

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>

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Capacidad pronóstica de los parámetros hematológicos en sangre periférica pretratamiento en los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello tratados con una cirugía de rescate tras recidiva loco-regional de la enfermedad

Blanca Sauter Soler

TESIS DOCTORAL

**Capacidad pronóstica de los parámetros hematológicos en sangre
periférica pretratamiento en los pacientes con carcinoma escamoso de
cabeza y cuello tratados con una cirugía de rescate tras recidiva loco-
regional de la enfermedad**

Autora:

Blanca Sauter Soler

Directores:

Dra. Cristina Valero Mayor

Prof.Dr. Miquel Quer i Agustí

Tutor:

Prof.Dr. Miquel Quer i Agustí

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2026

AGRADECIMIENTOS

La creación de esta tesis doctoral ha sido posible gracias al soporte y orientación de muchas personas, a las que quiero expresar mi sincero agradecimiento.

A mi directora de tesis, la Dra. Valero, por su dedicación y sus consejos,

Al Dr. Quer, por su disponibilidad y orientación,

Al Dr. León, por motivarme a realizar la tesis y ayudarme a resolver dudas,

A mis compañeros y compañeras, adjuntos, residentes y exresidentes gracias por hacer este camino más fácil,

A mi familia, mi pareja y mis amigos, por su gran soporte diario,

A todos vosotros, gracias.

LISTADO DE ABREVIATURAS

- ALT: alanina aminotransferasa
- AST: aspartato aminotransferasa
- AUC: área bajo la curva ROC
- CECC: carcinoma escamoso de cabeza y cuello
- CEIC: comité de ética de la investigación clínica
- DE: desviación estándar
- DRR: de Ritis ratio
- GPT: transaminasa glutámico-pirúvica
- GOT: transaminasa glutámico-oxalacética
- Hb: hemoglobina
- Hb-RDW: hemoglobina-to-RDW ratio
- HI: host index
- HR: hazard ratio
- IC: intervalo de confianza
- MLR: monocyte-to-lymphocyte ratio
- NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio
- PET/TC: tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada
- PET/TC-FDG: PET/TC con contraste de fluorodesoxiglucosa
- PIV: pan-immune-inflammation value
- PNI: prognostic nutritional index
- PLR: platelet-to-lymphocyte ratio
- RDW: red cell-distribution width
- SII: systemic immune inflammation index
- SIRI: systemic inflammation response index
- VPH: virus papiloma humano
- VPM: volumen plaquetario medio
- y col: y colaboradores

SUMARIO

RESUMEN.....	13
ABSTRACT.....	15
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1 Tratamientos en el cáncer de cabeza y cuello.....	22
1.2 Supervivencia y recurrencia en el cáncer de cabeza y cuello.....	24
1.3 Cirugía de rescate en el cáncer de cabeza y cuello.....	26
1.3.1 Factores pronósticos en cirugía de rescate.....	27
1.3.2 Cirugía de rescate en el cáncer de cavidad oral.....	33
1.3.3 Cirugía de rescate en el cáncer de orofaringe.....	34
1.3.4 Cirugía de rescate en el cáncer de laringe.....	35
1.3.4.1 Cirugía de rescate a nivel regional en el cáncer de laringe.....	36
1.3.5 Cirugía de rescate en el cáncer de hipofaringe.....	37
1.4 Parámetros hematológicos en el cáncer de cabeza y cuello y supervivencia.....	38
1.4.1 Bioquímica.....	39
1.4.2 Hemograma.....	37
1.4.3 Fórmula leucocitaria.....	43
1.5 Capacidad pronóstica de los parámetros hematológicos en pacientes con recidiva loco-regional de cáncer de cabeza y cuello.....	55
2. HIPÓTESIS.....	59
2.1 Justificación científica.....	59
3. OBJETIVOS.....	63

4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	67
4.1 Criterios de inclusión.....	67
4.2 Características de la población incluida en el estudio.....	69
4.3 Características de la cirugía de rescate realizada.....	71
4.4 Evolución de los pacientes.....	73
4.5 Parámetros hematológicos recogidos.....	75
4.6 Análisis de los datos.....	76
4.7 Comparación entre los parámetros analíticos entre los pacientes candidatos a un tratamiento quirúrgico de rescate y paliativo.....	79
4.8 Estudio estadístico.....	82
4.9 Consideraciones éticas.....	86
5. RESULTADOS.....	89
5.1 Análisis de la relación de los parámetros individuales y de los índices con las variables clínicas.....	89
5.2 Relación entre los parámetros analíticos y la supervivencia específica.....	102
5.3 Evaluación de la capacidad pronóstica mediante curvas ROC.....	105
5.4 Análisis de partición recursiva.....	109
5.4.1 Cálculo de la discriminación entre las curvas extremas.....	128
5.4.2 Cálculo del Balance.....	129
5.4.3 Cálculo de la calidad pronóstica y la discriminación.....	130
5.4.4 Resultados del estudio multivariable.....	131
5.4.5 Resultados del análisis de partición recursiva.....	135
5.5 Comparación entre los parámetros analíticos de los pacientes candidatos a un tratamiento quirúrgico de rescate o paliativo.....	137
6. DISCUSIÓN.....	145
6.1 AST/ALT.....	146

6.2 Creatinina.....	147
6.3 Hemoglobina, RDW e Índice hemoglobina/RDW.....	148
6.4 Fórmula leucocitaria.....	155
6.5 Índices que incluyen parámetros leucocitarios.....	157
6.6 Estudio multivariable.....	165
6.7 Comparación con grupo ientes con recidiva de CECC no candidatos a cirugía.....	169
6.8 Limitaciones.....	174
7. <i>CONCLUSIONES</i>	179
8. <i>PERSPECTIVAS DE FUTURO</i>	183
9. <i>BIBLIOGRAFÍA</i>	187
10. <i>ANEXO</i>	207
10.1 Anexo 1.....	207

RESUMEN

Introducción: El carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) presenta una elevada tasa de recidiva loco-regional. En estos casos, la cirugía de rescate es la principal opción curativa, aunque su complejidad y los resultados variables hacen necesaria la búsqueda de biomarcadores que permitan una mejor estratificación del riesgo antes de la intervención.

Justificación científica: Existe un interés creciente en biomarcadores que reflejan la respuesta inflamatoria sistémica y el estado inmunitario del hùesped. Los parámetros hematológicos básicos son accesibles y de bajo coste, pero su valor pronóstico específico en pacientes con CECC recurrente candidatos a cirugía de rescate no ha sido completamente establecido en la literatura.

Hipótesis y objetivos: Los parámetros hematológicos pre-tratamiento poseen capacidad pronóstica en pacientes con CECC sometidos a cirugía de rescate. El objetivo principal es analizar su capacidad pronóstica y la de sus índices derivados (NLR, PLR, MLR, SIRI, SII, PIV, Hb-RDW, PNI y Host-Index) para identificar subgrupos con diferente probabilidad de control de la enfermedad.

Diseño del estudio: Estudio observacional, analítico y unicéntrico, realizado de forma retrospectiva a partir de una base de datos de recogida prospectiva en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (2000-2022). La muestra analizada incluyó a 354 pacientes con recidiva de CECC tratados con cirugía de rescate que contaban con un seguimiento mínimo de dos años y una analítica preoperatoria disponible. Asimismo, para el análisis comparativo del perfil analítico, se seleccionó una cohorte aleatoria de 100 pacientes que, tras sufrir la recidiva del CECC, no fueron candidatos a cirugía de rescate y recibieron tratamiento paliativo.

Resultados: La hemoglobina (Hb) y los linfocitos fueron los parámetros individuales con mayor capacidad discriminativa (AUC 0,614 y 0,611, respectivamente). Entre los índices, el MLR (*monocyte-to-lymphocyte ratio*) demostró la mejor calidad pronóstica. El análisis multivariable identificó como factores independientes de riesgo para una menor supervivencia específica: el estadio inicial avanzado (III-IV), la recidiva regional o loco-regional y un MLR elevado ($>0,897$; HR 4,02; $p=0,001$). El análisis de partición recursiva permitió establecer cuatro categorías de riesgo basándose en la localización glótica, el tipo de recidiva y el valor del MLR, con supervivencias específicas a los 5 años que oscilaron entre el 76,6% y el 17,4%. Además, se observó que los pacientes derivados a tratamiento paliativo presentaban un perfil analítico significativamente más deteriorado que los candidatos a rescate.

Conclusiones: Los parámetros hematológicos pre-tratamiento, especialmente la Hb y el índice MLR, poseen una alta capacidad pronóstica en pacientes con CECC sometidos a cirugía de rescate. Su introducción en la práctica clínica permite mejorar la estratificación del riesgo, optimizar la selección de candidatos y complementar el sistema TNM en el manejo multidisciplinar del CECC recidivado.

ABSTRACT

Introduction: Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) has a high rate of loco-regional recurrence. In these cases, salvage surgery is the main curative option, although its complexity and variable results make it necessary to search for biomarkers that allow for better risk stratification before surgery.

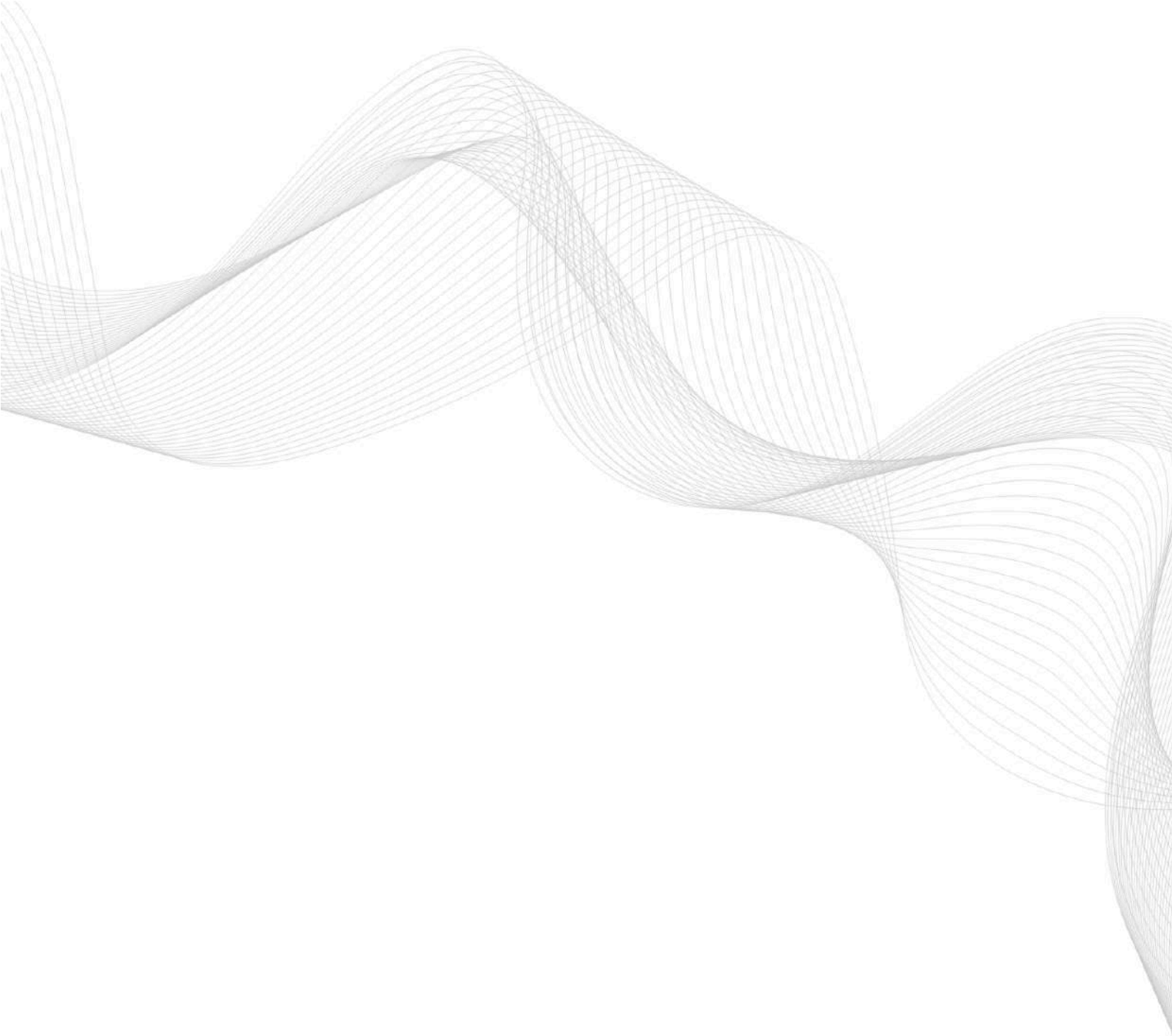
Scientific Justification: There is a growing interest in biomarkers that reflect the systemic inflammatory response and immune status of the host. Basic hematological parameters are accessible and low cost, but their specific prognostic value in patients with recurrent HNSCC who are candidates for salvage surgery has not been fully established in the literature.

Hypothesis and objectives: Pre-treatment hematological parameters have prognostic value in patients with HNSCC undergoing salvage surgery. The main objective is to analyse their prognostic value and that of their derived indices (NLR, PLR, MLR, SIRI, SII, PIV, Hb-RDW, PNI and Host-Index) to identify subgroups with different probabilities of disease control.

Study design: Observational, analytical, single-centre study conducted retrospectively using a database of prospective data collected at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (2000-2022). The sample analysed included 354 patients with recurrent HNSCC treated with salvage surgery who had a minimum follow-up of two years and preoperative laboratory tests available. Likewise, for the comparative analysis of the analytical profile, a random cohort of 100 patients was selected who, after suffering recurrence of HNSCC, were not candidates for salvage surgery and received palliative treatment.

Results: Hemoglobin (Hb) and lymphocytes were the individual parameters with the highest discriminatory capacity (AUC 0.614 and 0.611, respectively). Among the indices, the monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) demonstrated the best prognostic quality. Multivariate analysis identified the following as independent risk factors for lower disease-specific survival: advanced initial stage (III-IV), regional or loco-regional recurrence, and a high MLR (>0.897 ; HR 4.02; $p=0.001$). Recursive partitioning analysis allowed four risk categories to be established based on glottic location, type of recurrence and MLR value, with 5-year survival rates ranging from 76.6% to 17.4%. In addition, patients referred for palliative treatment were found to have a significantly worse analytical profile than salvage candidates.

Conclusions: Pre-treatment hematological parameters, especially Hb and MLR index, have high prognostic value in patients with HNSCC undergoing salvage surgery. Their introduction into clinical practice improves risk stratification, optimises candidate selection and complements the TNM system in the multidisciplinary management of recurrent HNSCC.



INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) representa actualmente el sexto cáncer más común con 890 000 casos nuevos y 450 000 muertes en todo el mundo (1). El CECC incluye varias localizaciones, entre ellas, la cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, y laringe. Los principales factores de riesgo para el CECC incluyen el tabaquismo, el consumo de alcohol y las infecciones con cepas oncogénicas del virus del papiloma humano (VPH) o el virus de Epstein-Barr (VEB).

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022
Lip, oral cavity + Oropharynx + Nasopharynx + Hypopharynx + Larynx

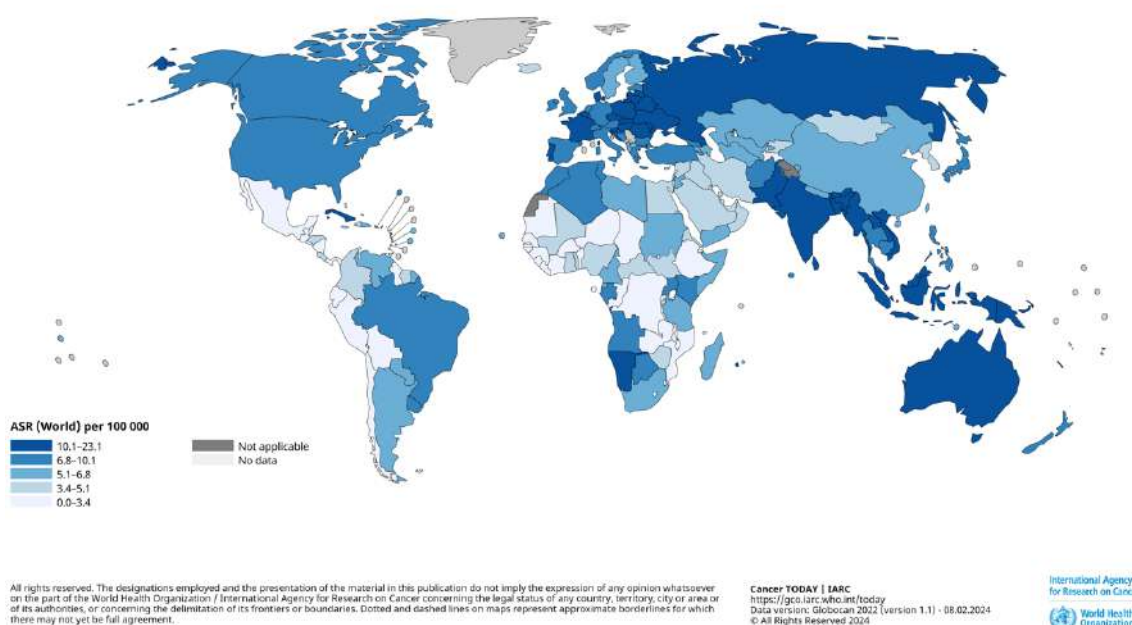


Figura 1. Datos tomados de GLOBOCAN en 2022 (2). Las tasas estimadas estandarizadas por edad (ASR) de incidencia del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en todo el mundo se muestran combinados para hombres y mujeres. El mapa se ha generado utilizando la herramienta de mapeo del sitio web GLOBOCAN seleccionando los sitios de cáncer de "hipofaringe", "laringe", "labio, cavidad oral", "nasofaringe" y "orofaringe".

Aunque los tratamientos para el CECC han ido evolucionando a lo largo de las últimas décadas, la tasa de supervivencia a los 5 años sigue siendo inferior al 50%, por lo que sigue representando un reto terapéutico (3). Las recidivas locales y/o regionales y las

metástasis a distancia son los principales motivos que conducen al fracaso del tratamiento.

En los casos con enfermedad recurrente resecable, la cirugía de rescate es generalmente la mejor opción con finalidad curativa (4). A medida que han ido apareciendo protocolos de preservación de órgano (radioterapia o quimo-radioterapia concomitante como tratamiento inicial) el papel de la cirugía de rescate ha ido tomando mayor importancia (5). Cabe destacar, que la cirugía de rescate suele ser más compleja y condiciona una mayor morbilidad que la cirugía como tratamiento primario. Esto se debe a los cambios secundarios a los tratamientos previos y a que suele requerirse una exéresis amplia para poder conseguir márgenes negativos (5,6). Además, el hecho de que el tumor recidive tras un tratamiento inicial con intención radical implica un comportamiento biológico más agresivo. Los resultados a medio plazo en cuanto a la supervivencia específica o global del conjunto de pacientes tratados con una cirugía de rescate son limitados. Esteller y cols reportaron una tasa de supervivencia a los 5 años del 34,2% tras la cirugía de rescate (7).

