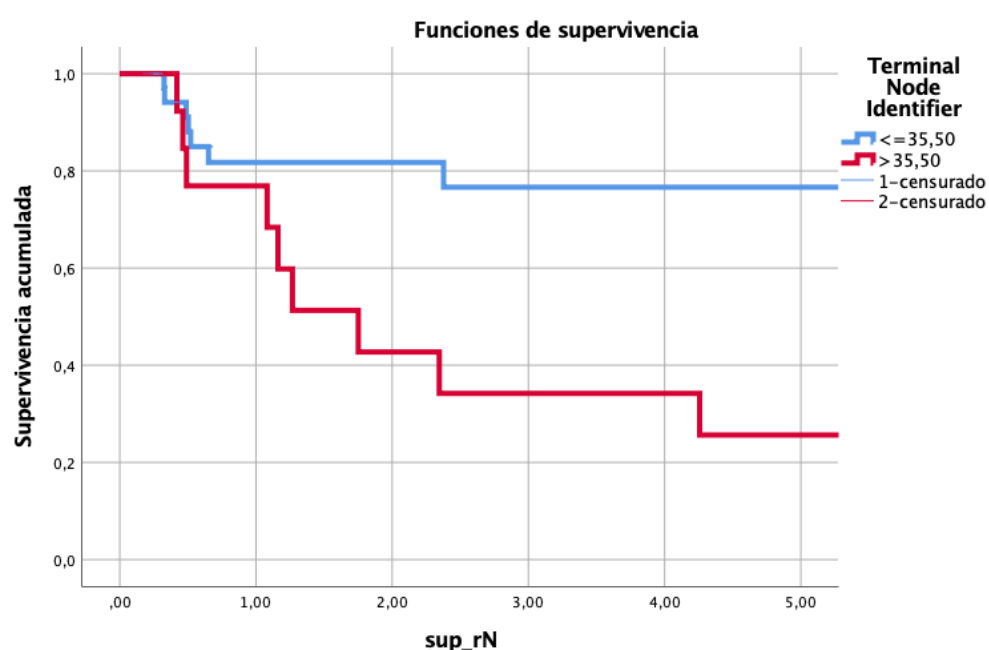


- TLG (Total Lesion Glycolysis) SUL – Adenopatía 1

**Figura 92.** Árbol de clasificación del valor del TLG-SUL de la Adenopatía 1 obtenido con un RPA.



**Figura 93.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor de TLG-SUL adenopatía 1 obtenido mediante RPA ( $p=0,002$ ).



## 5. Resultados

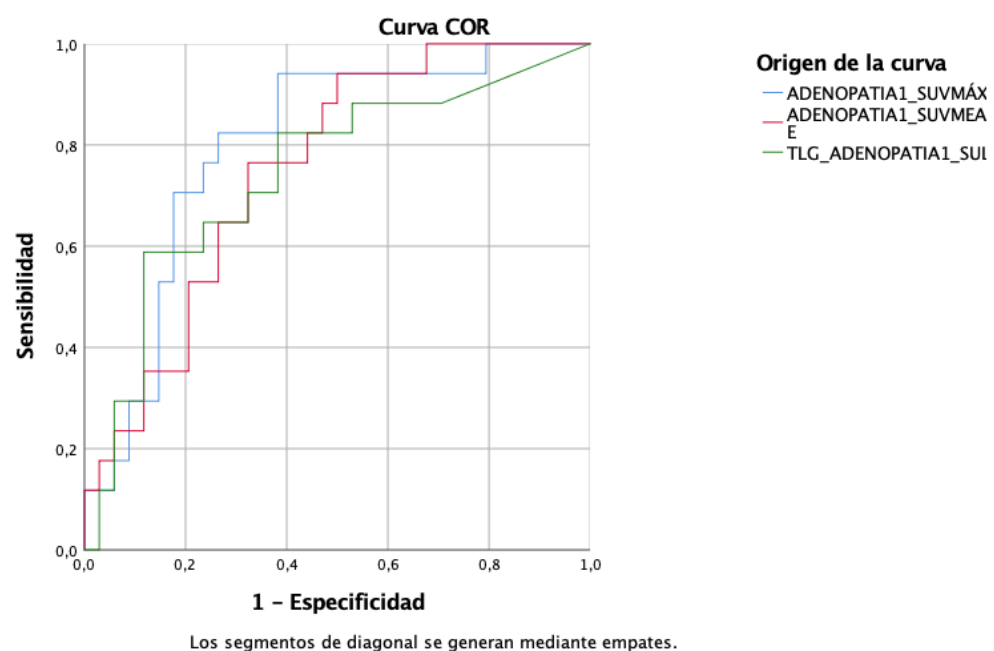
ITEM	CATEGORIA	N	Sup rN (%)	IC 95% (%)	P (logrank)
<b>SUVmáx_ADP1</b>	<b>&lt;=7,945</b>	22	95,0	85,45 - 99,9	<b>0,0000</b>
	<b>&gt;7,945</b>	29	34,6	12,57 - 45,9	
<b>SULmáx_ADP1</b>	<b>&lt;=6,220</b>	22	95,0	85,40 - 99,9	<b>0,0000</b>
	<b>&gt;6,220</b>	29	36,0	14,83 - 46,8	
<b>TLG_SUL_ADP1</b>	<b>&lt;=35,50</b>	37	76,6	63,08 - 84,6	<b>0,002</b>
	<b>&gt;35,50</b>	14	35,6	7,57 - 48,3	

**Tabla 23:** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años en función de los parámetros metabólicos de la Adenopatía 1 en pacientes VPH negativos.

Tal como puede apreciarse en la tabla 23, la totalidad de los parámetros metabólicos analizados consiguieron una discriminación altamente significativa del control regional de la enfermedad para los pacientes con tumores VPH-negativos.

En este subgrupo de pacientes, se comparó la capacidad pronóstica de los diferentes parámetros metabólicos mediante curvas ROC.

**Figura 94.** Curvas ROC de los diferentes parámetros metabólicos más influyentes en los pacientes VPH negativos en el control regional



**Tabla 24.** Áreas bajo la curva de los diferentes parámetros metabólicos en los pacientes VPH positivos.

	AUC	IC 95%		p-valor
		Límite inferior	Límite superior	
<b>SUVmáx_ADPI</b>	0,799	0,672	0,926	<b>0,001</b>
<b>SULmáx_ADPI</b>	0,753	0,620	0,885	<b>0,004</b>
<b>TLG_SUL_ADPI</b>	0,742	0,592	0,892	<b>0,005</b>

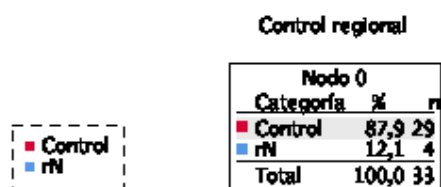
El parámetro metabólico que consiguió una AUC más elevado en el caso de los pacientes VPH-negativos fue el SUVmáx.

#### 5.2.1.1.2 Pacientes VPH positivos – Adenopatía 1 (n=33)

Procedimos de una manera similar a analizar el subgrupo de pacientes con tumores VPH-positivos (n=33).

##### - SUVmáx Adenopatía 1

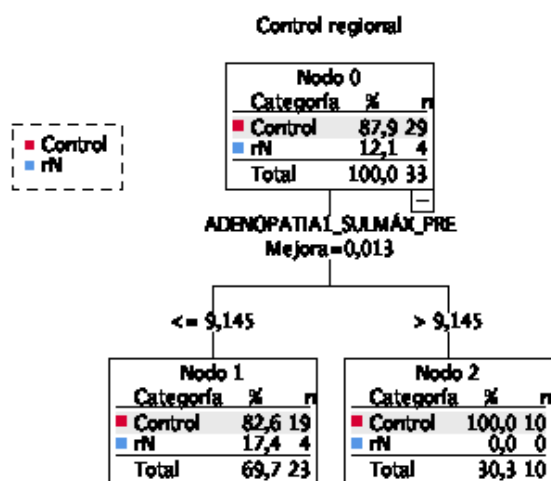
**Figura 95.** Árbol de clasificación del valor del SUVmáx de la Adenopatía 1.



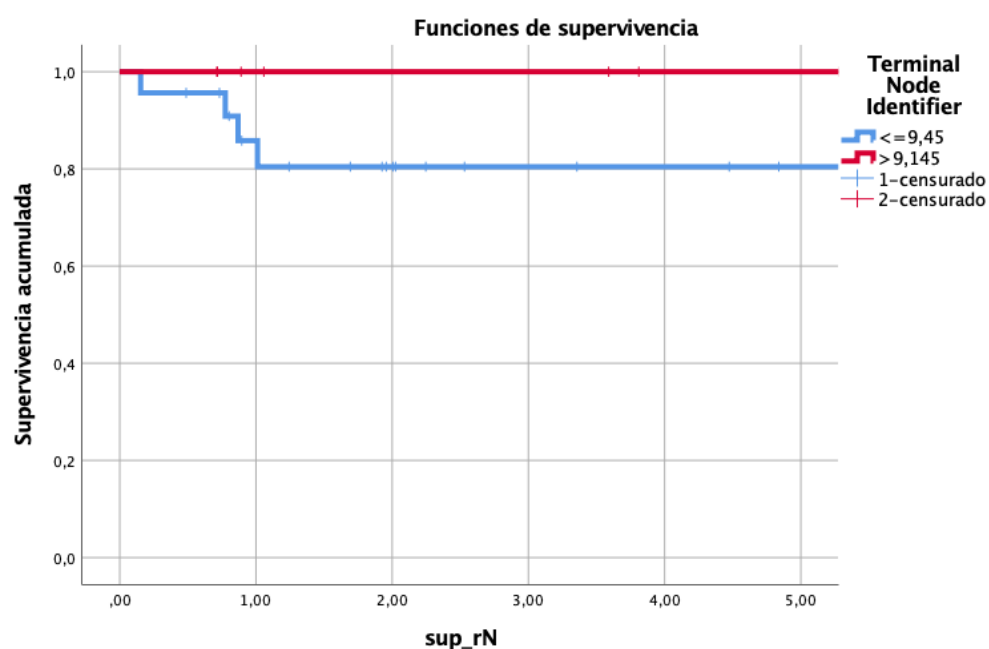
Al analizar el valor del SUVmáx en relación con el control regional de la enfermedad, el RPA no encontró una relación significativa.

### - SULmáx Adenopatía 1

**Figura 96.** Árbol de clasificación del valor del SULmáx de la Adenopatía 1 obtenido con un RPA.

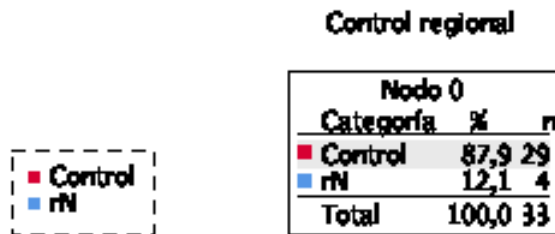


**Figura 97.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor de SULmáx obtenido mediante RPA ( $p=0,192$ ).



- **TLG (Total Lesion Glycolysis) SUL – Adenopatía 1**

**Figura 98.** Árbol de clasificación del valor del TLG-SUL de la Adenopatía 1 obtenido con un RPA.



Al analizar el valor del - TLG SUL en relación con el control regional de la enfermedad, el RPA no encontró una relación significativa.

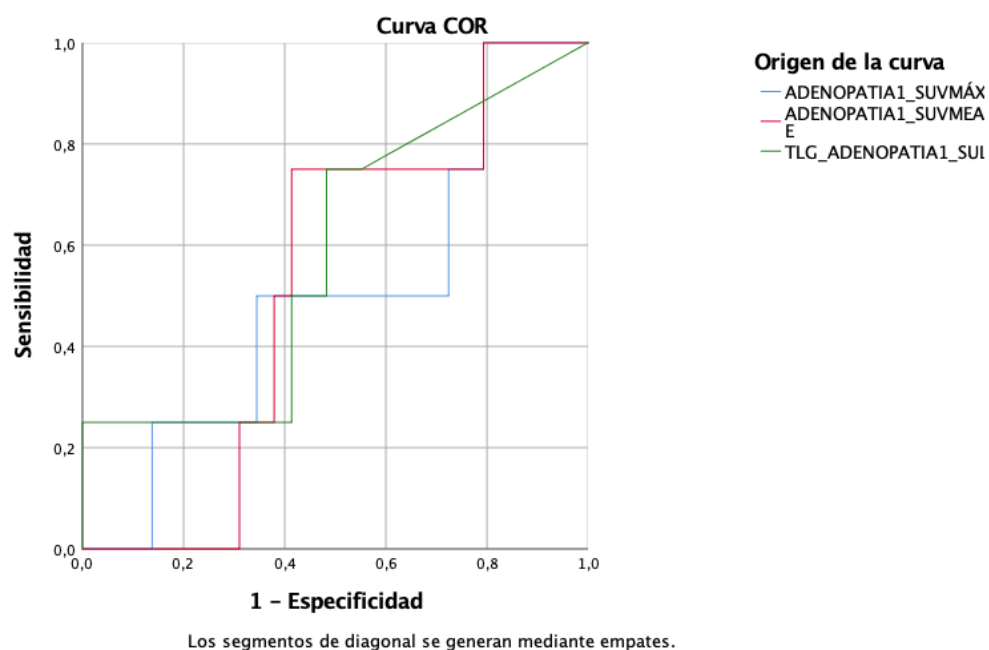
ITEM	CATEGORIA	N	Sup rN (%)	IC 95% (%)	P (logrank)
<b>SUVmáx_ADP1</b>	Sin diferencias				
<b>SULmáx_ADP1</b>	<=9,145	23	95,0	85,40 - 99,9	0,192
	>9,145	10			
<b>TLG_SUL_ADP1</b>	Sin diferencias				

**Tabla 25.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años en función de los parámetros metabólicos de la Adenopatía 1 en pacientes VPH positivos.

En la tabla 25, se describen los porcentajes de supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años en función de las particiones obtenidas con el RPA en los pacientes con tumores VPH-positivos. El RPA solo consiguió una clasificación al considerar el SULmáx, pero sin que los valores de supervivencia libre de recidiva regional en función de los nodos terminales obtenidos alcanzasen la significación estadística (p=0,192).

En este subgrupo de pacientes, se compararon también los diferentes parámetros mediante curvas ROC.

**Figura 99.** Curvas ROC de los diferentes parámetros metabólicos más influyentes en los pacientes VPH positivos en el control regional.



**Tabla 26.** Áreas bajo la curva de los diferentes parámetros metabólicos en los pacientes VPH positivos.

	IC 95%			
	AUC	Límite inferior	Límite superior	p-valor
SUVMáx	0,500	0,207	0,793	1,00
SULmáx	0,526	0,288	0,764	0,869
TLG_SUL	0,582	0,279	0,885	0,600

El valor del AUC más elevado correspondió al TLG SUL.



### 5.2.2 Parámetros metabólicos de todas las adenopatías y control regional (n=106)

A continuación, se muestran los análisis de los resultados para los diferentes parámetros metabólicos del PET-TC para la totalidad de las adenopatías analizadas con el fin de valorar la influencia de la carga tumoral cervical (adenopática) en el control regional. Se realizó el cálculo solo en aquellos pacientes que presentaban una o más adenopatías (n=106).

Se definió un nuevo parámetro: “Adenopatías total” que engloba la carga tumoral de todas las adenopatías analizadas.

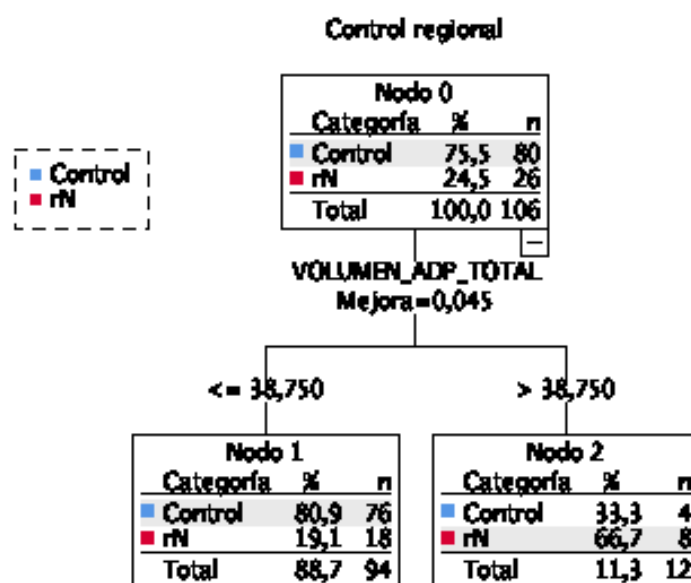
Se consideraron dos parámetros:

- Volumen ganglionar total: correspondiente a la suma de los volúmenes de las adenopatías analizadas [Volumen adenopatía 1 + Volumen adenopatía 2 (si presente) + Volumen adenopatía 3 (si presente)]
- TLG ganglionar total: correspondiente a la suma de los TLG de las adenopatías analizadas [TLG adenopatía 1 + TLG adenopatía 2 (si presente) + TLG adenopatía 3 (si presente)]

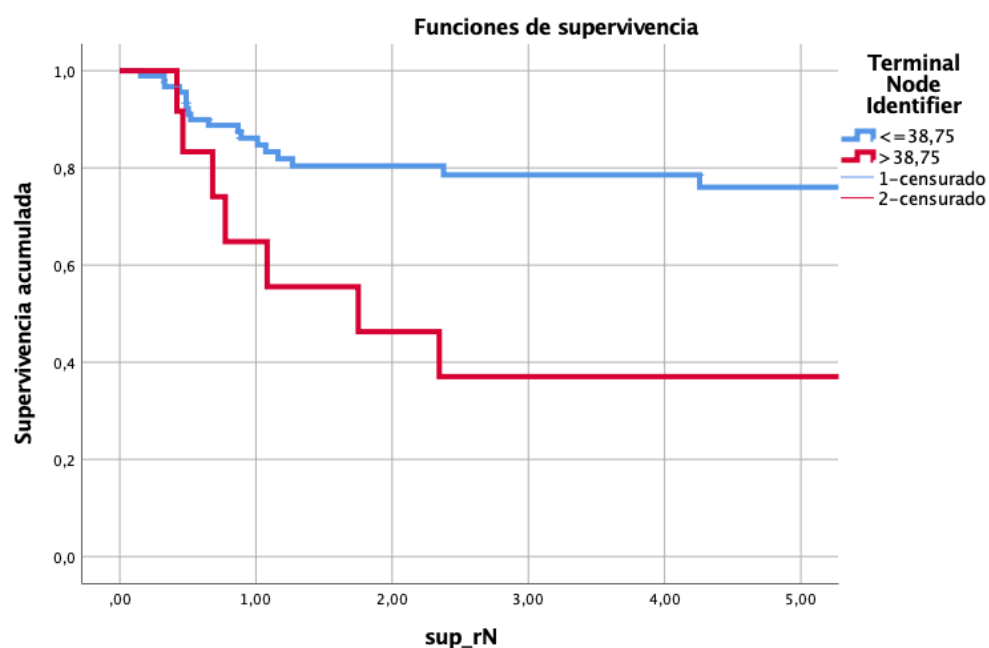
El TLG se calculó de acuerdo con los valores correspondientes al SUVmean y SULmean.

- Volumen ganglionar total

**Figura 100.** Árbol de clasificación del valor del volumen total de las adenopatías obtenido con un RPA.

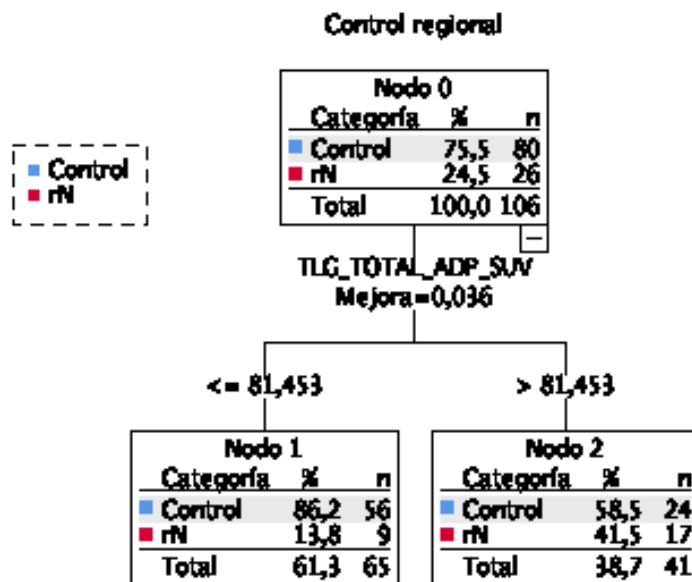


**Figura 101.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor del volumen de todas las adenopatías obtenido mediante RPA ( $p=0,001$ ).

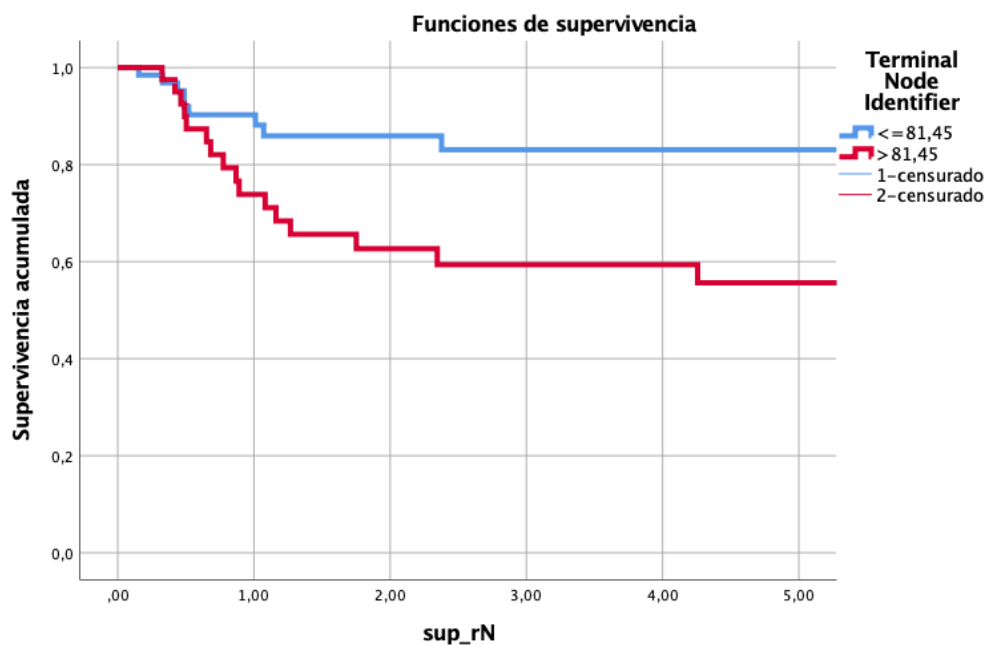


- TLG (Total Lesion Glycolysis)-SUV ganglionar total

**Figura 102.** Árbol de clasificación del valor del TLG-SUV para todas las adenopatías obtenido con un RPA.

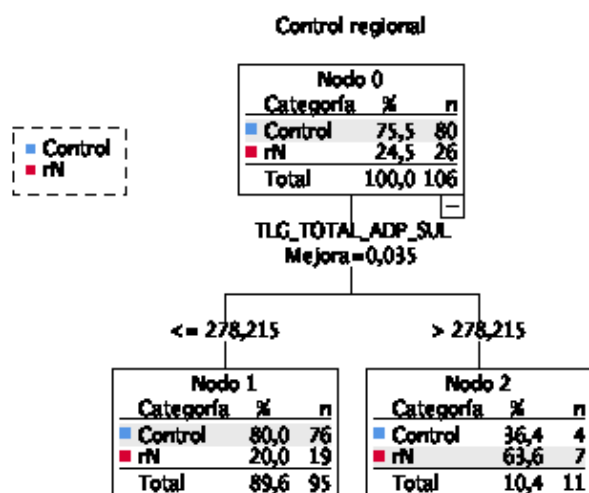


**Figura 103.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor del sumatorio TLG-SUV de todas las adenopatías obtenido mediante RPA (p=0,007).

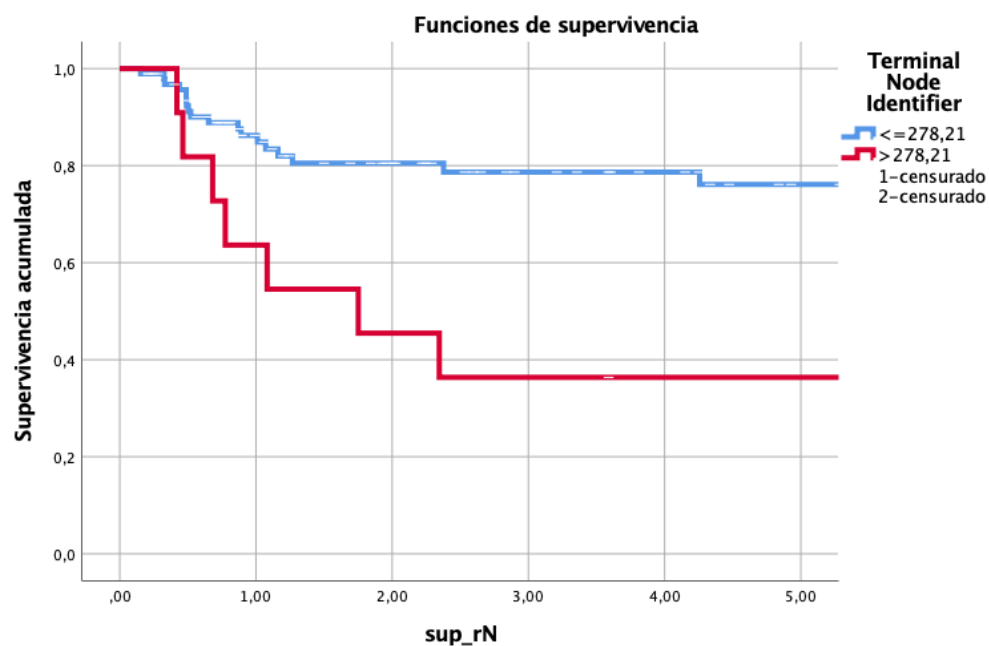


- TLG (Total Lesion Glycolysis)-SUL ganglionar total

**Figura 104.** Árbol de clasificación del valor del TLG-SUL para todas las adenopatías obtenido con un RPA.



**Figura 105.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor del sumatorio TLG-SUL de todas las adenopatías obtenido mediante RPA ( $p=0,004$ ).



## 5. Resultados

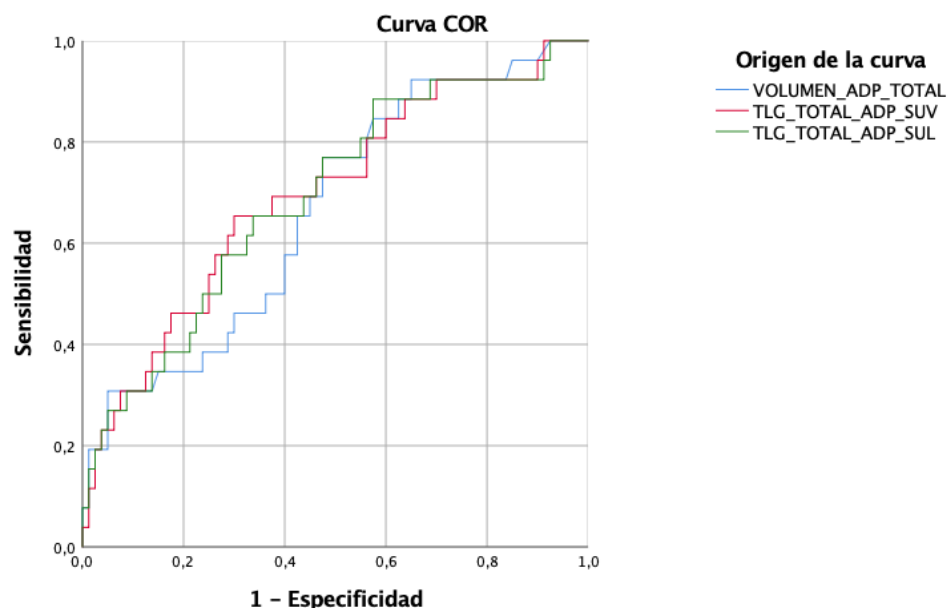
**Tabla 27.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años en función de los nodos terminales obtenidos con el RPA.

ITEM	CATEGORIA	N	Sup (%)	IC 95% (%)	P (logrank)
<b>Volumen ganglionar total</b>	$\leq 38,75$	94	76,0	65,8 - 81,2	<b>0,001</b>
	$> 38,75$	12	37,0	8,5 - 51,6	
<b>TLG_SUV ganglionar total</b>	$\leq 81,45$	65	83,1	72,7 - 88,4	<b>0,007</b>
	$> 81,45$	41	55,7	39,0 - 64,2	
<b>TLG_SUL ganglionar total</b>	$\leq 278,21$	95	76,1	62,5 - 81,3	<b>0,004</b>
	$> 278,21$	11	36,4	8,3 - 50,9	

En la tabla 27 aparece la supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años en función de los nodos terminales obtenidos en los respectivos análisis de partición recursiva.

Finalmente, se analizó mediante curvas ROC la capacidad pronóstica de los diferentes parámetros metabólicos para el control regional utilizando los datos referentes al total de las adenopatías

**Figura 106:** Curvas ROC de los parámetros metabólicos para el total de las adenopatías



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

**Tabla 28.** Área bajo la curva de las curvas ROC de los diferentes parámetros metabólicos

	AUC	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
<b>VOLUMEN</b>	0,664	54,6	78,2
<b>TLG-SUV</b>	0,696	57,7	81,5
<b>TLG-SUL</b>	0,692	57,4	81

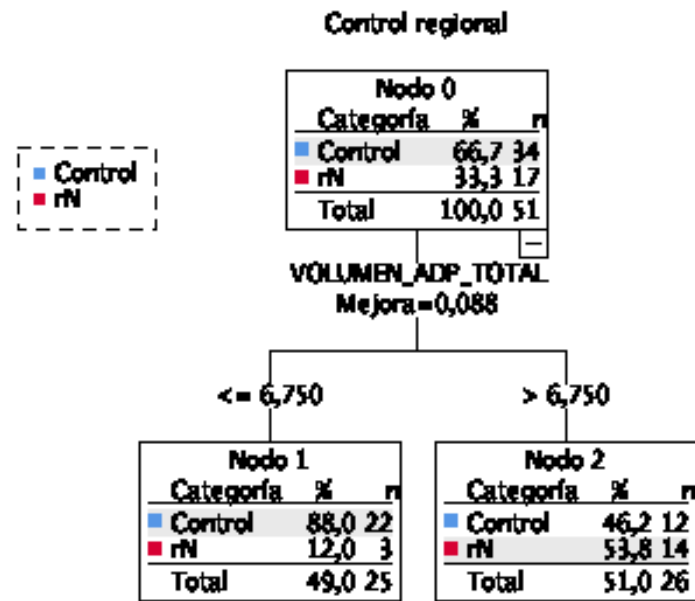
El parámetro con un AUC más elevado correspondió a la determinación del TLG SUV ganglionar total.

5.2.2.1 Parámetros metabólicos del total de adenopatías y control regional en función VPH

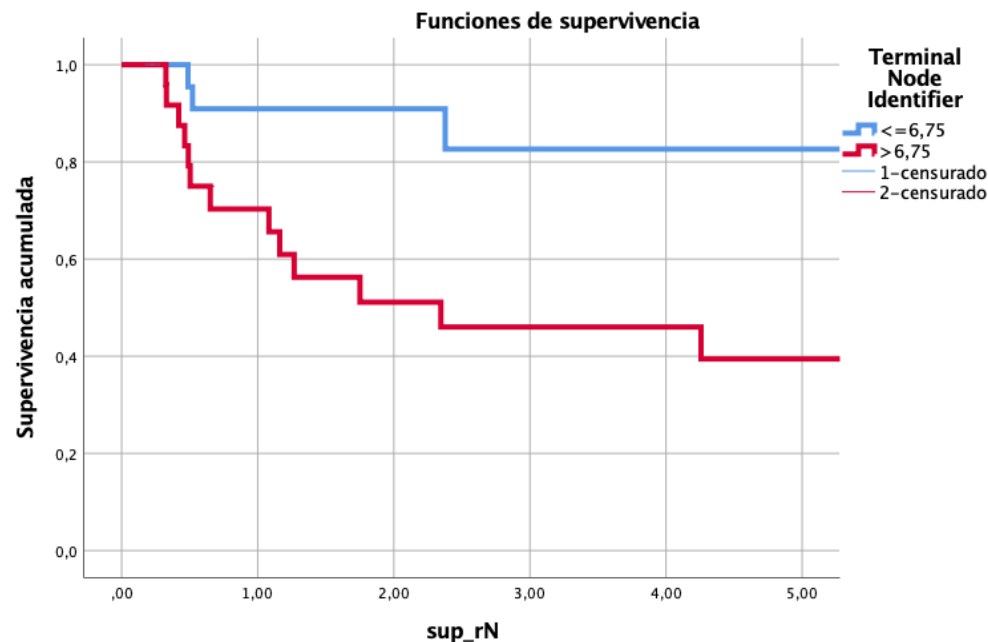
5.2.2.1.1 Pacientes VPH negativos – total adenopatías (n=51)

- Volumen ganglionar total

**Figura 107.** Árbol de clasificación del valor del volumen total de las adenopatías obtenido con un RPA.

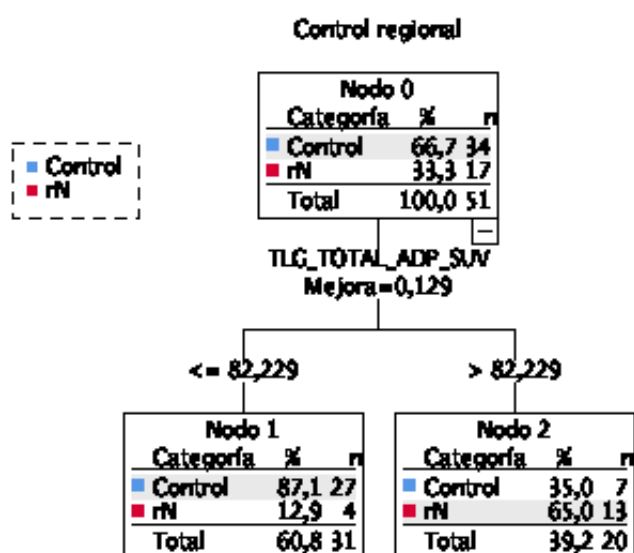


**Figura 108.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor del volumen de todas las adenopatías obtenido mediante RPA (p=0,006).

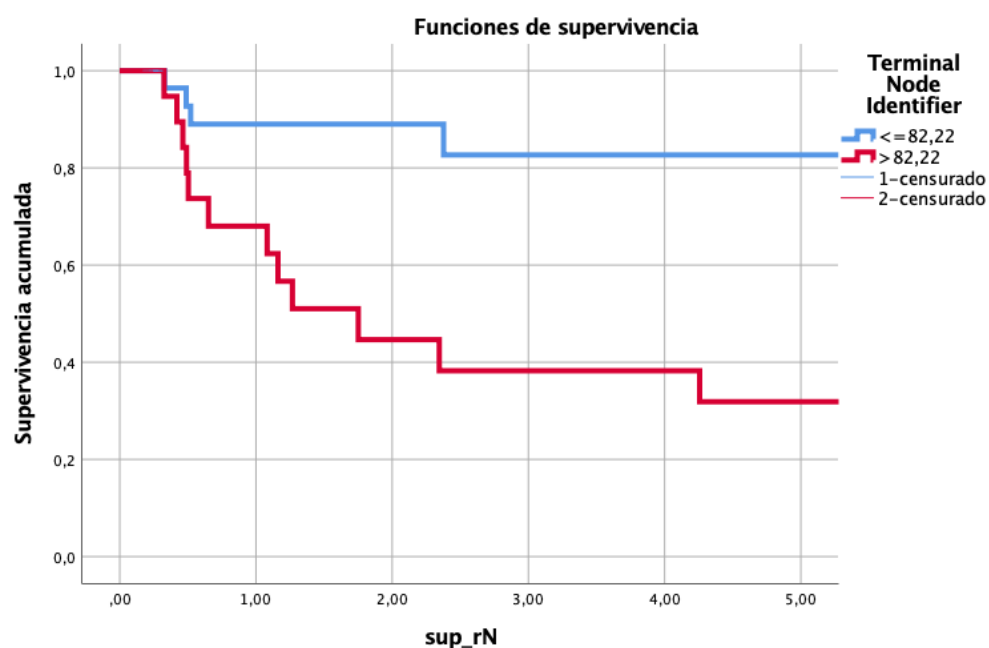


- TLG (Total Lesion Glycolysis) -SUV ganglionar total

**Figura 109.** Árbol de clasificación del valor del TLG-SUV para todas las adenopatías obtenido con un RPA.



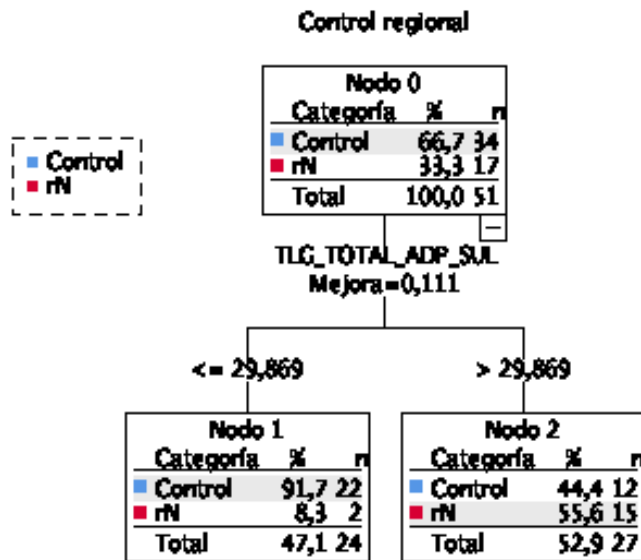
**Figura 110.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor del sumatorio TLG-SUV de todas las adenopatías obtenido mediante RPA ( $p=0,001$ ).



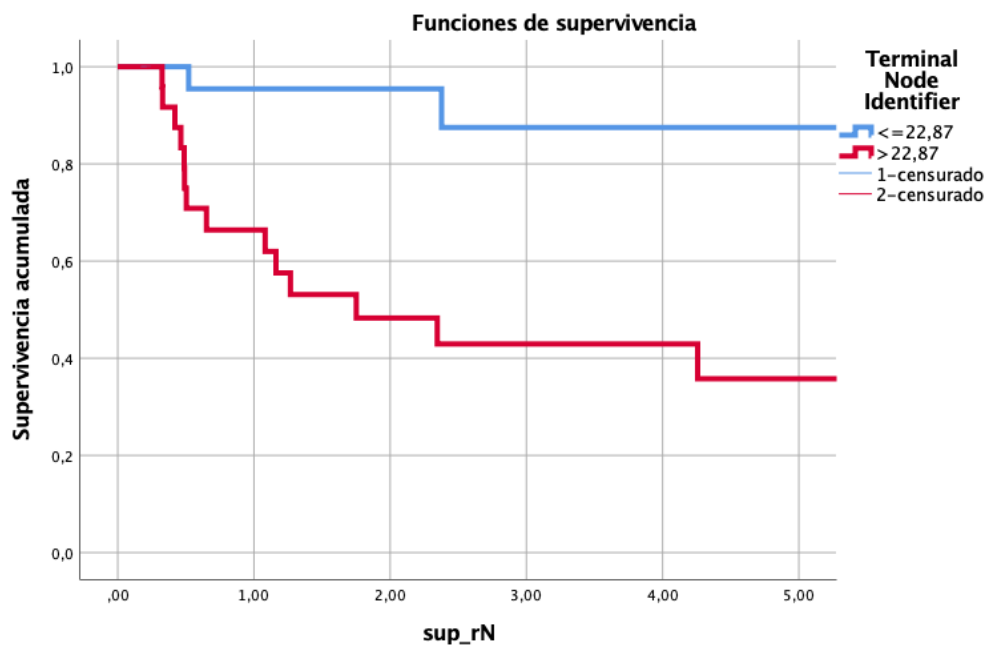


- TLG (Total Lesion Glycolysis)-SUL ganglionar total

**Figura 111.** Árbol de clasificación del valor del TLG-SUL para todas las adenopatías obtenido con un RPA.



**Figura 112.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años según el punto de corte del valor del sumatorio TLG-SUL de todas las adenopatías obtenido mediante RPA (p=0,004).



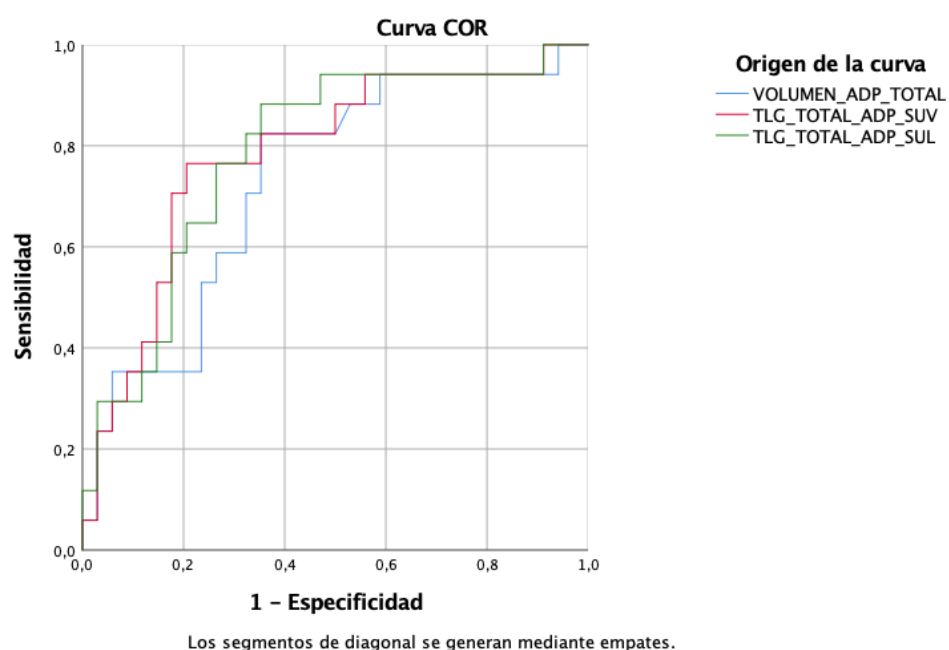
**Tabla 29.** Supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años en función de los nodos terminales obtenidos con el RPA.

ITEM	CATEGORIA	N	Sup rN (%)	IC 95% (%)	P (logrank)
<b>VOLUMEN_TODAS_AD</b>	$\leq 6,750$	25	82,6	63,69 - 92,3	<b>0,006</b>
	$> 6,750$	26	39,4	15,81 - 51,5	
<b>TLG_SUV_TODAS_AD</b>	$\leq 82,229$	31	82,7	66,43 - 91	<b>0,001</b>
	$> 82,229$	20	31,9	9,56 - 43,3	
<b>TLG_SUL_TODAS_AD</b>	$\leq 29,86$	24	87,5	73,98 - 96,1	<b>0,001</b>
	$> 39,89$	27	35,8	7,77 - 46,8	

En la tabla 29 se muestran los porcentajes de supervivencia libre de recidiva regional a los 5 años en función de los nodos terminales obtenidos al analizar los diferentes parámetros metabólicos en los pacientes con un carcinoma de orofaringe VPH-negativo.

Finalmente, se analizó mediante curvas ROC la capacidad pronóstica de los diferentes parámetros metabólicos para el control regional utilizando los datos del total de las adenopatías

**Figura 112.** Curvas ROC de los parámetros metabólicos para el total de Adenopatías.



**Tabla 30.** Área bajo la curva de las curvas ROC de los diferentes parámetros metabólicos

	AUC	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
<b>VOLUMEN</b>	0,731	58,5	87,7
<b>TLG-SUV</b>	0,782	64,4	92,0
<b>TLG-SUL</b>	0,784	64,9	91,8

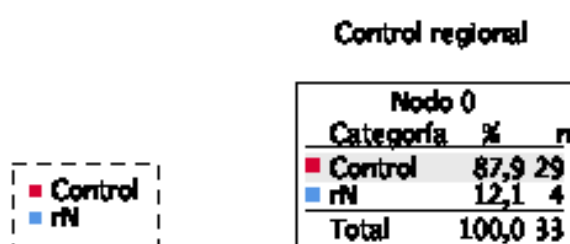
El parámetro que obtuvo un AUC más elevado fue el TLG SUL.

### 5.2.2.1.2 Pacientes VPH positivos – Total Adenopatías (n=33)

A continuación, se realizan los cálculos para el SUVmáx, SULmáx y TLG para los pacientes que presentan doble positividad de marcador VPH (n=33) y mostraron una o más adenopatías.

#### - Volumen ganglionar total

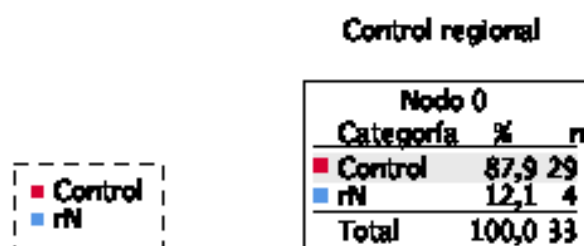
**Figura 113.** Árbol de clasificación del valor del volumen de la todas las adenopatías obtenido con un RPA en el que no se muestran diferencias.



Al analizar el valor del Volumen ganglionar total en relación con el control regional de la enfermedad, el RPA no encontró una relación significativa.

#### - TLG-SUV ganglionar total

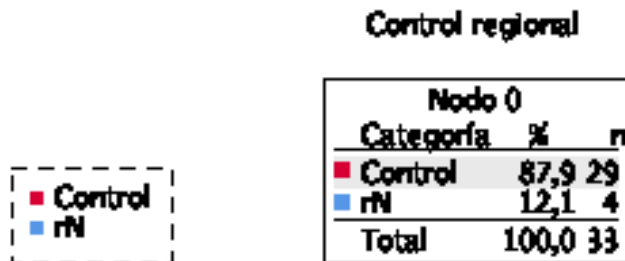
**Figura 114.** Árbol de clasificación del valor del TLG-SUV para todas las adenopatías obtenido con un RPA en el que no se muestran diferencias.



Al analizar el valor del TLG-SUV ganglionar total en relación con el control regional de la enfermedad, el RPA no encontró una relación significativa.

- TLG-SUL ganglionar total

**Figura 115.** Árbol de clasificación del valor del TLG-SUL todas las adenopatías obtenido con un RPA



Al analizar el valor del TLG-SUL para ganglionar total en relación con el control regional de la enfermedad, el RPA no encontró una relación significativa.

Los parámetros que evaluaron la actividad metabólica global de las adenopatías metastásicas en los pacientes con carcinomas de orofaringe VPH-positivos no se relacionaron de forma significativa con el control regional de la enfermedad.

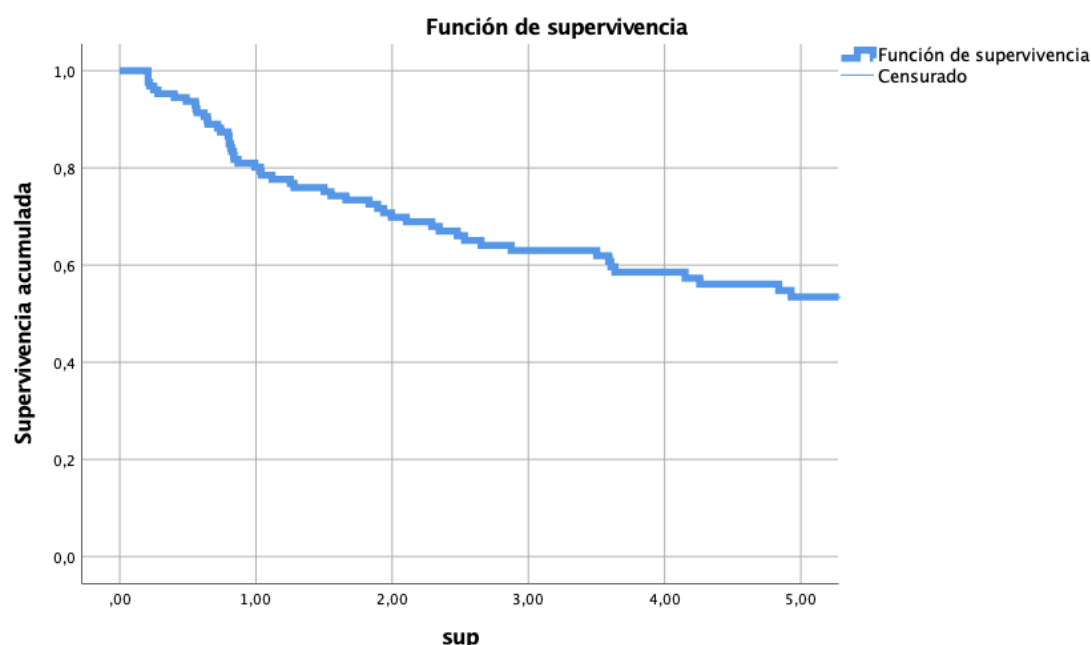
### 5.3 RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS A NIVEL DEL TUMOR TOTAL (TUMOR PRIMARIO+ ADENOPATÍAS) Y EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD

A continuación, se realizará una descripción de los resultados obtenidos al analizar los parámetros metabólicos considerando de forma conjunta tanto la localización primaria del tumor como la afectación ganglionar en los pacientes cN+.

En esta parte del estudio se definieron los siguientes parámetros:

- Volumen total: Volumen tumoral primario + Volumen ganglionar total
- TLG\_SUV\_TOTAL: TLG Tumoral primario+ TLG ganglionar total calculado con valores de SUVmean
- TLG\_SUL\_TOTAL: TLG Tumoral primario+ TLG ganglionar total calculado con valores de SULmean

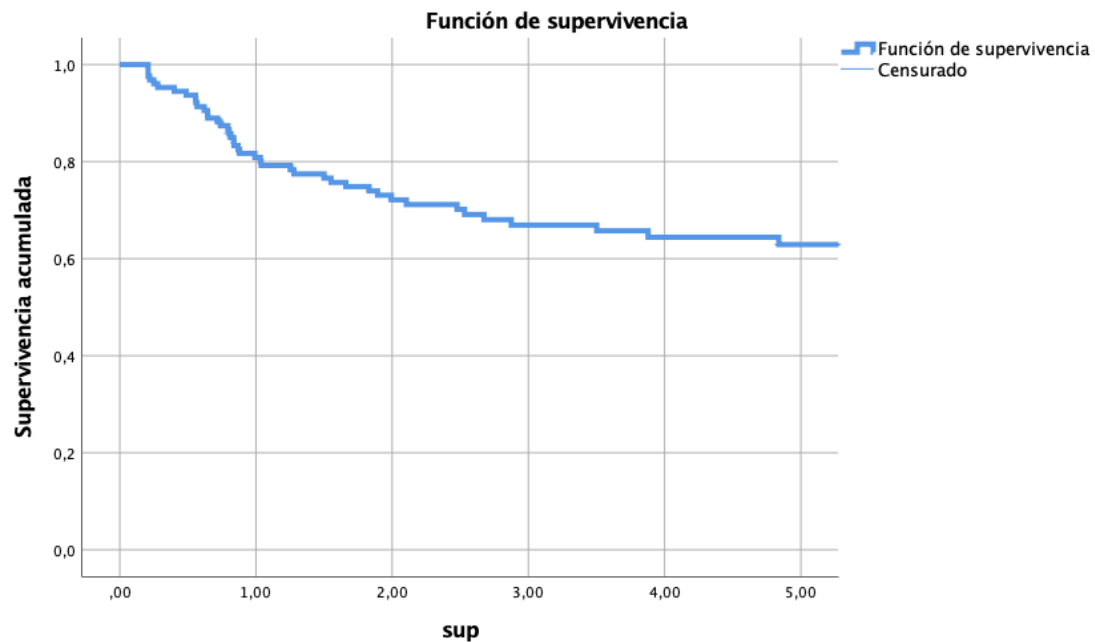
La supervivencia global de la totalidad de pacientes (n=127) a los 5 años fue de 53,4% (IC 95%: 43,85-58,3).



**Figura 116.** Supervivencia global a los 5 años de seguimiento de toda la cohorte.

## 5. Resultados

Durante el periodo de seguimiento, un total de 43 pacientes (33,9%) fallecieron como consecuencia de la evolución del tumor. La siguiente figura muestra la supervivencia específica de los pacientes incluidos en el estudio.



**Figura 117.** Supervivencia específica de enfermedad a los 5 años.

La supervivencia específica de enfermedad fue de 62,9% a los 5 años (IC 95%: 53,7 – 67,4%).

En las determinaciones realizadas con los parámetros metabólicos totales se consideró como la variable dependiente la supervivencia específica.

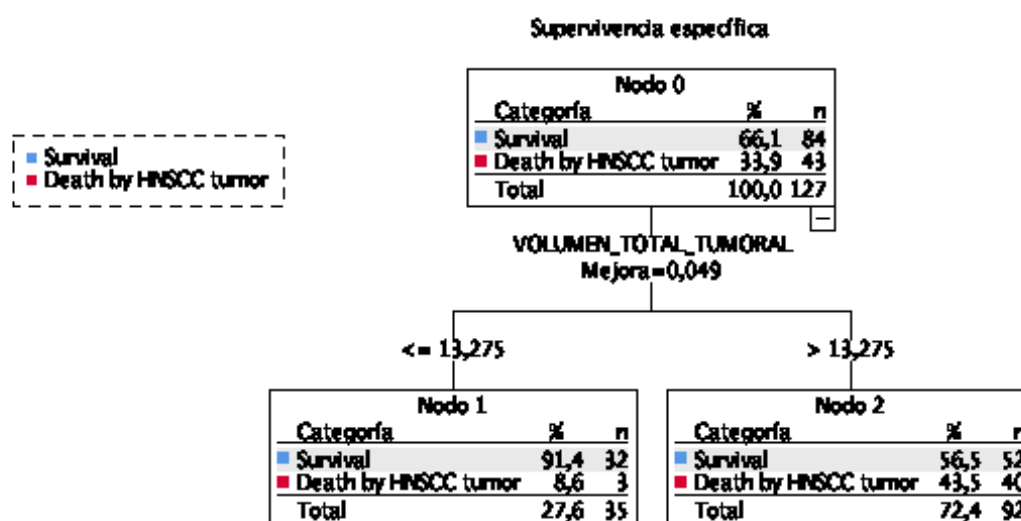
### 5.3.1 Supervivencia específica de enfermedad y parámetros metabólicos totales (tumor + adenopatías)

#### - Tumor metabólico total o MTV

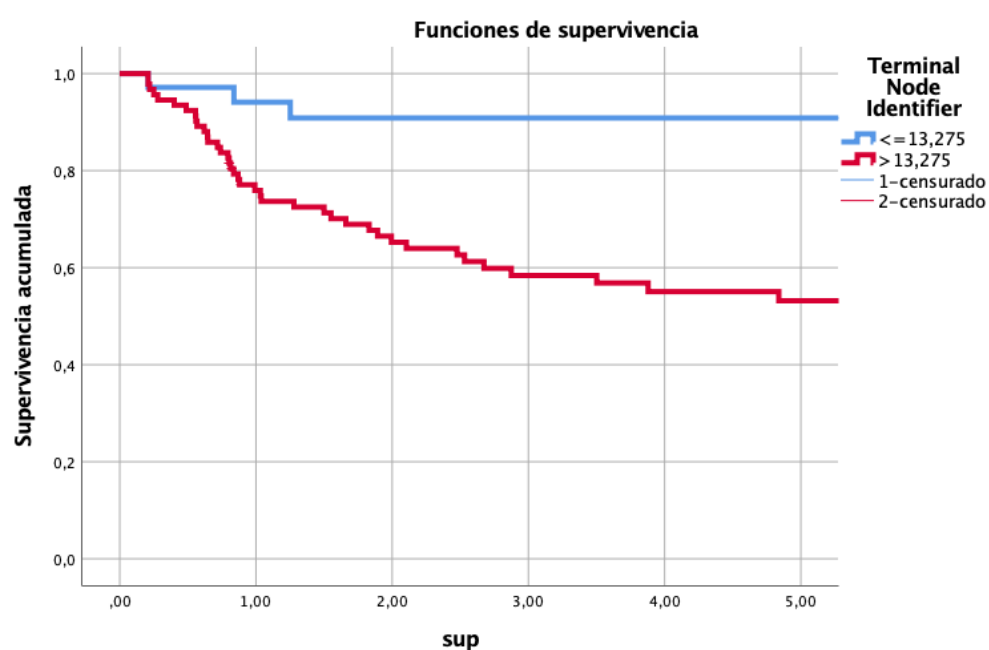
Calculado mediante la suma del volumen tumoral con el volumen de las adenopatías:

MTV = Volumen tumoral + volumen adenopatías

**Figura 118.** Árbol de clasificación del valor del MTV obtenido con un RPA



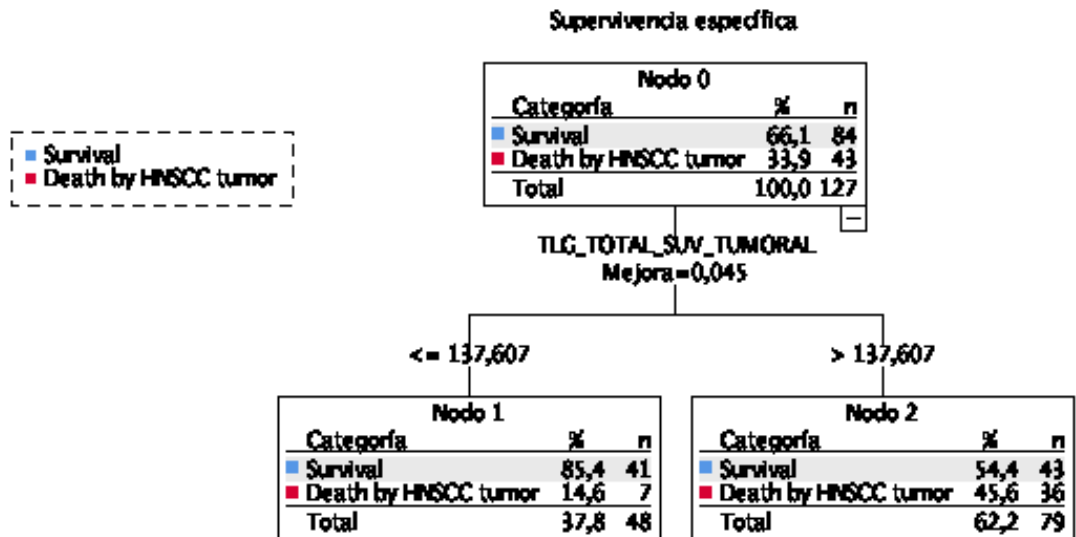
**Figura 119.** Supervivencia específica de enfermedad a los 5 años según el punto de corte del valor del MTV obtenido mediante RPA ( $p=0,001$ ).



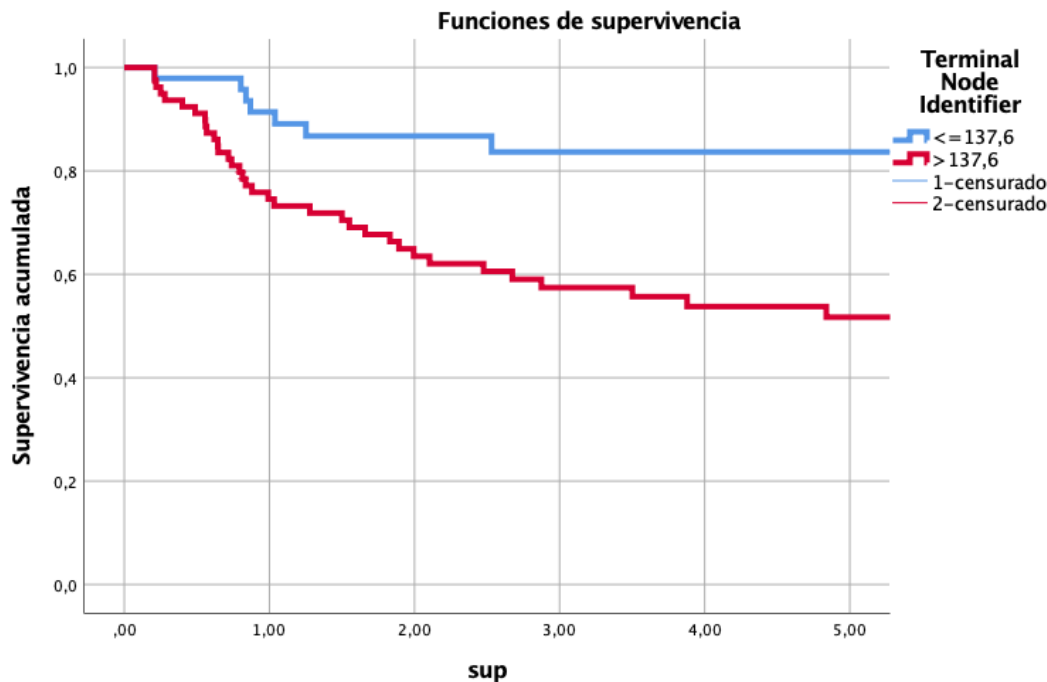


- **TLG (Total Lesion Glycolisis) SUV Total (Tumor + adenopatías)**  
Calculado mediante la suma del TLG tumoral y el del total de las adenopatías:  
 $TLG\ total\ SUV = TLG\ SUV\ tumoral + TLG\ total\ Adenopatías.$

**Figura 120.** Árbol de clasificación del valor del TLG SUV total obtenido con un RPA.



**Figura 121.** Supervivencia específica de enfermedad a los 5 años según el punto de corte del valor del TLG SUV total obtenido mediante RPA (p=0,001).