Es importante identificar a los pacientes con mal pronóstico, especialmente aquellos pacientes que presentan una recidiva y en los que nos planteamos cuál es la mejor opción terapéutica. El sistema de clasificación clínica más frecuentemente utilizado para la evaluación pronóstica es el TNM. Sin embargo, este sistema se enfoca únicamente en factores relacionados directamente con el tumor. Así pues, el TNM es insuficiente para predecir el pronóstico con precisión: pacientes con la misma clasificación TNM a menudo tienen resultados diferentes (8). Por estas razones, hay un creciente interés en el descubrimiento de biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento personalizado. En este escenario, la descripción de biomarcadores con capacidad pronóstica ofrece la posibilidad de investigación y correlación con los resultados clínicos (9). A pesar de los éxitos conseguidos en otros modelos tumorales, en el caso del CECC existe en la literatura una larga lista de candidatos a biomarcadores tumorales con capacidad pronóstica, pero con la excepción del estatus VPH en los carcinomas de

orofaringe, ningún biomarcador ha sido ampliamente aceptado para la práctica clínica diaria en el manejo de los pacientes que se presentan con un CECC (10).

La relación entre el cáncer y el sistema inmunitario se ha ido reconociendo cada vez más en las últimas tres décadas (11). La evidencia sugiere que un estado proinflamatorio contribuye al desarrollo de tumores y metástasis. Un alto número de neutrófilos y macrófagos infiltrando el microambiente tumoral podría ser considerado un marcador subrogado de proinflamación, lo que parece estar asociado con peores resultados. En sangre periférica, los marcadores correspondientes serían un elevado recuento de neutrófilos y de monocitos. Otros parámetros analíticos inflamatorios que se han relacionado con el pronóstico en pacientes con CECC son la proteína C reactiva o las plaquetas. Por otro lado, los linfocitos serían los marcadores subrogados del sistema inmunitario, asociándose una disminución del recuento de linfocitos a un peor pronóstico. Posteriormente, se han analizado combinaciones de múltiples parámetros, tales como la proporción entre neutrófilos y linfocitos (NLR), la proporción entre plaquetas y linfocitos (PLR) y la proporción entre linfocitos y monocitos (LMR). Entre estos, el NLR representa el biomarcador clínico más estudiado y validado (12).

En los últimos años se han realizado varias revisiones sistemáticas de los diferentes estudios que han evaluado el papel pronóstico del NLR en pacientes con CECC (10,12).

La más reciente realizada en 2022 por Mariani y cols (9) es la primera que incluye solamente estudios con pacientes con un carcinoma escamoso primario de cabeza y cuello tratados mediante cirugía asociada o no a tratamiento adyuvante, ya que diferencias en el tratamiento podrían afectar tanto a la respuesta del sistema inmune como al pronóstico. En esta revisión se concluye que las células inflamatorias periféricas y sus proporciones calculadas, especialmente la proporción entre neutrófilos y linfocitos (NLR) han demostrado ser un biomarcador pronóstico independiente en el CECC que podría reflejar el balance entre el estado inflamatorio y el estado inmunitario del huésped y complementar al sistema de estadificación TNM.

Aunque el tratamiento de las recidivas en el cáncer de cabeza y cuello ha sido ampliamente estudiado, todavía existen dudas sobre qué factores pueden predecir mejor la evolución de los pacientes en esta situación. Los parámetros básicos obtenidos de una analítica de sangre periférica han despertado interés por su accesibilidad y su bajo coste, aunque su valor pronóstico en el contexto de enfermedad recurrente no está completamente establecido. Por ello, a continuación, se describirán —en primer lugar— los principales tratamientos empleados en el abordaje del cáncer de cabeza y cuello. Posteriormente, se abordará el concepto de recidiva tumoral y sus opciones terapéuticas, para finalmente centrarse en los factores analíticos que se han estudiado en relación con el cáncer de cabeza y cuello, analizando su posible papel pronóstico tanto en el desarrollo de la enfermedad como en la aparición de recidivas.

1.1 Tratamientos en el cáncer de cabeza y cuello

El objetivo del tratamiento del CECC es obtener la mayor tasa de curación posible con la menor morbilidad. Las posibles opciones de tratamiento deben integrar tanto parámetros objetivos del tumor (por ejemplo: localización del tumor, histología del tumor, categoría de extensión local T, categoría de extensión regional N) como parámetros del paciente (por ejemplo: edad fisiológica, comorbilidades, antecedentes de cáncer, ocupación, resultado funcional esperado). Además, cada paciente debería recibir una evaluación de su estado nutricional, función cardiopulmonar y renal, índice de fragilidad (para pacientes geriátricos), psicológico y social (13).

La enfermedad en etapas tempranas se define en el carcinoma de cavidad oral, laringe, hipofaringe y orofaringe p16 negativo y p16 positivo como T1-2N0 (estadios iniciales I y II) según la UICC TNM 8ª edición.

En esta fase de la enfermedad, tanto la cirugía conservadora como la radioterapia dan resultados similares en el control loco-regional. Sin embargo, estas afirmaciones están basadas en estudios retrospectivos y no hay ensayos aleatorizados de referencia disponibles.

Dado que no existe evidencia de alto grado, la elección entre estas dos modalidades debe basarse en la evaluación del resultado funcional y la morbilidad del tratamiento individualizada, así como las preferencias y experiencia institucional y del paciente (13).

Exceptuando el carcinoma de laringe T1-2, está recomendado realizar un vaciamiento cervical ipsilateral (bilateral en tumores cercanos a la línea media) o una biopsia de ganglio centinela en los CECC T1-2 que sean tratados con cirugía primaria (14,15).

La enfermedad localmente avanzada se define como estadio III o IV en cáncer de cavidad oral, laringe, hipofaringe y orofaringe p-16 negativo, o T3-4/N0-3 y T0-4/N1-3 en el cáncer de orofaringe p-16 positivo según la UICC TNM 8ª edición.

Tanto la cirugía asociada a radioterapia +/- quimioterapia como la quimo-radioterapia son opciones válidas para la enfermedad localmente avanzada. La opción quirúrgica incluye la reconstrucción y la radioterapia o quimo-radioterapia postoperatoria. La quimo-radioterapia combinada de forma primaria es la opción principal en pacientes con tumores no resecables y también está indicada en pacientes con tumores resecables cuando el resultado funcional previsto y/o el pronóstico es tan malo que la cirugía mutilante no está justificada.

La cirugía primaria está recomendada en T3-4 de cavidad oral y T4 de laringe. También está indicada en cáncer avanzado de hipofaringe, especialmente cuando hay invasión del cartílago laríngeo (T4) o en una laringe no funcional. Actualmente el tratamiento de tumores avanzados de orofaringe no es quirúrgico tanto para los VPH-positivos como los negativos, pero se podría realizar en casos en los que la radioterapia estuviese contraindicada.

La gran mayoría de tumores avanzados tratados con cirugía necesitarán radioterapia o quimo-radioterapia postoperatoria, dependiendo del análisis anatomopatológico. Se han identificado varios factores de riesgo de recurrencia loco-regional, como un pT3-4, márgenes positivos (tumor a <1mm del margen), márgenes de resección cercanos (entre 1-5mm), infiltración perineural, extensión linfovascular, >1 ganglio afectado y la presencia de infiltración extracapsular (16).

Exceptuando el cáncer de cavidad oral, en muchas ocasiones y en función del déficit funcional asociado a la cirugía, normalmente se elige la opción no quirúrgica reservando la cirugía para tratamientos de rescate (17).

En la enfermedad localmente avanzada, el uso de quimio-radioterapia concomitante obtiene un mejor control loco-regional y aumenta la supervivencia global si se compara con la radioterapia aislada (18). Este beneficio se ha observado en tumores localizados en cavidad oral, faringe o laringe (19).

En pacientes con afectación ganglionar tratados con radioterapia o quimio-radioterapia concomitante siempre se ha debatido la necesidad de realizar un vaciamiento ganglionar cervical antes o después del tratamiento loco-regional. Un ensayo aleatorizado comparó por un lado la realización de un vaciamiento ganglionar cervical sistemático antes o después de la quimio-radioterapia concomitante, y por otro lado la realización de un vaciamiento ganglionar cervical solamente en aquellos pacientes con un PET-TC/FDG positivo 12 semanas después de completar el tratamiento loco-regional (20). Con un seguimiento medio de 36 meses, la tasa de supervivencia global a los 2 años fue similar en ambos grupos (81,5% en el grupo de vaciamiento cervical sistemático y 84,9% en el grupo de vigilancia), validando así una política de vigilancia en caso de PET-TC/FDG negativo a las 12 semanas después de la quimio-radioterapia.

1.2 Supervivencia y recurrencia en el cáncer de cabeza y cuello

En un metaanálisis de 101 ensayos clínicos con un total de 18.951 pacientes con CECC, más del 70% de los pacientes experimentaron un acontecimiento relacionado con el cáncer durante el seguimiento (21).

Las tasas de control loco-regional varían en función del estadio de la enfermedad y de la localización anatómica del tumor, con tasas más elevadas de recidiva local en pacientes con carcinoma de cavidad oral, seguidos de carcinomas laríngeos e hipofaríngeos. El carcinoma orofaríngeo relacionado con el VPH muestra una menor tasa de recurrencia en comparación con el carcinoma orofaríngeo no relacionado con el VPH. En el CECC

localmente avanzado, aproximadamente la mitad de los pacientes presentan una recidiva, principalmente a nivel local y/o regional (22). La supervivencia global a los cinco años en pacientes tratados con cirugía de rescate oscila entre el 21% y el 61%. En el estudio de Patil y cols (23), de los 113 pacientes considerados candidatos para realizar cirugía de rescate, 91 aceptaron someterse a ella mientras que 22 no lo hicieron. De los 91 pacientes que aceptaron la cirugía, solamente 78 se sometieron finalmente a la cirugía de rescate, con una mediana de supervivencia de 22 meses en comparación con los 9,7 meses de los pacientes que no estuvieron dispuestos a someterse a una cirugía de rescate.

No todos los pacientes son buenos candidatos para recibir cirugía de rescate. Ridder y cols (24) describieron en su estudio que la cirugía de rescate se realizó en el 53% de 198 pacientes con recidiva. La cirugía de rescate fue significativamente más frecuente en pacientes con cáncer de laringe recidivado, con una recidiva ganglionar aislada, y en pacientes con cáncer relacionado con el VPH (24). Según un metaanálisis reciente de 25 estudios relacionados con la cirugía de rescate, los factores significativamente asociados a una peor supervivencia global fueron: tener más de 70 años, enfermedad inicial en estadio IV, un intervalo libre de enfermedad inferior a 12 meses y recidiva ganglionar asociada (25).

En relación con la recidiva local del tumor, recientemente se ha propuesto una definición basada en una revisión sistemática de la literatura (26). Esta definición ha sido denominada “definición de Odense-Birmingham” y establece que un cáncer localmente recurrente debe estar en la misma sublocalización anatómica o en una sublocalización adyacente situada a menos de 3 cm de la lesión primaria, el momento de aparición de la lesión debe ser dentro de los 3 años siguientes a la terapia inicial y, para las lesiones orofaríngeas, la nueva lesión debe tener el mismo estado de VPH que el tumor inicial.

1.3 Cirugía de rescate en el cáncer de cabeza y cuello

Los CECC recurrentes y/o metastásicos representan un grupo de pacientes y tumores altamente heterogéneos. La estrategia terapéutica sigue siendo un desafío y puede variar ampliamente desde la cirugía de rescate, la reirradiación con intención curativa, el uso de terapias sistémicas como la quimioterapia o la inmunoterapia con un objetivo paliativo, o medidas de soporte sintomático sin tratamiento oncológico activo. La cirugía de rescate incluye técnicas abiertas, transorales y asistidas por robot. Cuando es factible, se ha demostrado en estudios retrospectivos que la cirugía de rescate mejora el control local, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en comparación con aquellos pacientes tratados sin cirugía (22).

Es importante valorar cada caso en un comité multidisciplinario y tener en cuenta las preferencias individuales del paciente, la gravedad de los síntomas, las comorbilidades del paciente, la esperanza y la calidad de vida, la toxicidad del tratamiento y sus consecuencias en cuanto a la reconstrucción quirúrgica o las limitaciones funcionales.

Por esto mismo es importante disponer de factores pronósticos y predictivos que puedan indicar el tratamiento más adecuado, teniendo siempre en consideración la elección preferida por parte del paciente (27).

Aunque la cirugía de rescate se considera la mejor opción curativa en el CECC recurrente, la identificación de aquellos pacientes que más podrían beneficiarse de este tratamiento sigue siendo un desafío (25).

Para conseguir la curación únicamente mediante cirugía en el CECC recurrente, todos los márgenes tienen que estar libres de tumor. El uso de colgajos regionales o libres para la reconstrucción puede ofrecer la oportunidad de ampliar la resección incrementando las posibilidades de obtener márgenes negativos, y por tanto mejores resultados. Sin

embargo, muchas veces es difícil conseguir márgenes amplios cerca de estructuras críticas, como por ejemplo la arteria carótida. Los pacientes con tumores irresecables (por ejemplo, con extensión a la fascia prevertebral, a la base de cráneo o revistiendo por completo la arteria carótida) por definición no se consideran candidatos a cirugía de rescate. Aun así, y aunque no tenga ningún papel mejorando la supervivencia, se puede considerar realizar una cirugía “debulking” para paliar la sintomatología en casos seleccionados, como por ejemplo en caso de obstrucción de la vía aérea (27).

1.3.1 Factores pronósticos en cirugía de rescate

Se han analizado algunos factores pronósticos prequirúrgicos en los pacientes que requieren cirugía de rescate.

Cuando el tumor recidiva en un campo previamente irradiado u operado, generalmente el pronóstico es desfavorable. La localización del tumor influye en el resultado, obteniendo un resultado relativamente favorable si el tumor se localiza en la laringe comparado con otras localizaciones. La laringectomía total como cirugía de rescate, si se acompaña de márgenes quirúrgicos libres, puede obtener una supervivencia global a los 5 años de hasta el 57-70% (28). En cambio, el cáncer de hipofaringe tiene el peor pronóstico a largo plazo en cirugía de rescate, ya que la proximidad de estructuras anatómicas críticas como la arteria carótida o la fascia prevertebral dificulta la obtención de márgenes quirúrgicos libres. Además, también influye que en las recidivas en el carcinoma hipofaríngeo suele haber una alta incidencia de metástasis a distancia. Aun así, el impacto de la localización tumoral no parece resultar tan importante como el estadiaje. Los pacientes con recurrencias del tumor local en estadios avanzados (rT3/4) o recurrencias ganglionares en estadios avanzados (rN2-3) presentan peores resultados si se comparan con pacientes con recurrencias en estadios iniciales (29). Seguramente se debe a la dificultad de obtener márgenes libres en casos con categorías de extensión local del tumor más avanzadas y las consiguientes complicaciones que resultan de una cirugía más extensa. Es por ello que la extensión y la complejidad de la resección quirúrgica tumoral representan indirectamente factores pronósticos negativos. Además,

la enfermedad recurrente también se diferencia del tumor inicial en tanto que típicamente presenta un crecimiento infiltrativo y multifocal, extendiéndose en depósitos microscópicos más allá de los límites iniciales del tumor, lo que a menudo impide lograr márgenes libres. En una cirugía de rescate también se encuentra más fibrosis, hay más probabilidad de lesionar nervios, de tener que reconstruir vasos y de que se produzcan dehiscencias en las heridas. Todo ello puede llevar a producir disfagia y una potencial necesidad de traqueostomía (30,31).

También ha sido evidenciado en varios estudios el hecho de que cuanto más corto sea el intervalo libre de enfermedad peor es el resultado. Generalmente los pacientes con un intervalo de 6 meses o menos antes de presentar la recidiva de la enfermedad cuentan con peor pronóstico (31,32).

La presencia de márgenes positivos o extensión extracapsular tiene un riesgo más elevado de recurrencia tanto en resecciones primarias como en cirugía de rescate. Algunos estudios también apuntan a los márgenes cercanos como posible factor pronóstico negativo. Dado que la mayoría de las recidivas ocurren en zonas previamente irradiadas, no siempre se puede reducir este riesgo con tratamiento adyuvante. De esta forma, la cirugía de rescate en pacientes que ya han recibido radioterapia obtendrá peores resultados que si se realiza en pacientes que no la han recibido previamente. Este hallazgo podría estar justificado por un lado por las limitaciones en administrar radioterapia adyuvante, así como por el probable aumento de mutaciones cancerígenas inducidas por la radiación que dan lugar a un comportamiento más agresivo de la enfermedad (29,33).

Como ya se ha mencionado previamente, la cirugía de rescate es inherentemente más peligrosa y conlleva más complicaciones que la cirugía primaria debido a que se encuentran planos de tejido fibrótico, a la implícita enfermedad avanzada, y a que se suele dar en pacientes desnutridos (31,34). La desnutrición es un problema importante observado en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, que a menudo se atribuye tanto a la ubicación del tumor como a los efectos secundarios de la radioterapia y quimioterapia primaria recibida (35). Debido a la presencia de síntomas tales como

odinofagia, mucositis y xerostomía, los pacientes pueden experimentar una disfunción importante de la deglución y volverse dependientes de una sonda de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) para obtener apoyo nutricional (35).

Por lo tanto, la selección de un paciente óptimo es primordial. Algunos autores han creado modelos de análisis predictivos para pacientes candidatos a cirugía de rescate en los cuales han usado los factores previamente mencionados. Hamoir y cols incorporaron la localización tumoral, el fracaso loco-regional y el estadio inicial en un parámetro de predicción que estratifica pacientes en cuatro grupos diferentes según la supervivencia libre de enfermedad que presentaban, la cual variaba entre el 29% y el 96% a los 2 años, según la presencia/ausencia de dichos 3 factores pronósticos (33).