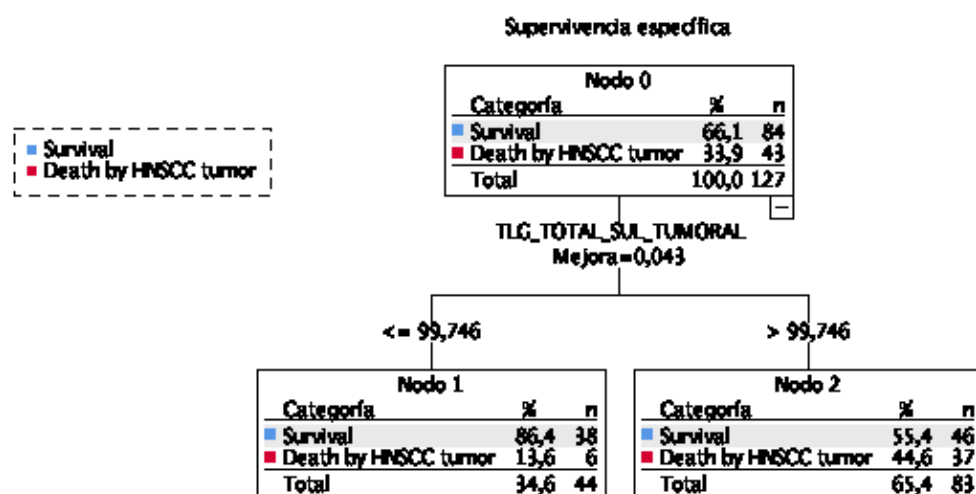


- **TLG (Total Lesion Glycolysis) SUL Total (Tumor + adenopatías)**

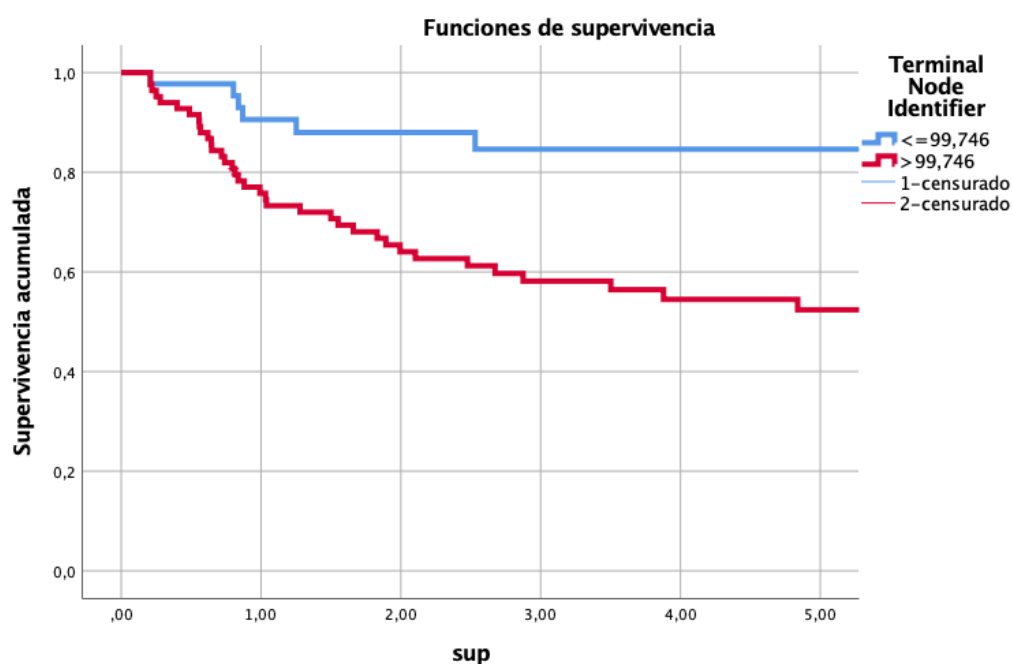
Calculado mediante la suma del TLG tumoral y el del total de las adenopatías:

TLG total SUL = TLG SUL tumoral + TLG total Adenopatías.

**Figura 122.** Árbol de clasificación del valor del TLG SUL total obtenido con un RPA



**Figura 123.** Supervivencia específica de enfermedad a los 5 años según el punto de corte del valor del TLG SUL total obtenido mediante RPA ( $p=0,001$ ).



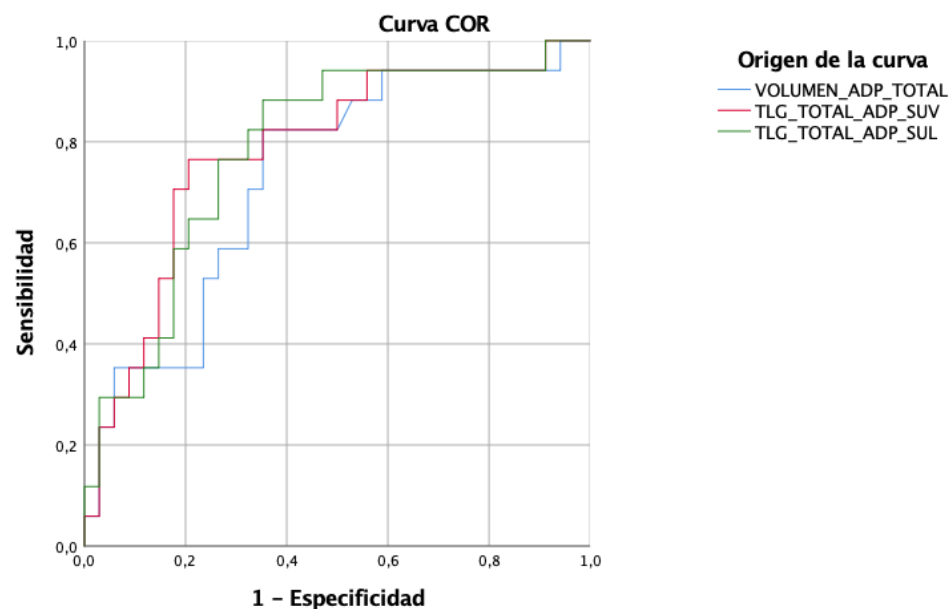
**Tabla 30.** Supervivencia específica a los 5 años en función de los nodos terminales obtenidos con el RPA.

ITEM	CATEGORIA	N	Sup Esp (%)	IC 95% (%)	P (logrank)
VOLUMEN_TOTAL	<=13,275	35	90,9	81,15 - 95,9	0,001
	>13,275	92	53,2	42,09 - 58,9	
TLG_SUV_TOTAL	<=137,60	48	83,7	72,53 - 89,4	0,001
	>137,60	79	51,7	39,74 - 57,8	
TLG_SUL_TOTAL	<=99,746	44	84,6	71,08 - 90,5	0,001
	>99,746	83	52,4	24,37 - 58,4	

Se pudo observar una relación significativa entre la supervivencia específica y la totalidad de los parámetros metabólicos totales, incluyendo tanto la localización primaria del tumor como la afectación ganglionar.

Se analizó mediante curvas ROC la capacidad pronóstica de los diferentes parámetros metabólicos totales en relación con la supervivencia específica.

**Figura 124.** Curvas ROC de los parámetros metabólicos totales.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

**Tabla 31.** Área bajo la curva de las curvas ROC de los diferentes parámetros metabólicos

	AUC	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
<b>VOLUMEN</b>	0,681	0,584	0,778
<b>TLG-SUV</b>	0,681	0,584	0,777
<b>TLG-SUL</b>	0,687	0,591	0,783

El parámetro que contó con un valor de AUC más elevado correspondió a la determinación del TLG-SUL.

5.3.1.1 Parámetros metabólicos tumorales totales en función del VPH

5.3.1.1.1 Pacientes VPH negativos – Total tumoral (n=61)

- Tumor metabólico total o MTV

Figura 125. Árbol de clasificación del MTV total obtenido con un RPA.

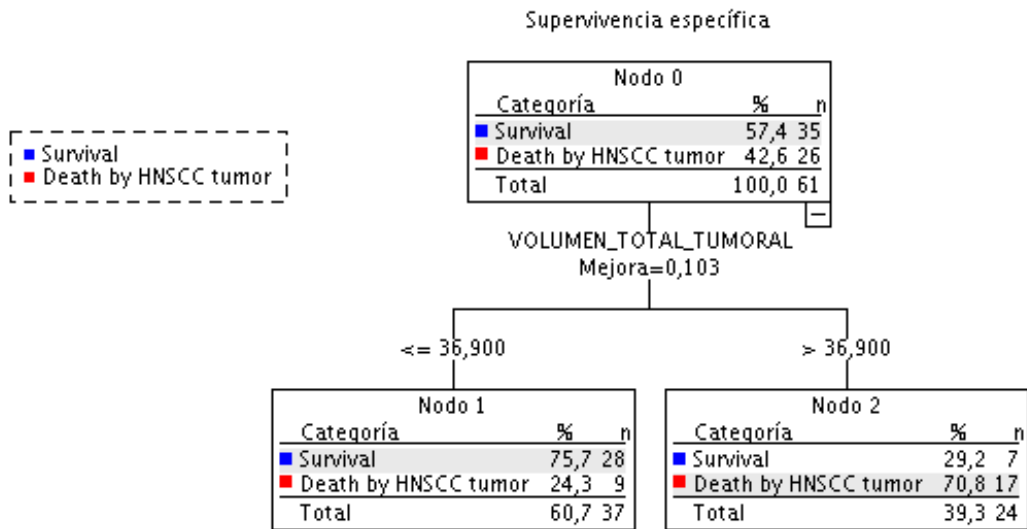
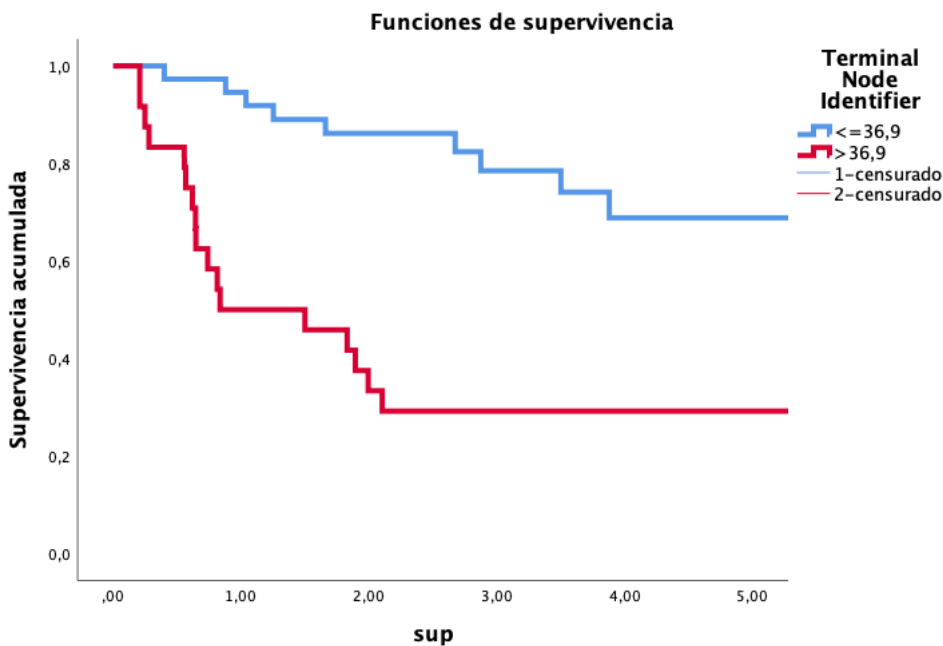
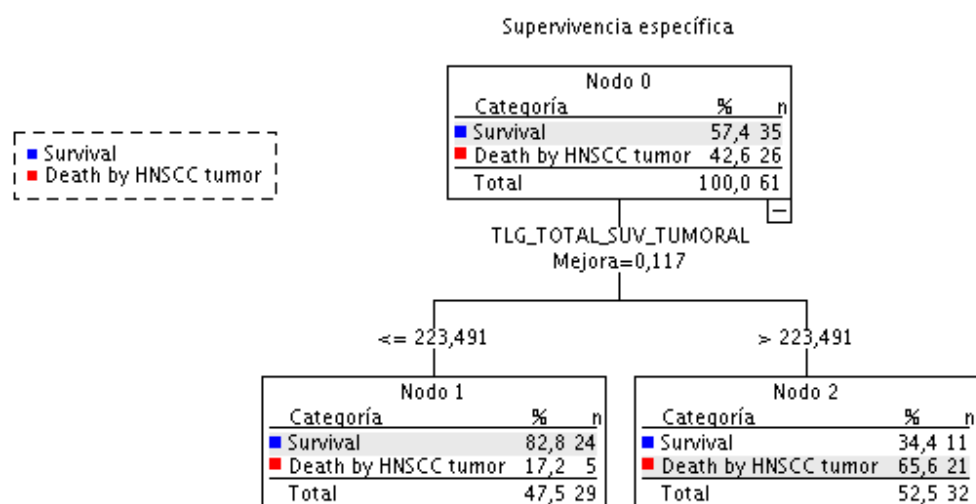


Figura 126. Supervivencia específica de enfermedad a los 5 años según el punto de corte del valor del volumen total obtenido mediante RPA (p=0,000).

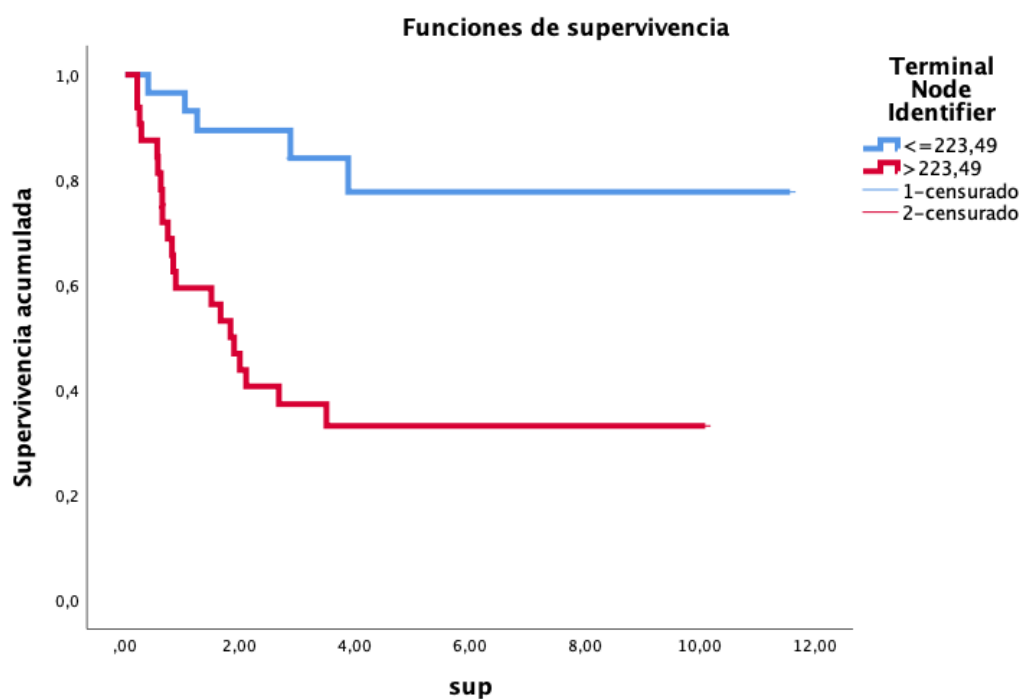


- **TLG (Total Lesion Glycolysis) SUV Total (Tumor + adenopatías)**

**Figura 127.** Árbol de clasificación del valor del TLG\_SUV tumoral total obtenido con un RPA.

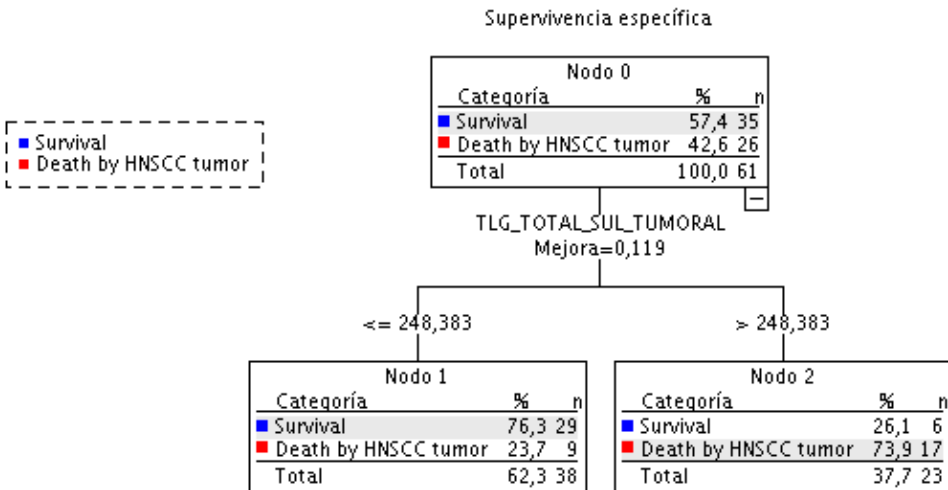


**Figura 128.** Supervivencia específica de enfermedad a los 5 años según el punto de corte del valor del TLG\_SUV total obtenido mediante RPA ( $p=0,000$ ).

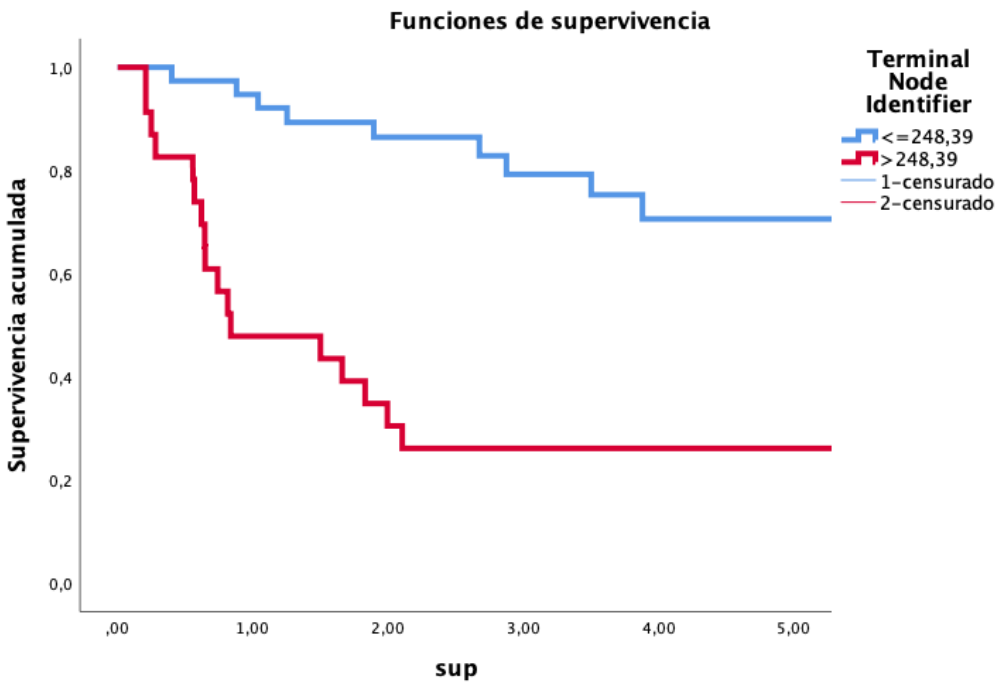


- **TLG (Total Lesion Glycolysis) SUL Total (Tumor + adenopatías)**

**Figura 129.** Árbol de clasificación del valor del TLG\_SUL tumoral total obtenido con un RPA.



**Figura 130.** Supervivencia específica de enfermedad a los 5 años según el punto de corte del valor del TLG\_SUV total obtenido mediante RPA (p=0,000).



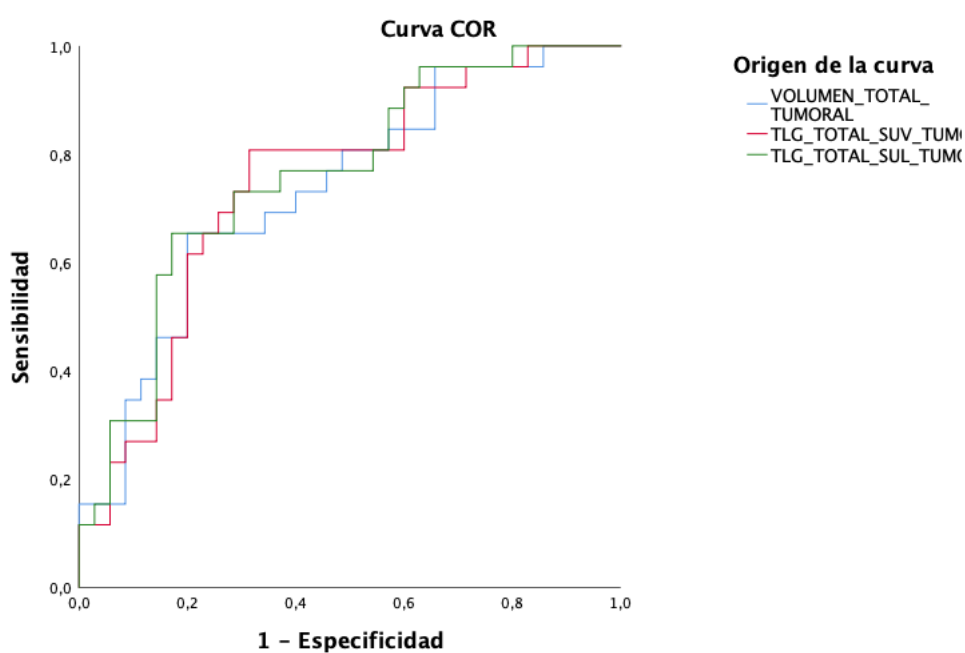
**Tabla 32.** Supervivencia específica de enfermedad a los 5 años en función de los nodos terminales obtenidos con el RPA.

ITEM	CATEGORIA	N	Sup Esp (%)	IC 95% (%)	P (logrank)
<b>VOLUMEN_TOTAL</b>	$\leq 36,9$	37	68,8	51,0 - 77,9	<b>0,000</b>
	$> 36,9$	24	29,2	11,0 - 38,5	
<b>TLG_SUV_TOTAL</b>	$\leq 223,49$	29	77,7	59,4 - 87,0	<b>0,000</b>
	$> 223,49$	32	33,1	16,2 - 41,7	
<b>TLG_SUL_TOTAL</b>	$\leq 248,38$	38	70,6	57,0 - 79,2	<b>0,000</b>
	$> 248,38$	23	26,1	0.0 - 35,3	

Se pudo observar una relación significativa entre la supervivencia específica y la totalidad de los parámetros metabólicos totales, incluyendo tanto la localización primaria del tumor como la afectación ganglionar.

Finalmente, se analizó mediante curvas ROC la capacidad pronóstica de los diferentes parámetros metabólicos para el control de enfermedad utilizando los datos referentes al total tumoral (tumor primario + adenopatías).

**Figura 131.** Curvas ROC de los parámetros metabólicos totales





**Tabla 33.** Área bajo la curva de las curvas ROC de los diferentes parámetros metabólicos

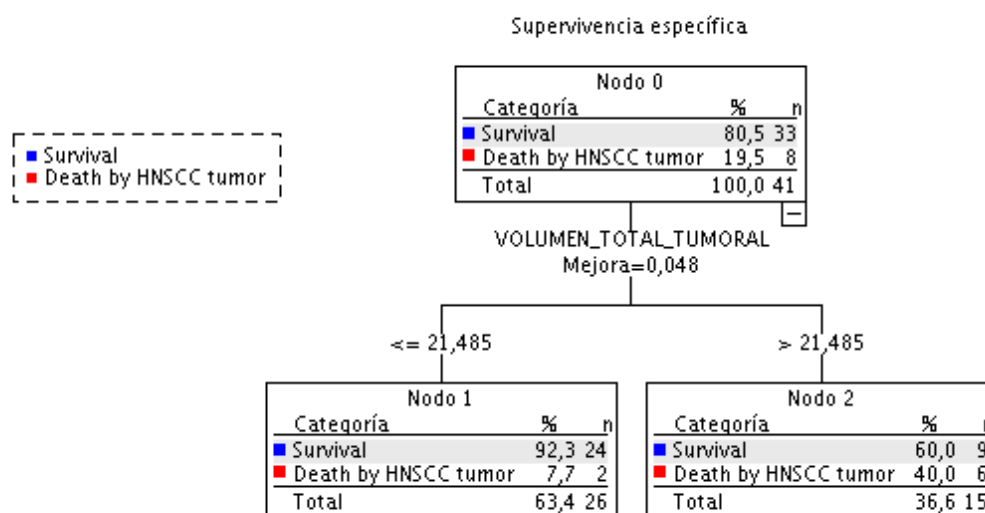
	AUC	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
<b>VOLUMEN</b>	0,734	0,607	0,861
<b>TLG-SUV</b>	0,746	0,621	0,871
<b>TLG-SUL</b>	0,759	0,638	0,881

El parámetro con el que se obtuvo un AUC más elevado fue el TLG-SUL.

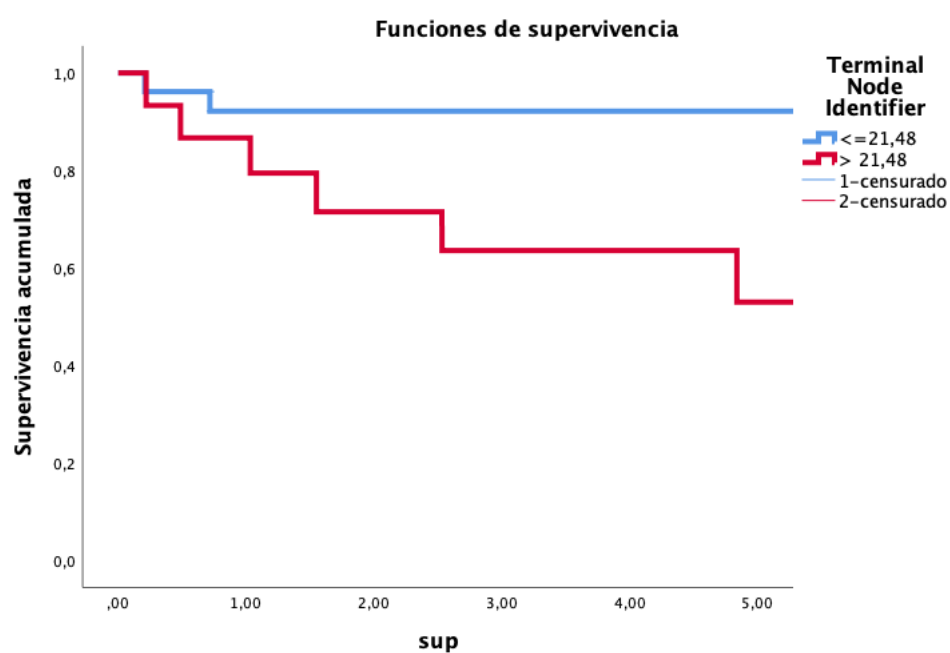
### 5.3.1.1.2. Pacientes VPH positivos – Total tumoral (n=41)

#### - Tumor metabólico total o MTV

**Figura 132.** Árbol de clasificación del valor del MTV obtenido con un RPA.

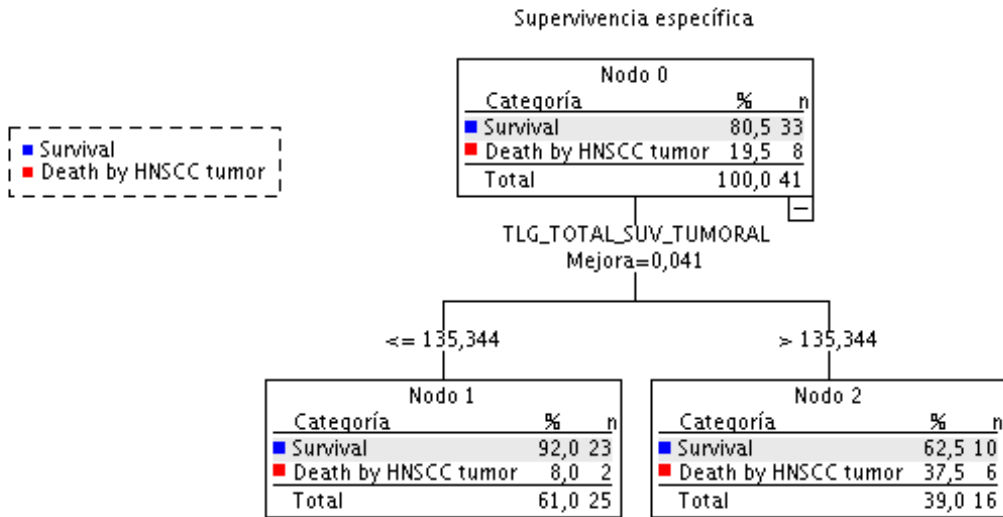


**Figura 133.** Supervivencia específica de enfermedad a los 5 años según el punto de corte del valor del MTV obtenido mediante RPA ( $p=0,03$ ).

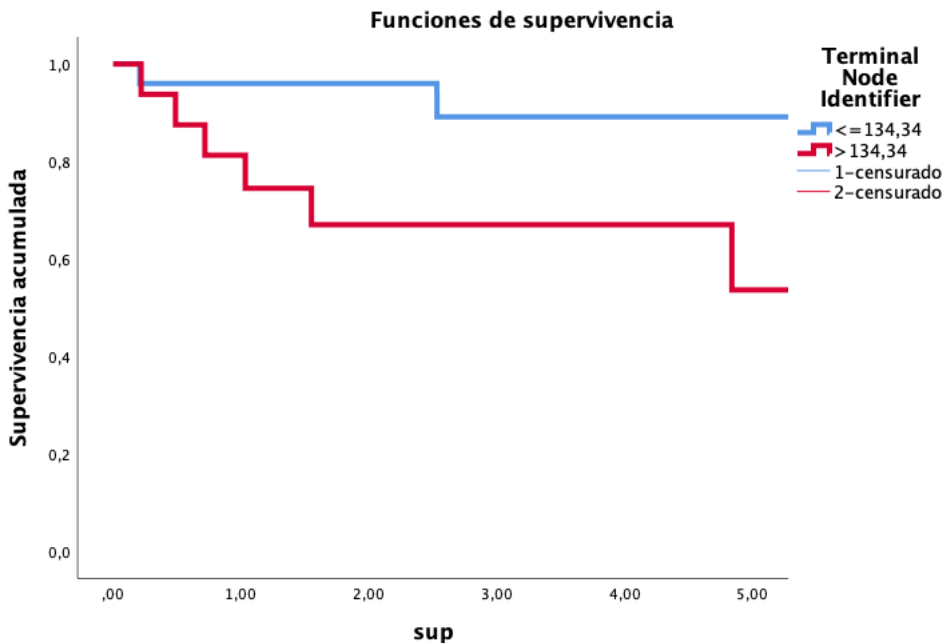


- **TLG (Total Lesion Glycolysis) SUV Total (Tumor + adenopatías)**

**Figura 134.** Árbol de clasificación del valor del TLG SUV total obtenido con un RPA

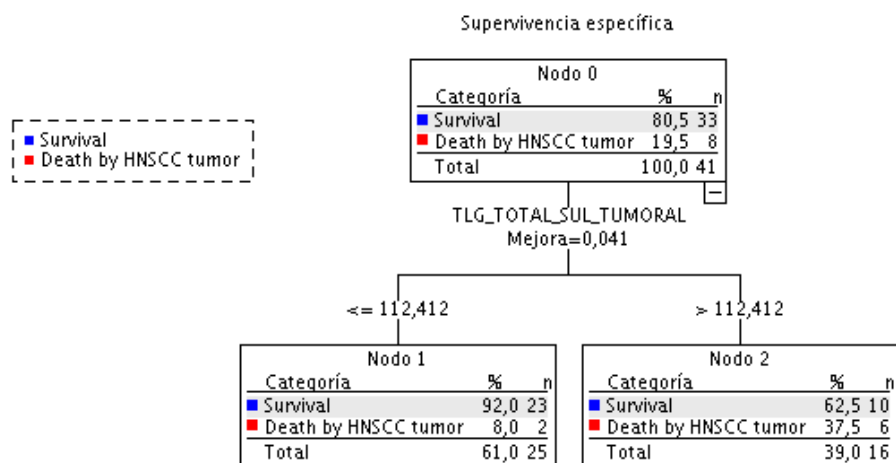


**Figura 135.** Supervivencia específica de enfermedad a los 5 años según el punto de corte del valor del TLG SUV total obtenido mediante RPA ( $p=0,026$ ).

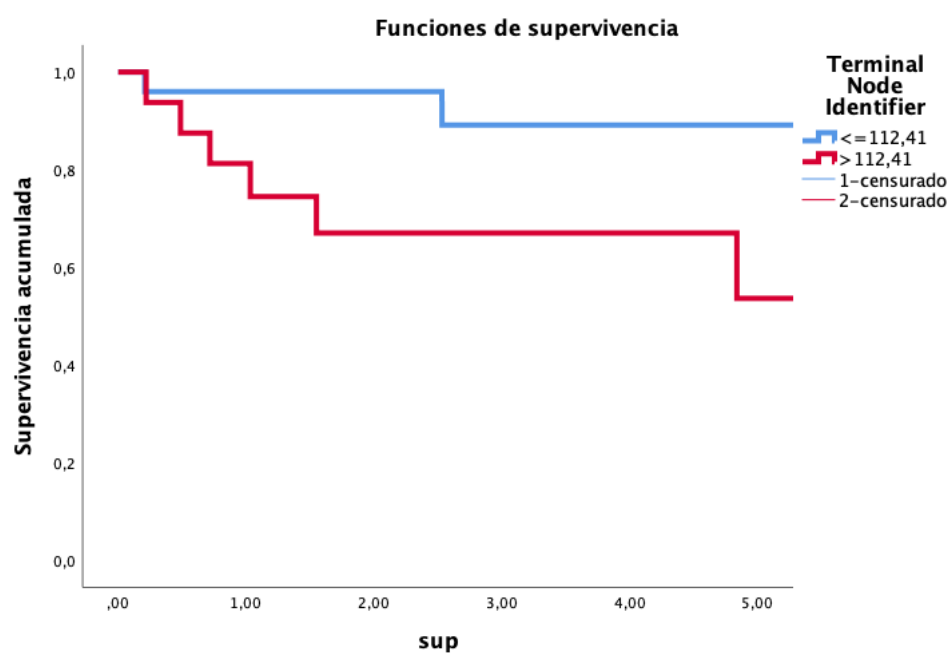


- **TLG (Total Lesion Glycolysis) SUL Total (Tumor + adenopatías)**

**Figura 136.** Árbol de clasificación del valor del TLG SUL total obtenido con un RPA.



**Figura 137.** Supervivencia específica de enfermedad a los 5 años según el punto de corte del valor del TLG SUL total obtenido mediante RPA ( $p=0,026$ ).



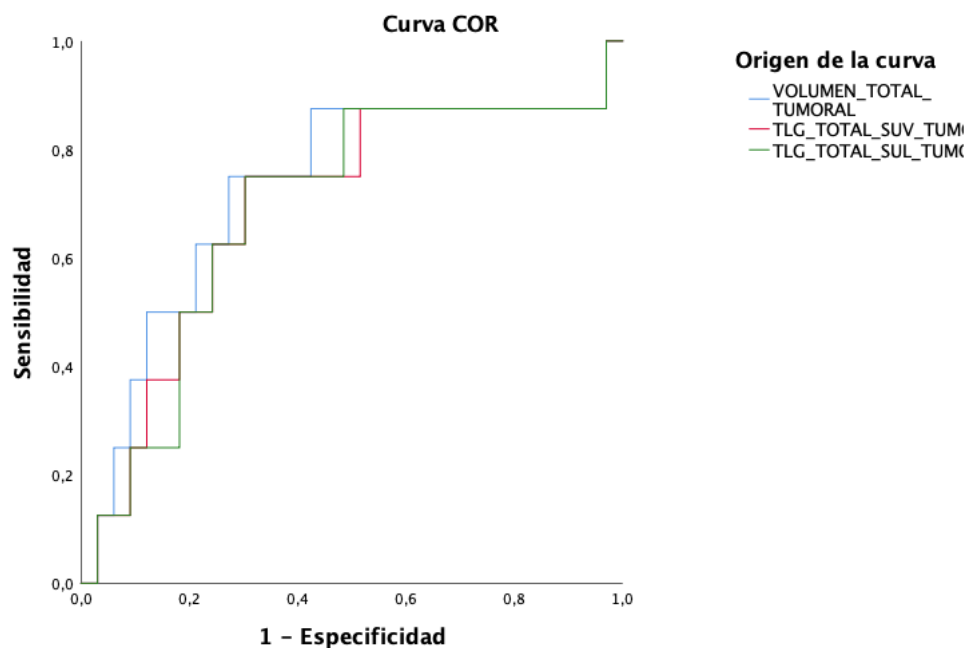
**Tabla 34.** Supervivencia específica de enfermedad a los 5 años en función de los nodos terminales obtenidos con el RPA.

ITEM	CATEGORIA	N	SVR IC (%)	IC 95% (%)	P (logrank)
VOLUMEN_TOTAL	<=21,48	26	92,1	81,71 - 100,00	0,03
	>21,48	15	53,0	24,38 - 81,62	
TLG_SUV_TOTAL	<=135,34	25	89,1	74,40 - 100,00	0,026
	>135,34	16	53,6	23,22 - 83,98	
TLG_SUL_TOTAL	<=112,41	25	89,1	74,40 - 100,00	0,026
	>112,41	16	53,6	23,22 - 83,98	

Se pudo observar una relación significativa entre la supervivencia específica y la totalidad de los parámetros metabólicos totales.

Se analizó mediante curvas ROC la capacidad pronóstica de los diferentes parámetros metabólicos totales en relación con la supervivencia específica de enfermedad.

**Figura 138.** Curvas ROC de los parámetros metabólicos totales



	AUC	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
<b>VOLUMEN</b>	0,727	0,509	0,946
<b>TLG-SUV</b>	0,693	0,473	0,913
<b>TLG-SUL</b>	0,689	0,472	0,907

**Tabla 35.** Área bajo la curva de las curvas ROC de los diferentes parámetros metabólicos

El parámetro que contó con un valor de AUC más elevado correspondió a la determinación del volumen tumoral total (Tumor primario + adenopatías).

### 5.3.2 Resultados del estudio multivariable

Se llevó a cabo un estudio multivariable en el que se consideró como variable dependiente la supervivencia específica y como variables independientes el sexo, el antecedente en el consumo de tóxicos, el tipo de tratamiento realizado, el estadiaje tumoral (estadio II-III versus estadio IV), y la categoría en función del valor del TLG SUL total. La siguiente tabla muestra el resultado del análisis multivariable.

**Tabla 36.** Resultados del estudio multivariable en el que la supervivencia específica de enfermedad se consideró la variable dependiente.

		HR	IC 95%	P
<b>Sexo</b>	Masculino	1		
	Femenino	0,96	0,40-2,26	0,928
<b>Tóxicos</b>	No	1		
	Moderado	0,58	0,12-2,81	0,503
	Severo	1,92	0,57-6,65	0,285
<b>Tratamiento</b>	Bio-radioterapia	1		
	Quimio-radioterapia	0,45	0,22-0,96	0,033
	Radioterapia	2,82	0,90-8,80	0,074
<b>Estadio</b>	II-III	1		
	IV	14,36	3,07-67,07	<b>0,001</b>
<b>TLG-SUL</b>	<=99,74	1		
	>99,74	3,14	1,28-7,70	<b>0,012</b>

En este caso, las variables que contaron con una mayor capacidad pronóstica independiente fueron el estadiaje tumoral y la categoría metabólica en función del valor del TLG SUL total. En relación con los pacientes con un valor del TLG SUL total <=99,74, los pacientes con valores superiores tuvieron un riesgo 3,14 veces superior de fallecer como consecuencia de la evolución del tumor (IC 95%: 1,28-7,70, P=0,012).

Repetimos el análisis multivariable sustituyendo el TLG-SUL por la categoría obtenida al analizar el TLG-SUV, considerando que éste es un parámetro de uso más habitual en la

práctica clínica. La siguiente tabla muestra el resultado del análisis multivariable obtenido al considerar el valor del TLG-SUV.

**Tabla 37.** Análisis multivariable sustituyendo la categoría TLG-SUL por TLG-SUV.

		<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	1		
	Femenino	0,94	0,39-2,22	0,892
<b>Tóxicos</b>	No	1		
	Moderado	0,51	0,12-2,86	0,518
	Severo	1,98	0,58-6,78	0,272
<b>Tratamiento</b>	Bio-radioterapia	1		
	Quimio-radioterapia	0,46	0,22-0,95	0,036
	Radioterapia	2,87	0,92-8,95	0,069
<b>Estadio</b>	II-III	1		
	IV	13,31	2,79-63,34	<b>0,001</b>
<b>TLG-SUV</b>	$\leq 137,60$	1		
	$> 137,60$	2,80	1,18-6,63	<b>0,019</b>

La categoría del valor del TLG-SUV mantuvo la capacidad pronóstica independiente en el estudio multivariable.

Finalmente, dada la relación de la infección VPH con la supervivencia en los carcinomas de orofaringe, llevamos a cabo un análisis multivariable incluyendo en el modelo el estatus VPH (n=102).



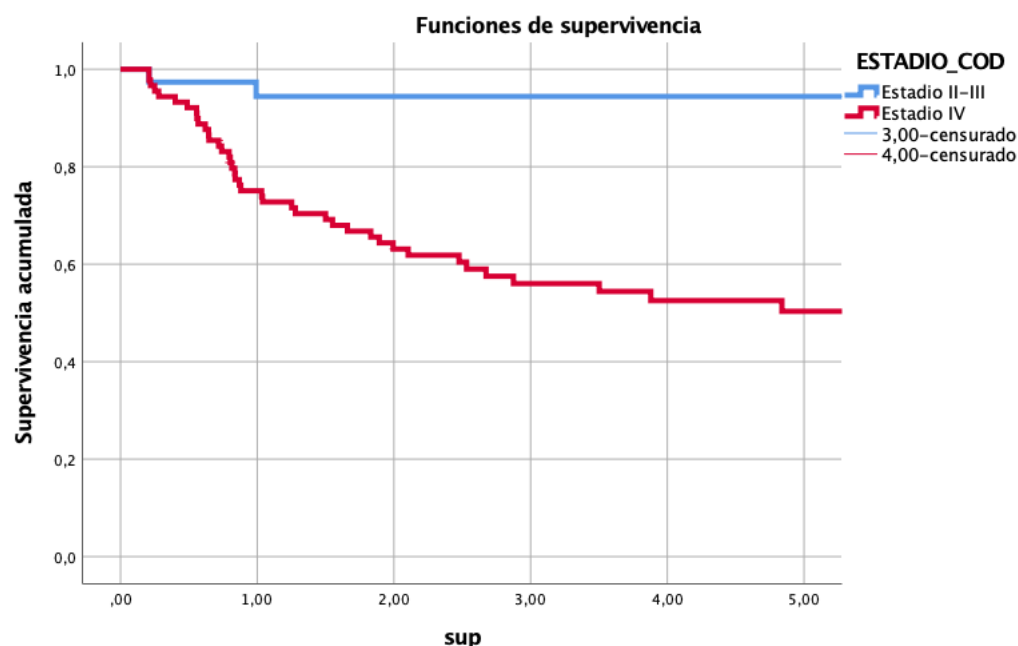
**Tabla 38.** Análisis multivariable incluyendo la información VPH (n=102).

		HR	IC 95%	P
<b>Sexo</b>	Masculino	1		
	Femenino	0,53	0,18-1,56	0,254
<b>Tóxicos</b>	No	1		
	Moderado	0,32	0,05-2,04	0,232
	Severo	1,43	0,34-5,99	0,624
<b>Tratamiento</b>	Bio-radioterapia	1		
	Quimio-radioterapia	0,39	0,17-0,88	0,023
	Radioterapia	2,99	0,75-11,89	0,118
<b>Estadio</b>	II-III	1		
	IV	24,24	2,84-206,68	0,004
<b>VPH</b>	Negativo	1		
	Positivo	1,07	0,38-2,94	0,895
<b>TLG-SUL</b>	≤99,74	1		
	>99,74	5,60	1,61-19,48	0,007

Al igual que sucedió al analizar el control local de la enfermedad, a pesar de que en el estudio univariable el estatus VPH contaba con capacidad pronóstica (HR de los pacientes VPH-negativos respecto a los positivos de 2,25, IC 95%: 1,01-4,95, P=0,046), en el estudio multivariable el estatus VPH careció de capacidad pronóstica independiente.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia específica de los pacientes en función del estadiaje (estadio II-III versus estadio IV).

**Figura 139.** Curvas de supervivencia específica en función del estadiaje (II-III versus estadio IV).



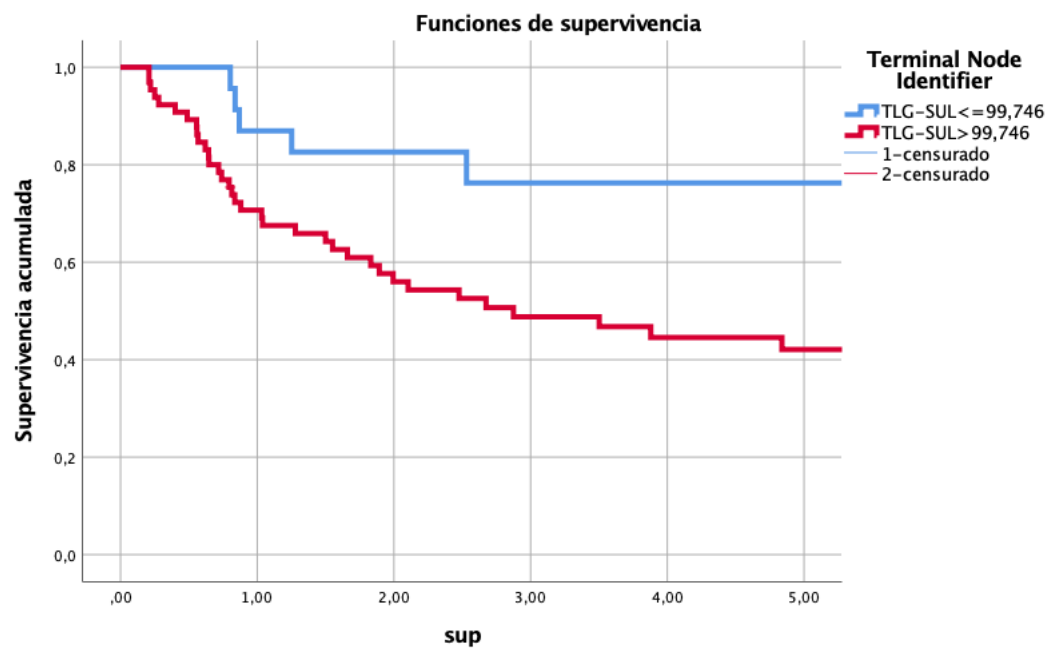
Tal como puede apreciarse, la supervivencia específica para los pacientes con tumores con estadio II-III fue significativamente más elevada que la obtenida en los pacientes con tumores en estadio IV ( $P=0,0001$ ).

La capacidad pronóstica de los valores metabólicos se centró en aquellos pacientes con tumores más avanzados (estadio IV).

No aparecieron diferencias significativas en la supervivencia específica en función de los parámetros metabólicos globales (TLG-SUL) para los pacientes con tumores en estadios III-IV ( $P=0,987$ ).

Por el contrario, para los pacientes con tumores más avanzados, la categoría en función de los parámetros metabólicos globales contó con una notable capacidad pronóstica. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia específica para los pacientes con tumores en estadio IV en función de la categoría del valor del TLG-SUL ( $P=0,012$ ).

**Figura 140.** Curvas de supervivencia específica para los pacientes con tumores en estadio IV en función del valor del TLG-SUL.



#### 5.4 RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS A NIVEL DEL TUMOR TOTAL (TUMOR + ADENOPATÍAS) Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD A DISTANCIA

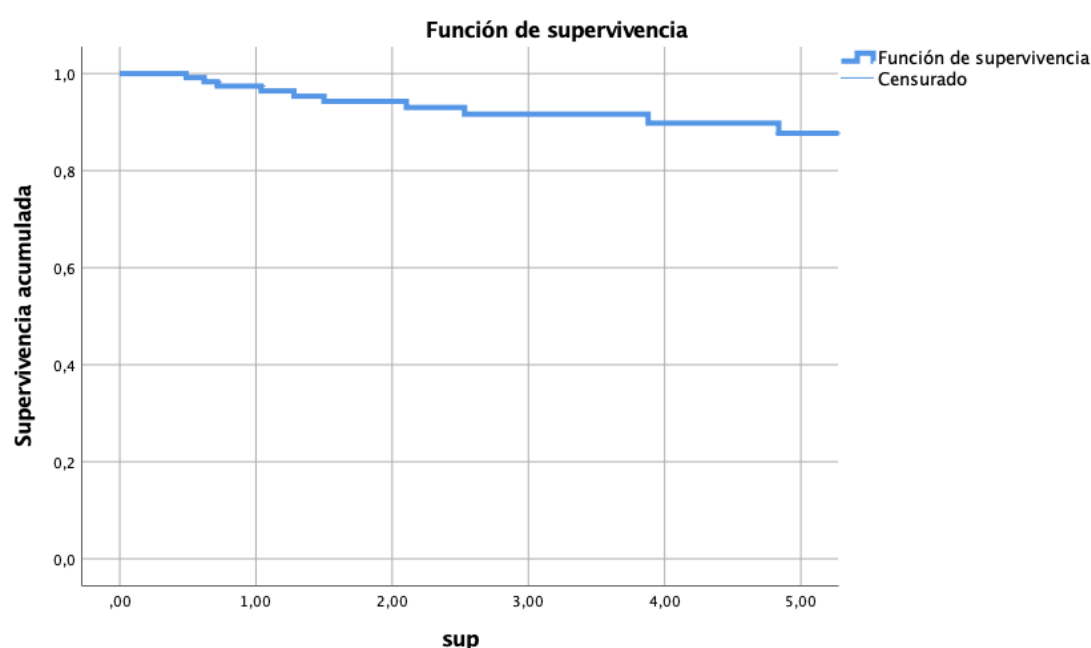
En el siguiente apartado se realizará una descripción de los resultados obtenidos del análisis de los parámetros metabólicos a nivel tumoral total, incluyendo tanto el tumor como las adenopatías metastásicas, con el control a distancia o metastásico en la totalidad de los pacientes (N=127).

Como se muestra en la tabla 39, 11 pacientes (8,7%) presentaron una metástasis a distancia durante el seguimiento. Todos los pacientes incluidos en el estudio no presentaban metástasis al diagnóstico.

**Tabla 39.** Porcentaje de pacientes con recidiva a distancia (rM).

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Control</b>	116	91,3
<b>rM</b>	11	8,7
<b>Total</b>	127	100,0

En la figura 141, se muestra la supervivencia libre de metástasis a los 5 años: 87,7% (IC 95%: 59,6-91,6%).

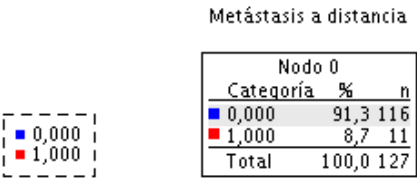


**Figura 141.** Curvas de supervivencia libre de metástasis a los 5 años

5.4.1 Parámetros metabólicos tumorales y control a distancia (n=127)

- Tumor metabólico total o MTV

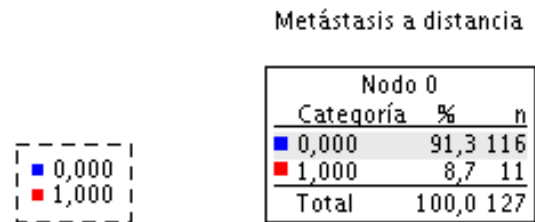
Figura 142. Árbol de clasificación del valor del MTV obtenido con un RPA.



Al analizar el valor del MTV tumoral total en relación con el control de enfermedad a distancia, el RPA no encontró una relación significativa.

- TLG (Total Lesion Glycolisis) SUV total

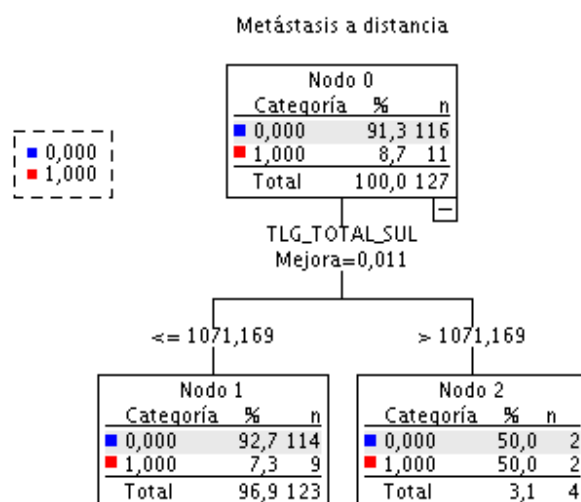
Figura 143. Árbol de clasificación del valor del TLG-SUV total obtenido con un RPA.



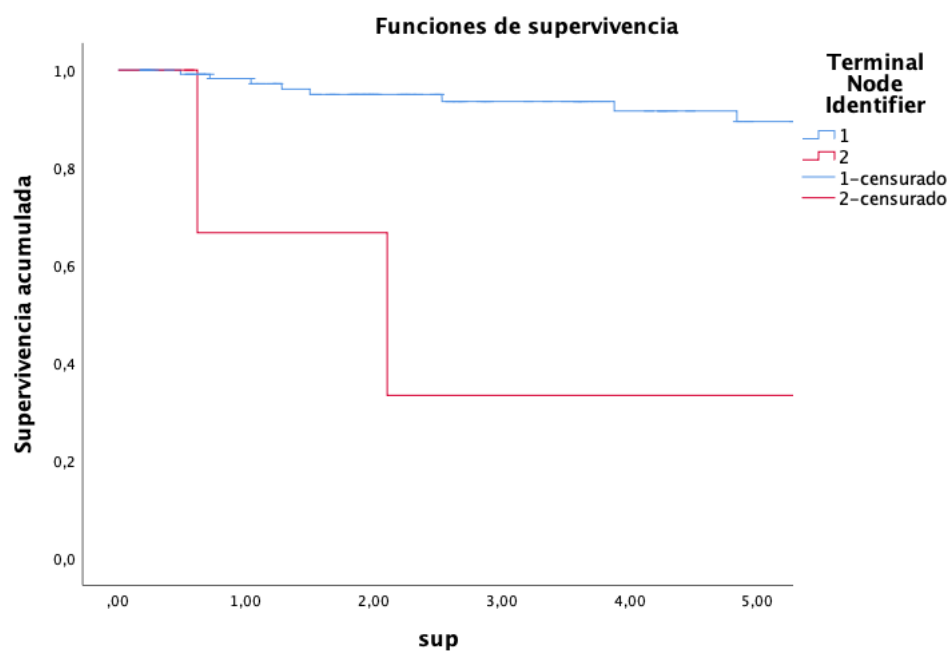
Al analizar el valor del TLG-SUV total en relación con el control de enfermedad a distancia, el RPA no encontró una relación significativa.

- **TLG (Total Lesion Glycolysis) SUL total**

**Figura 144.** Árbol de clasificación del valor del TLG SUL total obtenido con un RPA.



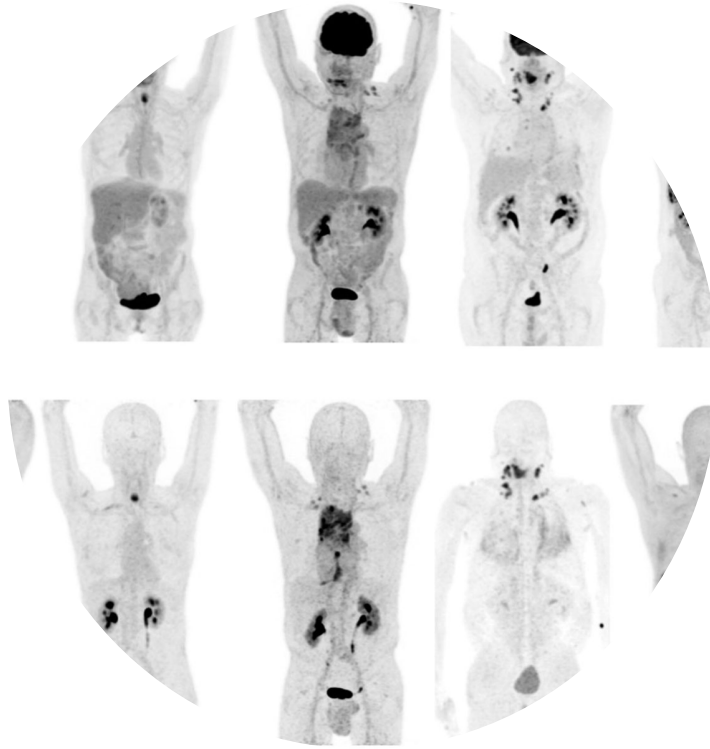
**Figura 145.** Supervivencia específica de enfermedad a los 5 años según el punto de corte del valor del TLG SUL total obtenido mediante RPA ( $p=0,001$ ).



**Tabla 40.** Supervivencia libre de metástasis a distancia a los 5 años en función de los nodos terminales obtenidos con el RPA.

ITEM	CATEGORIA	N	Sup rM (%)	IC 95% (%)	P (logrank)
<b>Volumen</b>	Sin diferencias				
<b>TLG_SUV</b>	Sin diferencias				
<b>TLG_SUL</b>	<=1071,69	123	89,4	75,88 - 93,2	0,001
	<=1071,69	4	33,3	5,27 - 60,5	

Solo se evidenció una relación significativa entre el valor del TLG-SUL y la diseminación a distancia, si bien en el grupo de alto riesgo se incluyó un número muy reducido de pacientes, lo que limita la utilidad clínica de este resultado.



## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 SUV<sub>máx</sub>

5.1.1 Control local

5.1.2 Control regional

### 6.2 SUL

5.2.1 Control local

### 6.3 SUV<sub>mean</sub>

5.3.1 Control local

### 6.4 Metabolic Tumor Volume – MTV

5.4.1 Control local

### 6.5 TLG – Total Lesion Glycolysis

5.5.1 Control local

5.5.2 Control regional

5.5.3 Control enfermedad

5.5.4 Metástasis a distancia





## 6. DISCUSIÓN

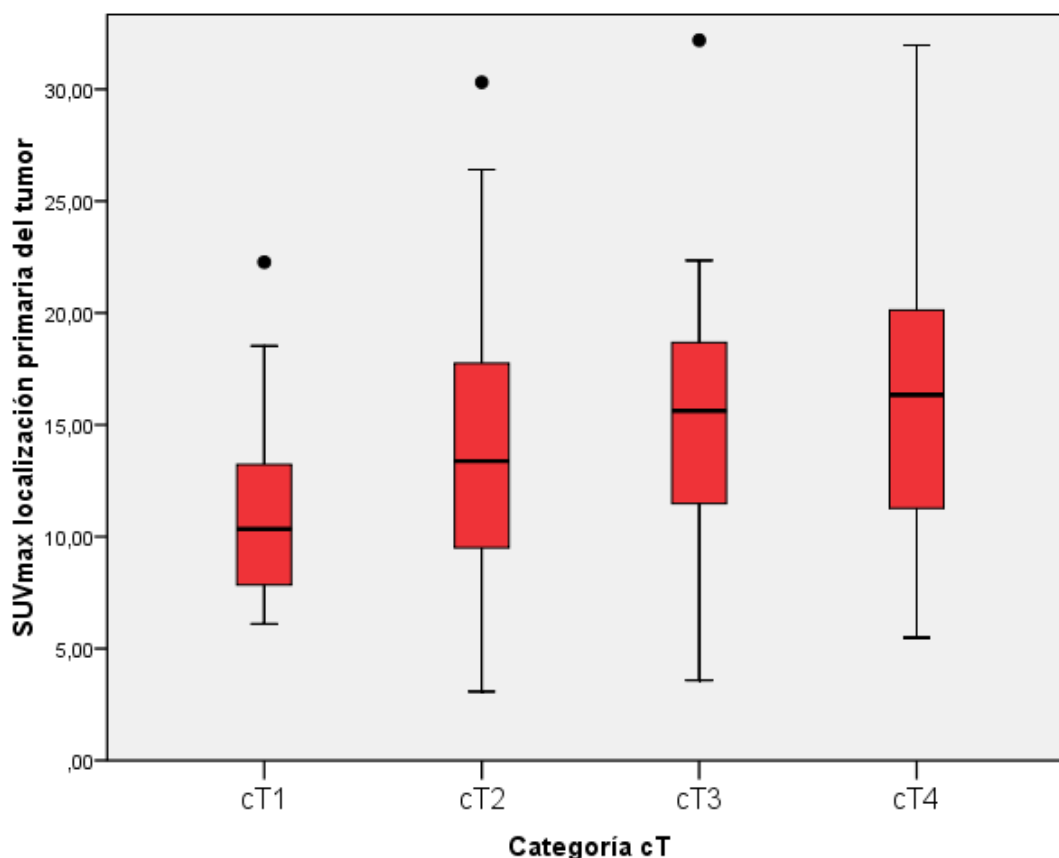
Actualmente el  $^{18}$ -FDG PET-TC es una de las herramientas más ampliamente utilizadas en el diagnóstico y estadiaje de los pacientes con CECC, especialmente en estadios avanzados. En relación con los parámetros metabólicos utilizados, el más común en la práctica clínica habitual es el SUV<sub>máx</sub> a nivel de la localización primaria del tumor. En este trabajo, analizamos si en nuestra cohorte de pacientes este parámetro cuenta con mejor capacidad pronóstica en relación al control local, regional, o a distancia de la enfermedad, y en la supervivencia específica, y lo comparamos con otros parámetros de uso menos habitual que se obtienen a partir de los datos del PET-TC.

### 6.1 SUV<sub>máx</sub>

#### 6.1.1 Control local

Desde el inicio de la aparición de los equipos de PET-TC, el SUV<sub>máx</sub> ha sido el parámetro más usado en la mayoría de los centros (81). En la mayoría de las series publicadas se aprecia una relación entre un valor elevado del SUV<sub>máx</sub> y un peor pronóstico de la enfermedad. En primer lugar, analizaremos el valor de este parámetro en nuestra muestra.