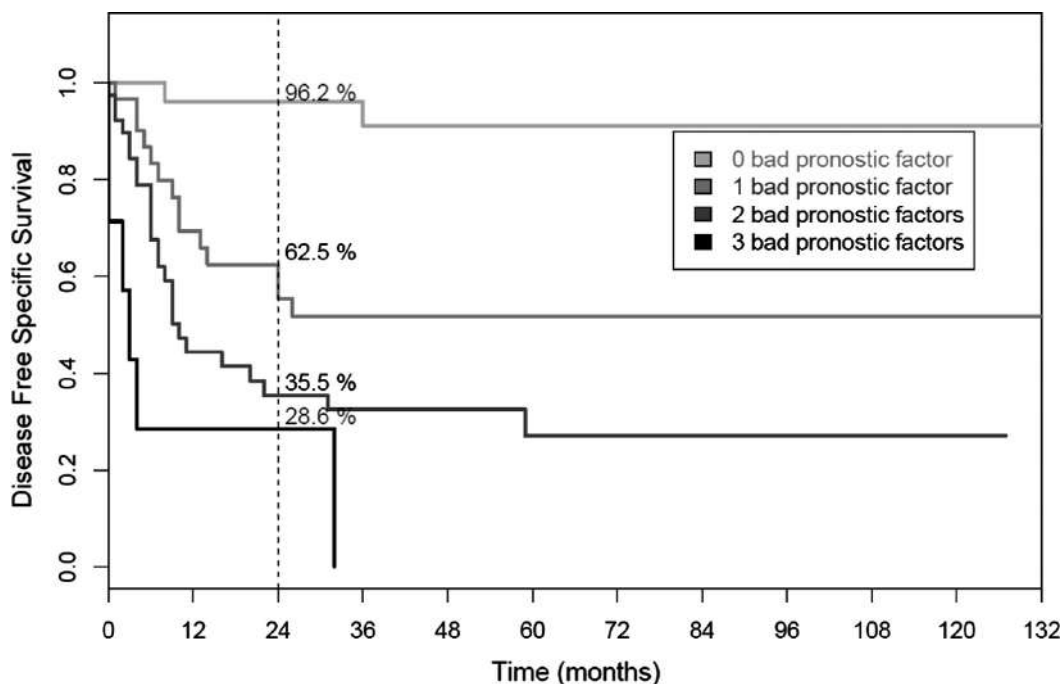


Figura 2. Supervivencia libre de tumor en función del número de predictores: recidiva loco-regional, localización (laringe versus no laringe) y estadio inicial (I/II versus III/IV). Tomado de Hamoir y cols (33).

En un estudio realizado en una cohorte de 577 pacientes con CECC recidivados sometidos a una cirugía de rescate, Quer y cols (36) realizaron una validación de la propuesta de clasificación realizada por Hamoir y cols (33). La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia obtenidas en este estudio de validación al aplicar las reglas de clasificación propuestas por Hamoir y cols (33).

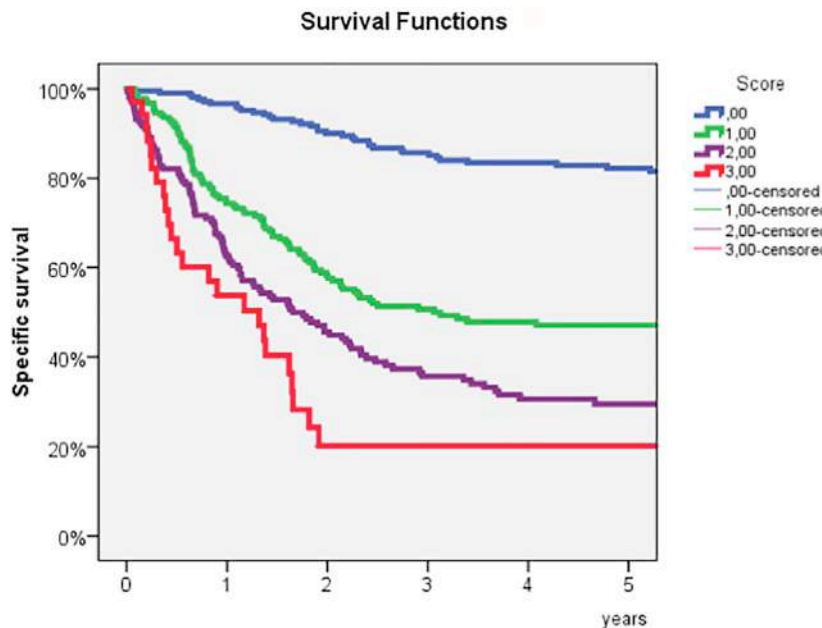


Figura 3. Supervivencia específica en función de los scores predictivos descritos por Hamoir y cols (33). Tomado de Quer y cols. (36).

Tan y cols también crearon un parámetro predictivo considerando los tumores con estadio inicial IV y el fracaso loco-regional concurrente: la presencia de ambos factores predecía un 0% de supervivencia global a los 2 años mientras que la ausencia de ambos factores predecía un 83% de supervivencia global a los 2 años (5).

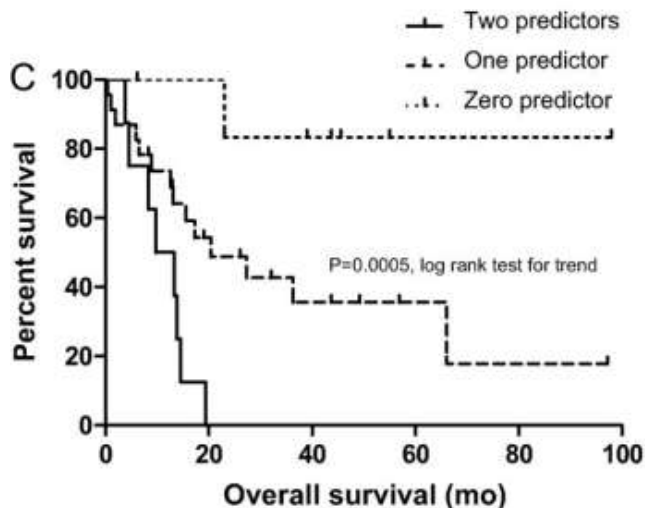


Figura 4. Supervivencia global en función del número de predictores previos al tratamiento de rescate. Tomado de Tan y cols. (5).

En estudios realizados por Esteller y cols y Putten y cols (7,37) no se consiguió validar la clasificación pronóstica propuesta por Tan y cols. (5), posiblemente como consecuencia de las diferencias existentes en las características de los pacientes analizados.

Gañan y cols llevaron a cabo un estudio en el que analizaron las variables relacionadas con la posibilidad de llevar a cabo cirugía de rescate tras una recidiva local y/o regional utilizando análisis de partición recursiva. Considerando la clasificación tumoral inicial, la localización del tumor (laríngeo – no laríngeo), la clasificación ganglionar, el tiempo hasta la recidiva y el tratamiento inicial, estratificaron a los pacientes en cuatro grupos diferentes con posibilidad de llevar a cabo cirugía de rescate potencialmente curativa, que varió entre el 15 y el 81% dependiendo de estos factores (38).

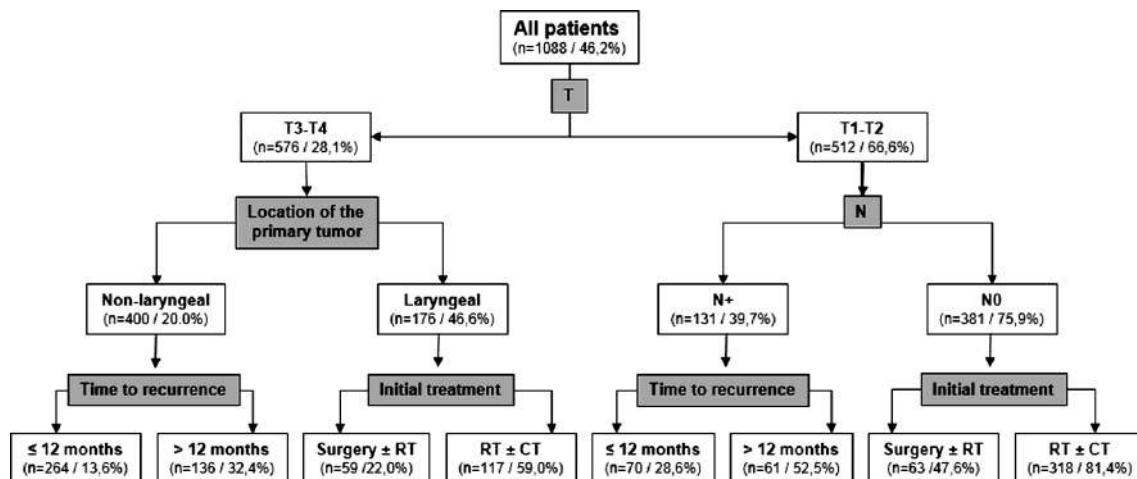


Figura 5. Árbol de clasificación obtenido mediante un análisis de partición recursiva. Tomado de Gañan y cols. (38).

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia específica en función de las reglas de clasificación definidas con el análisis de partición recursiva.

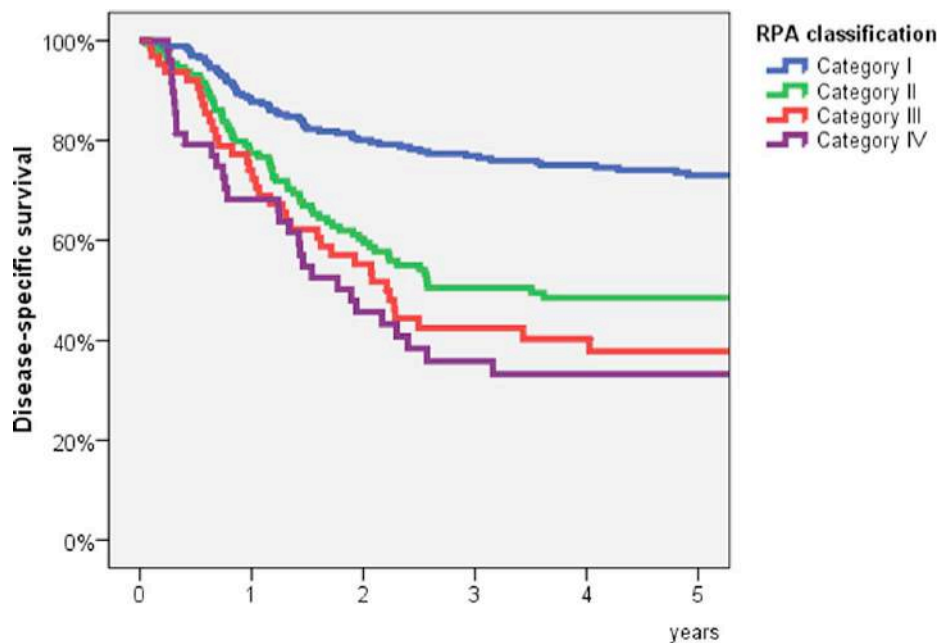


Figura 6. Supervivencia específica de los pacientes tratados con una cirugía de rescate de acuerdo con las categorías definidas en el modelo de partición recursiva. Tomado de Gañan y cols. (38).

1.3.2 Cirugía de rescate en el cáncer de cavidad oral

Los carcinomas de cavidad oral ocupan el undécimo lugar entre las neoplasias malignas más frecuentes de todo el mundo. Se localizan en varias sublocalizaciones dentro de la cavidad oral, siendo la lengua la sublocalización más frecuentemente afectada. La resección quirúrgica seguida de un tratamiento adyuvante sigue siendo el tratamiento estándar para el cáncer de cavidad oral. A pesar del tratamiento adecuado, la tasa de recidiva oscila entre el 25% y el 48% (39). Aquellos pacientes que presentan enfermedad recurrente suponen un importante reto y tienen un alto riesgo de sucumbir a la enfermedad. Cuando la resección es factible, la cirugía de rescate es el tratamiento de elección, normalmente en combinación con una terapia adyuvante agresiva. A pesar de que la lengua es la sublocalización más común para el carcinoma de células escamosas dentro de la cavidad oral, existe una sorprendente escasez de información sobre el pronóstico y los resultados oncológicos en pacientes sometidos a cirugía de rescate. Farsi y cols (40) realizaron un estudio analizando los resultados oncológicos en 259 pacientes con carcinoma lingual que fueron tratados con una glossectomía como cirugía de rescate. Entre las variables que se relacionaron con un peor pronóstico se encontraron una categoría local avanzada del tumor primario, y la presencia de márgenes de resección positivos o de invasión perineural en el espécimen de la cirugía de rescate. Se observó un aumento estadísticamente significativo de los hallazgos histopatológicos adversos al comparar el tumor inicial con el tumor resecado en la cirugía de rescate, lo que sugiere que el tumor recidivado cuenta con una mayor agresividad biológica y una mayor desdiferenciación. Dado que muchas de estas características, incluidos los márgenes positivos y la invasión perineural, se asocian a una peor supervivencia específica de la enfermedad, parece que en el caso de pacientes que presentan recidiva local los cambios en la biología del tumor son los que determinan en última instancia los resultados oncológicos definitivos. Estos datos sugieren la importancia de reconocer las características histopatológicas deficientes del tumor primario y del recurrente, y de proceder a realizar una resección quirúrgica agresiva para obtener mejores resultados oncológicos.

1.3.3 Cirugía de rescate en el cáncer de orofaringe

El resultado en pacientes tratados con cirugía de rescate también está influenciado por la presencia del VPH. En el análisis de Guo y cols, los pacientes con carcinomas VPH positivos presentaban una supervivencia global a los 2 y a los 3 años superior a aquellos carcinomas VPH negativos (79 vs 57% y 67 vs 43%, respectivamente) (41). Una revisión sistemática y un metaanálisis sobre los carcinomas recidivados de orofaringe mostró una mayor supervivencia global en aquellos pacientes tratados en una cohorte posterior al 2000. Este resultado podría ser debido al aumento de cánceres VPH positivos en las últimas 2 décadas y al progreso en las técnicas quirúrgicas y radioterápicas, así como a una mejor selección del paciente. Los mismos autores también informaron de un aumento en la supervivencia global a los 5 años de aquellos pacientes que recibieron cirugía de rescate en comparación con aquellos que recibieron radioterapia de rescate (42).

En el estudio de Zafereo y cols realizado en 39 pacientes recidivados, un 67% desarrollaron una segunda recidiva tras la cirugía de rescate del cáncer de orofaringe. La tasa de supervivencia global a los 3 años de los pacientes sometidos a cirugía de rescate o que recibieron nueva irradiación, quimioterapia paliativa o cuidados de apoyo fue del 48,7%, 31,6%, 3,7% y 5,1% respectivamente. Para los pacientes que se sometieron a cirugía de rescate, una mayor edad ($p=0,03$), la ausencia de un intervalo libre de enfermedad ($p<0,01$), y el tumor recurrente en estadio avanzado ($p=0,07$) se asociaron con una menor supervivencia global. Los pacientes con enfermedad recurrente en el cuello ($p=0,01$), y márgenes quirúrgicos positivos ($p=0,04$) experimentaron mayores tasas de recurrencia tras la cirugía de rescate (31).

Una revisión sistemática reciente de Taniguchi y cols (43) que incluye 587 pacientes con recidiva de carcinoma de orofaringe tratados con cirugía de rescate describió las características de estos pacientes: presentaban una media de edad de 58,7 años, el 87,9% eran hombres y el 51,6% fumadores. Presentaban un tiempo medio de recurrencia de entre 6 y 24 meses en el 72,4%, siendo menor de 6 meses o desconocida en el resto de los pacientes. El tiempo medio de supervivencia post-recidiva fue descrito

en cuatro estudios, con un rango de 13-151,2 meses. La supervivencia libre de progresión solamente se analizó en uno de los estudios incluidos, informándose de una supervivencia libre de progresión a los 2 años del 82,6% (44). En un metaanálisis realizado por Goodwin se describió una supervivencia libre de enfermedad a los 2 años en pacientes con cirugía de rescate sorprendentemente elevada del 51%, incluyendo aquellos pacientes con enfermedad recurrente avanzada (45).

1.3.4 Cirugía de rescate en el cáncer de laringe

En pacientes con cáncer avanzado de laringe, la laringectomía total ha sido el tratamiento estándar. Sin embargo, desde la publicación de los resultados del Grupo de Estudio sobre el Cáncer de Laringe del Departamento de Asuntos de Veteranos en 1991 y el ensayo del Grupo de Oncología Radioterápica 91-11 en 2003 (46,47), las estrategias de preservación de órgano se han convertido en otro tratamiento de referencia y han dado lugar a excelentes tasas de curación. A pesar de los avances, sigue habiendo pacientes en los que fracasa este tratamiento y que requieren un rescate quirúrgico. La laringectomía total sigue siendo el procedimiento quirúrgico generalmente recomendado tras el fracaso de la radioterapia, aunque la cirugía laríngea conservadora todavía puede ser posible en determinados pacientes.

Se debe tener en cuenta que el manejo quirúrgico de una recidiva en un carcinoma de laringe plantea importantes desafíos. La extensión de la resección quirúrgica requerida para conseguir márgenes libres es difícil de definir en algunos casos de recidiva tumoral.

Scharpf y cols informaron de una serie de 147 pacientes sometidos a laringectomía de rescate por enfermedad recurrente o persistente tras radioterapia o quimioterapia (48). La tasa de fracaso loco-regional a los 2 años fue del 21,8%, y la supervivencia global del 65%. En un metaanálisis sobre cirugía de rescate para el cáncer de laringe que incluía a 235 pacientes sometidos a cirugía transoral láser de rescate tras radioterapia o quimioradioterapia, las tasas de control local a 1, 3 y 5 años fueron del 74,2%, 53,9% y 39,1% respectivamente (49). Meulemans y cols publicaron los resultados de una cohorte multicéntrica retrospectiva de 405 pacientes sometidos a laringectomía total de rescate

por carcinoma primario residual, recurrente o secundario de laringe o hipofaringe tras tratamiento inicial (50). La supervivencia global a los cinco años fue del 47,7%, la supervivencia específica de enfermedad del 68,7% y la supervivencia libre de enfermedad del 42,1%.

1.3.4.1 Cirugía de rescate a nivel regional en el cáncer de laringe

El manejo del cuello en estos casos comporta un desafío añadido. Por un lado, está generalmente aceptado que a los pacientes con recurrencias locales y ganglios resecables se les debería realizar un vaciamiento ganglionar cervical, aunque la extensión del vaciamiento es controvertida. En la literatura se encuentra evidencia de que realizar un vaciamiento cervical selectivo puede ser un método eficaz a la vez que un procedimiento oncológicamente seguro para pacientes con rN1 y rN2 cuando la enfermedad se limita a dos o menos áreas ganglionares. Un vaciamiento cervical super selectivo podría ser una opción eficaz si la enfermedad se limita a un área ganglionar. Para identificar correctamente aquellos candidatos adecuados para un vaciamiento selectivo o super selectivo es esencial emplear estudios de imagen preoperatorios para evaluar con precisión la presencia y extensión de metástasis en los ganglios linfáticos (51,52,53).

Por otro lado, el beneficio de realizar un vaciamiento ganglionar cervical en aquellos pacientes rN0 está aún en riguroso debate. Además, la combinación de la toxicidad relacionada con el tratamiento y el estado de salud del paciente incrementa las complicaciones postoperatorias y la morbilidad, no solo por la cirugía del vaciamiento ganglionar cervical por sí misma, sino también por el riesgo incrementado de que se produzca una fístula faringocutánea que supone el añadir a una laringectomía total un vaciamiento cervical (54).