De acuerdo con nuestros resultados, los carcinomas de orofaringe localmente avanzados tratados con radioterapia con un SUV<sub>máx</sub> superior a 17,095 tuvieron una reducción significativa en el control local, con una supervivencia libre de recidiva local del tumor a los 5 años del 58,5% (IC 95% 40,8 - 76,1%), frente a un valor del 83.0% (IC 95% 74,3 - 91,6%) para los pacientes con un SUV<sub>máx</sub> inferior ( $p=0,003$ ). Una mayoría de los autores (82–86) ha encontrado una correlación positiva entre la extensión local del tumor y el valor del SUV<sub>máx</sub>. De acuerdo con nuestros resultados, apareció una tendencia hacia el incremento en el valor promedio del SUV<sub>máx</sub> a medida que aumentaba la categoría de extensión local del tumor, tal como puede apreciarse en la siguiente figura, pero sin que las diferencias alcanzasen la significación estadística ( $P=0.128$ ).

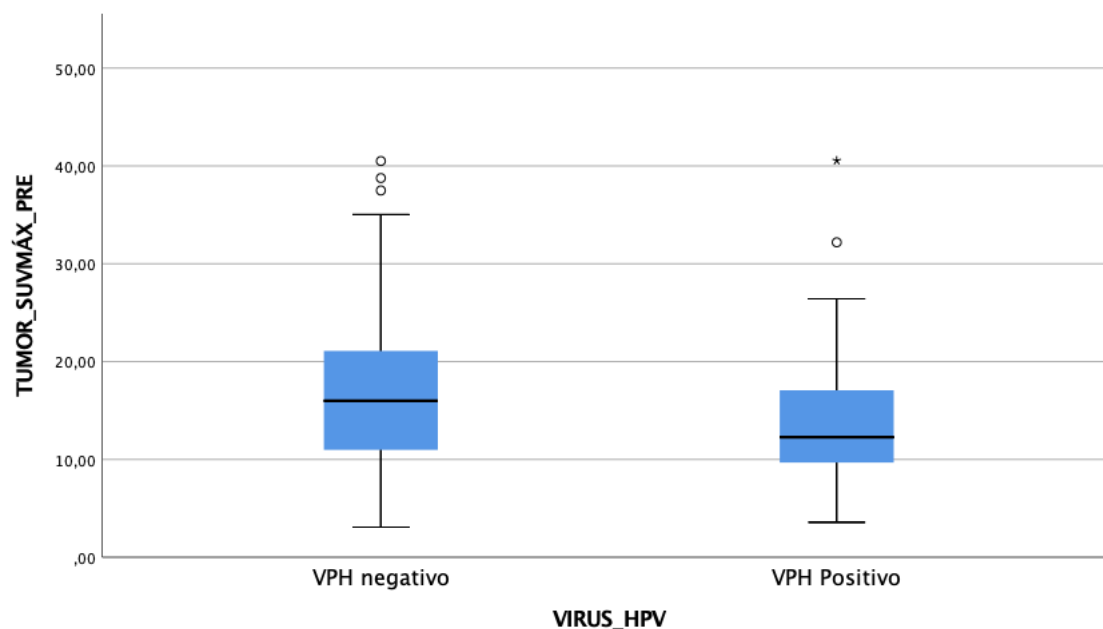


**Figura 146.** Valor SUVmáx localización primaria del tumor en función de la categoría cT del TNM.

Por motivos de extensión, en el presente estudio no se llevó a cabo un análisis multivariable incluyendo específicamente la variable del SUVmáx. Sin embargo, en un estudio previo realizado por nuestro grupo en el año 2022 (87) en una cohorte de pacientes de características similares a las del presente trabajo, se realizó un análisis multivariable incluyendo en el modelo la categoría de extensión local y el valor del SUVmáx del tumor primario. Pudimos apreciar que, si bien la extensión primaria del tumor fue la variable que contó con una máxima capacidad pronóstica, los pacientes con un SUVmáx elevado tuvieron un riesgo 2,32 veces superior de recidiva local del tumor (IC 95% HR: 0,97-5,49,  $p=0,057$ ).

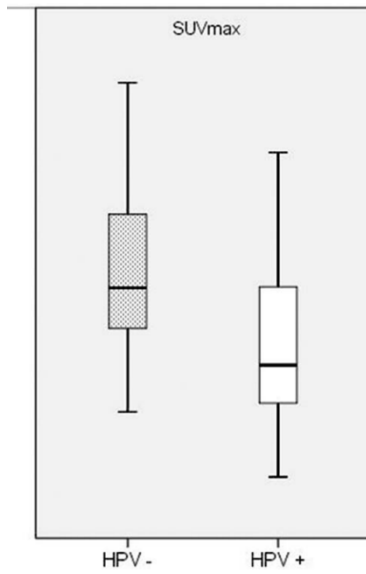
Si bien los pacientes con tumores VPH-negativos tuvieron una tendencia a presentar unos valores del SUVmáx en la localización primaria del tumor más elevados, las

diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,074$ ) tal y como se muestra en la figura 147.



**Figura 147.** Diagrama de cajas mostrando el valor cuantitativo del SUVmáx de la localización primaria del tumor en función del estatus VPH en nuestra cohorte de pacientes ( $p=0,074$ ).

En esta línea, Sharma y cols (83) tampoco encontraron diferencias significativas en el valor del SUVmáx en función del estatus VPH. Sin embargo, en un estudio que evaluaba 44 pacientes con carcinomas de orofaringe de los cuales 27 (61,4%) eran VPH-positivos, Shouten y cols (52) encontraron unos valores promedio de SUVmáx significativamente inferiores en el grupo de pacientes VPH-positivos, tal y como se muestra en la figura 148.



**Figura 148.** Tomada de *Schouten* y cols. (52): Valor SUVmáx en función del virus del papiloma humano (VPH) en pacientes con carcinoma orofaríngeo.

Son diversos los estudios que han analizado la capacidad pronóstica del SUVmáx a nivel de la localización primaria del tumor en pacientes con carcinomas de orofaringe con resultados diversos tal y como se muestra en la tabla 41.

**Tabla 41.** Estudios que han evaluado la capacidad pronóstica del SUV<sub>max</sub> en pacientes con carcinomas de orofaringe (SUV<sub>max</sub>, punto de corte)

Autor	Año	País	n	Tumor	Tratamiento	SUV <sub>max</sub>	Resultado
Alluri (88)	2014	USA	70	Orofaringe VPH+	QT-RT	Continuo	No relación RFS ni OS
Castelli(89)	2017	Francia	76	Orofaringe	RT-RT	Continuo	No relación con OS en univariable
Cheng (86)	2012	Taiwan	60	Orofaringe estadios III-IV (23,3% VPH+)	RT/QT-RT	13,9	Relación con PFS o OS en estudio univariable. No relación con PFS o OS en multivariable
Cho (90)	2021	Corea	90	Orofaringe VPH+	Cir o RT/QT-RT	4,8	Relación con PFS y OS en estudio uni y multivariable
Chotchutipan (91)	2018	USA	142	Orofaringe VPH+	QT-RT	Continuo	No relación con LRF, DM o OS
Dibble (92)	2012	USA	45	Orofaringe-cavidad oral	Cir o RT	Continuo	No relación con OS o PFS
Dondi(93)	2024	Italia	66	Orofaringe (28,8% VPH+)	QT-RT	Continuo	Relación con OS en univariable no multivariable
Garsa (94)	2013	USA	86	Orofaringe(58,1% VPH+)	RT/QT-RT	Continuo	No relación con DFS o OS
Gouw (95)	2019	Países Bajos	201	Orofaringe (54,2% VPH+)	QT-RT	Continuo	No relación OS
Ishihara (82)	2017	Japón	86	Orofaringe-hipofaringe	RT/QT-RT	9,0	Relación con DFS y LC en estudio univariable. No relación en multivariable
Kim (84)	2015	Corea	221	Orofaringe	Cir o RT/QT-RT	7,55	Relación con OS y DFS en estudio uni y multivariable
Lim (96)	2012	USA	176	Orofaringe	QT-RT	Continuo	Relación con OS en univariable. No relación con OS en multivariable. No relación con LC

## 6. Discusión

Mena (97)	2017	USA	105	Orofaringe VPH+	Cir o RT	16,7	Relación con DFS y OS en estudio uni y multivariable
Moon (98)	2012	Corea	69	Orofaringe (amígdala)	Cir o RT/QT-RT	Continuo	Relación con OS en univariable. No relación con OS en multivariable
Moan (99)	2019	Noruega	166	Orofaringe (85,3% VPH+)	Cir o RT/QT-RT	Continuo	No relación con DFS, LRC o OS
Ng (100)	2016	Taiwan	86	Oro-hipofaringe cN+	QT-RT	19,44	Relación con OS y PFS en estudio uni y multivariable
Noor(101)	2023	USA	57	Orofaringe (VPH+)	QT-RT-Cir	Continuo	No relación DFS, OS
Patel (102)	2021	India	60	Orofaringe	QT-RT	Continuo	No relación DFS, OS
Pak (103)	2016	Corea	48	Oro-hipofaringe	Cir o RT	12,8	No relación con DFS
Pollom (104)	2016	USA	74	Orofaringe	QT-RT	Continuo	No relación DFS, OS
Rahim (105)	2016	USA	113	Orofaringe	Cir o RT/QT-RT	Continuo	No relación con OS
Romesser (106)	2014	USA	100	Orofaringe	QT-RT	13,1	No relación con LRF, DM o OS
Rosen (107)	2021	USA	266	Orofaringe VPH+	QT-RT	13,2	No relación con control LRC o OS
Sharma (83)	2017	Alemania	86	Orofaringe (37,2% VPH+)	-	11,2	Relación con OS (solo los VPH-)

Tal como puede apreciarse, existen discrepancias en relación a la capacidad pronóstica del SUV<sub>máx</sub>, con autores que han encontrado una relación entre unos valores elevados de SUV<sub>máx</sub> y una reducción significativa en el control de la enfermedad y la supervivencia (82–84,90,97,100), en tanto que otros no encontraron que el SUV<sub>máx</sub> contase con capacidad pronóstica (88,89,91,92,94,95,99,103–106) o bien que dicha capacidad pronóstica aparecía solo en los análisis univariados, perdiéndose al realizar un estudio multivariable a expensas de otras variables como la extensión local del tumor (86,93,96,98). De los 24 estudios analizados publicados en la literatura solo 9 (83,84,86,90,93,96–98,100) demuestran directamente una capacidad pronóstica entre el SUV<sub>máx</sub> y la supervivencia global, y sólo 5 (82,84,90,97,100) para la supervivencia libre de enfermedad.

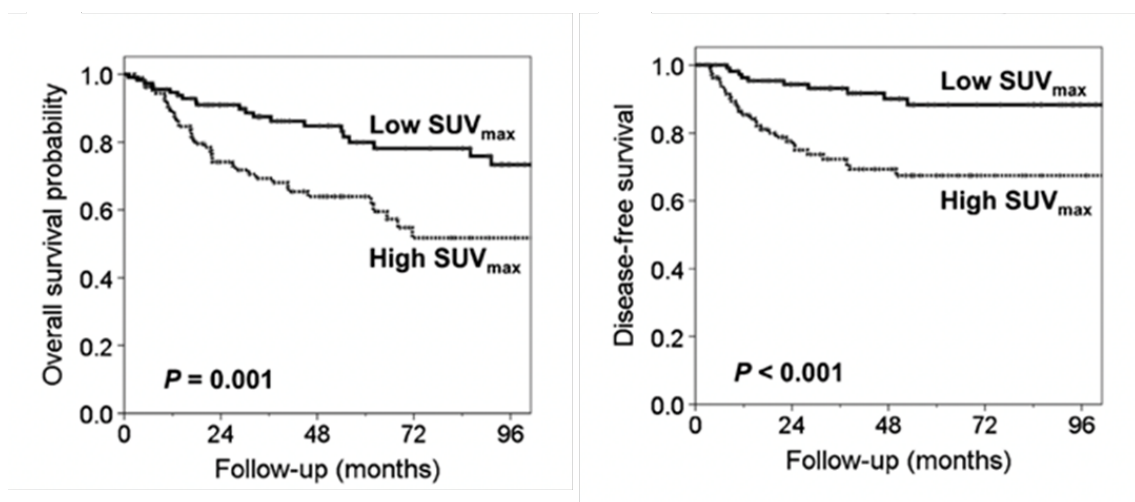
Estas discrepancias estarían justificadas en gran medida por la heterogeneidad existente entre los diferentes estudios en las características de los pacientes evaluados, el tipo de tratamiento realizado, la falta de metodología estandarizada, los diferentes métodos en el cálculo del SUV, y en la metodología de análisis de los resultados.

La proporción de pacientes con carcinomas de orofaringe VPH-positivos es muy variable entre los estudios. Al analizar en conjunto los resultados obtenidos por los diferentes autores puede observarse cómo las series con una mayor proporción de casos VPH-positivos o realizados en países con una elevada penetración de la infección por VPH, tendieron a no mostrar una relación entre el valor del SUV<sub>máx</sub> y el pronóstico. En el estudio realizado por Sharma y cols (83) realizado en Alemania, con un porcentaje de pacientes VPH-positivos del 37,2%, la relación entre la supervivencia y el valor del SUV<sub>máx</sub> solo apareció significativa para el grupo de pacientes con carcinomas VPH-negativos. De acuerdo con nuestros resultados, la relación entre un SUV<sub>máx</sub> elevado a nivel de la localización primaria del tumor y la reducción en el control local de la enfermedad y la supervivencia específica se mantuvo solamente en los pacientes VPH negativos, igual que para el grupo del Sharma y cols. El SUV<sub>máx</sub> en el subgrupo de pacientes VPH positivos no mostró capacidad pronóstica.



Por otra parte, el valor del SUV<sub>máx</sub> se analizó de forma heterogénea entre los diferentes estudios. En algunos casos se analizó el SUV<sub>máx</sub> considerándolo como una variable continua (11,88,89,91–95,98,99,101,102,104,105), en tanto que en otros se procedió a su categorización en función de la mediana (83,103,106,107), o mediante un punto de corte que optimizase la capacidad de discriminación ((82,84,86,90,97,100). La metodología de análisis es otro elemento con capacidad de influir en el resultado final.

En el estudio realizado en el año 2015 por Kim y cols (84) en el que incluyen una de las series más numerosas, con 221 pacientes, el SUV<sub>máx</sub> apareció como un factor pronóstico independiente juntamente con el MTV a nivel tumoral en la supervivencia global y la libre de enfermedad tal y como se muestra en la figura 149.



**Figura 149.** Tomada de Kim et al. (84) Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en función del punto de corte de SUV<sub>máx</sub> (7,55).

Nuestros resultados coinciden con este estudio al encontrar una relación significativa entre el valor del SUV<sub>máx</sub> y el control local del tumor. Sin embargo, cuando analizamos el total de pacientes mediante curvas ROC, el AUC correspondiente al SUV<sub>máx</sub> contó con un valor de 0,567 (0,43-0,70), siendo uno de los parámetros metabólicos con menor potencia estadística de los analizados.

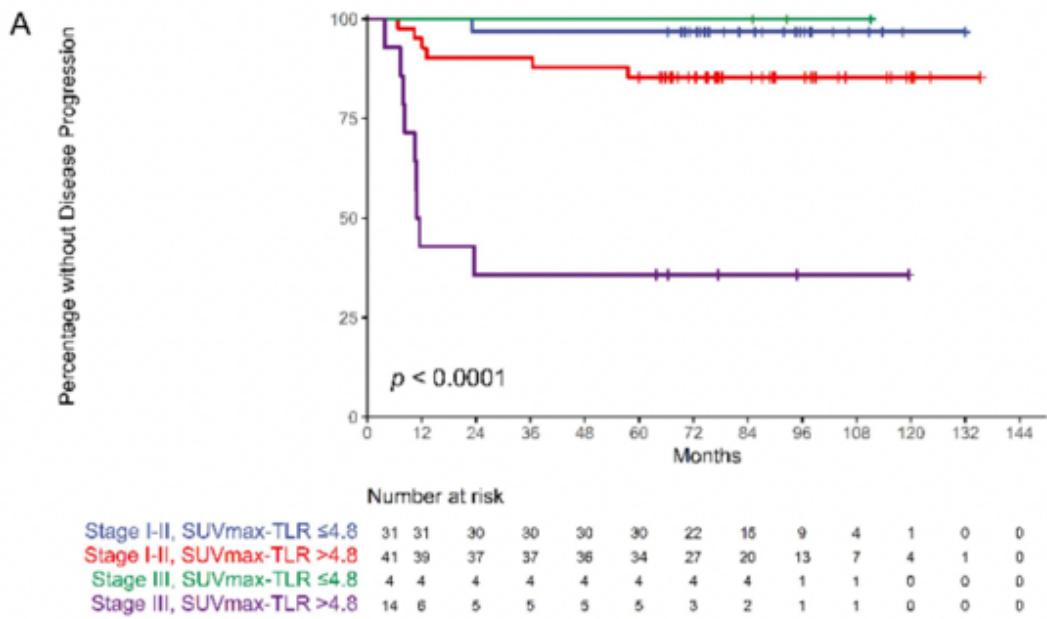
Un elemento a destacar es la notable variabilidad en los puntos de corte utilizados por los diferentes autores en sus estudios, con valores del SUV<sub>máx</sub> que oscilaron entre 4,8 (90) y 19,4 (100), si bien en la mayoría de series se consideraron puntos de corte del

SUVmáx alrededor de un valor de 12-13. De acuerdo con nuestros resultados, el valor del SUVmáx que contó con una mejor capacidad de clasificar a los pacientes en función del control local del tumor tras el tratamiento con radioterapia fue de 17,1.

Es frecuente encontrar diferencias en la medición del valor de SUVmáx en diferentes equipos, ya que se trata de un parámetro que no se puede extrapolar si no se realiza bajo las mismas condiciones. El cálculo del SUVmáx puede verse afectado por distintos protocolos de adquisición de imágenes (incluyendo la resolución y sensibilidad de cada equipo), el tiempo entre la inyección del radiofármaco y la adquisición de las imágenes, la dosis del radiofármaco administrada, y la calibración del equipo PET y del software acompañante.

En esta línea, se analizó en nuestro estudio el parámetro SUVmáx-TTL que incluye el valor de SUVmáx tumoral normalizado por un ROI predefinido hepático de 3cm<sup>2</sup>, generalmente del lóbulo derecho (sin incluir estructuras vasculares ni lesiones). El análisis de partición recursiva obtuvo un punto de corte de 6,45 que discrimina entre dos grupos de bajo riesgo (89 pacientes) y alto riesgo (38 pacientes), si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el control local de enfermedad entre ambos grupos ( $p=0,074$ ). Al analizar la capacidad pronóstica mediante curvas ROC, el valor TTL-SUVmáx obtuvo el menor valor del AUC (0,516) de todos los parámetros semicuantitativos analizados.

El grupo de Cho y cols (90) en el año 2021, realizaron un estudio con 90 pacientes VPH positivos (marcador p16+), en el que sí encontraron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en función del valor TLR-SUVmáx y el estadiaje de la enfermedad. Los pacientes con una menor supervivencia fueron aquellos que contaron con un tumor con estadio III y con un TLR-SUVmáx superior a >4,8 tal y como se muestra en la figura 150.



**Figura 150.** Tomada de *Cho* y cols. (90): Estimación Kaplan–Meier para TLR-SUVmáx de la supervivencia libre de enfermedad (A).

En este estudio se incluyeron pacientes en los que el tratamiento primario fue quirúrgico, hecho que podría significar un sesgo en relación a los pacientes analizados en nuestra serie.

El SUVmáx expresa el punto de actividad metabólica más elevada. Cuenta con la ventaja de ser un parámetro de cálculo relativamente sencillo y que aparece por defecto en la mayoría de los informes de PET-TC realizados en contexto oncológico. Sin embargo, supone la determinación de una zona concreta del tumor, no siendo necesariamente representativa del promedio de actividad ni de la extensión del volumen tumoral.

### 6.1.2 Control regional

El SUVmáx a nivel cervical contaría con capacidad de predecir la respuesta ganglionar en pacientes con carcinomas de orofaringe N+ tratados con quimio-radioterapia (108).

En nuestra serie, se consideró como recidiva de la enfermedad la aparición de metástasis regional durante todo el período de seguimiento, junto con los casos en que se constató

presencia de enfermedad ganglionar viable en los vaciamentos realizados en secuencia terapéutica una vez finalizado el tratamiento con radioterapia (ypN+). Se consideraron los vaciamentos realizados en un intervalo de tiempo de 6 meses después de finalizar el tratamiento con RT. Para este grupo de pacientes el tratamiento radical con radioterapia no consiguió esterilizar las áreas ganglionares. Asumimos que, sin el tratamiento quirúrgico, estos pacientes habrían sufrido una recidiva regional del tumor al contar con tumor viable en los ganglios linfáticos analizados. Un total de 26 pacientes contaron con recidiva regional durante el seguimiento (20,5%).

Aquellos pacientes que inicialmente fueron clasificados como cN0 (26 pacientes), no contaron con una recidiva del tumor a nivel regional, por lo que no fueron incluidos en el estudio estadístico posterior de los parámetros metabólicos regionales.

Cabe destacar que se relacionó el control regional con la adenopatía con mayor capacidad metabólica (denominada en Adenopatía 1), y no se consideró la posibilidad pronóstica de los valores metabólicos de las adenopatías subsiguientes (Adenopatías 2 o 3).

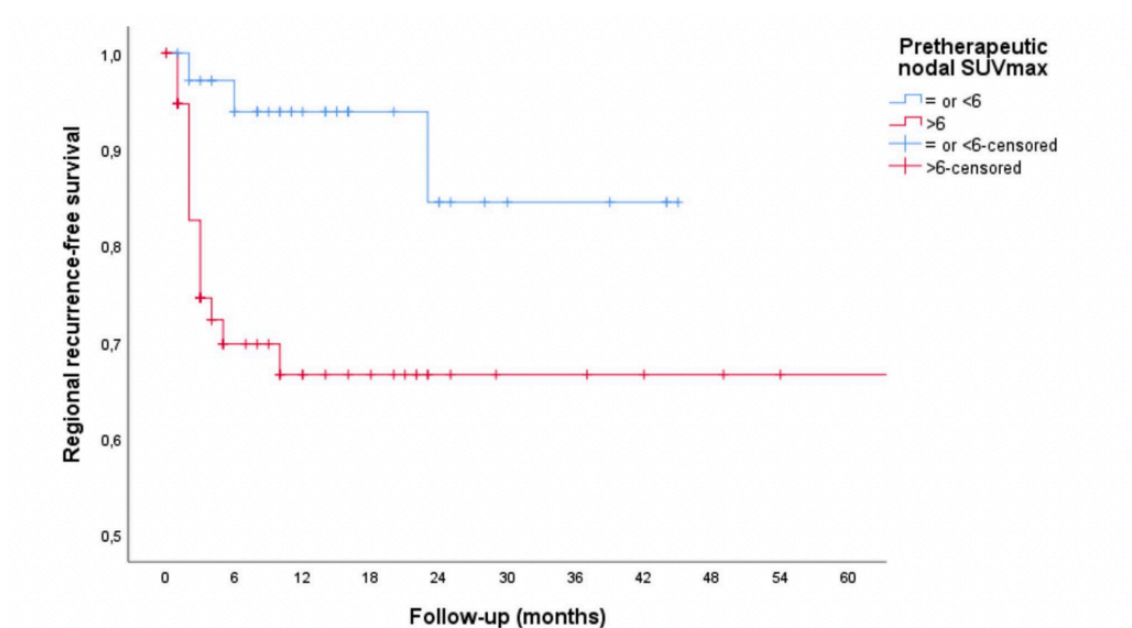
En el total de 106 pacientes analizados, el SUVmáx de la Adenopatía 1 (aquella con más captación a nivel regional) obtuvo una capacidad pronóstica estadísticamente significativa para el control regional de enfermedad ( $p=0,003$ ), con un punto de corte en el valor del SUVmáx de 10,4, con un AUC en las curvas ROC de 0,68 (IC95% 0.56-0.79). Observamos que el SUVmáx fue parámetro que mostró una relación más intensa con el control regional, contrastando con los resultados obtenidos a nivel de control local, en el que otros parámetros metabólicos contaron con una capacidad pronóstica superior a la del SUVmáx.

No se encontraron diferencias en los valores promedio del SUVmáx de la Adenopatía 1 en función del estatus VPH ( $p=0,83$ ).

Al analizar el valor pronóstico del SUVmáx de la Adenopatía 1 en función del estatus VPH, pudimos comprobar cómo este parámetro contó con una capacidad de discriminar el

control regional para los pacientes con tumores VPH-negativos ( $P=0,0001$ ), con un AUC de 0,799. En cambio, en los pacientes VPH-positivos, no se observó relación entre el parámetro SUVmáx de la Adenopatía 1 y el control regional.

En un estudio similar al nuestro realizado con 95 pacientes con carcinomas de orofaringe tratados con QT-RT, 57% de ellos p16 positivos, Lekanne y cols (109) describieron que el SUVmáx del ganglio de mayor tamaño cervical, tenía una relación significativa con el control regional del tumor ( $p=0,009$ ), tal y como se muestra en la figura 151.



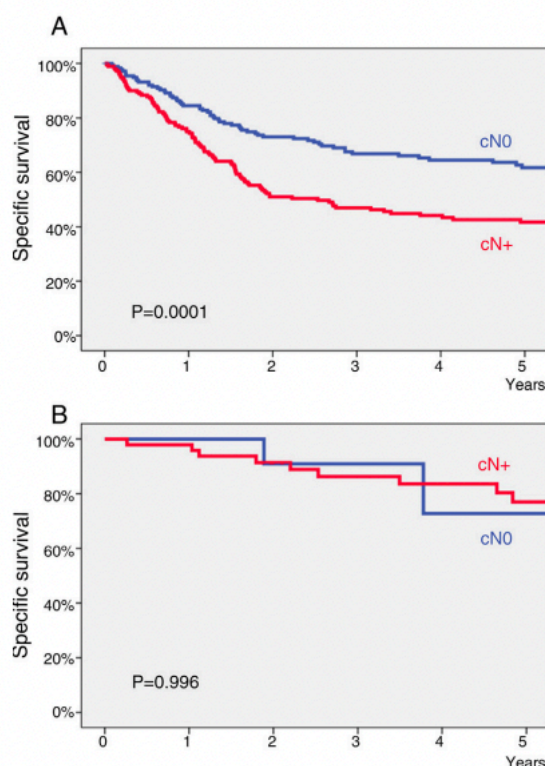
**Figura 151.** Tomada *Lekanne y cols. (109)*: Curvas Kaplan–Meier que muestran la supervivencia libre de recidiva regional en función del punto de corte de SUVmáx nodal (log-rank test,  $P=0,009$ ).

Contrariamente, Schwartz y cols (110), no encontraron relación entre el SUVmáx nodal y el control loco-regional o la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con CECC. Este estudio contaba con un tamaño muestral de 36 pacientes, la mitad aproximadamente tratados con cirugía primaria y el resto con quimio-radioterapia.

En la misma línea, en un estudio retrospectivo con 212 pacientes (111) con CECC, aproximadamente la mitad con carcinomas de orofaringe (sin especificar el estatus VPH),

no se encontró relación entre el SUVmáx nodal y el control locoregional, pero sí en la predicción de metástasis a distancia.

Varios estudios (112) realizados en poblaciones con una elevada incidencia de infección por VPH no han encontrado una relación entre el control de la enfermedad y la afectación ganglionar clínica (cN+) en los pacientes con carcinomas de orofaringe VPH positivos. Costa y cols (113) publicaron un estudio con 420 pacientes de orofaringe de nuestro centro, demostrando que la afectación regional en el momento del diagnóstico no es una variable con capacidad pronóstica para los pacientes con carcinomas de orofaringe VPH positivos, tal y como se muestra en la figura 152.



**Figura 152.** Tomada de Costa y cols. (113): Supervivencia específica de los pacientes con carcinomas de orofaringe en función de la afectación ganglionar en pacientes VPH negativos (A) y VPH positivos (B).

La escasa repercusión pronóstica de la afectación regional en pacientes VPH positivos, podría explicar que el SUVmáx de la Adenopatía 1 no cuente con capacidad pronóstica para la supervivencia libre de recidiva regional en este grupo de pacientes.

### 6.2 SUL

#### 6.2.1 Control local

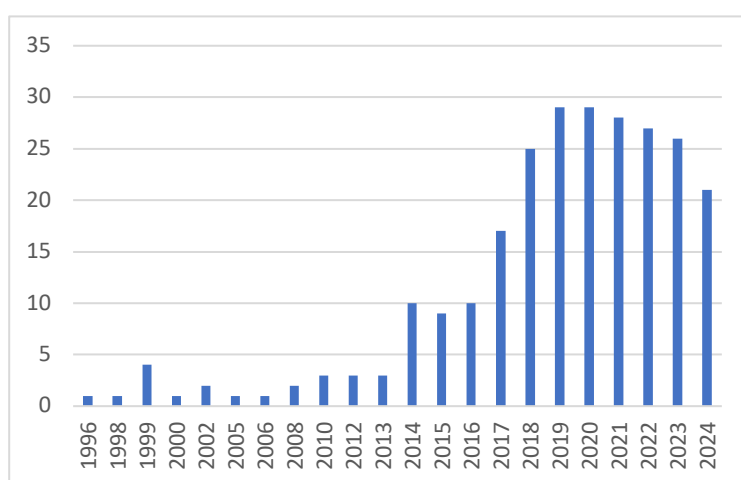
Los pacientes con CECC tratados con quimio-radioterapia, experimentan generalmente una pérdida de peso durante el tratamiento, que se asocia a un peor resultado funcional y una peor supervivencia (114).

La pérdida de peso puede ser el resultado de las alteraciones en la deglución inherentes a la localización del tumor, del estado metabólico relacionado con el cáncer, y de la toxicidad del tratamiento oncológico, especialmente en aquellos pacientes tratados con quimio-radioterapia (por ejemplo: mucositis, xerostomía, disfagia, náuseas/vómitos). Estos síntomas pueden influir en la disminución de la ingesta oral y la pérdida de peso, resultando en un cambio de la composición corporal. En un estudio realizado en 2016 por Chamchod y cols (115), se describe que la pérdida de masa magra o lean body mass (LBM) durante el tratamiento con radioterapia se relaciona con una menor supervivencia y más complicaciones durante el tratamiento. También demostraron una disociación clara entre la pérdida de peso y la pérdida de masa corporal magra, especialmente en población obesa. Además, varios estudios (116,117) muestran que, contrariamente a lo que podría esperarse, un IMC alto podría asociarse con un LBM bajo y una peor supervivencia.

En un el estudio realizado por Wang y cols (118), se analizó específicamente cómo los cambios en la composición corporal durante el tratamiento con quimio-radioterapia en carcinomas de orofaringe influyen en los parámetros de masa magra total mediante PET-TC y una técnica de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Esta técnica mide la densidad de un material o tejido, en este caso, los tejidos magros (músculo). Encontraron que una disminución en el LBM se acompañaba con tasas de recurrencia más elevadas y mayor mortalidad, con capacidad pronóstica independiente en un estudio multivariable. Recientemente, se ha descrito una mayor pérdida de LBM en aquellos pacientes que realizan quimio-radioterapia basada en platino versus aquellos que solo realizan radioterapia ( $p = 0,0001$ ) (119).

Actualmente, el cálculo de la mayoría de los parámetros metabólicos usados en los estudios PET-TC están relacionados con el SUV, que basa su cálculo en el peso y la altura de los pacientes.

En la figura 153, se muestra los estudios publicados en PubMed con la búsqueda del término “SUL – Lean Body Mass”. En ella se refleja un aumento de las publicaciones en los últimos años, destacando el interés creciente por el estado nutricional del paciente.



**Figura 153.** Diagrama de barras que muestra el número de artículos publicados en la biblioteca *Pubmed* tras realizar la búsqueda del término “SUL” en Noviembre de 2024.

Es por ello, que en el presente estudio se han analizado los parámetros metabólicos usando también el parámetro SUL (obtenido mediante el cálculo de la masa magra del paciente).

Hasta la fecha de la realización de este trabajo, no se ha encontrado ningún trabajo que relacione directamente el cálculo del SUL en una cohorte de pacientes con carcinoma de orofaringe.

En 2015, se publicaron resultados referentes al SUL en CECC, en una cohorte que incluía 14 pacientes (22%) con carcinomas de orofaringe (120). Como se muestra en la figura 154, observamos que aquellos pacientes con un SUL inferior a 10,15 presentaron un mejor control local ( $p=0,017$ ) y supervivencia global ( $p=0,022$ ).



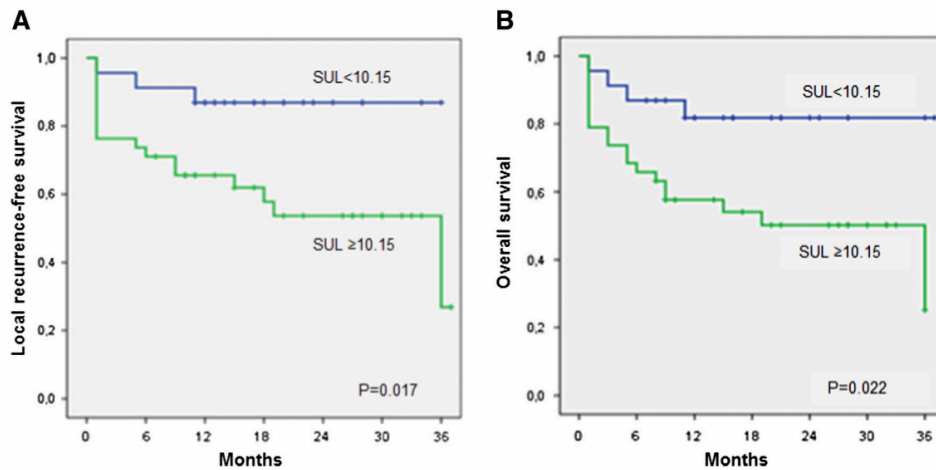
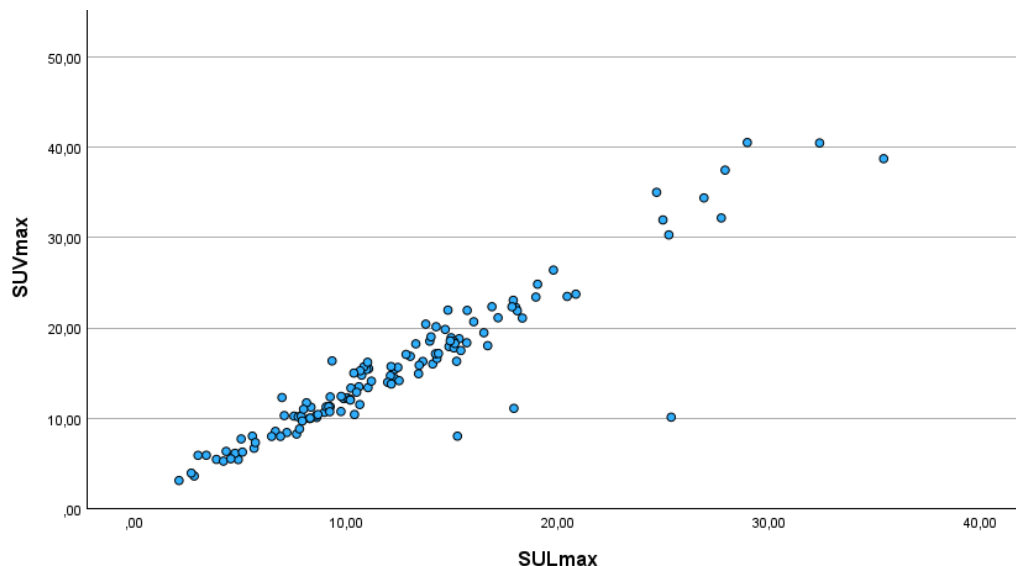


Fig. 3. The Kaplan-Meier curves of local recurrence-free survival (A) and disease-free survival (B) according to SUL cut-off value  $<10.15$  and  $\geq 10.15$ .

**Figura 154.** Tomada de Akaganduz et al. (120): Curvas Kaplan-Meier para el control local (A) y la supervivencia global (B).

En los resultados de nuestra cohorte, que incluye exclusivamente carcinomas de orofaringe, observamos que el SULmáx en el análisis univariable mostró diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años libre de recidiva local ( $p=0,002$ ).

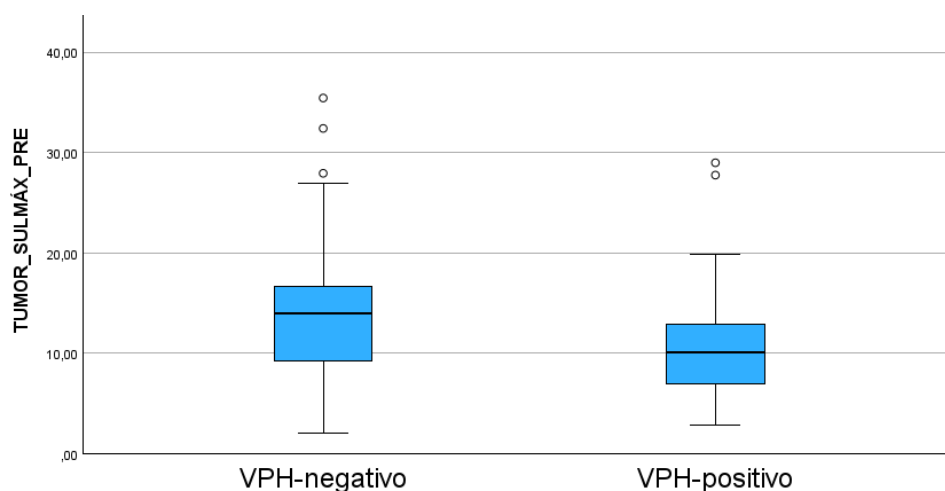
La siguiente gráfica muestra una correlación entre los valores de SUVmáx y SULmáx de los pacientes incluidos en el estudio.



**Figura 155.** Correlación R de Pearson 0,935,  $p<0,001$  entre el valor de SUVmáx y SULmáx en la localización primaria del tumor.

Si bien la correlación entre ambos valores fue muy elevada (coeficiente de correlación R de Pearson 0,935,  $P < 0.001$ ), de acuerdo con los valores del AUC obtenido con curvas ROC, la capacidad pronóstica del valor del SULmax (AUC 0,625) fue superior a la obtenida por el SUVmáx (AUC 0,567), que es el parámetro utilizado habitualmente para la cuantificación de la actividad metabólica tumoral.

A diferencia de lo que sucedía con el SUVmáx, en que las diferencias en el valor del parámetro metabólico no alcanzaron la significación estadística en función del estatus VPH, en el caso del SULmax los pacientes con tumores VPH-negativos contaron un valor promedio del SULmax significativamente superior al obtenido en los pacientes con tumores VPH-positivos ( $P=0,0004$ ), tal como aparece en la siguiente figura.



**Figura 156.** Valor del parámetro metabólico SULmáx en función del estatus VPH.

Cabe destacar que, para la totalidad de los parámetros analizados, los valores promedio para los pacientes con tumores VPH negativos fueron más elevados que para los pacientes VPH positivos.

Además, el SULmáx no contó con capacidad pronóstica para la supervivencia libre de recidiva local a los 5 años ( $p=0,81$ ) en los pacientes VPH negativos, pero sí con un punto de corte en el análisis de partición recursiva. En cambio, en los pacientes VPH positivos,

el SULmáx-T (tumor primario) careció de capacidad pronóstica en el análisis de partición recursiva.

De acuerdo con nuestros resultados, el SULmáx podría ser un buen parámetro para sustituir a SUVmáx, dada la disponibilidad y facilidad para su cálculo (solo debería cambiarse la configuración del software del equipo PET-TC antes de empezar la cuantificación).

### **6.3 SUVmean**

#### **6.3.1 Control local**

El SUVmean es un valor promedio que mide la cantidad de radiotrazador absorbido por un tejido o área, y proporciona una evaluación más representativa de la actividad metabólica general en una región de interés (ROI). Al contrario que el SUVmáx que mide el punto con más actividad, el SUVmean se calcula dentro de una ROI, lo que representa una medida más estable.

Son varios los autores que han incluido este parámetro en sus estudios (88,94,121). La serie con más pacientes incluidos (70 pacientes, todos VPH positivos), no encontró una relación significativa entre el SUVmean y la supervivencia libre de enfermedad en un estudio univariable (88).

En nuestra serie, hemos observado un resultado similar, donde el SUVmean del tumor primario no influyó de forma significativa en la supervivencia libre de enfermedad local ( $p=0,099$ ).

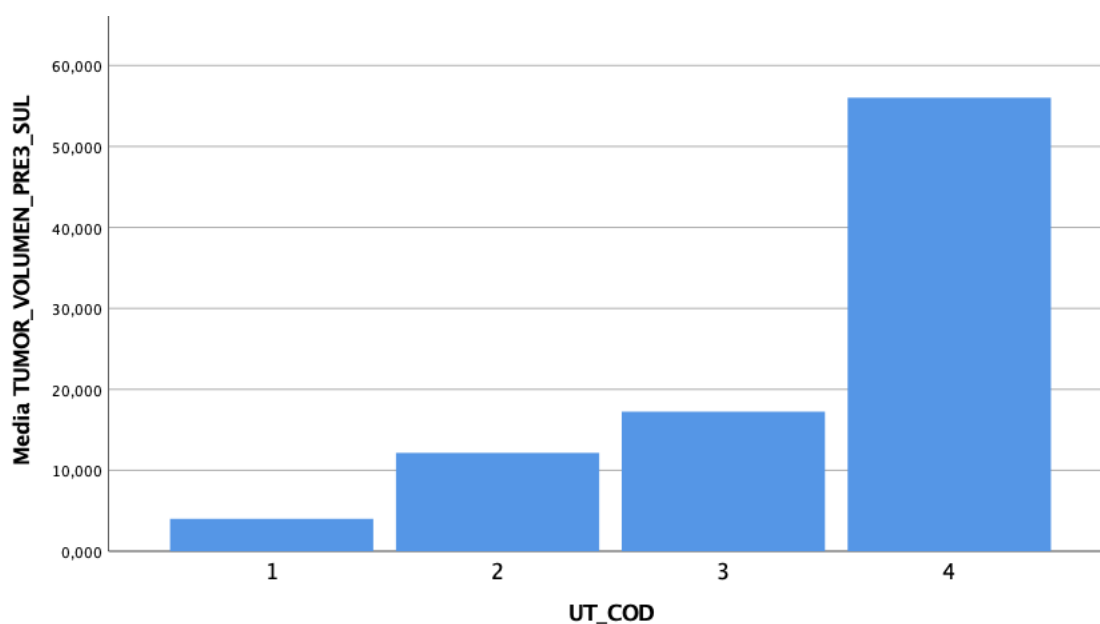
### **6.4 Metabolic Tumor Volume – MTV**

En varios de los estudios publicados mencionados anteriormente en los que el SUVmáx no se relacionó con el control de la enfermedad, se encontró una relación significativa entre el pronóstico de los pacientes con carcinomas de orofaringe y otros parámetros derivados de la exploración PET-TC, tales como el MTV (Metabolic Tumor Volume) y el

TLG (Total Lesion Glycolysis). En consecuencia, se analizaron dichos parámetros también en nuestra cohorte de pacientes.

#### 6.4.1 Control local

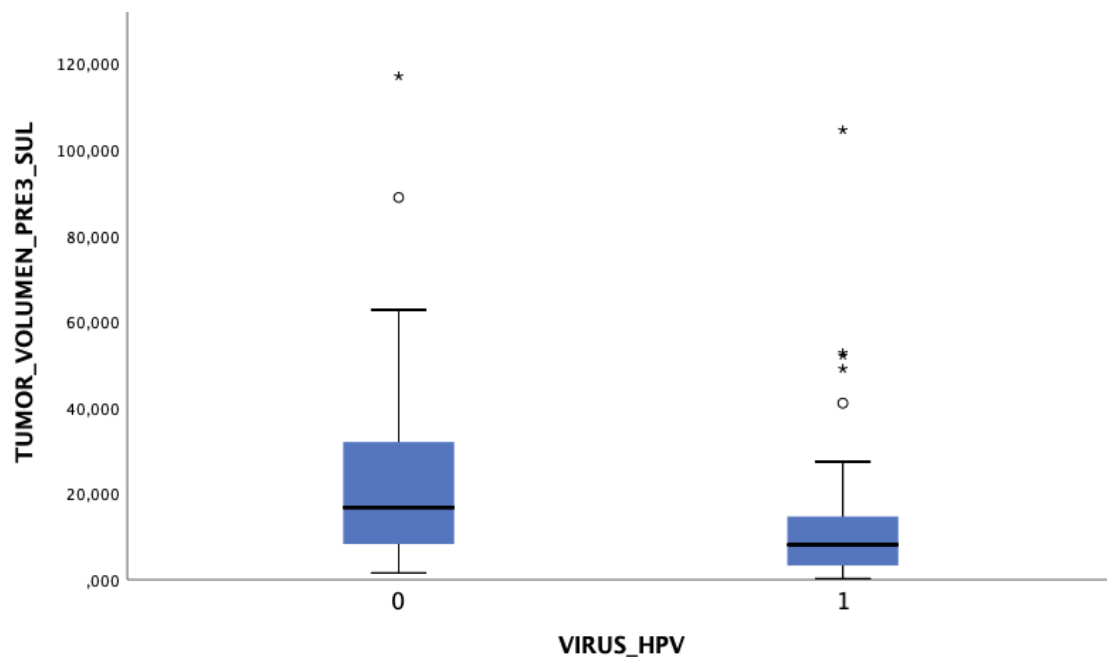
En cuanto al volumen tumoral o MTV a nivel de tumor primario, observamos en el análisis univariable que aquellos pacientes que presentaron un valor igual o menor a 13,80 cm<sup>3</sup> presentaron una mejor supervivencia libre de recidiva local a los 5 años (88%; IC95% 78,9-97,4%) que aquellos con tumores con volúmenes por encima del punto de corte (64,5%; IC 95% 52,1-76,8%,  $p=0,002$ ). En el estudio de curvas ROC, el MTV fue el tercer parámetro con un valor del AUC más elevado de todos los analizados (AUC 0,633). Tal y como se muestra en la figura 157, como cabría esperar, a medida que aumenta el estadio de la T, también existe un aumento del volumen a nivel del tumor primario.



**Figura 157.** Diagrama de barras que relaciona el MTV tumor primario y estadio T del TNM.

Es conocido, que los tumores VPH positivos tienen unas características macroscópicas bien establecidas y que difieren de los VPH negativos(122). Los pacientes con tumores relacionados con el VPH suelen tener tumores primarios más pequeños, y las metástasis ganglionares suelen tener mayor volumen y ser de características quísticas.

A nivel de la localización primaria del tumor, los pacientes con tumores VPH-positivos tuvieron una tendencia a contar con unos volúmenes tumorales más reducidos (promedio de 14,65 cm<sup>3</sup> en VPH-positivos versus 22,44 cm<sup>3</sup> en VPH-negativos), pero sin que las diferencias alcanzasen la significación estadística ( $p=0,068$ ). La siguiente figura muestra la distribución de los volúmenes tumorales en función del estatus VPH.



**Figura 158.** Media de volumen tumor primario en función del estatus VPH en la muestra de pacientes de nuestro estudio.

En los pacientes VPH negativos, se obtuvo un punto de corte mediante RPA que muestra diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia libre de recidiva local ( $p=0,0001$ ), con una AUC calculada mediante curva ROC de 0,66 (IC 95%: 0,49-0,83). En cambio, para los pacientes VPH-positivos, el volumen del tumor primario no contó con capacidad pronóstica en relación con el control local.

Recientemente, en 2023, Noor y cols (101) realizaron un estudio similar al nuestro, donde analizaban varios parámetros del PET-TC en carcinomas de orofaringe exclusivamente VPH-positivos a nivel tumoral, nodal y global. Tal y como se muestra en la figura 159, observamos que tanto el MTV del tumor primario como el TLG se asociaron

con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, siendo el MTV el que obtuvo una mejor capacidad pronóstica (HR 1,06, IC 1,00-1,01,  $p=0,01$  y HR 1,08, IC 1.02-1.14,  $p=0,004$  respectivamente).

PET Characteristics	DFS			OS		
	<i>p</i> Value	HR	CI	<i>p</i> Value	HR	CI
Primary SUV <sub>max</sub>	0.781	0.979	0.846–1.134	0.149	0.862	0.704–1.055
Primary MTV	<b>0.01</b>	1.065	1.00–1.01	<b>0.004</b>	1.084	1.025–1.146
Primary TLG	<b>0.027</b>	1.007	1.00–1.01	<b>0.02</b>	1.008	1.001–1.015
Primary SUV <sub>peak</sub>	0.982	0.998	0.849–1.17	0.239	0.877	0.706–1.091
Nodal SUV <sub>max</sub>	0.194	0.922	0.082–1.04	0.99	1.001	0.871–1.150
Nodal MTV	0.936	0.999	0.97–1.03	0.465	1.008	0.986–1.031
Nodal TLG	0.607	0.999	0.99–1.00	0.909	1.0	0.997–1.003
Nodal SUV <sub>peak</sub>	0.332	0.927	0.80–1.08	0.806	1.023	0.854–1.225
Total MTV	0.46	1.007	0.988–1.027	0.09	1.015	0.998–1.033
Total TLG	0.918	1.0	0.998–1.003	0.413	1.001	0.999–1.003

Statistically significant results are highlighted in bold.  
CI = confidence interval; DFS = disease-free survival; HR = hazard ratio; MTV = metabolic tumor volume; OS = overall survival; SUV = standardized uptake value; TLG = total lesion glycolysis.

**Figura 159.** Tomada de Noor y cols, (101) Parámetros PET-TC locales, regionales y totales analizados en cohorte de pacientes VPH positivos con carcinomas de orofaringe.

En la tabla 42, se resumen varios artículos publicados en la literatura en los que se incluyen parámetros volumétricos. Como podemos observar, los resultados son dispares y el análisis de los parámetros varía mucho en función del estudio. En relación al MTV del tumor primario (sin incluir las adenopatías), existen varios estudios (88,104,110,123) que han mostrado una relación pronóstica para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Los pacientes incluidos en estos los estudios fueron VPH-positivos, pero el tratamiento difirió en función del estudio. Algunos de los estudios analizaron pacientes tratados con quimio-radioterapia o cirugía y tratamiento adyuvante (88,123) en tanto que otros incluyeron exclusivamente pacientes tratados con quimio-radioterapia (104,124). El estudio de Romesser (106) que analizó una población con una prevalencia del VPH baja (14%), mostró una relación significativa entre el MTV y el pronóstico en un análisis multivariable. Si bien Tang y cols (125) sugerían que el MTV parecía tener una capacidad pronóstica independiente del VPH, en nuestra muestra solo alcanzó una significación estadística en el subgrupo de pacientes VPH negativos. Estos resultados contrastan a los del grupo de Dondi y cols (93) en un estudio realizado en pacientes mayoritariamente VPH-negativos, donde no se encontró relación entre el MTV y el control loco-regional.

**Tabla 42.** Estudios en pacientes con carcinomas de orofaringe en ordenados en función del número de pacientes, que incluyen parámetros volumétricos del PET-TC.

Autor	Nº pacientes	VPH (%)	Tratamiento	Parámetros PET	Umbral SUVmáx	Hallazgos significativos
Floberg(91)	153	100	QT-RT, Cir + RT	MTV tumor	50%	Tumor MTV relación para DFS y OS
Chotchutipan (91)	142	100	QT-RT	MTV, TLG	50%	MTV total (tumor y nodal) relacion con control locorregional. No con OS
Romesser (106)	100	14	QT - RT	MTV tumoral, MTV total	42%	MTV tumoral relación con control locoregional, DFS, OS
Mena (97)	105	100	QT-RT, Cir + adyuvancia	MTV total, TLG total,	50%	Combinación tumor y nodal de SUVmáx, SUV peak y TLG asociado con DFS
Moan(99)	166	85,3	QT-RT	TLG total	41%	No relación
Kim (88)	86	100	Cir + adyuvancia	MTV, TLG	40%	Grupo de alto riesgo: MTV total y MTV adenopatías significativo para SSE. MTV total significativo para SG. Grupo de riesgo intermedio: TLG total asociado a SSE y recurrencia locorregional.

Pollom(104)	74	87,8	QT-RT	MTV tumoral, SUVmáx, TLG	50%	MTV y TLG tumoral relacionado DFS
Alluri(88)	70	100	QT-RT, Cir + adyuvancia	MTV, TLG tumor	NS	MTV total y tumor primario relación con DFS y OS
Dondi (93)	66	12,5	QT-RT	MTV, TLG tumor	41%	MTV Y TLG tumor primario con DFS y OS
Cheng(86)	60	100	QT-RT	MTV, TLG tumor	NS	TLG tumoral relacionado con OS
Noor (101)	56	100	QT-RT	MTV, TLG tumor y nodal		MTV y TLG tumor con DFS y OS
Ward (121)	58	100	QT-RT	MTV, TGA	42%	Adenopatía SUVmáx relacionado DFS y OS
Garsa(94)	26	100	QT-RT	MTV, TLG	50%	MTV total relacionado con DFS y OS
Schwartz(110)	25	100	QT-RT	MTV	40%	Tumor MTV y MTV total relacionado OS
Tang(86)	17	100	QT-RT	MTV tumor	50%	MTV relacionado DFS y OS

En relación con el volumen tumoral total (incluyendo el volumen tumoral y el de las adenopatías), al considerar la totalidad de pacientes incluidos en nuestra serie se pudo observar una relación significativa con la supervivencia específica de la enfermedad ( $p=0,001$ ), con un AUC calculado mediante curvas ROC de 0,68 (IC 95% 0,58-0,77). Al analizar el volumen total en función del estatus VPH, observamos que se mantuvo la capacidad pronóstica tanto para los pacientes VPH-negativos ( $P=0,0001$ ) como positivos ( $P=0,003$ ), con unos puntos de corte que resultaron más elevados en el caso de los



pacientes con tumores VPH negativos (36,9 para los pacientes VPH-negativos versus 21,4 en los pacientes VPH-positivos).

Una mayoría de los autores consultados encuentran que el MTV total (incluyendo la localización primaria y las áreas ganglionares) contaba con una capacidad pronóstica significativa (91,94,110,125).

Los resultados del presente estudio se posicionan en la misma línea que el metanálisis realizado por Bonomo y cols, donde se incluyeron 25 estudios y un total de 2,223 pacientes, con una mayoría de pacientes (51,7%) con tumores localizados en la orofaringe en estadios avanzados (III,IV) tratados con QT-RT concomitante. En este metanálisis el MTV pre-tratamiento se asoció de manera significativa con la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la recurrencia locorregional. Por el contrario, el SUVmáx no mostró asociación significativa con los parámetros anteriores. En nuestro estudio, el SUVmáx del tumor primario sí se ha asociado de manera significativa con el control locorregional, pero con AUC menores que el MTV.

Es difícil establecer un punto de corte de MTV para agrupar los pacientes en función de su capacidad pronóstica debido a varios factores: En primer lugar, la gran variabilidad de los softwares del PET-TC en el momento de realizar el cálculo del debido a los diferentes métodos de segmentación de las imágenes. Por ejemplo, en algunos estudios se utilizan se utilizan valores del 41% vs 51% de las lesiones más ávidas en el PET para la segmentación del volumen de interés o VOI. Por otra parte, especialmente en carcinomas de orofaringe VPH positivos, que tienden a tener metástasis quísticas de gran tamaño, el volumen podría no corresponderse al tejido tumoral activo metabólicamente, ya que el valor de MTV solo aborda la información de volumen sin actividad cualitativa sobre la captación de <sup>18</sup>FDG. Es por este motivo, que se han propuesto otros marcadores como el TLG que incluye tanto el volumen como actividad metabólica de los tejidos incluidos.

### 6.5 TLG – Total Lesion Glycolysis

El TLG (total lesión glycolysis, en inglés), es un parámetro cuantitativo que combina la captación metabólica de glucosa en un área de interés (medida mediante SUVmean) y el volumen metabólicamente activo de tejido (MTV, metabolic tumor volumen) para proporcionar una evaluación más completa de la carga metabólica tumoral.

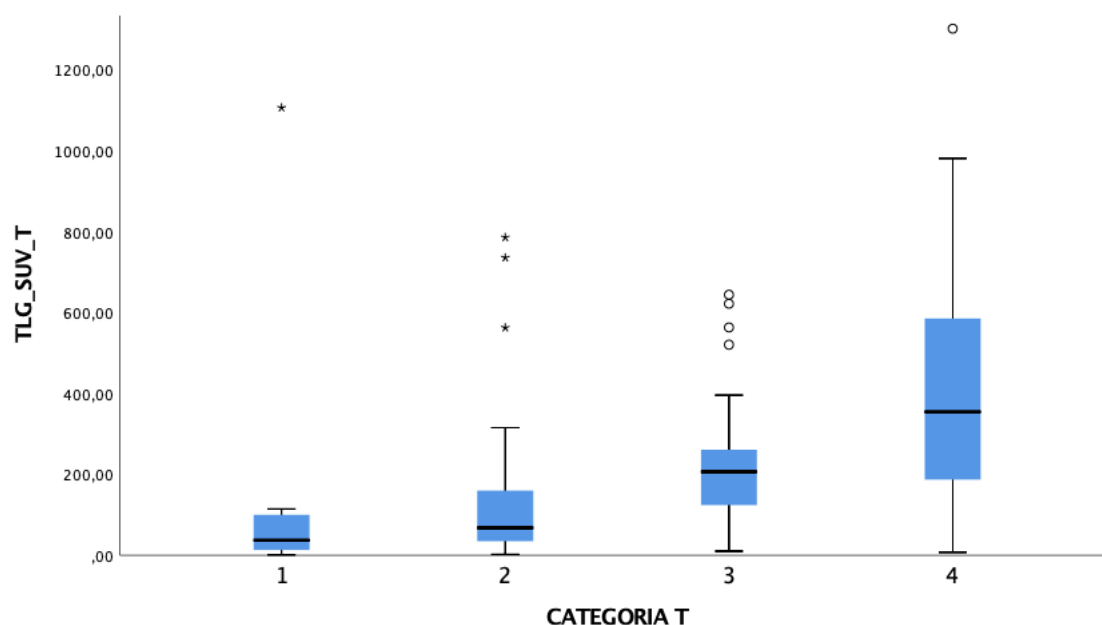
Durante los últimos años, se ha propuesto como una variable prometedora que ha demostrado tener capacidad pronóstica en los CECC.

Tal y como se muestra en la tabla 43, existen varios estudios que han analizado este parámetro en carcinomas de orofaringe.

En este apartado de la discusión analizaremos conjuntamente tanto el TLG-SUV como el TLG SUL ya que han mostrado resultados y tendencias similares en los resultados.

#### 6.5.1 Control local

A nivel de tumor primario, en nuestra cohorte, observamos una correlación entre el TLG SUV\_T (de localización primaria) y el estadio T del TNM a nivel de tumor primario, tal y como se muestra en la figura 160:



**Figura 160.** Box plot entre la T del tumor primario y el valor de TLG SUV a nivel de tumor primario.

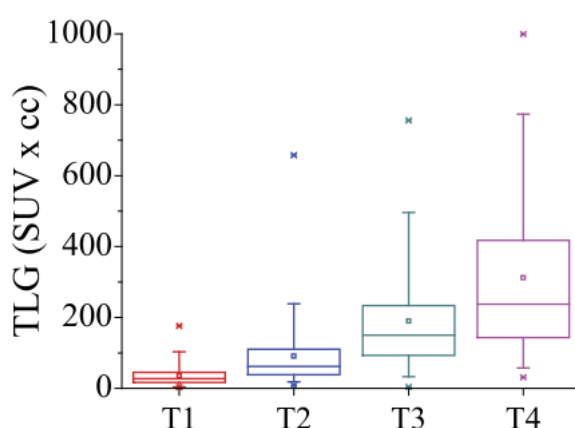
Además, como era de esperar, la variable TLG-SUV se correlacionó de manera muy significativa con el TLG-SUL-T (coeficiente de Pearson 0,978 con una  $p=0,000$ ).

Observamos que en nuestra serie aquellos pacientes que tenían un TLG-SUV-T por encima de 221,84 tenían un peor control local que aquellos que tenían valores iguales o inferiores ( $p=0,0000$ ). Al analizar el parámetro mediante curvas ROC, el TLG-SUL-T, se encuentra en el segundo lugar en cuanto a capacidad pronóstica en relación al control local, con un AUC 0,645 (IC95% 51,8 – 77,2), En primer lugar, encontramos el TLG-SUL con un AUC 0,654 (IC95% 0,53-0,78).

En los pacientes VPH negativos observamos que tanto el TLG-SUV como el TLG-SUL contaron con capacidad pronóstica para el control local ( $p=0,000$  respectivamente). Observamos que el parámetro TLG-SUV-T en esta cohorte, mantiene un AUC de 0,682 (IC95% 0,52-85,6). El AUC del TLG-SUL-T, ligeramente superior, fue de 0,684 (IC95% 52,2-84,7). Se debe tener en cuenta, que el volumen (MTV-T; tumor primario) contó con capacidad pronóstica significativa ( $p=0,000$ ) pero con un AUC inferior, de 0,666 (IC95% 49,8-83,5).

En los pacientes VPH positivos el volumen no contó con capacidad pronóstica en el control local del tumor en el análisis de partición recursiva. Sí se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al control local del tumor para el TLG-SUV-T ( $p=0,037$ ) y TLG-SUL-T ( $p=0,025$ ) con una AUC de 0,635 (IC95% 27,8-99,3) en ambos casos.

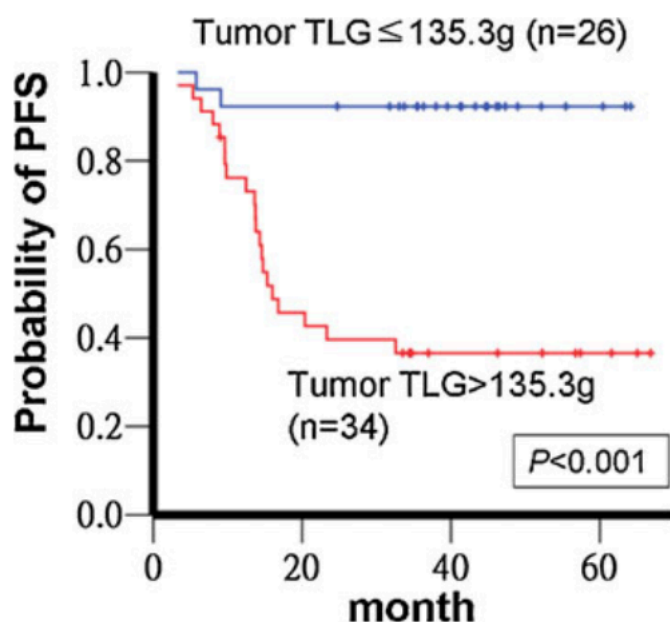
En un estudio realizado en 2019 (95) con 201 pacientes (109 VPH positivos) y con una metodología muy similar a la utilizada en el presente trabajo, se observó una correlación entre el estadio T y el TLG-SUV tumoral, tal y como se muestra en la figura 161 (p spearman 0,72). Los resultados obtenidos en esta serie son muy similares a los de nuestra cohorte.