La evidencia revisada en el artículo de Rodrigo y cols sugiere que el vaciamiento cervical electivo no se debería realizar de forma rutinaria en pacientes sometidos a cirugía de

rescate de un carcinoma de laringe después de un tratamiento con quimio-radioterapia. Los datos que hay disponibles muestran una incidencia muy baja de metástasis ganglionares ocultas (especialmente cuando se ha realizado una prueba de imagen PET-TC) y una falta de beneficio en cuanto a la supervivencia. Sin embargo, realizar un vaciamiento ganglionar electivo en pacientes con enfermedad recurrente localmente avanzada (T3-T4) o a partir de un T2 en el cáncer de supraglotis podría estar justificado basándose en la elevada incidencia de enfermedad ganglionar oculta en estos pacientes (55,56).

1.3.5 Cirugía de rescate en el cáncer de hipofaringe

El cáncer de hipofaringe se asocia a resultados de supervivencia especialmente pobres. El 80% de los pacientes se diagnostican en estadios III o IV, y hasta el 17% de los casos presentan enfermedad metastásica a distancia en el momento de la presentación, lo que se traduce en una supervivencia global a los 5 años entre el 10 y el 38% (57). Los resultados de una laringofaringectomía de rescate para el fracaso del tratamiento con radioterapia o quimo-radioterapia en el cáncer de hipofaringe son mucho peores que los obtenidos para los carcinomas de la laringe, con tasas de supervivencia específica y supervivencia global a los 5 años del 40% y 31% respectivamente (58).

1.4 Parámetros hematológicos en el cáncer de cabeza y cuello y supervivencia

1.4.1 Bioquímica

Creatinina

No existe literatura hasta el momento sobre el impacto de la creatinina en el pronóstico de los pacientes con CECC. Hay escasos artículos que han estudiado la relación entre los parámetros hematológicos de creatinina y la supervivencia global en pacientes con cáncer de colon y recto (59), de vejiga (60), y de vulva (61), encontrando en general una peor supervivencia en aquellos pacientes con niveles séricos de creatinina elevados.

Albúmina

Se han estudiado varios indicadores nutricionales para predecir los riesgos quirúrgicos y el pronóstico de pacientes oncológicos. El indicador nutricional más popular es la albúmina, que se ha utilizado como predictor de la supervivencia en pacientes con cáncer.

Además de servir como biomarcador nutricional, la albúmina en suero es una proteína con efectos antiinflamatorios. Su asociación con la inflamación ha comportado el desarrollo de nuevos biomarcadores al combinar la albúmina en suero con otros marcadores inflamatorios (62).

En una revisión sistemática de la literatura, Gupta y Lis demostraron que los niveles de albúmina pretratamiento tenían un significado pronóstico para los pacientes oncológicos (63). Varios estudios en pacientes con CECC han encontrado una correlación directa entre los niveles bajos de albúmina previa al tratamiento y una disminución en la

supervivencia (64,65), aunque posteriormente en grupos más concretos, como por ejemplo en un estudio reciente en pacientes con cáncer de laringe tratados con radioterapia, no se haya podido demostrar esta correlación (62). La hipoalbuminemia en los pacientes con CECC puede justificarse por varios mecanismos. Se trata de un grupo de pacientes con alto riesgo nutricional, con una prevalencia de desnutrición en el momento del diagnóstico que puede variar entre el 20 y el 70%, según los criterios diagnósticos utilizados (66-68). Los principales factores etiológicos de la desnutrición son la anorexia tumoral, los síntomas locales como la disfagia y la odinofagia derivados de la localización propia de estos tumores, así como la coexistencia de hábitos dietéticos poco saludables. Además, la hipoalbuminemia está relacionada con la respuesta inflamatoria de los pacientes oncológicos debido al efecto catabólico sobre el metabolismo, que implica un estado proinflamatorio (69). La producción de citoquinas como la interleucina 6, que regula la síntesis de albúmina por los hepatocitos, es otro factor que puede contribuir (70). Alternativamente, el factor de necrosis tumoral puede aumentar la permeabilidad de la microvasculatura, lo que permite un mayor paso de albúmina transcapilar. Finalmente, se produce un incremento en la degradación proteica como otro de los mecanismos de aparición de hipoalbuminemia en los pacientes oncológicos (71). La investigación sobre la relación entre la albúmina y la supervivencia se ha llevado a cabo utilizando los niveles de albúmina como una variable continua (64), considerando el valor de la mediana (72) o de la definición de hipoalbuminemia como niveles plasmáticos inferiores a 33g/L (73), 35 g/L (65) o 38,5 g/L (74).

1.4.2 Hemograma

Hemoglobina

Los niveles bajos de hemoglobina en sangre periférica en pacientes con CECC se han reportado como un factor de mal pronóstico en la supervivencia de estos pacientes y están asociados con incremento sustancial del riesgo relativo de muerte (75,76). Más del 40% de los pacientes con CECC presentan anemia (77). Niveles bajos de hemoglobina en

estos pacientes se han asociado a la malnutrición, pérdida de peso y caquexia tumoral (78). Los pacientes que presentan estadios tumorales más avanzados y peor estado funcional tienen más tendencia a presentar anemia (79). Aun así, el umbral óptimo para considerar un nivel bajo de hemoglobina que se considere de mal pronóstico sigue sin estar claro, con valores reportados que varían entre 9 y 14,5g/dL (80). Un estudio reciente realizado en pacientes norteamericanos con CECC tratados con quimio-radioterapia para evaluar el umbral de hemoglobina describió que una cifra de hemoglobina inferior a 11,4 g/dL afectaba significativamente la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de estos pacientes. Además, un nivel bajo de hemoglobina se asoció con un estado funcional deficiente, una carga de enfermedad primaria alta y un estado de negatividad del VPH. El nivel de hemoglobina fue pronóstico en los tumores VPH negativos, pero no en los tumores VPH positivos (79).

No se han encontrado intervenciones eficaces para mejorar los niveles bajos de hemoglobina. Se realizaron ensayos clínicos con transfusiones de sangre para corregir los niveles de hemoglobina, pero no lograron mejorar el control del tumor ni los resultados de supervivencia (81). Tampoco los estudios realizados con eritropoyetina lograron mejorar los resultados en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

RDW

La amplitud de distribución eritrocitaria (*red cell distribution width* - RDW) es un parámetro que se obtiene a partir de un hemograma completo que mide el rango de volumen y tamaño de los glóbulos rojos. Más específicamente, se define como el cociente de la desviación estándar del volumen de glóbulos rojos y su volumen medio. Dado que el RDW representa la variación del tamaño de los eritrocitos, se suele usar tradicionalmente para diferenciar entre tipos de anemias. A parte de su uso en el estudio de las anemias, el valor diagnóstico del RDW ha sido ignorado en el pasado (82). Recientemente se ha relacionado con condiciones físicas como la edad, en tanto que a mayor edad del paciente más se eleva la RDW, o el embarazo. Además, también se ha asociado con varios trastornos crónicos inflamatorios, entre ellos enfermedades

cardiovasculares, enfermedades infecciosas, diabetes mellitus, insuficiencia hepática o insuficiencia renal (83). Cada vez existen más datos que demuestran que este parámetro simple, de fácil acceso y económico puede ser un factor independiente importante para el pronóstico, ya sea en la población general o en pacientes con cáncer (84). Se ha demostrado que está asociada al estadio tumoral y a la capacidad de invasión en el cáncer de pulmón (85), de mama (86) y de riñón (87). En un metaanálisis se demostró que una RDW elevada resulta ser un factor pronóstico significativo en los cánceres del tracto aerodigestivo superior (88). Los mismos autores realizaron un estudio centrado en los CECC, donde encontraron que la RDW por sí sola no estaba relacionada con la supervivencia global ni con la supervivencia libre de recidiva (89). En un estudio concreto sobre los tumores laríngeos del 2016 (n=61) se indicó que una RDW elevada suponía un aumento de la mortalidad en 4,6 veces, y era un factor pronóstico independiente de la mortalidad en estos pacientes. Sin embargo, no encontraron diferencias en cuanto a la recidiva local o regional (90). En el estudio de Bozkurt y col (91) sí que se reportó que los pacientes con una RDW más elevada presentaban más probabilidades de recurrencia loco-regional (HR=5,818, IC 95% 1,25-26,97; p=0,024). En la misma línea Hsueh y col describieron una correlación negativa entre pacientes con valores elevados de RDW y su supervivencia global, basados en un estudio de 809 pacientes masculinos con carcinoma laríngeo (92).

En cuanto a otras localizaciones del área de cabeza y cuello, se demostró una menor supervivencia global en pacientes con valores elevados de RDW en un estudio realizado en carcinomas de orofaringe tratados con radioterapia. No se pudo analizar en función del estatus VPH por falta de datos (93).

Respecto del cáncer de cavidad oral, Tangthongkum y col no reportaron diferencias significativas en la supervivencia general entre los grupos de RDW alto y bajo en un estudio retrospectivo de 374 pacientes (94). En cambio, un análisis retrospectivo de Ge y col de 236 pacientes con carcinoma de cavidad oral demostró que un RDW alto estaba relacionado con una peor supervivencia general (95).

Por su parte, Wang y col realizaron un estudio retrospectivo sobre cáncer nasofaríngeo no metastásico en 2.318 pacientes y encontraron una correlación entre un nivel elevado de RDW y una supervivencia global más baja (96).

Plaquetas

Según estudios recientes, la activación plaquetaria es un proceso biológico importante para la aparición del cáncer y las metástasis (97). Se ha sugerido que la agregación y degranulación plaquetaria, junto con la consiguiente liberación de mediadores pro-angiogénicos derivados de las plaquetas es un factor importante del crecimiento tumoral. Las plaquetas pueden ser reclutadas en el microambiente tumoral e interactuar directamente con las células cancerosas para facilitar su capacidad proliferativa (98).

El volumen plaquetario medio (VPM) se utiliza para medir el tamaño de las plaquetas y como marcador de la activación plaquetaria. Las plaquetas y el VPM son medidas típicas de la activación plaquetaria. Cifras elevadas de VPM significan una producción y activación plaquetaria irregular (99,100), que también se ha asociado a pacientes que presentan tumores malignos. En 2016 se publicó una revisión sistemática sobre el papel del VPM en diferentes localizaciones de cáncer (no incluida el CECC), que concluyó que los pacientes oncológicos presentaban unos valores del VPM significativamente superiores que los existentes en sujetos sanos, además de comprobar una disminución del VPM postratamiento respecto a su valor pretratamiento. No obstante, no se correlacionó el VPM con la supervivencia libre de enfermedad (101). Dos estudios retrospectivos realizados en pacientes con tumores localizados en orofaringe (102) y cavidad oral (103) mostraron una relación significativa entre los valores disminuidos del VPM y un peor pronóstico oncológico. Sin embargo, en un estudio retrospectivo que englobaba CECC de todas las localizaciones no se obtuvieron diferencias significativas en relación con el valor del VPM, descartándose como factor pronóstico (104). Un metaanálisis publicado en 2020 que incluyó 38 estudios con 9.894 pacientes con cáncer concluyó que el nivel de VPM no estaba asociado de manera significativa con la

supervivencia global (HR 0,98; IC 95%: 0,84 a 1,14) ni con la supervivencia libre de enfermedad. (HR 1,22; IC 95%: 0,86 a 1,73) (105).

Tanto el recuento de plaquetas como la proporción de plaquetas/linfocitos (PLR) son marcadores hematológicos que han mostrado capacidad pronóstica en muchos tipos de cáncer (106) como el colorectal (107), mama (108), pulmón (109), gástrico (110), hepatocelular (111), y renal (112). En el CECC, a pesar de los múltiples estudios en los que se ha analizado la asociación entre estos marcadores hematológicos y su pronóstico, los resultados siguen siendo inconsistentes. Algunos autores han encontrado una relación significativa entre un recuento de plaquetas elevado y una disminución de la supervivencia global (8,113,114). Otros mostraron que un recuento de plaquetas alterado ya sea elevado o disminuido en comparación con los rangos normales, se correlacionaba con un mal pronóstico (115,116). Por último, varios autores no han encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el número de plaquetas circulantes y el control del tumor (117-119).

1.4.3 Fórmula leucocitaria

Valor absoluto de neutrófilos, monocitos y linfocitos

Existen evidencias que indican una conexión entre la inflamación y la carcinogénesis. Por un lado, la mayoría de los tumores muestran un infiltrado de células relacionadas con la respuesta inflamatoria que estimulan la progresión tumoral, mientras que la inflamación crónica promueve el desarrollo de tumores (120). Tanto el microambiente tumoral como las células tumorales fomentan una respuesta inflamatoria sistémica a través de citoquinas, las cuales tienen la capacidad de estimular la producción de granulocitos en la médula ósea, aumentando así la cantidad de neutrófilos, monocitos y plaquetas en sangre. La liberación de sustancias relacionadas con el estrés oxidativo, citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral-alfa, la interleucina-1alfa, o el factor de crecimiento transformante-beta, está mediando esta respuesta inflamatoria

(121-123). En el caso de los CECC, si bien su desarrollo está directamente relacionado con carcinógenos ambientales, los defectos en la respuesta inmunitaria desempeñan un papel importante en el establecimiento y la progresión del cáncer. La incapacidad del sistema inmunitario para controlar y erradicar las células tumorales puede ser en parte responsable de la progresión tumoral. La disminución de los valores absolutos de ciertos subconjuntos de linfocitos es un hallazgo común en pacientes oncológicos (124).

En el estudio realizado por Valero y cols se concluyó que el recuento de neutrófilos en sangre periférica antes del tratamiento en pacientes con CECC era el parámetro hematológico más significativamente relacionado con la supervivencia específica de la enfermedad (125). Además, el valor absoluto de monocitos tenía una capacidad pronóstica similar a la de los neutrófilos. Se observó un aumento en el recuento de neutrófilos y una disminución en el recuento de linfocitos previo al tratamiento en relación con la extensión de la enfermedad. También se observó una tendencia descendente en el número de neutrófilos, monocitos y linfocitos a medida que aumentaba la edad de los pacientes, lo que podría tener relación con el deterioro del sistema inmune debido al envejecimiento. El valor absoluto de neutrófilos fue el parámetro hematológico más significativamente relacionado con el pronóstico, y por el contrario el valor absoluto de linfocitos fue el parámetro con menor capacidad de discriminación. En este estudio se pudo afirmar que la clasificación de los pacientes según el recuento de neutrófilos y monocitos podría considerarse un biomarcador útil de la supervivencia de los pacientes con CECC. Aquellos pacientes con un recuento bajo de neutrófilos y monocitos presentaron un mejor pronóstico.

A partir de estos hallazgos se han definido una serie de índices resultantes de la relación entre los valores absolutos de diferentes parámetros hematológicos en sangre periférica en pacientes con CECC.

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)

La ratio neutrófilo-linfocito (NLR) se ha estudiado en diferentes tipos de tumores sólidos asociándose el aumento del mismo a una disminución del control de la enfermedad y de la supervivencia (126). El rango normal de NLR en una población sana, adulta y no geriátrica ha sido reportado de 0,78-3,53 (127). Un metaanálisis se propuso estudiar el punto de corte óptimo para definir un NLR de mal pronóstico en el CECC. Sin embargo, los valores de corte binario variaron entre los estudios por lo que se acabó proponiendo el uso de una clasificación de tres niveles (<2, 2 a 6 y >6) que podría implicar de manera consistente un mejor y un peor pronóstico en estos pacientes, lo que podría trasladarse fácilmente a la clínica (128).

En los últimos años se han realizado varias revisiones sistemáticas de los diferentes estudios que han evaluado el papel pronóstico del NLR en pacientes con CECC (129). Templeton y cols realizaron un metaanálisis en 2014 que englobaba 100 estudios con 40.559 pacientes con tumores sólidos para evaluar el efecto pronóstico del NLR en el que se observó un efecto consistente del NLR elevado en la supervivencia (HR= 1,81 IC 95%: 1,58–2,07) en varios subgrupos de pacientes y en distintos estadios de la enfermedad (12).

Tal como se ha comentado previamente, la revisión sistemática más reciente sobre el tema, realizada por Mariani y cols en 2022 (9), analizó por primera vez pacientes con CECC tratados únicamente de forma quirúrgica, con o sin terapia adyuvante, para evitar sesgos derivados de diferencias terapéuticas. Esta revisión confirmó que la proporción neutrófilo-linfocito (NLR) actúa como marcador pronóstico independiente, reflejando el equilibrio entre inflamación sistémica e inmunidad, y ofreciendo información complementaria al TNM.

Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR)

El cociente plaqueta-linfocito (PLR) también se ha propuesto como un marcador fiable y de fácil acceso para predecir el pronóstico del cáncer.

En los últimos años varios estudios demostraron que una PLR elevada estaba asociada a una peor supervivencia en tumores como el cáncer de mama (108), el cáncer de pulmón de células pequeñas (130), el cáncer de hígado (131), o el cáncer de próstata (132).

En cuanto al CECC, un metaanálisis realizado en 2019 por Bardash y col (133) que incluyó 13 estudios combinando información de 4.541 pacientes demostró en sus resultados que una PLR elevada se asociaba significativamente con una peor supervivencia global (HR 1,85; IC del 95%: 1,35-2,52; $p<0,001$) y supervivencia específica (HR 1,57; IC del 95% 1,25-1,97; $p<0,001$).

Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR)

La relación entre monocitos y linfocitos (MLR) se ha propuesto como un posible factor pronóstico que expresa la respuesta inflamatoria al cáncer y es fácil de evaluar (106). En la literatura, sin embargo, es más habitual encontrar estudios que analizan esta proporción de forma inversa, es decir, como la relación linfocito/monocito (LMR). Un LMR elevado implica un aumento relativo de los linfocitos respecto a los monocitos y se ha demostrado que una mayor cantidad de linfocitos se asocia con un mejor pronóstico. Por el contrario, un aumento de los niveles de monocitos —y por tanto de macrófagos derivados de estos— se ha relacionado con una mayor agresividad tumoral. Así lo demuestra el metaanálisis de Tham y cols (134), en el que un LMR elevado se asocia a un pronóstico favorable en pacientes con CECC. En conjunto, tanto el MLR como el LMR buscan integrar la respuesta inflamatoria (monocitos) con la inmunitaria (linfocitos).