**Figura 161.** Tomada de Gouw et al. (95): Box plot comparando la variable T tumoral con el TLG-SUV tumoral (p de Spearman 0,72).

Al analizar el estudio publicado con la cohorte con carcinomas de orofaringe con el mayor número de pacientes (166) (99), de los cuales el 85,3% eran VPH positivos, no se encontró una relación entre el control locoregional y el TLG a nivel tumoral incluyendo al total de pacientes. Sí se encontraron diferencias, en el subgrupo de pacientes VPH negativos, tanto en el análisis univariable (HR 1,  $p=0,004$ ; IC 95% 1,00-1,01) como el multivariable (HR 1,04,  $p<0,001$ ; IC 95% 1,03-1,06).

En un estudio realizado con 60 pacientes, la mayoría VPH negativos (76,7%) (86), Cheng y cols (86) encontraron relación entre el TLG tumoral y el control loco-regional tanto en el análisis univariable (HR 9.02 IC 95%: 2,08–39,02),  $p=0,003$ ) como el multivariable (HR 5.92, IC 95%: 1,14–30,60),  $p=0,034$ ). Además, también se relacionó con la supervivencia libre de progresión tumoral ( $p<0,01$ ) tal y como se muestra en la figura 162.



**Figura 162.** Tomada de *Cheng et al.* (86): Kaplan Meier que muestra la supervivencia libre de progresión en función del punto de corte de TLG tumoral.

Resultados similares mostró el estudio realizado por Garsa y cols (94) con 86 pacientes de los cuales 58,1% eran VPH positivos. Se encontró una relación entre el TLG tumoral y la supervivencia libre de enfermedad ( $p=0,05$ ) y la supervivencia global ( $p=0,003$ ) en el análisis univariable. En esta serie el MTV mostró una mejor capacidad pronóstica en el análisis multivariable. No se analizó el control loco-regional en función del TLG tumoral.

De los 9 estudios realizados en pacientes con carcinomas de orofaringe en los que se analizó la variable TLG-T del tumor primario, cinco de ellos encontraron relación con la supervivencia libre de enfermedad (84,86,94,99) o la supervivencia global (84,86,94,98)

En un estudio realizado en pacientes con carcinomas de amígdala, Moon y cols (98) también demostraron asociación pronóstica entre el TLG tumoral y la supervivencia global, aunque no se analizó el control local del tumor.

De acuerdo con nuestros resultados, parece existir una tendencia en los pacientes VPH negativos según la cual los parámetros volumétricos y combinados con la actividad metabólica ofrecen una capacidad pronóstica para el control local, por encima de todos

los parámetros analizados. No se observa esta tendencia en pacientes VPH positivos, donde el volumen no obtiene diferencias en cuanto al control local y el TLG sí que obtiene diferencias estadísticamente significativas. Al comparar los resultados con las series publicadas, es difícil realizar una aproximación de los resultados ya que se utilizan metodologías y cohortes muy heterogéneas: desde el cálculo de los parámetros del PET-TC hasta el porcentaje de pacientes con VPH incluidos en cada estudio.

**Tabla 43.** Estudios en pacientes con carcinomas de orofaringe, que incluyen el TLG entre los ítems estudiados y cuál es el mejor parámetro metabólico pronóstico.

Autor	Año	Nº pacientes	País	VPH (%)	Tipo de TLG estudiado	Hallazgos significativos	Parámetro metabólico mejor pronóstico
<b>Moon (98)</b>	2012	69	Corea	N/A	Tumor primario	<b>TLG-T</b> Relación con OS en univariable pero no multivariable.	<b>TLG</b>
<b>Pollom (101,104)</b>	2016	74	USA	87,8	Tumor primario Adenopatías Tumor total	<b>TLG-adenopatía</b> Relacionado con DFS y OS en uni y multivariable	<b>MTV</b> (medio tratamiento)
<b>Noor (101)</b>	2022	57	Australia	100	Tumor primario Adenopatías	<b>TLG</b> no relación con DFS ni OS	<b>MTV</b> total
<b>Garsa (94)</b>	2013	86	USA	30	Tumor primario Tumor total	<b>TLG</b> tumor primario y total relacionado con DFS y OS	<b>MTV</b> total
<b>Gouw(95)</b>	2019	201	USA	54	Tumor primario	<b>TLG</b> tumor primario relacionado con control local, DFS y OS	<b>TLG tumoral</b>
<b>Chotchutipan (91)</b>	2020	142	USA	100	Tumor primario Adenopatías Tumor total	<b>TLG</b> del tumor total relacionado con supervivencia libre de recaída locoregional (LRFFS), supervivencia libre de metastasis a distancia (DMFS) y supervivencia global (OS).	<b>TLG</b> total

<b>Alluri (88)</b>	2014	70	USA	100	Tumor primario Adenopatías Tumor total	<b>TLG</b> adenopatía relacionado con OS pero no TLG tumor primario.	<b>MTV</b> total
<b>Mena (97)</b>	2017	105	USA	100	Tumor total	Relacionado con OS en multivariable	<b>TLG</b>
<b>Dondi (93)</b>	2024	66	Italia	28,8	Tumor total	<b>TLG</b> tumor total relacionado con OS en univariable pero no en multivariable	<b>MTV</b>
<b>Moan (99)</b>	2019	166	Noruega	85,3	Tumor primario Tumor total	<b>TLG</b> tumor relación con DFS en univariable	GTV (volumen tumoral de la tomografía computerizada), MTV solo VPH negativos
<b>Cheng (86)</b>	2012	60	Taiwan	23,3	Tumor primario Adenopatías	<b>TLG</b> del tumor relacionado con DFS y OS en univariable y multivariable. El <b>TLG</b> nodal va ser predictor solo en univariable de la OS	<b>TLG</b> tumoral
<b>Kim (84)</b>	2014	221	Corea	N/A	Tumor primario	<b>TLG</b> del tumor relacionado con DFS y OS en univariable	<b>SUV<sub>max</sub></b>



### 6.5.2 Control regional

En relación al control regional, en nuestra serie se han realizado los cálculos teniendo en cuenta la capacidad pronóstica de la Adenopatía 1 (ganglio cervical con una actividad metabólica más elevada) y con la suma del total de las adenopatías.

El TLG de la Adenopatía 1 calculado con el SULmean, mostró la relación más intensa con el control regional de todos los parámetros estudiados con un AUC de 0,672 (IC 95% 54,8-79,5) en la totalidad de los pacientes sin estratificar por el VPH. Esta capacidad pronóstica se mantuvo en los pacientes VPH negativos, y no se encontraron diferencias en los pacientes VPH positivos. Esta diferencia está de acuerdo con el resultado publicado por varios autores (113) en carcinomas de orofaringe VPH positivos, en los que la implicación nodal en el momento del diagnóstico no es una variable pronóstica.

No se han encontrado estudios hasta la fecha que evalúen la capacidad pronóstica del TLG calculado con el SUVmean de la adenopatía cervical con más actividad metabólica. Sí se encuentra más información en la literatura en cuanto a la capacidad pronóstica ganglionar total y el control de enfermedad. En nuestra serie, obtuvimos información de los parámetros ganglionares (1 adenopatía o más) en 106 pacientes. Pudimos observar que el TLG-N calculado con el SUV y con el SUL tuvieron relación en el control regional ( $p=0,007$  y  $0,004$  respectivamente). El que presentó una mejor capacidad pronóstica para la supervivencia libre de recidiva local en las curvas ROC fue el TLG-N calculado con el SUV (AUC 0,696; IC 95% 57,7-81,5), seguido del TLG SUL (AUC 0,692; IC 95% 57,4-81). Esta capacidad pronóstica se mantuvo en los pacientes VPH negativos (siendo el TLG SUL el que presentó un AUC más elevado de 0,784; IC 95% 0,64-0,91). En los pacientes VPH positivos, de nuevo, no se observó una relación entre el control regional y el TLG-N, de la misma forma que se producía al analizar el TLG para la Adenopatía 1.

Hasta la fecha, no se encuentran estudios en la literatura que analicen específicamente parámetros ganglionares metabólicos con el control regional de enfermedad. El grupo de Alluri (88) encontró relación en el análisis univariable entre el TLG-SUV nodal y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes VPH positivos (aunque no realizaron un análisis multivariable).

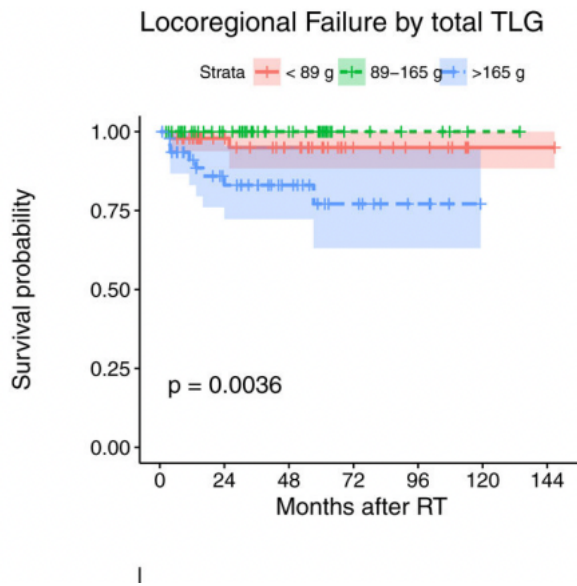
Por otra parte, existen varios grupos (85,104) que han analizado el TLG-SUV nodal en PET-TC en curso de tratamiento observando que el TLG-SUV nodal se asociaba con la supervivencia libre de enfermedad en la cohorte general y analizando por subgrupos en función del VPH (104).

### **6.5.3 Control enfermedad**

También se ha analizado el TLG total (incluyendo tumor primario y tumor ganglionar) y la supervivencia específica en nuestra cohorte de pacientes.

De nuevo, observamos que el TLG total (tanto calculado utilizando el SUV como el SUL) mostraron capacidad pronóstica para el control de enfermedad ( $p=0,001$  en ambos casos). Si observamos el AUC analizado mediante curvas ROC, observamos que el TLG-SUL obtiene mejor capacidad pronóstica con un AUC de 0,68 (IC 95% 0,59-0,78), ligeramente superior al TLG-SUV con un AUC 0,68 (IC 95% 0,58-0,77). En los pacientes VPH negativos se repite el mismo patrón en ambos valores ( $p=0,000$ ). En aquellos pacientes VPH positivos se mantuvo la capacidad pronóstica del TLG tumoral (incluyendo tumor primario y adenopatías) tanto con el SUV como el SUL ( $p=0,026$  para los dos parámetros) con un AUC ligeramente superior para el TLG-SUV de 0,69 (IC 95% 0,47-0,91).

En un estudio realizado exclusivamente con pacientes VPH positivos (142 sujetos) (91), se observó que el TLG tumoral es predictor para la recidiva locoregional (HR 1,61 IC95% 1,16-2,23;  $p=0,004$ ) en el análisis univariable (91) tal y como se muestra en la figura 163.



**Figura 163.** Tomada de *Chotchutipan* y cols. (91): Curvas Kaplan Meier para el control locoregional en función TLG.

El grupo del Mena y cols (97), realizó un análisis retrospectivo analizando 105 pacientes con carcinomas de orofaringe VPH positivos, donde encontraron una relación estadísticamente significativa entre el TLG total tumoral y la supervivencia global.

Aunque en el último metanálisis realizado por Bonomo (75) se consideró el valor de TLG, no se encontró una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia global, la supervivencia específica o con el control locoregional, sin posicionarse como un valor predictivo independiente, siendo el MTV el mejor predictor. Varios estudios han mostrado la misma tendencia: en la misma serie de pacientes se analizan los valores de MTV y TLG (88,93,94,104,126) y el MTV se posiciona como el valor con más potencia estadística. En nuestra serie, el TLG muestra mejores AUC que MTV en cuanto a la supervivencia libre de recidiva locoregional y la supervivencia libre de enfermedad.

Tanto el MTV como el TLG son parámetros que reflejan la cantidad de enfermedad volumétrica y su actividad metabólica (glucolítica) total respectivamente, por lo tanto, desde un punto de vista clínico podemos plantear la hipótesis de que estos dos parámetros reflejan aspectos particulares de la enfermedad. EL MTV se calculó como la suma de todas las lesiones tumorales (a nivel de tumor primario, ganglionar y/o a distancia), con un umbral del 41% del SUVmáx. Este valor está estrictamente correlacionado con el volumen de la enfermedad. Por lo tanto, en tumores extensos, con

la presencia de metástasis ganglionares o a distancia, se encuentran valores más elevados de MTV. El TLG se calcula como el producto del MTV de cada lesión neoplásica por el valor promedio de SUV (SUVmean) y refleja la actividad glucolítica total de la enfermedad. El TLG integra la actividad metabólica y volumétrica, siendo mayor en aquellos tumores con comportamientos más agresivos con mayor captación del trazador, presentando un valor más alto y en consecuencia un peor pronóstico. En el caso del MTV, su capacidad pronóstica podría verse alterada especialmente en tumores quísticos o necróticos, en los cuales se obtienen valores de MTV elevados sin traducirse propiamente en una mayor actividad metabólica. En este escenario, se encuentran los tumores VPH positivos, que generalmente cuentan con metástasis ganglionares quísticas y de mayor tamaño sin implicar una peor supervivencia a largo plazo (127)

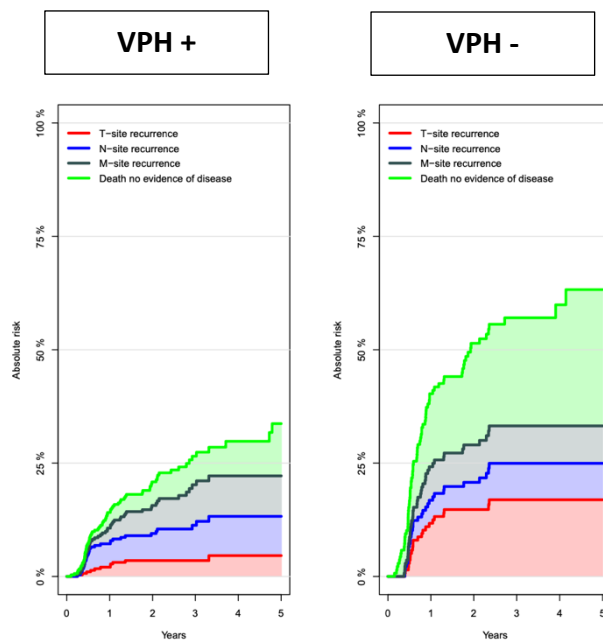
En nuestra cohorte, los parámetros combinados TLG-SUV y TLG-SUL, que reflejan la carga volumétrica total de la enfermedad combinada con la carga metabólica total de la neoplasia, se correlacionaron de manera más significativa con el control loco-regional y la supervivencia específica, tanto en el análisis univariable como el multivariable ( $p=0,012$  y  $p=0,019$  para TLG-SUL y TLG-SUV respectivamente).

En el caso de los pacientes VPH negativos, una revisión reciente, reveló que una alta carga metabólica previa al tratamiento con QT-RT puede predecir malos resultados (128)

#### **6.5.4 Metástasis a distancia**

En nuestra cohorte, contamos solo con 11 pacientes (8,7%) que presentan metástasis a distancia durante el seguimiento (incluyendo pacientes VPH positivos y negativos). La supervivencia global libre de metástasis fue de un 87,7% a los 5 años (IC 95%: 59,67-91,60%). Se analizaron solo los parámetros de MTV-total y TLG-total tanto SUV como SUL, siendo el TLG SUL-total el único parámetro que tuvo capacidad pronóstica ( $p=0,001$ ). Hasta la fecha, no existe en la literatura bibliografía que analice el parámetro mixto TLG-SUL tumoral (tanto del tumor primario como las adenopatías) como predictor de metástasis a distancia en carcinomas de orofaringe. El grupo de Jensen y cols (129)

realizaron un estudio con 441 pacientes con carcinomas de orofaringe tratados con radioterapia, de los cuales 32 presentaron metástasis durante el seguimiento (representando un 7,2% del total). Aunque no analizaron el valor del TLG, el SUV ganglionar sí que obtuvo capacidad pronóstica ( $p=0,03$ ) con un AUC= 0,78 (0,69-0,87). Esta tendencia se veía incrementada en pacientes VPH negativos, teniendo un menor valor pronóstico en los pacientes VPH positivos tal y como se muestra en la figura 164.



**Figura 164.** Adaptada de *Jensen* y cols. (129): Modelos de riesgo acumulativo para recurrencia loco-regional y metástasis a distancia utilizando el valor de SUV ganglionar.

En nuestra cohorte solo hemos realizado el cálculo con los parámetros más significativos (MTV, TLG-SUV y TLG-SUL) dado que contamos con una poca representación de pacientes que presenten metástasis durante el seguimiento, no pudiendo estratificar tampoco los resultados en función del VPH.

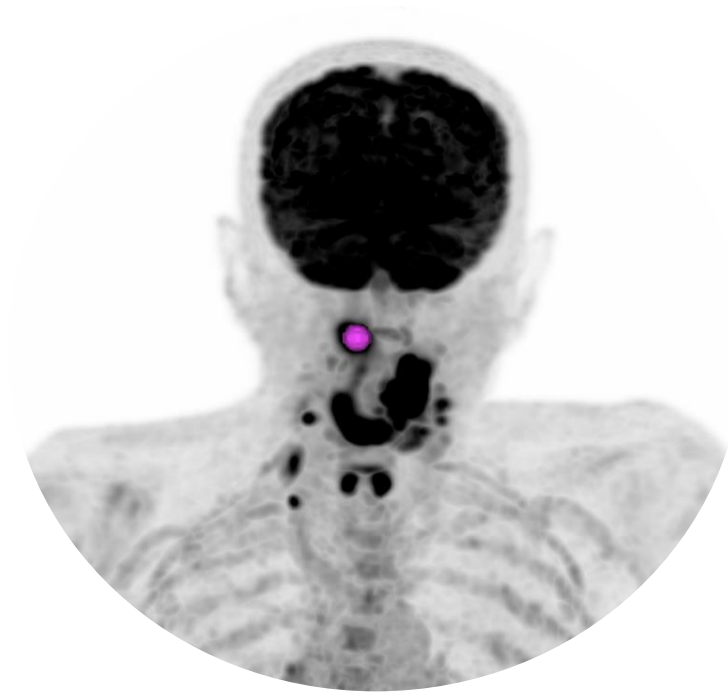
### **6.6 Limitaciones**

El presente estudio cuenta con una serie de limitaciones inherentes a su carácter retrospectivo y el tratarse de un estudio realizado en un único centro con un número limitado de pacientes. Además, aunque todos los pacientes han sido tratados con radioterapia radical, la técnica se ha modificado a lo largo de los años.

Por otro lado, el cálculo de los parámetros semicuantitativos, metabólicos y volumétricos se ha realizado mediante la ayuda del software integrado en el equipo del PET-TC por un médico. Aunque hemos demostrado que la metodología empleada para valorar estos parámetros tiene una buena reproducibilidad intra-observador, el delineado de los contornos tumorales, podría verse alterado poniendo en riesgo una buena reproducibilidad inter-observador.

Otra gran limitación es la heterogeneidad en los puntos de corte de los parámetros semicuantitativos a la hora de establecer una capacidad pronóstica ya que dependen de cada equipo de PET-TC, siendo poco reproducibles a nivel cuantitativo en otros equipos.





## **7. CONCLUSIONES**





## 7. CONCLUSIONES

1. El parámetro SUV<sub>máx</sub> es el más utilizado actualmente en la práctica diaria. En nuestra serie contó con capacidad pronóstica para el control local ( $p=0,003$ ) con un punto de corte de 17,09. Obtuvo un AUC de 0,56 (IC95%: 0,43-0,70) en las curvas ROC encontrándose en el séptimo lugar de los nueve parámetros analizados. Al analizarlo por subgrupos en función del VPH, no se obtuvieron diferencias significativas en la supervivencia libre de recidiva local en el grupo de pacientes VPH negativos, y no contó con capacidad pronóstica en el análisis de partición recursiva en el grupo de pacientes VPH positivos.
2. El parámetro que contó con una mejor capacidad pronóstica para el control local fue el TLG (Total Lesion Glycolysis)-SUL ( $p=0,0000$ ) con un punto de corte de 170,60 y una AUC en las curvas ROC de 0,65 (IC95%: 0,52-0,78). En segundo lugar, se encontró el parámetro TLG-SUV con un punto de corte de 221,84 y un AUC de 0,64 (IC95%: 0,51-0,77). Esta relación se mantuvo al analizar por subgrupos en función del estatus VPH. Se realizó un análisis multivariable con el TLG-SUV por accesibilidad en la práctica clínica actual, y los pacientes con un valor superior a 221,84 tuvieron un riesgo 2,64 veces superior de recidiva local del tumor (IC 95%: 1,15-6,06,  $p=0,022$ ), independientemente del estatus VPH, que no contó con una capacidad pronóstica independiente. En el análisis univariable, los pacientes con tumores VPH negativos tuvieron un riesgo 3,13 veces superior de recidiva local del tumor (IC 95%:1,05-9,32,  $p=0,040$ ).
3. El valor de SUV<sub>máx</sub> de la Adenopatía 1 fue el que mostró una relación más intensa en el control regional, con un AUC de 0,68 (IC 95%: 0,56-0,79) en la totalidad de los pacientes. Esta capacidad pronóstica se mantuvo en los pacientes VPH negativos con un AUC de 0,79 (IC 95% 0,72-0,92), pero no contó con capacidad discriminativa en los pacientes VPH positivos.
4. Al analizar el total de las adenopatías el TLG-SUV contó con la mejor capacidad pronóstica ( $p=0,000$ ) con un AUC de 0,69 (IC 95%: 0,54-0,78). Se mantuvo esta capacidad pronóstica en los pacientes VPH negativos ( $p=0,001$ ) pero no en los VPH positivos, probablemente relacionado con la escasa capacidad pronóstica de la afectación regional

en la supervivencia específica y la recidiva regional en este último subgrupo de pacientes.

5. El parámetro metabólico total (tumor primario + adenopatías) que contó con una mejor capacidad pronóstica para la supervivencia específica de enfermedad fue el TLG-SUL ( $p=0,001$ ) con un AUC de 0,68 (IC 95%: 0,59-0,78). En segundo lugar, apareció el TLG-SUV con un punto de corte de 137,60 y con un AUC de 0,681 (IC 95%: 0,58-0,78) manteniéndose la capacidad pronóstica al analizar por subgrupos en función del VPH. En el análisis multivariable el TLG-SUL contó con una capacidad pronóstica independiente. Aquellos pacientes con un valor superior o igual a 99,74 tuvieron un riesgo 3,14 veces superior de fallecer como consecuencia de la evolución del tumor (IC 95%: 12,8-7,70;  $p=0,012$ ). El valor de TLG-SUV mantuvo igualmente una capacidad pronóstica independiente en el estudio multivariable. Al igual que sucedió con el control local, en el estudio multivariable el estatus VPH careció de capacidad pronóstica independiente. En los pacientes con tumores más avanzados (estadio IV) el TLG SUL contó con una notable capacidad pronóstica ( $p=0,012$ ).
6. Sólo se evidenció una relación significativa entre el TLG-SUL y la diseminación a distancia, si bien el número de pacientes con metástasis a distancia fue muy reducido, lo que limita la utilidad clínica.



## **8. PRESPECTIVAS DE FUTURO**



## 8. PRESPECTIVAS DE FUTURO

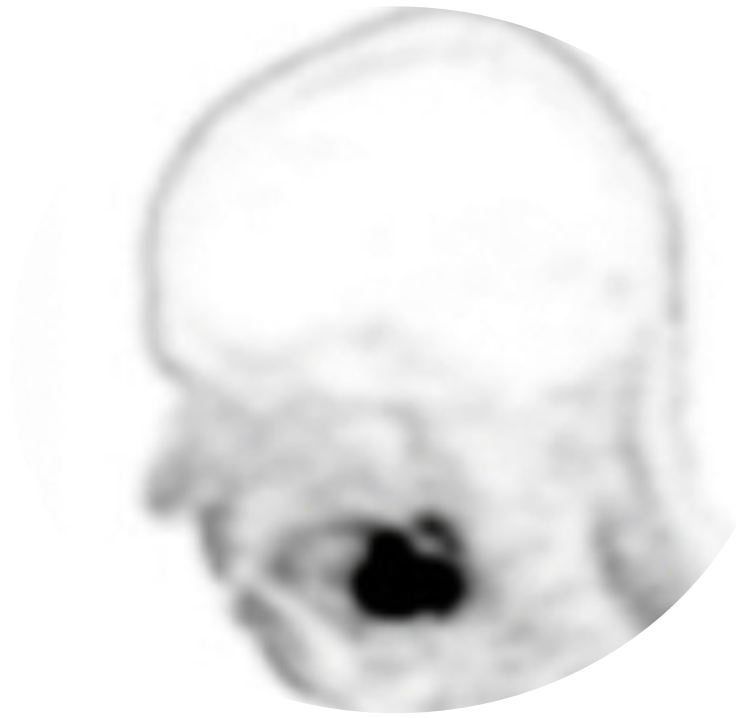
El PET-TC con  $^{18}\text{F}$ FDG ha demostrado ser una herramienta clave en el diagnóstico, estadificación y seguimiento del carcinoma de orofaringe, especialmente en aquellos pacientes con estadios avanzados que se someten a tratamientos con quimio-radioterapia o bien bio-radioterapia. Actualmente, la inteligencia artificial y las nuevas tecnologías están transformando significativamente la medicina, mejorando el diagnóstico, tratamiento y la gestión de los pacientes.

En la actualidad, ya se han publicado series en las cuales, mediante un protocolo estándar de radiómica, se pudo predecir la supervivencia libre de enfermedad en una cohorte de pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello (130,131). Estos algoritmos, permiten la extracción de características subvolumétricas intra-tumorales y la segmentación automática de las imágenes que podrían contribuir, respectivamente, a la mejora y automatización del modelo pronóstico en este tipo de tumores.

Por otro lado, se han registrado varios avances en el Deep learning aplicado a la radiómica en la medicina nuclear (132). El Deep learning (DL) es una tecnología de la inteligencia artificial basada en redes neuronales artificiales profundas que imitan el funcionamiento del cerebro humano y que tienen capacidad para analizar grandes volúmenes de datos y reconocer patrones complejos. Se han obtenido resultados prometedores donde modelos basados en DL pueden proporcionar una predicción complementaria en pacientes con carcinomas de orofaringe basados en la información obtenida en el PET-TC pre-tratamiento.

Es muy posible que, en un futuro inmediato, la incorporación de programas de inteligencia artificial permita una delimitación automática y estandarizada de los volúmenes tumorales y de la actividad metabólica (probablemente incluyendo parámetros de radiómica), mejorando la cuantificación de los parámetros del PET-TC.





## **9. BIBLIOGRAFÍA**





## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Hosal AS. Uncommon tumours of the oral cavity and oropharynx. Management of Rare Adult Tumours [Internet]. 2009 [citado 15 de mayo de 2024];97-104. Disponible en: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.springer-daffef79-bc1c-3d1a-8327-5780e2d07996>
2. Kaneko T, Suefuji H, Koto M, Demizu Y, Saitoh JI, Tsuji H, et al. Multicenter Study of Carbon-ion Radiotherapy for Oropharyngeal Non-squamous Cell Carcinoma. In Vivo [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 15 de mayo de 2024];35(4):2239-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34182502/>
3. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol [Internet]. 10 de noviembre de 2011 [citado 15 de mayo de 2024];29(32):4294-301. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21969503/>
4. Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2009, Featuring the Burden and Trends in Human Papillomavirus (HPV)–Associated Cancers and HPV Vaccination Coverage Levels. JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet]. 6 de febrero de 2013 [citado 15 de mayo de 2024];105(3):175-201. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djs491>
5. Faraji F, Rettig EM, Tsai HL, El Asmar M, Fung N, Eisele DW, et al. The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer is increasing regardless of sex or race, and the influence of sex and race on survival is modified by human papillomavirus tumor status. Cancer [Internet]. 1 de marzo de 2019 [citado 15 de mayo de 2024];125(5):761-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521092/>
6. Haegglblom L, Attoff T, Yu J, Holzhauser S, Vlastos A, Mirzae L, et al. Changes in incidence and prevalence of human papillomavirus in tonsillar and base of tongue cancer during 2000-2016 in the Stockholm region and Sweden. Head Neck [Internet]. 1 de junio de 2019 [citado 15 de mayo de 2024];41(6):1583-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30584688/>

7. Malagón T, Franco EL, Tejada R, Vaccarella S. Epidemiology of HPV-associated cancers past, present and future: towards prevention and elimination. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 1 de julio de 2024 [citado 16 de julio de 2024];21(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38760499/>
8. Lechner M, Jones OS, Breeze CE, Gilson R. Gender-neutral HPV vaccination in the UK, rising male oropharyngeal cancer rates, and lack of HPV awareness. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 15 de mayo de 2024];19(2):131-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30722999/>
9. Wittekindt C, Wagner S, Bushnak A, Prigge ES, Von Knebel Doeberitz M, Wurdemann N, et al. Increasing Incidence rates of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in Germany and Significance of Disease Burden Attributed to Human Papillomavirus. *Cancer Prev Res (Phila)* [Internet]. 1 de junio de 2019 [citado 15 de mayo de 2024];12(6):375-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31003993/>
10. Zamani M, Grønhøj C, Jensen DH, Carlander AF, Agander T, Kiss K, et al. The current epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer: An 18-year Danish population-based study with 2,169 patients. *Eur J Cancer* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 15 de mayo de 2024];134:52-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32460181/>
11. Lim YX, D'silva NJ. HPV-associated oropharyngeal cancer: in search of surrogate biomarkers for early lesions. [citado 15 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02927-9>
12. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1 de junio de 2016 [citado 7 de octubre de 2024];108(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26823521/>
13. León X, López M, García J, Montserrat JR, Gras JR, Kolanczak KA, et al. Epidemiologic Characteristics of Squamous Head and Neck Carcinoma Patients. Results of a Hospital Register. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)*. 1 de septiembre de 2019;70(5):272-8.

14. León X, García J, López M, Holgado A, Llansana A, Quer M. Differential Characteristics of Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck According to Gender [Internet]. Vol. 72, *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2021. Disponible en: [www.elsevier.es/otorrino](http://www.elsevier.es/otorrino)
15. Usera-Clavero M, La Parra-Casado D, Caballero P, Vives-Cases C, Gil-González D. Smoking Prevalence Inequalities Among Roma and Non-Roma Population in Spain Between 2006 and 2014. *J Immigr Minor Health*. 1 de diciembre de 2019;21(6):1282-9.
16. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol* [Internet]. junio de 2012 [citado 7 de octubre de 2024];84(6):947-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22499018/>
17. AJCC Cancer Staging Manual. *AJCC Cancer Staging Manual*. 24 de octubre de 2016;
18. Brierley J, Gospodarowicz MD, Wittekind CT. *TNM Classification of Malignant Tumors International Union Against Cancer*. 8th. Oxford, England: Wiley; 2017. Wiley [Internet]. 2017 [citado 15 de mayo de 2024];pp57-62. Disponible en: <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
19. Machczyński P, Majchrzak E, Niewinski P, Marchlewska J, Golusiński W. A review of the 8th edition of the AJCC staging system for oropharyngeal cancer according to HPV status. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 7 de octubre de 2024];277(9):2407-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342197/>
20. Van Gysen K, Stevens M, Guo L, Jayamanne D, Veivers D, Wignall A, et al. Validation of the 8th edition UICC/AJCC TNM staging system for HPV associated oropharyngeal cancer patients managed with contemporary chemo-radiotherapy. *BMC Cancer* [Internet]. 9 de julio de 2019 [citado 7 de octubre de 2024];19(1). Disponible en: [/pmc/articles/PMC6617581/](https://pmc/articles/PMC6617581/)
21. Vijayvargiya P, Trivedi S, Rupji M, Song H, Liu Y, Jiang R, et al. Comparison of the Seventh and Eighth Edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC)

- Staging for Selected and Nonselected Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas. *Oncologist* [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 7 de octubre de 2024];27(1):48. Disponible en: [/pmc/articles/PMC8842371/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077394/)
22. Taberna M, Mena M, Tous S, Pavón MA, Oliva M, León X, et al. HPV-relatedness definitions for classifying HPV-related oropharyngeal cancer patient do impact on TNM classification and patients' survival. *PLoS One* [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 7 de octubre de 2024];13(4). Disponible en: [/pmc/articles/PMC5903634/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26936027/)
23. Bauer E, Mazul A, Chernock R, Rich J, Jackson RS, Paniello R, et al. Extranodal extension is a strong prognosticator in HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 15 de mayo de 2024];130(4):939-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077394/>
24. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 1 de abril de 2016 [citado 15 de mayo de 2024];17(4):440-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26936027/>
25. Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 1 de mayo de 2022 [citado 15 de mayo de 2024];19(5):306-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35105976/>
26. Fullerton ZH, Butler SS, Mahal BA, Muralidhar V, Schoenfeld JD, Tishler RB, et al. Short-term mortality risks among patients with oropharynx cancer by human papillomavirus status. *Cancer* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 15 de mayo de 2024];126(7):1424-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31930488/>
27. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol* [Internet]. 2010

- [citado 7 de octubre de 2024];2(1). Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20587061/>
28. Wang MB, Liu IY, Gornbein JA, Nguyen CT. HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma: A Systematic Review of Treatment and Prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 1 de noviembre de 2015 [citado 7 de octubre de 2024];153(5):758-69. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26124261/>
29. Albers AE, Qian X, Kaufmann AM, Coords A. Meta analysis: HPV and p16 pattern determines survival in patients with HNSCC and identifies potential new biologic subtype. *Sci Rep* [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [citado 7 de octubre de 2024];7(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29196639/>
30. León X, Farré N, Montezuma L, Holgado A, Vásquez R, Neumann E, et al. Resultados de la radioterapia en los carcinomas de orofaringe. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1 de mayo de 2023;74(3):137-47.
31. Lewis JS. p16 Immunohistochemistry as a standalone test for risk stratification in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2012 [citado 7 de octubre de 2024];6 Suppl 1(Suppl 1):75-82. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22782226/>
32. Hoffmann M, Ihloff AS, Görögh T, Weise JB, Fazel A, Krams M, et al. p16(INK4a) overexpression predicts translational active human papillomavirus infection in tonsillar cancer. *Int J Cancer* [Internet]. 1 de octubre de 2010 [citado 7 de octubre de 2024];127(7):1595-602. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091864/>
33. Mena M, Taberna M, Tous S, Marquez S, Clavero O, Quiros B, et al. Double positivity for HPV-DNA/p16ink4a is the biomarker with strongest diagnostic accuracy and prognostic value for human papillomavirus related oropharyngeal cancer patients. *Oral Oncol*. 1 de marzo de 2018;78:137-44.
34. Damgacioglu H, Sonawane K, Zhu Y, Li R, Balasubramanian BA, Lairson DR, et al. Oropharyngeal Cancer Incidence and Mortality Trends in All 50 States in the US, 2001-2017. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 7 de octubre de 2024];148(2):155-65. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34913945/>

35. Damgacioglu H, Sonawane K, Zhu Y, Li R, Balasubramanian BA, Lairson DR, et al. Oropharyngeal Cancer Incidence and Mortality Trends in All 50 States in the US, 2001-2017. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 15 de mayo de 2024];148(2):155-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34913945/>
36. Damgacioglu H, Sonawane K, Chhatwal J, Lairson DR, Clifford GM, Giuliano AR, et al. Long-term impact of HPV vaccination and COVID-19 pandemic on oropharyngeal cancer incidence and burden among men in the USA: A modeling study. *Lancet regional health Americas* [Internet]. 1 de abril de 2022 [citado 7 de octubre de 2024];8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34927126/>
37. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, et al. Reprint of «Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up». *Oral Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2021 [citado 7 de octubre de 2024];113(11):105042. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33583513>
38. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology*. 1 de mayo de 2021;23(5):913-21.
39. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiotherapy and Oncology*. 1 de marzo de 2021;156:281-93.
40. Avery EW, Joshi K, Mehra S, Mahajan A. Role of PET/CT in Oropharyngeal Cancers. *Cancers (Basel)* [Internet]. 1 de mayo de 2023 [citado 15 de mayo de 2024];15(9). Disponible en: </pmc/articles/PMC10177278/>
41. Townsend DW. Combined PET/CT: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR* [Internet]. agosto de 2008 [citado 15 de mayo de 2024];29(4):232. Disponible en: </pmc/articles/PMC2777694/>
42. Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, Charron M, Strollo D, Meehan M, et al. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2000

- [citado 15 de mayo de 2024];25(11):882-7. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11079584/>
43. Kluetz PG, Meltzer CC, Villemagne VL, Kinahan PE, Chander S, Martinelli MA, et al. Combined PET/CT imaging in oncology: Impact on patient management. *Clinical Positron Imaging (Netherlands)* [Internet]. 2000 [citado 15 de mayo de 2024];3(6):223-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11378434/>
  44. Charron M, Beyer T, Bohnen NN, Kinahan PE, Dachille M, Jerin J, et al. Image analysis in patients with cancer studied with a combined PET and CT scanner. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2000 [citado 15 de mayo de 2024];25(11):905-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11079589/>
  45. Wong TZ, Khandani AH, Sheikh A. Nuclear Medicine. *Clinical Radiation Oncology*. 1 de enero de 2015;206-16.
  46. Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2010 [citado 7 de octubre de 2024];7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20181022/>
  47. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* [Internet]. 4 de marzo de 2011 [citado 7 de octubre de 2024];144(5):646-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376230/>
  48. Heiden MGV, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* [Internet]. 22 de mayo de 2009 [citado 7 de octubre de 2024];324(5930):1029-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19460998/>
  49. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* [Internet]. 1956 [citado 7 de octubre de 2024];123(3191):309-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13298683/>
  50. Heiden MGV, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* [Internet]. 22 de mayo de 2009 [citado 8 de octubre de 2024];324(5930):1029-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19460998/>
  51. Büsing KA, Schönberg SO, Brade J, Wasser K. Impact of blood glucose, diabetes, insulin, and obesity on standardized uptake values in tumors and healthy organs on 18F-FDG PET/CT. *Nucl Med Biol*. 1 de febrero de 2013;40(2):206-13.



52. Schouten CS, Hakim S, Boellaard R, Bloemena E, Doornaert PA, Witte BI, et al. Interaction of quantitative (18)F-FDG-PET-CT imaging parameters and human papillomavirus status in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* [Internet]. 1 de abril de 2016 [citado 22 de agosto de 2023];38(4):529-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25352335/>
53. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH, Fahey FH. *Nuclear Medicine: Fourth Edition*. Nuclear Medicine: Fourth Edition. 2013;1-452.
54. Zorz A, D'Alessio A, Guida F, Ramadan RM, Richetta E, Cuppari L, et al. Impact of patient's habitus on image quality and quantitative metrics in 18F-FDG PET/CT images. *Phys Med* [Internet]. 1 de mayo de 2023 [citado 22 de agosto de 2023];109. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37060633/>
55. Zhang Z, Brown JC, O'Malley BW, Troxel AB, Bauml JM, Rubnitz KR, et al. Post-treatment weight change in oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Support Care Cancer* [Internet]. 1 de mayo de 2016 [citado 15 de mayo de 2024];24(5):2333-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26619995/>
56. Tahari AK, Chien D, Azadi JR, Wahl RL. Optimum Lean Body Formulation for Correction of Standardized Uptake Value in PET Imaging. *J Nucl Med* [Internet]. 1 de septiembre de 2014 [citado 2 de octubre de 2024];55(9):1481. Disponible en: </pmc/articles/PMC4337860/>
57. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2005 [citado 2 de octubre de 2024];44(10):1051-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16176118/>
58. Patel Y, Srivastava S, Rana D, Goel A, Suryanarayana K, Saini SK. PET-CT scan-based maximum standardized uptake value as a prognostic predictor in oropharynx squamous cell cancer. *Cancer Treat Res Commun*. 1 de enero de 2021;26:100305.
59. Lin SC, Liao CY, Kao CH, Yen KY, Yang SN, Wang YC, et al. Pretreatment maximal standardized uptake value of the primary tumor predicts outcome to radiotherapy in patients with pharyngeal cancer. *J Radiat Res*. 2012;53(3):462-8.

60. Man KC, Jeong HS, Sang GP, Jeon YJ, Son YI, Joon YC, et al. Metabolic tumor volume of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts short-term outcome to radiotherapy with or without chemotherapy in pharyngeal cancer. Clin Cancer Res [Internet]. 15 de septiembre de 2009 [citado 16 de julio de 2024];15(18):5861-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19737951/>
61. Lim R, Eaton A, Lee NY, Setton J, Ohri N, Rao S, et al. 18F-FDG PET/CT Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis Predict Outcome in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Journal of Nuclear Medicine [Internet]. 1 de octubre de 2012 [citado 16 de julio de 2024];53(10):1506-13. Disponible en: <https://jnm.snmjournals.org/content/53/10/1506>
62. Rahmim A, Schmidtlein CR, Jackson A, Sheikhabaei S, Marcus C, Ashrafinia S, et al. A Novel Metric for Quantification of Homogeneous and Heterogeneous Tumors in PET for Enhanced Clinical Outcome Prediction. Phys Med Biol [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 16 de julio de 2024];61(1):227. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264887091/>
63. Ko KY, Liu CJ, Ko CL, Yen RF. Intratumoral heterogeneity of pretreatment 18F-FDG PET images predict disease progression in patients with nasal type extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Clin Nucl Med [Internet]. 28 de noviembre de 2016 [citado 16 de julio de 2024];41(12):922-6. Disponible en: [https://journals.lww.com/nuclearmed/fulltext/2016/12000/intratumoral\\_heterogeneity\\_of\\_pretreatment\\_18f\\_fdg.2.aspx](https://journals.lww.com/nuclearmed/fulltext/2016/12000/intratumoral_heterogeneity_of_pretreatment_18f_fdg.2.aspx)
64. Fuertes S, Setoain X, Lopez-Guillermo A, Carrasco JL, Rodríguez S, Rovira J, et al. Interim FDG PET/CT as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 23 de enero de 2013 [citado 16 de julio de 2024];40(4):496-504. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-012-2320-8>
65. Park J, Chang KJ, Seo YS, Byun BH, Choi JH, Moon H, et al. Tumor SUVmax Normalized to Liver Uptake on 18F-FDG PET/CT Predicts the Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 1 de diciembre de 2014 [citado 16 de

- julio de 2024];48(4):295-302. Disponible en:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s13139-014-0289-x>
66. Tsai M, Shiau Y, Kao C, Shen Y, Lin C, Lee C. Detection of recurrent nasopharyngeal carcinomas with positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose in patients with indeterminate magnetic resonance imaging findings after radiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2002 [citado 21 de septiembre de 2024];128(5):279-82. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12029444/>
67. Sheikhabaei S, Taghipour M, Ahmad R, Fakhry C, Kiess AP, Chung CH, et al. Diagnostic Accuracy of Follow-Up FDG PET or PET/CT in Patients With Head and Neck Cancer After Definitive Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1 de septiembre de 2015 [citado 21 de septiembre de 2024];205(3):629-39. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26295652/>
68. Clement C, Leclère JC, Maheo C, Le Pennec R, Le Gal G, Delcroix O, et al. Diagnostic Performance of 18F-FDG PET/CT According to Delay After Treatment to Detect Subclinical Recurrence of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Nucl Med* [Internet]. 11 de julio de 2024 [citado 21 de septiembre de 2024];65(8):jnmed.124.267391. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38991750/>
69. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Van Den Bergh JHAM, Schreurs AJM, Stallaert RALM, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: The PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 20 de abril de 2002;359(9315):1388-92.
70. Spiro SG, Buscombe J, Cook G, Eisen T, Gleeson F, O'Brien M, et al. Ensuring the right PET scan for the right patient. *Lung Cancer* [Internet]. enero de 2008 [citado 21 de septiembre de 2024];59(1):48-56. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17850919/>
71. Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H, Erasmus J, Allen P, Forster K, et al. [18F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de febrero de

- 2005 [citado 21 de septiembre de 2024];23(6):1136-43. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15718309/>
72. Lin C, Itti E, Haïoun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med* [Internet]. 1 de octubre de 2007 [citado 21 de septiembre de 2024];48(10):1626-32. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873129/>
73. Lee S wook, Nam SY, Im KC, Kim JS, Choi EK, Ahn S Do, et al. Prediction of prognosis using standardized uptake value of 2-[(18)F] fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography for nasopharyngeal carcinomas. *Radiother Oncol* [Internet]. mayo de 2008 [citado 21 de septiembre de 2024];87(2):211-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18237806/>
74. Xie P, Li M, Zhao H, Sun X, Fu Z, Yu J. 18F-FDG PET or PET-CT to evaluate prognosis for head and neck cancer: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. julio de 2011 [citado 21 de septiembre de 2024];137(7):1085-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21229262/>
75. Bonomo P, Merlotti A, Olmetto E, Bianchi A, Desideri I, Bacigalupo A, et al. What is the prognostic impact of FDG PET in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treated with concomitant chemo-radiotherapy? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 2 de octubre de 2024];45(12):2122-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29948105/>
76. Jin A, Lin X, Yin X, Cui Y, Ma L. Prognostic value of MTV and TLG of 18 F-FDG PET in patients with head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 30 de septiembre de 2022 [citado 2 de octubre de 2024];101(39):E30798. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36181127/>
77. León X, Orús C, Quer M. Diseño, mantenimiento y explotación de una base de datos oncológica para pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1 de enero de 2002;53(3):185-90.

78. Nakamoto Y, Tatsumi M, Hammoud D, Cohade C, Osman MM, Wahl RL. Normal FDG distribution patterns in the head and neck: PET/CT evaluation. Vol. 234, Radiology. 2005. p. 879-85.
79. Gafita A, Calais J, Franz C, Rauscher I, Wang H, Roberstson A, et al. Evaluation of SUV normalized by lean body mass (SUL) in 68 Ga-PSMA11 PET/CT: a bi-centric analysis. [citado 14 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13550-019-0572-z>
80. Tahari AK, Chien D, Azadi JR, Wahl RL. Optimum lean body formulation for correction of standardized uptake value in PET imaging. J Nucl Med [Internet]. 1 de septiembre de 2014 [citado 14 de noviembre de 2023];55(9):1481-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24963129/>
81. Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, Vincent A, Bains MS, Larson S, et al. Preoperative F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection. J Clin Oncol [Internet]. 2004 [citado 17 de noviembre de 2024];22(16):3255-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310769/>
82. Ishihara T, Kitajima K, Suenaga Y, Ejima Y, Komatsu H, Otsuki N, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcomes for oropharyngeal and hypopharyngeal cancer treated with definitive radiotherapy. Nagoya J Med Sci [Internet]. 2017 [citado 17 de noviembre de 2024];79(1):27-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28303058/>
83. Sharma SJ, Wittekindt C, Knuth J, Steiner D, Wuerdemann N, Laur M, et al. Intraindividual homogeneity of 18F-FDG PET/CT parameters in HPV-positive OPSCC. Oral Oncol [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 17 de noviembre de 2024];73:166-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939071/>
84. Kim JW, Oh JS, Roh JL, Kim JS, Choi SH, Nam SY, et al. Prognostic significance of standardized uptake value and metabolic tumour volume on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in oropharyngeal squamous cell carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 24 de agosto de 2015 [citado 17 de noviembre de 2024];42(9):1353-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26067088/>
85. Lin P, Holloway L, Min M, Lee M, Fowler A. Prognostic and predictive values of baseline and mid-treatment FDG-PET in oropharyngeal carcinoma treated with

- primary definitive (chemo)radiation and impact of HPV status: Review of current literature and emerging roles. *Radiother Oncol* [Internet]. 1 de julio de 2023 [citado 17 de noviembre de 2024];184. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37142128/>
86. Cheng NM, Chang JTC, Huang CG, Tsan DL, Ng SH, Wang HM, et al. Prognostic value of pretreatment <sup>18</sup>F-FDG PET/CT and human papillomavirus type 16 testing in locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. noviembre de 2012 [citado 17 de noviembre de 2024];39(11):1673-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22854984/>
87. Holgado A, León X, Quer M, Camacho V, Fernández A. Association between maximum standardised uptake value (SUV) and local control in patients with oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2022;
88. Alluri KC, Tahari AK, Wahl RL, Koch W, Chung CH, Subramaniam RM. Prognostic Value of FDG PET Metabolic Tumor Volume in Human Papillomavirus–Positive Stage III and IV Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1 de octubre de 2014 [citado 19 de noviembre de 2024];203(4):897. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4332840/>
89. Castelli J, Depeursinge A, Ndoh V, Prior JO, Ozsahin M, Devillers A, et al. A PET-based nomogram for oropharyngeal cancers. *Eur J Cancer* [Internet]. 1 de abril de 2017 [citado 19 de noviembre de 2024];75:222-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237868/>
90. Cho H, Kim S, Jo K, Jeong YH, Kang WJ. Tumor Glucose Metabolism and Its Heterogeneity on F-18 FDG PET/CT Provide Better Prognostication in Nonmetastatic Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)* [Internet]. 1 de noviembre de 2021 [citado 19 de noviembre de 2024];13(21). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34771700/>
91. Chotchutipan T, Rosen BS, Hawkins PG, Lee JY, Saripalli AL, Thakkar D, et al. Volumetric 18 F-FDG-PET parameters as predictors of locoregional failure in low-risk HPV-related oropharyngeal cancer after definitive chemoradiation therapy.

- Head Neck [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 19 de noviembre de 2024];41(2):366-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30548704/>
92. Dibble EH, Alvarez ACL, Truong MT, Mercier G, Cook EF, Subramaniam RM. 18F-FDG metabolic tumor volume and total glycolytic activity of oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: adding value to clinical staging. J Nucl Med [Internet]. mayo de 2012 [citado 19 de noviembre de 2024];53(5):709-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22492732/>
93. Dondi F, Gazzilli M, Albano D, Rizzo A, Treglia G, Pisani AR, et al. Prognostic Role of Pre- and Post-Treatment [18F]FDG PET/CT in Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx in Patients Treated with Chemotherapy and Radiotherapy. Medical Sciences [Internet]. 29 de julio de 2024 [citado 19 de noviembre de 2024];12(3):36. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11348019/>
94. Garsa AA, Chang AJ, DeWees T, Spencer CR, Adkins DR, Dehdashti F, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET metabolic parameters in oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Radiat Oncol [Internet]. marzo de 2013 [citado 19 de noviembre de 2024];2(1):27-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24563726/>
95. Gouw ZAR, La Fontaine MD, Van Kranen S, Van De Kamer JB, Vogel W V., Van Werkhoven E, et al. The Prognostic Value of Baseline 18F-FDG PET/CT in Human Papillomavirus-Positive Versus Human Papillomavirus-Negative Patients With Oropharyngeal Cancer. Clin Nucl Med [Internet]. 1 de mayo de 2019 [citado 19 de noviembre de 2024];44(5):E323-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30889002/>
96. Lim R, Eaton A, Lee NY, Setton J, Ohri N, Rao S, et al. 18F-FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Nucl Med [Internet]. 1 de octubre de 2012 [citado 19 de noviembre de 2024];53(10):1506-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895812/>
97. Mena E, Taghipour M, Sheikhabaei S, Jha AK, Rahmim A, Solnes L, et al. Value of Intratumoral Metabolic Heterogeneity and Quantitative 18F-FDG PET/CT Parameters to Predict Prognosis in Patients With HPV-Positive Primary

- Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Clin Nucl Med [Internet]. 1 de mayo de 2017 [citado 19 de noviembre de 2024];42(5):e227-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28195905/>
98. Moon SH, Choi JY, Lee HJ, Son YI, Baek CH, Ahn YC, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with squamous cell carcinoma of the tonsil: comparisons of volume-based metabolic parameters. Head Neck [Internet]. enero de 2013 [citado 19 de noviembre de 2024];35(1):15-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22307893/>
99. Moan JM, Amdal CD, Malinen E, Svestad JG, Bogsrud TV, Dale E. The prognostic role of 18F-fluorodeoxyglucose PET in head and neck cancer depends on HPV status. Radiother Oncol [Internet]. 1 de noviembre de 2019 [citado 19 de noviembre de 2024];140:54-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31177043/>
100. Ng SH, Liao CT, Lin CY, Chan SC, Lin YC, Yen TC, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI, diffusion-weighted MRI and 18F-FDG PET/CT for the prediction of survival in oropharyngeal or hypopharyngeal squamous cell carcinoma treated with chemoradiation. Eur Radiol [Internet]. 1 de noviembre de 2016 [citado 19 de noviembre de 2024];26(11):4162-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26911889/>
101. Noor A, Mair M, Cook L, Bolt H, Cheriyan S, Woods CM, et al. Prognostic Value of <sup>18</sup>F-Fluoro-Deoxyglucose-Positron Emission Tomography Volumetric Parameters in Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Laryngoscope [Internet]. 26 de julio de 2023 [citado 19 de noviembre de 2024];133(7):1667-72. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.30362>
102. Patel Y, Srivastava S, Rana D, Goel A, Suryanarayana K, Saini SK. PET-CT scan-based maximum standardized uptake value as a prognostic predictor in oropharynx squamous cell cancer. Cancer Treat Res Commun. 1 de enero de 2021;26:100305.
103. Pak K, Cheon GJ, Nam HY, Kim SJ, Kang KW, Chung JK, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. J Nucl Med [Internet]. 1 de junio de 2014



- [citado 19 de noviembre de 2024];55(6):884-90. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24752671/>
104. Pollom EL, Song J, Durkee BY, Aggarwal S, Bui T, von Eyben R, et al. Prognostic value of midtreatment FDG-PET in oropharyngeal cancer. *Head Neck* [Internet]. 1 de octubre de 2016 [citado 19 de noviembre de 2024];38(10):1472-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hed.24454>
105. Rahmim A, Schmidtlein CR, Jackson A, Sheikhabahaei S, Marcus C, Ashrafinia S, et al. A novel metric for quantification of homogeneous and heterogeneous tumors in PET for enhanced clinical outcome prediction. *Phys Med Biol*. 4 de diciembre de 2015;61(1):227-42.
106. Romesser PB, Lim R, Spratt DE, Setton J, Riaz N, Lok B, et al. The relative prognostic utility of standardized uptake value, gross tumor volume, and metabolic tumor volume in oropharyngeal cancer patients treated with platinum based concurrent chemoradiation with a pre-treatment [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan. *Oral Oncol* [Internet]. 2014 [citado 19 de noviembre de 2024];50(9):802-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043882/>
107. Rosen BS, Wilkie JR, Sun Y, Ibrahim M, Casper KA, Miller JE, et al. CT and FDG-PET radiologic biomarkers in p16+ oropharyngeal squamous cell carcinoma patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2021 [citado 19 de noviembre de 2024];155:174-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069764/>
108. Bang J, Park HL, Yoo IR, Shin H II, Kim GJ, Sun D II, et al. Predictive Value of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography Metabolic and Volumetric Parameters for Systemic Metastasis in Tonsillar Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 3 de diciembre de 2024];14(24):6242. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9777518/>
109. Lekanne dit Deprez LW, Morand GB, Thüning C, Pazahr S, Hüllner MW, Broglie MA. SUVmax for predicting regional control in oropharyngeal cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 1 de junio de 2022 [citado 19 de noviembre de 2024];279(6):3167-77. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-021-07169-7>

110. Schwartz DL, Harris J, Yao M, Rosenthal DI, Opanowski A, Levering A, et al. Metabolic Tumor Volume as a Prognostic Imaging-Based Biomarker for Head and Neck Cancer—Pilot Results from RTOG 0522. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 15 de marzo de 2015 [citado 15 de diciembre de 2024];91(4):721. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4672942/>
111. Kubicek GJ, Champ C, Fogh S, Wang F, Reddy E, Intenzo C, et al. FDG-PET staging and importance of lymph node SUV in head and neck cancer. *Head Neck Oncol* [Internet]. 2010 [citado 17 de diciembre de 2024];2(1):19. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2915991/>
112. Vainshtein JM, Spector ME, McHugh JB, Wong KK, Walline HM, Byrd SA, et al. Refining risk stratification for locoregional failure after chemoradiotherapy in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 1 de mayo de 2014;50(5):513-9.
113. Costa JM, Sumarroca A, Rodríguez C, Gutiérrez A, García J, López M, et al. Prognostic Value of Nodal Involvement in Patients With Oropharyngeal Carcinoma According to the HPV Status. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)*. 1 de julio de 2020;71(4):212-8.
114. Baxi SS, Schwitzer E, Jones LW. A review of weight loss and sarcopenia in patients with head and neck cancer treated with chemoradiation. *Cancers of the Head & Neck* 2016 1:1 [Internet]. 17 de agosto de 2016 [citado 3 de diciembre de 2024];1(1):1-7. Disponible en: <https://cancersheadneck.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41199-016-0010-0>
115. Chamchod S, Fuller CD, Mohamed ASR, Grossberg A, Messer JA, Heukelom J, et al. Quantitative body mass characterization before and after head and neck cancer radiotherapy: A challenge of height-weight formulae using computed tomography measurement. *Oral Oncol* [Internet]. 1 de octubre de 2016 [citado 24 de noviembre de 2024];61:62-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27688106/>
116. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study.

- Lancet Oncol [Internet]. julio de 2008 [citado 24 de noviembre de 2024];9(7):629-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539529/>
117. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. J Clin Oncol [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 24 de noviembre de 2024];33(1):90-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25422490/>
118. Wang C, Vainshtein JM, Veksler M, Rabban PE, Sullivan JA, Wang SC, et al. Investigating the clinical significance of body composition changes in patients undergoing chemoradiation for oropharyngeal cancer using analytic morphomics. Springerplus [Internet]. 1 de diciembre de 2016 [citado 3 de diciembre de 2024];5(1):1-9. Disponible en: <https://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/s40064-016-2076-x>
119. Lønbro S, Gam S, Hermann AP, Hansen CR, Johansen J. Accelerated loss of lean body mass in head and neck cancer patients during cisplatin-based chemoradiation. Acta Oncol [Internet]. 2023 [citado 3 de diciembre de 2024];62(11):1403-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37589161/>
120. Akagunduz OO, Savas R, Yalman D, Kocacelebi K, Esassolak M. Can adaptive threshold-based metabolic tumor volume (MTV) and lean body mass corrected standard uptake value (SUL) predict prognosis in head and neck cancer patients treated with definitive radiotherapy/chemoradiotherapy? Nucl Med Biol [Internet]. 1 de noviembre de 2015 [citado 3 de diciembre de 2024];42(11):899-904. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26275933/>
121. Ward MC, Shah A, Koyfman SA, Nwizu T, Scharpf J, Burkey B, et al. The prognostic value of pretreatment FDG-PET parameters in HPV-associated oropharynx cancer. J Radiat Oncol. junio de 2016;5(2):161-7.
122. Davis KS, Lim CM, Clump DA, Heron DE, Ohr JP, Kim S, et al. Tumor volume as a predictor of survival in HPV positive oropharyngeal cancer. Head Neck [Internet]. 1 de abril de 2015 [citado 3 de diciembre de 2024];38(Suppl 1):E1613. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4844840/>
123. Floberg JM, DeWees TA, Chin RI, Garsa AA, Dehdashti F, Nussenbaum B, et al. Pretreatment metabolic tumor volume as a prognostic factor in HPV-associated

- oropharyngeal cancer in the context of AJCC 8th edition staging. *Head Neck* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 15 de diciembre de 2024];40(10):2280-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30051553/>
124. Schwam ZG, Ferrandino R, Kaul VZ, Omorogbe A, Bu D, Faddoul DG, et al. The National Landscape of Acute Mastoiditis: Analysis of the Nationwide Readmissions Database. *Otol Neurotol*. 1 de septiembre de 2020;41(8):1084-93.
125. Tang C, Murphy JD, Khong B, La TH, Kong C, Fischbein NJ, et al. Validation that Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1 de agosto de 2012 [citado 15 de diciembre de 2024];83(5):1514. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3337958/>
126. Noor A, Mair M, Cook L, Bolt H, Cheriyan S, Woods CM, et al. Prognostic Value of 18 F-Fluoro-Deoxyglucose-Positron Emission Tomography Volumetric Parameters in Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Laryngoscope* [Internet]. 1 de julio de 2023 [citado 19 de noviembre de 2024];133(7):1667-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36053907/>
127. León X, Venegas M del P, Casasayas M, Rodríguez C, Neumann ED, Holgado A, et al. Prognostic value of the nodal yield in elective neck dissections in patients with head and neck carcinomas. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 1 de febrero de 2022;279(2):883-9.
128. Xu GZ, Guan DJ, He ZY. (18)FDG-PET/CT for detecting distant metastases and second primary cancers in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. *Oral Oncol* [Internet]. 2011 [citado 21 de enero de 2025];47(7):560-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621450/>
129. Jensen JS, Christensen JT, Håkansson K, Zamani M, Vogelius IR, Löfgren J, et al. High nodal FDG uptake increases risk of distant metastasis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 19 de noviembre de 2024];47(5):1039-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31720757/>
130. Zhong J, Frood R, Brown P, Nelstrop H, Prestwich R, McDermott G, et al. Machine learning-based FDG PET-CT radiomics for outcome prediction in larynx and

- hypopharynx squamous cell carcinoma. Clin Radiol [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 27 de enero de 2025];76(1):78.e9-78.e17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33036778/>
131. Xu H, Abdallah N, Marion JM, Chauvet P, Tauber C, Carlier T, et al. Radiomics prognostic analysis of PET/CT images in a multicenter head and neck cancer cohort: investigating ComBat strategies, sub-volume characterization, and automatic segmentation. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 1 de mayo de 2023 [citado 27 de enero de 2025];50(6):1720-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36690882/>
132. Wu KC, Chen SW, Chang RF, Hsieh TC, Yen KY, Chang CJ, et al. Early prediction of radiotherapy outcomes in pharyngeal cancer using deep learning on baseline [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission Tomography/Computed tomography. Eur J Radiol. 1 de diciembre de 2024;181:111811.