Systemic Inflammation Response Index (SIRI)

En 2016, Qi y cols (135) desarrollaron el índice de respuesta inflamatoria sistémica (SIRI), que combina neutrófilos, monocitos y linfocitos para predecir el pronóstico de los pacientes con cáncer de páncreas. Recientemente, Valero y cols (136) realizaron un estudio en el que se analizaron 824 pacientes con CECC y, basándose en un análisis multivariable, descubrieron que la localización del tumor, el estadio y el SIRI eran factores pronósticos independientes asociados a la supervivencia específica. También observaron que el SIRI era un predictor significativo de la supervivencia libre de recidiva local, regional y a distancia a los 5 años. A medida que aumentaba el valor de SIRI, se producía un descenso progresivo y ordenado en cada una de estas categorías de supervivencia. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia específica dependiendo de la categoría en el valor del SIRI obtenido en dicho estudio.

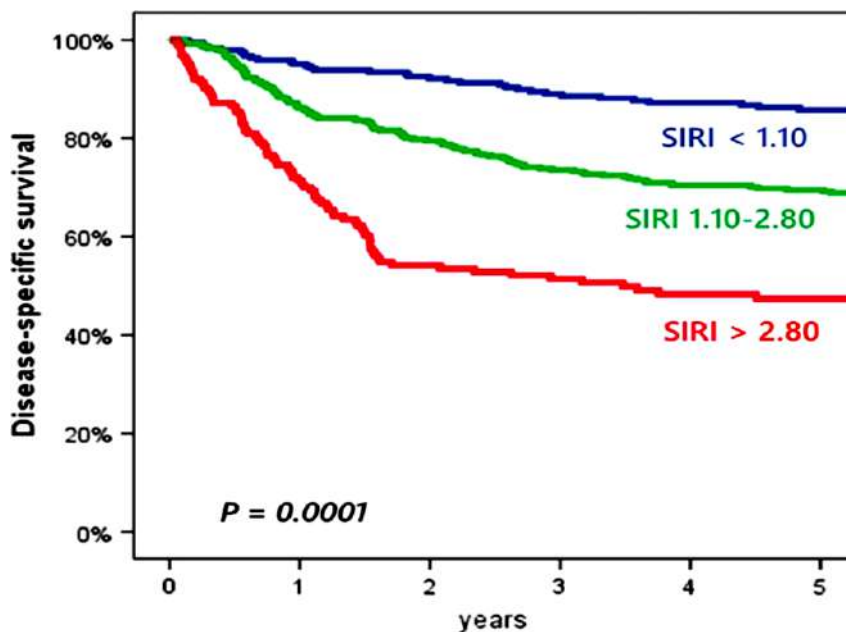


Figura 7. Supervivencia específica en función del valor del SIRI. Tomado de Valero y cols. (136).

Systemic Immune-Inflammation Index (SII)

El índice de inmuno-inflamación sistémica (SII), a diferencia del SIRI combina las plaquetas en vez de los monocitos. Se calcula como [recuento de plaquetas × recuento de neutrófilos] / recuento de linfocitos. Se trata de un biomarcador propuesto recientemente que se ha utilizado para el pronóstico de diversas neoplasias malignas, como las colorrectales, hepáticas, vesicales, pulmonares y cervicales. El primer metaanálisis se realizó en 2018 incluyendo 22 estudios que reclutaron a 7.657 pacientes y concluyó que un aumento del SII reduce la supervivencia en varios tipos de cáncer. Sin embargo, este metaanálisis no incluía estudios sobre el CECC (137).

En 2022, Wang y cols (138) realizaron un metaanálisis de 12 estudios en los que se incluyeron 4.369 pacientes con CECC y mostraron que un SII elevado previo al tratamiento estaba relacionado con una peor supervivencia global, supervivencia específica y supervivencia libre de progresión.

Pan-Immune-Inflammation Value (PIV)

Recientemente en 2020 se ha propuesto un nuevo índice denominado PIV (pan-immune-inflammation value) que resulta de la agrupación de la capacidad pronóstica de los neutrófilos, monocitos, plaquetas y linfocitos.

Este nuevo índice se analizó por primera vez en pacientes con adenocarcinoma de colon metastásico (139) como un biomarcador con la capacidad de reflejar la respuesta inflamatoria e inmunitaria a nivel sistémico, y posteriormente se ha analizado en otros tipos de carcinoma. Según el resultado de un metaanálisis que evaluó la capacidad pronóstica del PIV en 15 estudios realizados en pacientes con tumores de diferentes localizaciones, el PIV se comprobó como un biomarcador con capacidad pronóstica significativa (140).

En cuanto al CECC, existen varios estudios que han evaluado el PIV hasta el momento. Yeh y cols (141) encontraron una relación significativa entre el valor del PIV y el antecedente en el consumo de tóxicos, la extensión del tumor y el grado histológico en una cohorte de 853 pacientes con carcinoma de cavidad oral tratados de forma quirúrgica. Por otro lado, Guven y cols (142) analizaron 199 pacientes con CECC de diferentes localizaciones tratados con quimio-radioterapia con intención radical o como tratamiento adyuvante, encontrando una supervivencia específica significativamente inferior en aquellos pacientes con un PIV elevado.

Más recientemente, Sansa y cols (143) publicaron un estudio que analizaba la capacidad pronóstica del PIV por primera vez agrupando pacientes con CECC de diferentes localizaciones y con diferentes tipos de tratamiento, encontrando asimismo una relación significativa entre el valor del PIV y el antecedente de consumo de tóxicos, volumen tumoral y grado histológico. Además, observaron unos valores de PIV más elevados en pacientes con tumores en localizaciones consideradas habitualmente de mal pronóstico, como son la hipofaringe o la orofaringe en pacientes con tumores VPH-negativos. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia específica en función del valor del PIV del estudio de Sansa y cols (143).

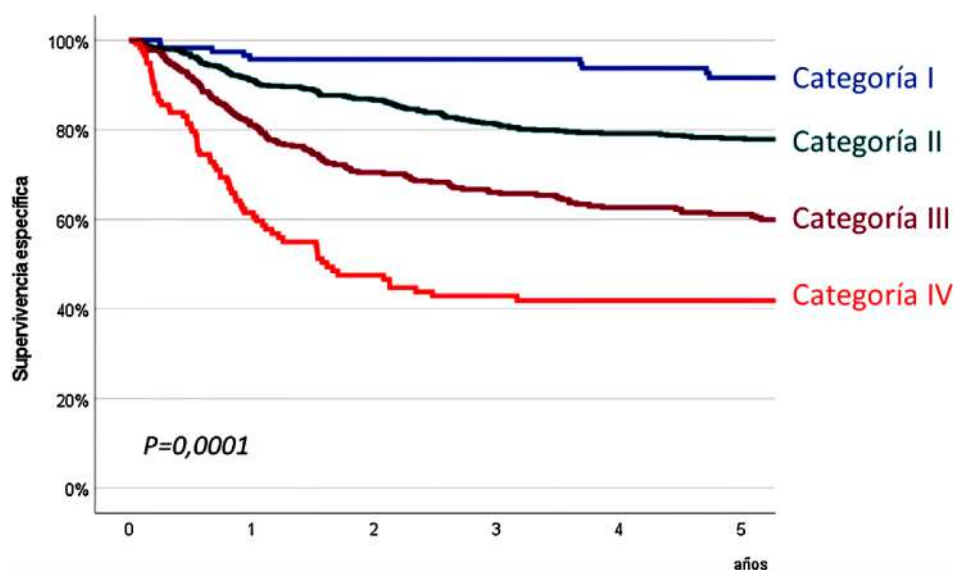


Figura 8. Supervivencia específica en función de la categoría del PIV. Tomado de Sansa y cols. (143).

Prognostic Nutritional Index (PNI)

La desnutrición puede dañar el sistema inmunitario de los pacientes y aumentar su sensibilidad a sufrir infecciones. Un mal estado nutricional o una infección puede acabar provocando que los pacientes abandonen un tratamiento de radioterapia/ quimio-radioterapia, lo que afecta significativamente al cumplimiento del tratamiento y la respuesta al mismo (144). El índice pronóstico nutricional (PNI) es un importante marcador de inflamación y del estado nutricional. El índice se calcula a partir de los niveles séricos de albúmina y linfocitos previos al tratamiento. Este índice se relaciona con complicaciones postoperatorias y con el pronóstico, especialmente en pacientes con cáncer de esófago (145).

Un PNI bajo refleja una disminución de linfocitos y/o albúmina en sangre. Un nivel bajo de albúmina sérica es un factor pronóstico independiente relacionado con una mala supervivencia en diversos tipos de cáncer (63). Un estudio de Bruixola y cols con pacientes con CECC localmente avanzado descubrió que un PNI bajo y un estadio avanzado (T4) estaba significativamente relacionado con una peor supervivencia global en el análisis multivariable (146).

Host Index (HI)

Otro marcador de sangre periférica descrito recientemente es el índice del huésped (índice H). Este índice integral se creó combinando los recuentos de neutrófilos, monocitos y linfocitos séricos, así como los niveles de albúmina y hemoglobina (Hb) de los hemogramas completos y los análisis bioquímicos. Fue investigado por primera vez en carcinomas de células escamosas de la cavidad oral tratados con cirugía primaria por Valero y cols en 2020 (147), en un estudio que demostró que los pacientes con una puntuación del H-index entre 1,5 y 3,5 tenían un riesgo de muerte un 47 % mayor (HR: 1,47), y aquellos con una puntuación de 3,6 o más tenían un riesgo más de tres veces superior (HR: 3,22), en comparación con los pacientes con un H-index de 1,4 o inferior.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia específicas obtenidas en el estudio de Valero y cols (147), en función del valor del H-index.

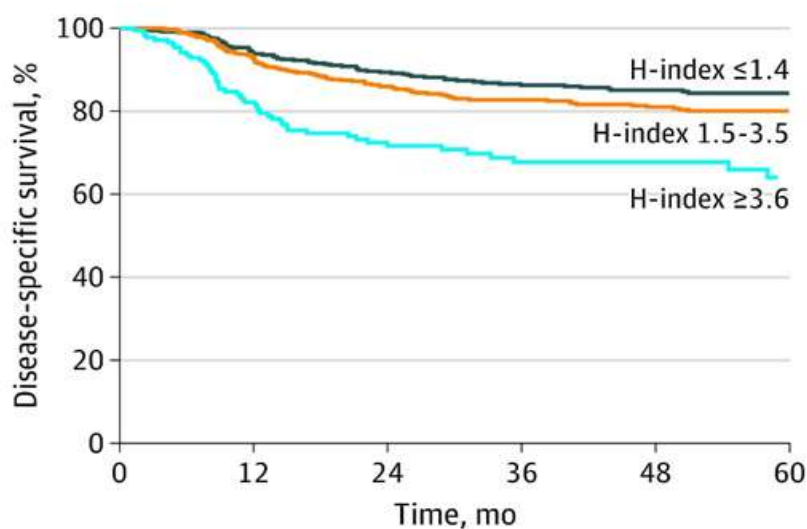


Figura 9. Supervivencia específica en función del valor del H-index. Tomado de Valero y cols (147).

Posteriormente, se han llevado a cabo estudios de validación externa que han comprobado la capacidad pronóstica del H-index en pacientes con carcinomas de laringe (Boscolo-Rizzo y cols (148)), y en pacientes con CECC de diferentes localizaciones (Sansa y cols (149)). En este estudio de Sansa y cols pudo comprobarse como el H-index se relacionó con la supervivencia específica de forma independiente a la localización del tumor primario, la extensión de la enfermedad o del tipo de tratamiento empleado. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia específica obtenidas en el estudio de validación externa realizado por Sansa y cols (149), en el que se analizaron un total de 835 pacientes con CECC localizados en la cavidad oral, oro-hipofaringe y laringe.

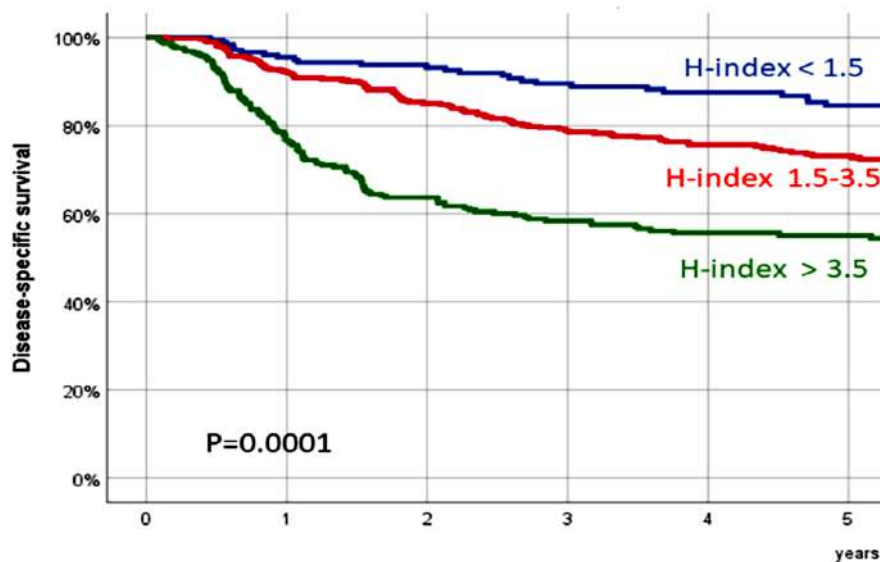


Figura 10. Supervivencia específica en función del valor del H-index. Tomado de Sansa y cols (149).

De Ritis Ratio (DRR)

La alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), es una enzima que cataliza la transferencia de un grupo amino de la alanina al ácido α -cetoglutarico, lo que da como resultado piruvato y glutamato. La aspartato aminotransferasa (AST), también conocida como transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), se encuentra en una variedad de tejidos, como el hígado, el corazón y el músculo. Su función principal es participar en la glucólisis aeróbica en las mitocondrias. El hígado y los músculos son los principales receptores de esta actividad enzimática, así como otras células con alta actividad metabólica. Fernando De Ritis describió por primera vez el cociente de la actividad sérica de AST y ALT en 1957 y desde entonces se conoce como el cociente de De Ritis (150). Se utiliza para distinguir entre las diferentes causas de la enfermedad hepática.

La ALT y la AST son enzimas que comúnmente se miden en análisis de sangre para detectar enfermedades hepáticas. Estas enzimas se liberan al torrente sanguíneo de manera constante, y sus niveles habituales reflejan el equilibrio entre el recambio normal de los hepatocitos debido a la apoptosis y la eliminación de las enzimas al plasma

(151). En 2015, Bezan y col (152) descubrieron que un valor elevado del cociente AST/ALT se asociaba con una disminución de la supervivencia global y la supervivencia libre de metástasis en pacientes con carcinoma de células renales no metastásico. Desde entonces, varios investigadores han identificado una correlación entre un cociente AST/ALT elevado y un peor pronóstico en pacientes con distintos tipos de cáncer, incluyendo carcinoma hepatocelular (153), de vejiga (154), de testículo (155), de próstata (156), de páncreas (157) y carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) (158-160).

Según los resultados del estudio de Sansa y cols (161) realizado en pacientes con CECC tratados con radioterapia o quimio-radioterapia, el cociente de AST/ALT se asoció de forma independiente al riesgo de recurrencia local, en tanto que los pacientes con un mayor cociente AST/ALT tenían el doble de riesgo de recidiva local del tumor. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de recidiva local tras el tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia en función del cociente AST/ALT o de Ritis ratio.

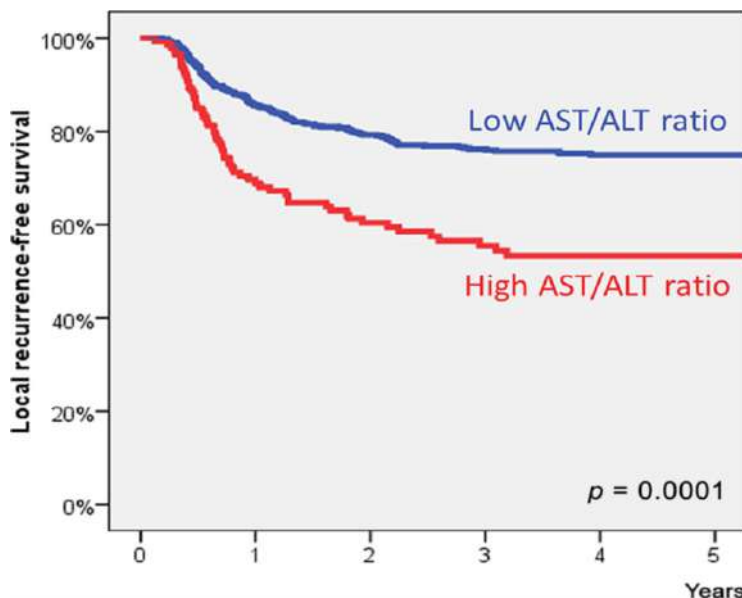


Figura 11. Supervivencia libre de recidiva local tras el tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia en función del cociente AST/ALT. Tomado de Sansa y cols. (161).

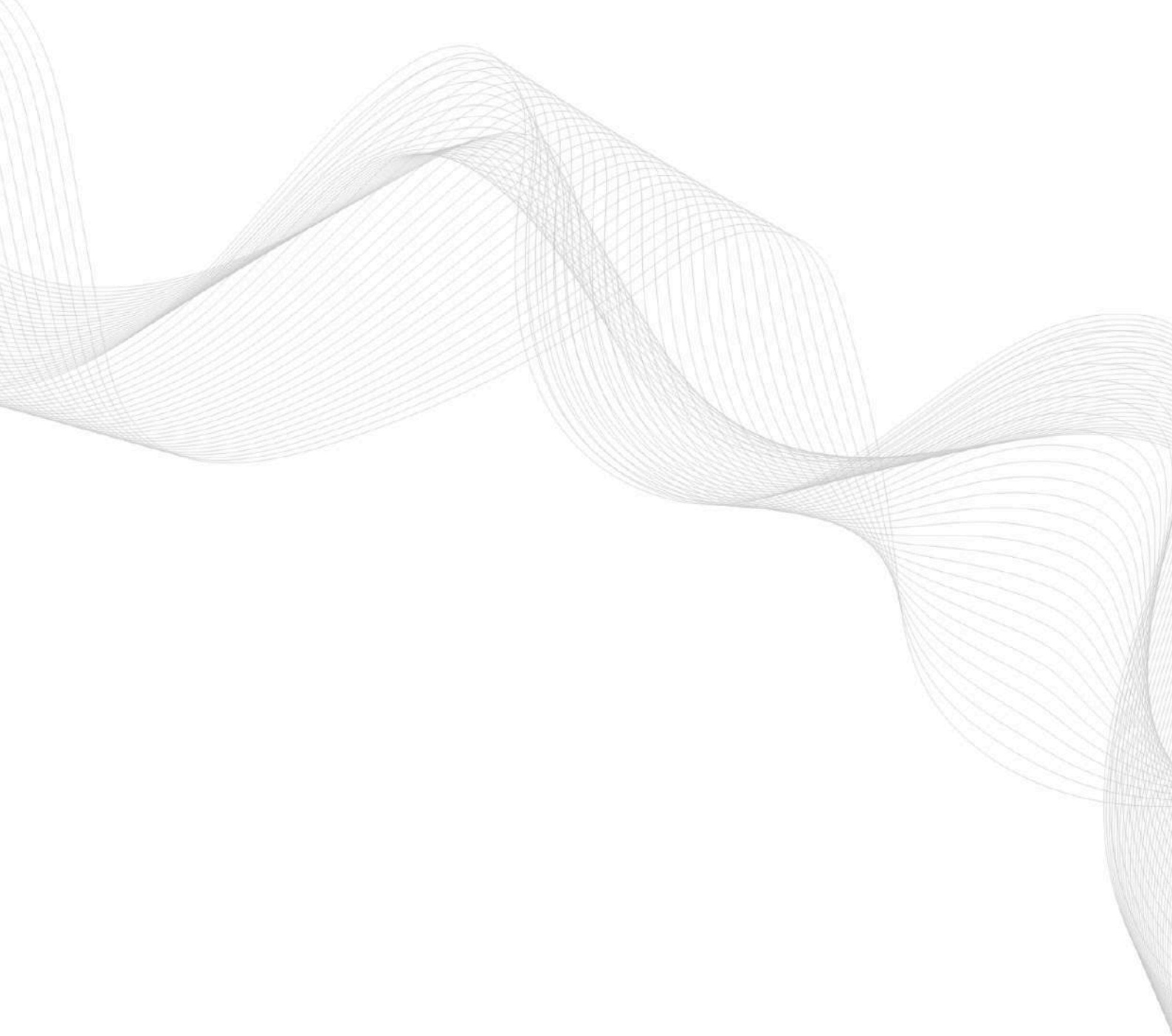
Hemoglobina-to-RDW Ratio (Hb-RDW)

El cociente hemoglobina (Hb)/amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) se ha revelado como un factor pronóstico accesible y barato que puede predecir la supervivencia en pacientes con cáncer. En una revisión sistemática reciente, Coradduzza y cols (162) incluyeron 3.818 pacientes con diferentes tipos de cáncer y observaron que aquellos pacientes con un bajo cociente Hb/RDW presentaban resultados significativamente peores que aquellos con un alto cociente Hb/RDW. En pacientes con cáncer de pulmón, por cada unidad en la que se incrementaba el cociente Hb/RDW se reducía la mortalidad 1,6 veces, mientras que, en el cáncer de esófago, un cociente Hb/RDW bajo presentaba un incremento de 1,4 veces en el riesgo de mortalidad. El primer estudio que analizó el cociente Hb/RDW en pacientes con CECC asoció un cociente Hb/RDW bajo con una peor supervivencia libre de enfermedad, pero no encontró una asociación significativa con la supervivencia global (89). Posteriormente se han realizado dos estudios más en pacientes con CECC: el primero en pacientes con carcinoma nasofaríngeo encontró un valor de Hb/RDW inferior en el grupo de pacientes respecto al grupo control ($p < 0,001$) (163), y el más reciente también en pacientes con carcinoma nasofaríngeo tratados con quimio-radioterapia encontró que un cociente Hb/RDW bajo demostró ser un factor independiente relacionado con un deterioro tanto de la supervivencia global como de la supervivencia libre de enfermedad (164).

1.5 Capacidad pronóstica de los parámetros hematológicos en pacientes con recidiva loco-regional de cáncer de cabeza y cuello

La mayoría de los estudios publicados en los últimos años sobre la capacidad pronóstica de los parámetros hematológicos en pacientes con CECC se han centrado en pacientes durante el tratamiento inicial con intención curativa. Existen escasos estudios realizados en pacientes que presentan recidivas de la enfermedad. Estos pacientes presentan opciones terapéuticas más limitadas y un peor pronóstico de la enfermedad. En esta línea, Salim y cols (165) analizaron retrospectivamente a 79 pacientes con CECC recurrente o metastásico y encontraron que los pacientes con NLR $>2,93$ presentaron una mediana de supervivencia global de 12,1 meses mientras que en el grupo con NLR $\leq 2,93$ la mediana de supervivencia global no se alcanzó (NR, “not reached”) durante el periodo de seguimiento. Además, en el análisis multivariable, un NLR elevado se confirmó como un factor pronóstico independiente ($P = 0,014$) para la supervivencia global, así como para la recaída o la aparición de metástasis ($P = 0,002$).

Por otro lado, en cuanto al resto de parámetros mencionados en los apartados previos, no se han encontrado estudios específicos que los analicen en pacientes con recidivas de CECC. La mayoría de la investigación se ha enfocado en los pacientes en el tratamiento inicial, lo que deja una laguna importante en el conocimiento de cómo estos parámetros podrían influir en el pronóstico de pacientes con enfermedad recurrente o metastásica. Esto destaca la necesidad de realizar más estudios para explorar el papel de estos índices en el manejo de estos pacientes, que además enfrentan un desafío terapéutico más complejo.



HIPÓTESIS

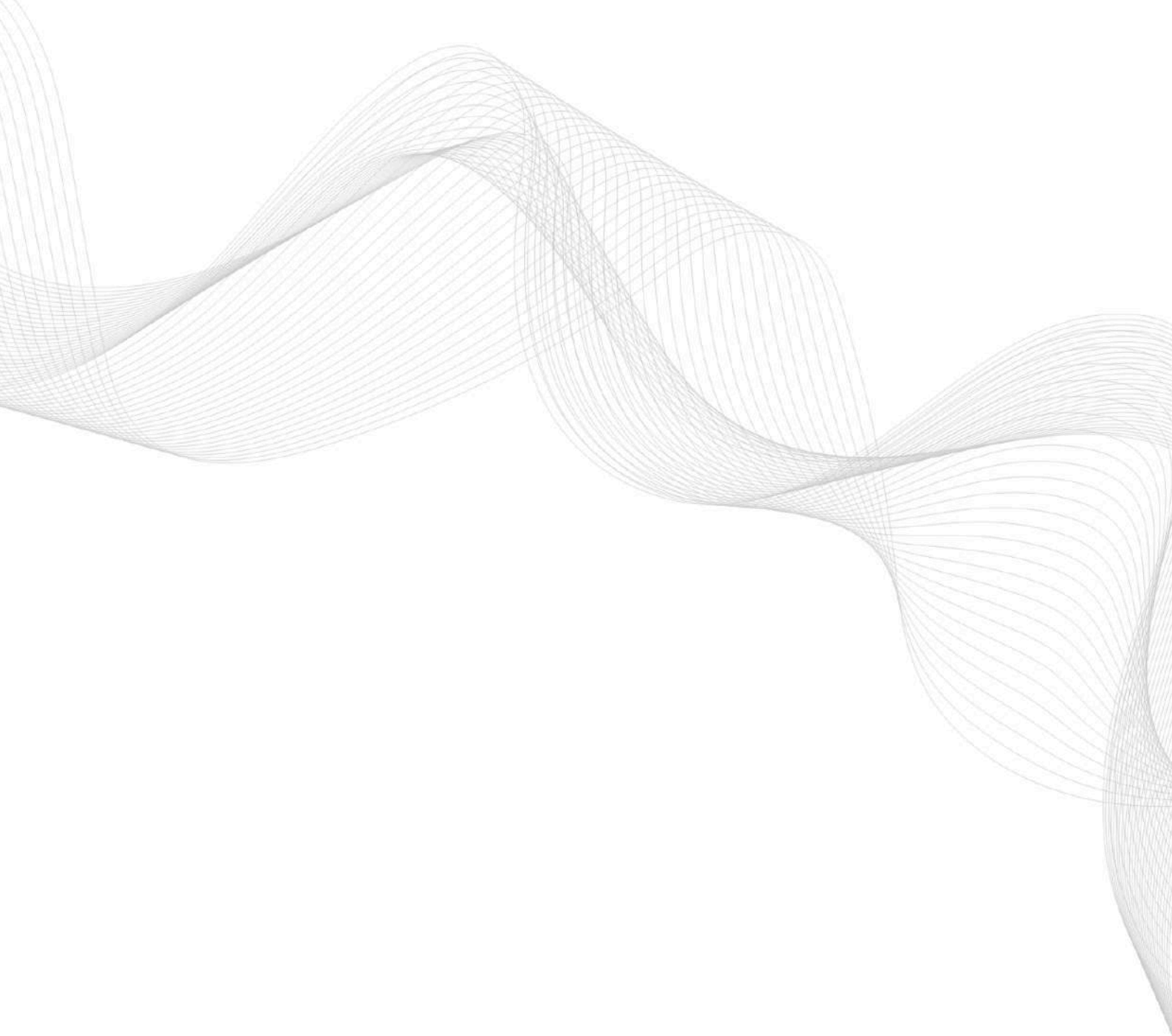
2. HIPÓTESIS

Los parámetros hematológicos en sangre periférica pretratamiento tienen capacidad pronóstica en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello sometidos a cirugía de rescate tras recidiva loco-regional, y permiten identificar subgrupos con diferente probabilidad de control final de la enfermedad.

2.1 Justificación científica

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) presenta una elevada tasa de recurrencia loco-regional, y en estos casos la cirugía de rescate constituye una de las principales opciones terapéuticas con intención curativa. No obstante, los resultados clínicos tras esta intervención son variables, y existe una necesidad de disponer de herramientas pronósticas que permitan estratificar mejor a los pacientes antes del tratamiento.

En los últimos años, diversos estudios han señalado que ciertos parámetros hematológicos obtenidos de forma rutinaria en sangre periférica podrían reflejar el estado inflamatorio sistémico y estar relacionados con el pronóstico oncológico en distintos tipos de tumores, incluido el CECC. Sin embargo, la mayoría de estas investigaciones se han centrado en tratamientos primarios, mientras que la utilidad pronóstica de estos marcadores en el contexto específico de la cirugía de rescate tras recidiva loco-regional sigue siendo desconocida. Por tanto, es imprescindible investigar si estos parámetros podrían aportar un valor clínico añadido en esta población de alto riesgo, ayudando a mejorar la toma de decisiones terapéuticas.



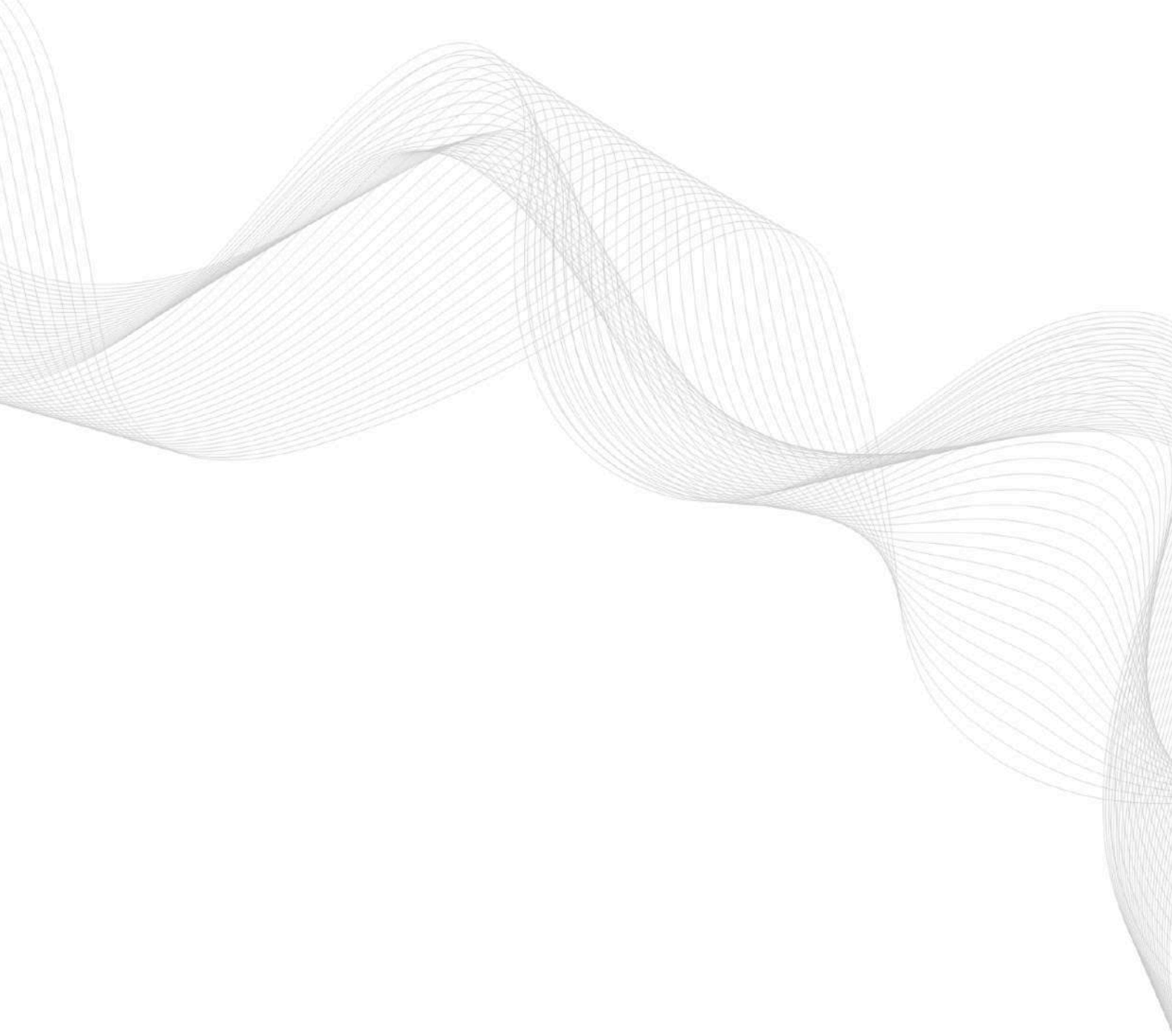
OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

El objetivo principal es analizar la capacidad pronóstica de los parámetros hematológicos y de los índices inflamatorios y nutricionales derivados de ellos obtenidos antes del tratamiento en pacientes con recidiva de carcinoma escamoso de cabeza y cuellos sometidos a cirugía de rescate.

Como objetivos secundarios se plantearon los siguientes:

1. Analizar la relación y el comportamiento de los parámetros hematológicos individuales y de los índices compuestos compuestos (NLR, PLR, MLR, SIRI, SII, PIV, Hb-RDW, PNI, Host-Index) en función de las variables clínicas de los pacientes.
2. Determinar la asociación de estos parámetros y índices con la supervivencia específica tras la cirugía de rescate, evaluando su capacidad discriminativa mediante curvas ROC e identificando aquellos que actúan como predictores independientes de mortalidad.
3. Valorar la utilidad de los parámetros hematológicos e índices en la clasificación del riesgo de los pacientes mediante modelos de análisis de partición recursiva.
4. Comparar el perfil analítico de los pacientes candidatos a cirugía de rescate frente a los que reciben tratamiento paliativo, analizando si existen diferencias sistémicas relevantes que condicionen el manejo de la recidiva.



MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se llevó a cabo de forma retrospectiva a partir de información incluida en una base de datos que de forma prospectiva recoge las características epidemiológicas, oncológicas, el tipo de tratamiento realizado y el seguimiento de la totalidad de los pacientes con un tumor maligno de cabeza y cuello diagnosticados y tratados en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona desde 1985 (166).

4.1 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión correspondientes al presente estudio fueron:

- Contar con un carcinoma escamoso infiltrante localizado en cabeza y cuello, diagnosticado y tratado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau con intención radical.
- Haber sufrido una recidiva local y/o regional del tumor.
- Haber recibido un tratamiento quirúrgico de rescate realizado durante el periodo 2000-2022.
- Tener un periodo mínimo de seguimiento de dos años tras la realización de la cirugía de rescate.
- Disponer de la información relativa a un análisis de sangre obtenido en un periodo no superior a las 12 semanas previas a haber sido tratado con la cirugía de rescate.

Todos los pacientes fueron evaluados por el Comité Oncológico Institucional que consideró adecuada la realización de la cirugía de rescate en función de la extensión del tumor y de las características de los pacientes.

Del total de 392 pacientes con un CECC tratados con una cirugía de rescate durante el periodo de estudio, se excluyeron 36 pacientes (9,2%) por no contar con una analítica

realizada en el intervalo de tiempo considerado en los criterios de inclusión, y 2 pacientes (0,5%) que, en ausencia de una nueva recidiva del tumor, no contaron con un periodo de seguimiento de dos años.

El presente estudio se realizó a partir de una cohorte de 354 pacientes tratados con una cirugía de rescate y que cumplieron todos los criterios de inclusión enunciados.

La información correspondiente a los resultados analíticos se recogió de forma retrospectiva y se incluyó en una base de datos con la siguiente estructura.

The screenshot shows a software interface for data entry, titled 'Analíticas'. It features several tabs at the top: HISTOF, NNEO, NRECT, NREC, DATAH, and DPTT. Below these, there are sections for 'ANALITICA', 'FANAL', 'Marcadores tumorales', and 'DATAIQ'. Each section contains a list of laboratory tests with input fields for their values. The tests are organized into three columns:

ANALITICA	FANAL	Marcadores tumorales	DATAIQ
Glucosa-mmol/L		Hemoglobina-g/L	Neutrófilos-%
Urea-mmol/L		Hematócrit-L/L	Neutrófilosabsolutos-x10E9/L
Creatinina-μmol/L		Hemates-x10E12/L	Eosinófilos-%
Filtratglomerular-ml/min/173m2		VCM-fL	Eosinófilosabsolutos-x10E9/L
Bilirubinatotal-μmol/L		CCMH-g/L	Basófilos-%
AST(GOT)-U/L		HCM-pg	Basófilosabsolutos-x10E9/L
ALT(GPT)-U/L		RDW-%	Monócitos-%
Fosfatasaalcalina-U/L		Plaquetas-x10E9/L	Monócitosabsolutos-x10E9/L
GGT-U/L		VPM-fL	Limfócitos-%
Proteínatotal-g/L		Plaquetócrit-%	Limfócitosabsolutos-x10E9/L
Albumina-g/L		Leucócitos-x10E9/L	

At the bottom, there is a status bar showing 'Registro: 1338 de 1338'.

Figura 12. Estructura de la base de datos en la que se han recogido los resultados analíticos.

Posteriormente se fusionaron los datos de los parámetros hematológicos con los correspondientes a la base de datos que contiene la información clínica de los pacientes.

Un total de 33 pacientes fueron sometidos a una segunda cirugía de rescate sobre la localización primaria del tumor y/o las áreas ganglionares. A efectos del presente estudio solo se consideró la primera cirugía de rescate efectuada.

4.2 Características de la población incluida en el estudio

La siguiente tabla presenta la información relativa a características epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio como edad y sexo, y los antecedentes en los consumos de tabaco y alcohol; características relacionadas con el tumor inicial, como la localización del tumor primario, y su extensión local y regional; y finalmente información relacionada con el tratamiento inicial empleado. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con la versión del TNM vigente en el momento del diagnóstico del tumor. La edad se calculó considerando la fecha de realización de la cirugía de rescate.

		N	%
Edad media (desviación estándar) años		64,9 (11,3) años	
Edad	<60 años	120	33,9
	60-75 años	165	46,6
	>75 años	69	19,5
Sexo	Masculino	319	90,1
	Femenino	35	9,9
Tabaco	No	32	9,0
	< 20 cigarrillos/día	58	16,4
	≥ 20 cigarrillos/día	253	71,5
	Cigarros	11	3,1
Alcohol	No	90	25,4
	< 80 g /día	144	40,7
	≥ 80g /día	120	33,9
Localización	Cavidad oral	64	18,1
	Orofaringe	55	15,5
	Hipofaringe	28	7,9
	Supraglotis	70	19,8
	Glottis	127	35,9
	Otras localizaciones	10	2,8

Extensión local inicial	cT0	6	1,7
	cT1	109	30,8
	cT2	117	33,1
	cT3	96	27,1
	cT4	26	7,3
Extensión regional inicial	cN0	236	66,7
	cN1	33	9,3
	cN2	72	20,3
	cN3	13	3,7
Tratamiento local inicial	Radioterapia	172	48,6
	Quimio/bio-radioterapia	76	21,5
	Cirugía	80	22,6
	Cirugía + (quimio)radioterapia	26	7,3
Tratamiento regional inicial	Observación	133	37,6
	Vaciamiento ± (quimio)radioterapia	146	41,2
	Radioterapia / quimio-radioterapia	75	21,2

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

En otras localizaciones se incluyeron 3 pacientes con tumores de fosa nasal o senos, 1 paciente con un tumor de nasofaringe, y 6 metástasis cervicales de carcinoma escamoso sin un tumor primario conocido. Para los pacientes con metástasis cervical sin tumor primario conocido la categoría de extensión local del tumor fue considerada como cT0, y el tipo de tratamiento incluido en el estudio fue el realizado sobre las áreas ganglionares.

4.3 Características de la cirugía de rescate realizada

El intervalo medio entre el diagnóstico del tumor inicial y la cirugía de rescate fue de 1,69 años (desviación estándar 1,50 años). El tratamiento de rescate consistió en una exéresis sobre la localización primaria del tumor de forma exclusiva en 214 ocasiones (60,5%), sobre las áreas ganglionares en 81 ocasiones (22,9%), y una cirugía de rescate simultánea sobre la localización primaria del tumor y las áreas ganglionares en casos de recidiva simultánea loco-regional en 59 (16,7%).

La siguiente tabla muestra un listado de los tipos de cirugía realizados sobre la localización primaria del tumor.

Laringectomía total	96 (35,16%)
Laringo-faringectomía	33 (12,08%)
Laringectomía supraglótica	4 (1,46%)
Laringectomía supracricoidea	11 (4,02%)
Cirugía transoral láser	52 (19,04%)
Glosectomía parcelaria-hemiglosectomía	23 (8,42%)
Pelviglosectomía	7 (2,56%)
Hemimandibulectomía	18 (6,59%)
Bucofaringectomía	14 (5,12%)
Palatlectomía	3 (1,09%)
Resección de pared posterior de faringe	1 (0,36%)
Glosectomía total	7 (2,56%)
Cirugía naso-sinusal	4 (1,46%)

Tabla 2. Características de las cirugías realizadas en los pacientes del estudio.

El tratamiento quirúrgico sobre la localización primaria del tumor se complementó con un tratamiento adyuvante con radioterapia o quimio-radioterapia sobre la localización primaria del tumor en 27 casos (9,9%).

La siguiente tabla muestra las categorías patológicas de la extensión de la recidiva a nivel de la localización primaria del tumor (rpT), así como el estatus de los márgenes de resección.

Categoría de extensión patológica		
rpT	rpT1	69 (25,3%)
	rpT2	81 (29,7%)
	rpT3	37 (13,6%)
	rpT4	86 (31,5%)
Estatus de los márgenes de resección		
Márgenes	Negativos	200 (73,3%)
	Cercanos	34 (12,5%)
	Positivos	39 (14,3%)

Tabla 3. Características patológicas de la extensión de la recidiva a nivel tumoral.

El tratamiento de rescate a nivel ganglionar consistió en la realización de vaciamientos cervicales uni o bilaterales, complementados con un tratamiento adyuvante con radioterapia o quimio-radioterapia en 52 pacientes (37,1%).

La siguiente tabla muestra la distribución de la categoría patológica de extensión regional de la recidiva (rpN) de los pacientes tratados con un vaciamiento de rescate, y si en la pieza de vaciamiento aparecía o no alguna adenopatía metastásica con ruptura capsular.

Categoría de extensión patológica		
rpN	rpN1	28 (20,0%)
	rpN2	92 (65,7%)
	rpN3	20 (14,3%)
Estatus de los márgenes de resección		
Ruptura capsular	No	40 (28,1%)
	Sí	100 (71.9%)

Tabla 4. Características patológicas de la extensión de la recidiva a nivel regional.

4.4 Evolución de los pacientes

El periodo promedio de seguimiento de los pacientes desde la realización de la cirugía de rescate fue de 5,03 años (desviación estándar 5,22 años).

Durante el periodo de seguimiento, un total de 155 pacientes (43,8%) habían fallecido como consecuencia de la evolución del tumor, y 4 pacientes (1,1%) se encontraban vivos con enfermedad siguiendo tratamiento paliativo. A efectos de cálculo de la supervivencia específica, estos pacientes vivos con enfermedad fueron considerados como fallecidos por tumor con fecha del último control clínico.

La supervivencia específica a los 5 años fue del 53,0% (IC 95%: 47,6-58,04%). La siguiente figura muestra la curva de supervivencia específica a los 5 años desde el momento de realización de la cirugía de rescate para los pacientes incluidos en el estudio.

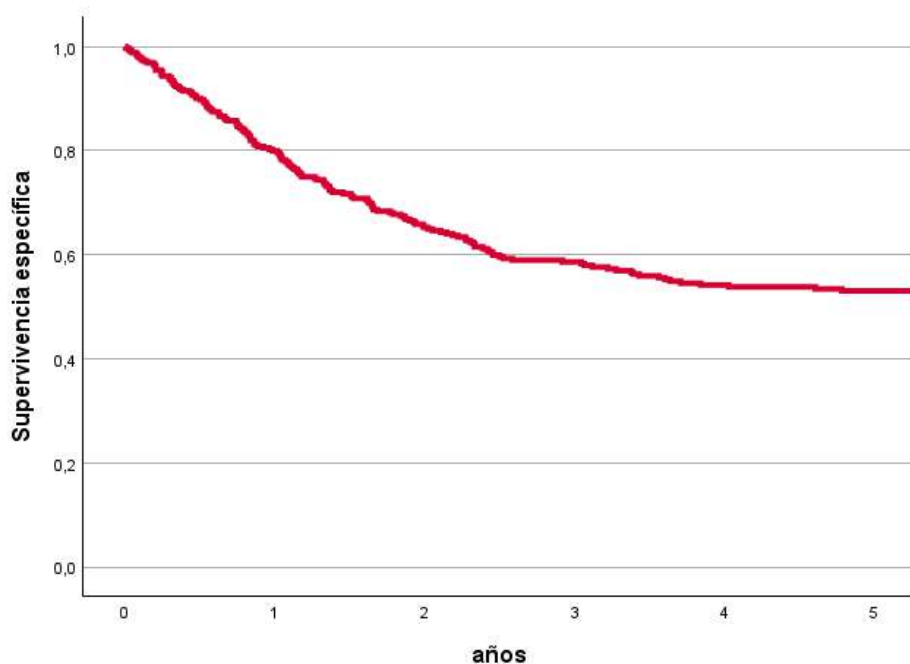


Figura 13. Curva de supervivencia específica a los 5 años de los pacientes incluidos en el estudio desde la cirugía de rescate.

La supervivencia global a los 5 años fue del 43,1% (IC 95%: 37,9-48,3%). La siguiente figura muestra la curva de supervivencia global a los 5 años desde el momento de realización de la cirugía de rescate para los pacientes incluidos en el estudio.

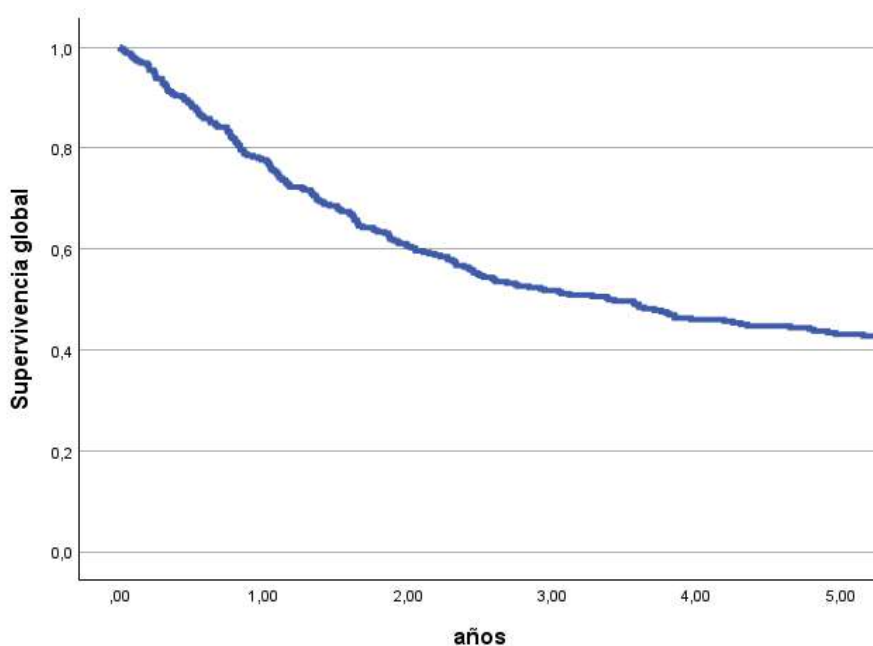


Figura 14. Curva de supervivencia global a los 5 años de los pacientes incluidos en el estudio desde la cirugía de rescate.

4.5 Parámetros hematológicos recogidos

El estudio analítico no incluyó información de todos los parámetros en un porcentaje importante de pacientes. La siguiente tabla muestra en número de pacientes para los que se dispuso de cada uno de los parámetros analíticos concretos, así como su valor promedio, desviación estándar, y rango.

	N	Media	DS	Rango
Glucosa (mmol/L)	344	5,97	1,83	3,70-19,60
Urea (mmol/L)	346	6,350	2,58	1,16-19,70
Creatinina (μmol/L)	350	89,77	26,05	39,00-226,00
Filtrado glom (mL/min)	188	69,11	15,50	19,90-91,00
Bilirrubina (μmol/L)	69	9,57	5,62	4,00-42,00
AST (U/L)	111	22,25	25,38	7-228
ALT (U/L)	113	24,30	32,82	6-272
Fosfatasa alcalina (U/L)	69	93,2	52,14	22-261
GGT (U/L)	75	50,85	79,18	7-523
Proteínas totales (g/L)	78	69,07	8,99	39,80-86,60
Albúmina (g/L)	118	40,44	5,38	23,00-52,50
Hemoglobina (g/L)	354	136,86	18,033	78-186
Hematocrito (L/L)	354	0,40	0,05	0,20-0,55
Hematíes (x10E2/L)	353	4,46	0,60	1,92-6,12
VCM (fL)	354	91,75	6,89	36,6-118,2
CCMH (g/L)	354	342,66	163,41	33,4-387,0
HCM (pG)	354	30,84	2,42	19,4-40,6
RDW (%)	349	14,07	1,62	10,8-22,7
Plaquetas (x10E9/L)	349	238,47	84,76	78-846
VPM (fL)	345	7,98	0,98	5,5-11,0
Plaquetocrito (%)	334	0,24	0,08	0,00-0,90

Leucocitos (x10E9/L)	354	7,11	2,61	1,99-20,49
Neutrófilos (%)	353	68,39	9,98	32,0-92,0
Neutrófilos abs (x10E9/L)	353	4,94	2,26	1,02-16,43
Eosinófilos (%)	353	2,10	1,66	0,00-9,30
Eosinófilos abs (x10E9/L)	353	0,14	0,12	0,00-0,73
Basófilos (%)	353	0,48	0,33	0,00-1,9
Basófilos abs (x10E9/L)	353	0,03	0,02	0,00-0,21
Monocitos (%)	353	8,68	2,69	2,2-23,1
Monocitos abs (x10E9/L)	353	0,60	0,25	0,14-1,78
Linfocitos (%)	353	20,29	8,46	3,2-62,6
Linfocitos abs (x10E9/L)	353	1,37	0,72	0,22-8,23

Tabla 5. Número de pacientes en los que ha sido estudiado cada parámetro analítico y su valor promedio, desviación estándar y rango.

4.6 Análisis de los datos

Además de un análisis de los parámetros analíticos individuales, se analizaron diferentes índices resultantes de la combinación de varios de los parámetros individuales. La siguiente tabla muestra las fórmulas de cálculo para los índices analizados en el presente estudio.

Índice	Cálculo
Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)	$NLR = \frac{[neutrófilos]}{[linfocitos]}$
Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR)	$PLR = \frac{[plaquetas]}{[linfocitos]}$
Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR)	$MLR = \frac{[monocitos]}{[linfocitos]}$
Systemic Inflammation Response Index (SIRI)	$SIRI = \frac{[neutrófilos] \times [monocitos]}{[linfocitos]}$
Systemic Immune-Inflammation Index (SII)	$SII = \frac{[neutrófilos] \times [plaquetas]}{[linfocitos]}$
Pan-Immune-Inflammation Value (PIV)	$PIV = \frac{[neutrófilos] \times [monocitos] \times [plaquetas]}{[linfocitos]}$
Prognostic Nutritional Index (PNI)	$PNI = (10 \times albumina) + (0.005 \times [linfocitos])$
Host Index (HI)	$HI = \frac{[neutrófilos] \times [monocitos] \times 100}{albumina \times hemoglobina \times [linfocitos]}$
De Ritis Ratio (DRR)	$DRR = \frac{AST}{ALT}$
Hemoglobina-to-RDW Ratio (Hb-RDW)	$Hb - RDW = \frac{hemoglobina}{RDW}$

Tabla 6. Índices derivados de la combinación de parámetros analíticos ([valor absoluto $\times 10^9/L$]; albúmina g/dL; hemoglobina g/dL; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; RDW: red cell blood distribution width).

La siguiente tabla muestra los valores promedio, junto a la desviación estándar y el rango, correspondientes a los índices calculados a partir de los parámetros analíticos individuales.

	N	Media	DS	Rango
Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)	353	4,55	3,77	0,51-28,54
Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR)	348	213,52	137,40	26,25- 1172,34
Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR)	353	0,52	0,32	0,06-2,09
Systemic Inflammation Response Index (SIRI)	353	2,86	3,06	0,27-27,68
Systemic Immune-Inflammation Index (SII)	348	1127,97	1366,68	110,23- 15556,96
Pan-Immune-Inflammation Value (PIV)	348	751,03	1160,77	44,45- 11985,29
Prognostic Nutritional Index (PNI)	118	40,45	5,38	23,00-52,51
Host Index (HI)	118	8,39	13,30	0,41-100,46
De Ritis Ratio (DRR)	110	1,10	0,49	0,23-3,00
Hemoglobina-to-RDW Ratio (Hb-RDW)	349	9,87	1,81	3,44-14,02

Tabla 7. Valores promedio, desviación estándar y rango de los índices calculados.

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis de la relación entre las variables clínicas y los valores absolutos de alguno de los parámetros hematológicos individuales que habitualmente se han relacionado con el pronóstico en pacientes con CECC o que se incluyen en los índices pronósticos: concentraciones de glucosa, creatinina, AST, ALT, albúmina y hemoglobina; el porcentaje de RDW; y el valor absoluto de neutrófilos, monocitos, linfocitos y plaquetas. Además, se analizaron los índices calculados a partir de estos parámetros hematológicos individuales. Las variables clínicas incluidas en el análisis fueron la edad, el sexo, el antecedente en el consumo de tóxicos, la localización primaria del tumor, el estadiaje tumoral inicial, y si se trataba de una recidiva local, regional, o loco-regional. Dada la interacción en 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 gr alcohol/día); y consumo severo (≥ 20 cigarrillos/día o ≥ 80 gr alcohol/día).

Para la valoración de la capacidad pronóstica de los parámetros e índices hematológicos se consideró la supervivencia específica como la variable dependiente.

Se realizó una comparación de los valores absolutos de cada una de las variables analizadas en función de la supervivencia específica. A continuación, se evaluó la capacidad pronóstica de estos parámetros e índices hematológicos mediante curvas ROC, considerando la supervivencia específica como la variable dependiente.

Se procedió a explorar la posibilidad de clasificar a los pacientes en función de la supervivencia específica para cada uno de los parámetros e índices mediante un análisis de partición recursiva. Para aquellos parámetros e índices en los que el análisis de partición recursiva consiguió una categorización en función de la supervivencia específica, se procedió a la obtención de las curvas de supervivencia en función de los nodos terminales definidos.

Se llevó a cabo una comparación objetiva de la calidad pronóstica de las clasificaciones obtenidas a partir de los análisis de partición recursiva atendiendo a los criterios de la capacidad de discriminación entre las curvas de supervivencia obtenidas para cada una de las categorías, y a la distribución en el número de pacientes entre categorías.

Finalmente, realizamos un estudio multivariable considerando la supervivencia específica como la variable dependiente e incluyendo en el modelo como variable independiente el parámetro analítico que consiguió una mejor calidad pronóstica.

4.7 Comparación entre los parámetros analíticos de los pacientes candidatos a un tratamiento quirúrgico de rescate y pacientes candidatos a tratamiento paliativo

El que un paciente con un CECC sea considerado candidato a tratamiento con intención radical en el momento del diagnóstico inicial del tumor depende de una gran cantidad de variables, entre las que destacan la extensión y localización del tumor, la edad y el estado general, así como las preferencias del paciente. En caso de recidiva local y/o regional, además de estas variables, otros factores a tener en consideración en el

momento de plantear un tratamiento de rescate son el tipo de tratamiento previo realizado, y las expectativas de control final de la enfermedad. En general, los pacientes recidivados cuentan con tumores biológicamente más agresivos y con un peor estado general consecuencia tanto de la recidiva como de los tratamientos previos.

La proporción de pacientes con una recidiva local y/o regional del tumor que no son considerados candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical es más elevada que en el caso del diagnóstico inicial del tumor.

Las variables que condicionan que un paciente con una recidiva local y/o regional de la enfermedad sea considerado candidato a tratamiento de rescate con intención radical podrían reflejarse en los parámetros analíticos en el momento del diagnóstico de la recidiva.

Con el objetivo de analizar las diferencias en los parámetros analíticos entre pacientes con una recidiva local y/o regional del tumor considerados candidatos a un tratamiento de rescate quirúrgico y aquellos que no lo fueron, se llevó a cabo un estudio comparativo entre los valores analíticos obtenidos en pacientes tratados con una cirugía de rescate y una muestra aleatoria de pacientes con una recidiva local y/o regional que no siguieron un tratamiento con intención radical.

Para la realización de esta parte del estudio, se identificaron los pacientes con un CECC con una recidiva local y/o regional del tumor diagnosticados entre los años 2000 y 2021 y que no fueron considerados candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical. Durante dicho periodo, un total de 299 pacientes siguieron un tratamiento paliativo con quimioterapia, inmunoterapia, o medidas de soporte tras una recidiva del tumor. De este grupo de pacientes se seleccionó de forma aleatoria una cohorte de 100 pacientes para los cuales se dispuso de un control analítico realizado en un intervalo no superior a las dos semanas anteriores o posteriores a la fecha de diagnóstico de la recidiva. Para la aleatorización de la muestra de pacientes se utilizó la herramienta incluida en el paquete estadístico SPSS (Select/Ramdon sample of cases).

La siguiente tabla muestra las características de los pacientes no candidatos a tratamiento de rescate incluidos en esta parte del estudio.

		N	%
Edad media (desviación estándar) años		66,2 (10,6) años	
Edad	<60 años	28	28%
	60-75 años	49	49%
	>75 años	23	23%
Sexo	Masculino	74	74%
	Femenino	26	26%
Tabaco	No	18	18%
	< 20 cigarrillos/día	9	9%
	≥ 20 cigarrillos/día	70	70%
	Cigarros	3	3%
Alcohol	No	25	25%
	< 80 g /día	31	31%
	≥ 80g /día	44	44%
Localización	Cavidad oral	21	21%
	Orofaringe	40	40%
	Hipofaringe	22	22%
	Supraglotis	9	9%
	Glottis	8	8%
	Otras localizaciones	0	0%
Extensión local inicial	cT0	0	0%
	cT1	7	7%
	cT2	26	26%
	cT3	29	29%
	cT4	38	38%
Extensión regional inicial	cN0	38	38%
	cN1	6	6%
	cN2	50	50%
	cN3	6	6%
Tratamiento local inicial	Radioterapia	11	11%
	Quimio/bio-radioterapia	51	51%

Tratamiento regional inicial	Cirugía	21	21%
	Cirugía + (quimio)radioterapia	17	17%
	Observación	13	13%
	Vaciamiento ± (quimio)radioterapia	49	49%
	Radioterapia / quimio-radioterapia	38	38%

Tabla 8. Características de los pacientes no candidatos a tratamiento de rescate.

Se recogieron los parámetros analíticos obtenidos de una muestra de sangre periférica y se incluyeron en una base de datos de forma similar a lo efectuado con los pacientes tratados con una cirugía de rescate.

Se llevó a cabo una comparación entre las características de los pacientes en función de que hubiesen sido o no candidatos a un tratamiento de rescate quirúrgico. Posteriormente se procedió a comparar los valores analíticos de la cohorte de pacientes tratados con una cirugía de rescate con la de los pacientes que siguieron un tratamiento paliativo.

4.8 Estudio estadístico

Se definió como supervivencia específica el período entre la realización de la cirugía de rescate hasta la fecha de muerte a causa del tumor.

La relación entre variables cualitativas se realizó con la prueba Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher en función de las condiciones de aplicación. Se utilizó la prueba t de student y el análisis de la varianza para comparar los parámetros e índices hematológicos con las diferentes variables clínicas. La comparación de la capacidad pronóstica de los diferentes parámetros e índices hematológicos se realizó mediante curvas ROC.

El valor continuo de los parámetros e índices hematológicos se categorizó mediante un análisis de partición recursiva, considerando la supervivencia específica como la variable dependiente. Se utilizaron los modelos CRT (Classification and Regression Tree) o CHAID

(Chi-square automatic interaction detection), escogiéndose aquel árbol de clasificación con el que se obtuvo una distribución más equilibrada de los pacientes entre las diferentes ramas del árbol de clasificación.

Las curvas de supervivencia se calcularon de acuerdo con el método de Kaplan-Meier. Se compararon las diferencias de supervivencia utilizando la prueba log-rank.

Se llevó a cabo un análisis multivariable utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox, considerando la supervivencia específica como la variable dependiente.

Para comparar la calidad de las clasificaciones obtenidas a partir del análisis de partición recursiva se consideraron dos parámetros de acuerdo con las determinaciones de “área de discriminación de las curvas” y “calidad de distribución”:

- Área de discriminación de las curvas: se consideró que una determinada clasificación contaba con mayor capacidad pronóstica cuanto mayor era la proporción del área comprendida entre las curvas de mejor y peor supervivencia en relación con todo el campo de supervivencia.
- Calidad de distribución: desviación en el número de pacientes incluidos en cada una de las categorías respecto a una clasificación ideal con una distribución equitativa de los pacientes.

Para calcular el área de discriminación de las curvas se utilizó el programa ChatGPT

(<https://chatgpt.com/?model=gpt-4o>) con el siguiente prompt:

“Te voy a adjuntar los valores correspondientes a unas curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Quiero que calcules el porcentaje del área existente entre las curvas de supervivencia entre tiempo 0 y tiempo 5, considerando que la totalidad del área entre supervivencia 0 y supervivencia 1 y entre 0 y 5 años es el 100%. Grupo es la curva de supervivencia, sup es el tiempo de supervivencia y control =1 es el evento”.

Se proporcionaron los archivos tabulados conteniendo la información de la supervivencia, el control de la enfermedad, y el grupo de clasificación para cada uno de los parámetros analíticos.

En el *Anexo 1* aparece el programa en Python utilizado en el cálculo de la discriminación entre las curvas de supervivencia.

Ejemplos

De acuerdo con el cálculo realizado, la proporción en la superficie entre las curvas del siguiente modelo fue del 11,99%.

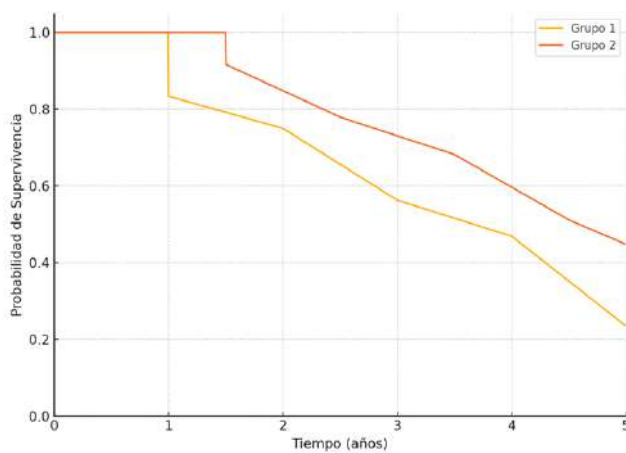


Figura 15. Ejemplo de comparación entre dos curvas de Kaplan Meier.

De acuerdo con el cálculo realizado, la superficie entre las curvas correspondiente a este modelo fue del 57,30%.

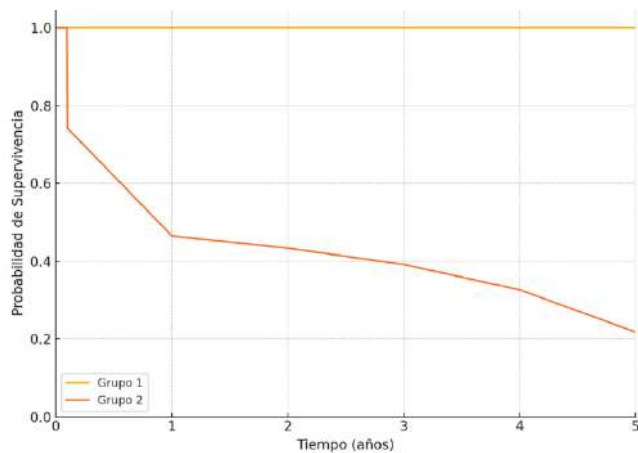


Figura 16. Ejemplo de comparación entre dos curvas de Kaplan Meier.

De acuerdo con el cálculo realizado, la superficie entre las curvas correspondiente a este modelo fue del 97,31%.

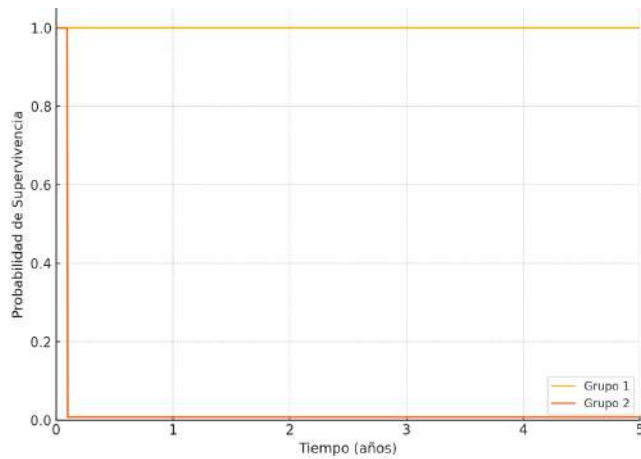


Figura 17. Ejemplo de comparación entre dos curvas de Kaplan Meier.

Para comparar el grado de homogeneidad en la distribución de los casos para cada una de las categorías de los diferentes métodos de clasificación analizados se llevó a cabo un cálculo de las diferencias absolutas entre el número de casos observado y el esperado para cada grupo en una situación ideal en la que cada categoría de la clasificación incluyera el mismo número de pacientes, de acuerdo con la fórmula de Balance propuesta por Groome y cols. (173).

$$M_4 = \frac{1}{G} \sum_{g=1}^G \frac{abs(cases_g - expected)}{expected}$$

Figura 18. Fórmula propuesta por Groome y cols (173) para medir el grado de equilibrio.

Los valores de este parámetro oscilan entre 0 y 1, expresando la desviación respecto a una distribución equilibrada. Para el cálculo de la calidad global se procedió a convertir

el valor de M_4 para que existiera una relación directamente proporcional entre el parámetro y la calidad en la distribución.

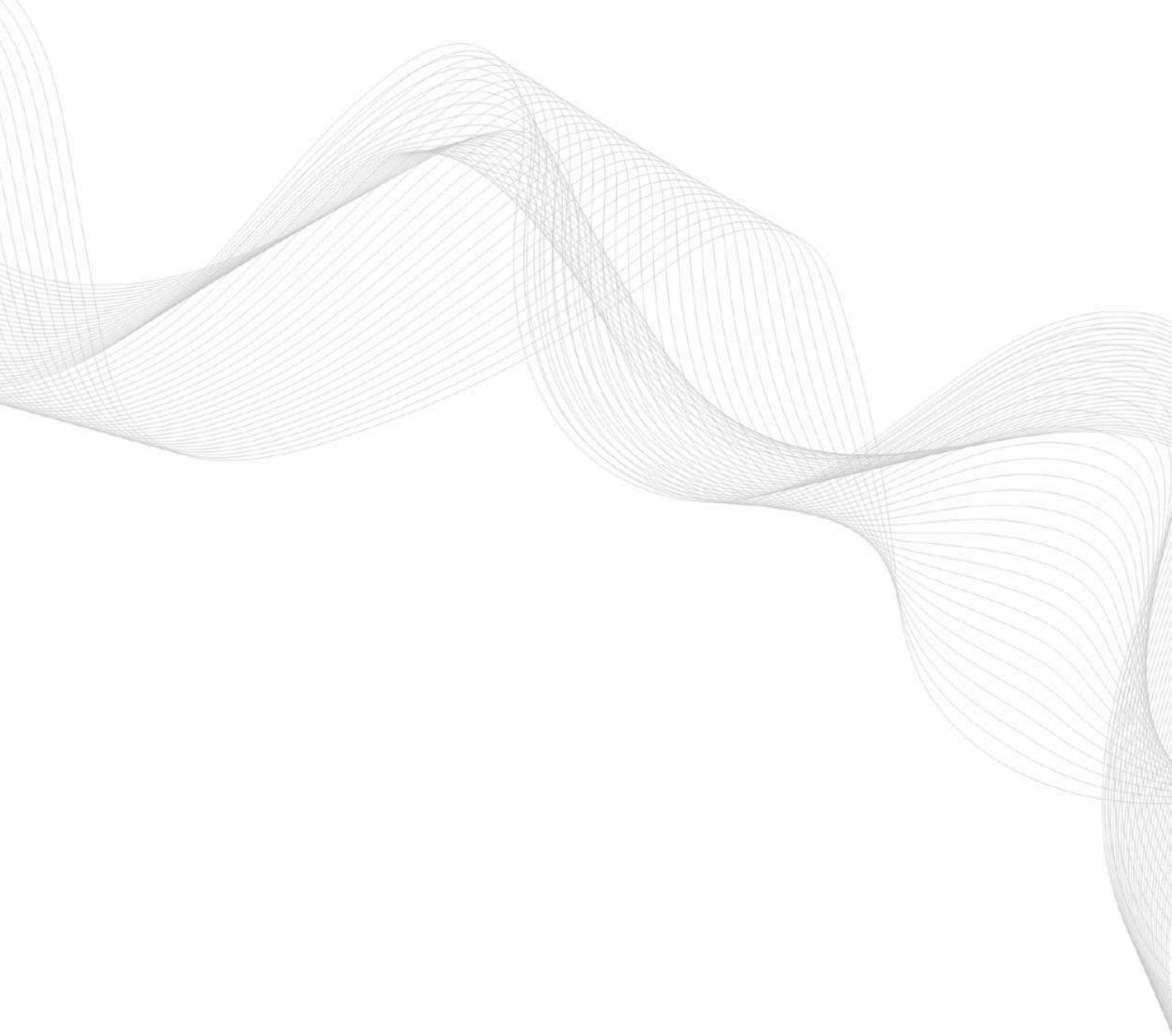
$$\text{Calidad} = 100 - [M_4 * 100]$$

Para la cuantificación final de la calidad pronóstica de cada una de las clasificaciones se consideró que la capacidad de discriminación entre categorías contaba con una mayor relevancia que la uniformidad en la distribución de los pacientes entre las diferentes categorías. Se consideró un parámetro global que denominamos “calidad pronóstica” de acuerdo con la siguiente fórmula:

$\text{Calidad pronóstica} = [\text{Calidad de discriminación} \times 3] + \text{Distribución}$

4.9 Consideraciones éticas

Todos los procedimientos fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona (IIBSP-CCC-2023-102). La investigación se realizó cumpliendo con los principios descritos en la Declaración de Helsinki.



RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Análisis de la relación de los parámetros individuales y de los índices con las variables clínicas

Las siguientes tablas muestran los valores promedio de las concentraciones de glucosa, creatinina, AST, ALT, albúmina, hemoglobina, RDW, del valor absoluto de neutrófilos, monocitos, linfocitos y plaquetas, y de los índices calculados a partir de estos valores individuales, con variables clínicas como la edad, el sexo, el antecedente en el consumo de tóxicos, la localización primaria del tumor, el estadiaje tumoral inicial, y la localización de la recidiva (local, regional, o loco-regional).

Glucosa (mmol/L)

		Media (DS)	P
Edad	<60	5,81 (2,09)	0,253
	60-75	6,15 (1,92)	
	>75	5,82 (1,37)	
Sexo	Masculino	6,00 (1,80)	0,347
	Femenino	5,67 (2,59)	
Tóxicos	No	5,68 (0,97)	0,344
	Moderado	5,71 (1,36)	
	Severo	6,05 (2,04)	
Localización	Cavidad oral	5,86 (1,67)	0,462
	Orofaringe	5,60 (1,41)	
	Hipofaringe	6,35 (3,25)	
	Supraglotis	6,23 (2,17)	
	Glottis	5,94 (1,64)	
	Otros	6,02 (1,18)	
Estadiaje inicial	I-II	6,03 (1,91)	0,534
	III-IV	5,90 (1,87)	
Recidiva	Local	6,06 (2,07)	0,516
	Regional	5,80 (1,42)	
	Loco-regional	5,85 (1,74)	

Tabla 9. Glucosa.

Creatinina (μmol/L)

		Media (DS)	P
Edad	<60	83,33 (20,49)	0,001
	60-75	90,78 (27,28)	
	>75	98,59 (29,02)	
Sexo	Masculino	91,92 (25,97)	0,001
	Femenino	69,79 (16,82)	
Tóxicos	No	84,96 (18,58)	0,099
	Moderado	96,04 (37,15)	
	Severo	88,83 (23,42)	
Localización	Cavidad oral	91,55 (32,41)	0,664
	Orofaringe	88,42 (27,02)	
	Hipofaringe	91,14 (29,42)	
	Supraglotis	93,48 (30,64)	
	Glottis	87,48 (18,36)	
	Otros	84,90 (12,35)	
Estadaje inicial	I-II	89,23 (23,24)	0,690
	III-IV	90,37 (29,03)	
Recidiva	Local	89,05 (24,07)	0,725
	Regional	89,95 (29,55)	
	Loco-regional	92,14 (28,13)	

Tabla 10. Creatinina.**AST (U/L)**

		Media (DS)	P
Edad	<60	29,97 (43,20)	0,088
	60-75	19,36 (8,31)	
	>75	17,17 (5,67)	
Sexo	Masculino	21,97 (26,37)	0,738
	Femenino	24,58 (15,53)	
Tóxicos	No	19,33 (7,03)	0,928
	Moderado	23,35 (10,13)	
	Severo	22,34 (28,60)	
Localización	Cavidad oral	19,45 (6,30)	0,154
	Orofaringe	37,67 (58,20)	
	Hipofaringe	19,00 (15,06)	
	Supraglotis	18,96 (9,70)	
	Glottis	19,90 (8,51)	
	Otros	15,67 (5,50)	
Estadaje inicial	I-II	23,96 (30,45)	0,524
	III-IV	20,85 (20,48)	
Recidiva	Local	19,76 (10,11)	0,008
	Regional	18,00 (7,17)	
	Loco-regional	40,13 (61,48)	

Tabla 11. AST.

ALT (U/L)

		Media (DS)	P
Edad	<60	36,75 (54,38)	0,019
	60-75	19,56 (11,67)	
	>75	15,96 (8,45)	
Sexo	Masculino	24,09 (33,35)	0,843
	Femenino	26,08 (29,21)	
Tóxicos	No	15,80 (6,17)	0,671
	Moderado	23,22 (26,27)	
	Severo	25,53 (36,99)	
Localización	Cavidad oral	21,32 (13,20)	0,460
	Orofaringe	38,79 (72,53)	
	Hipofaringe	24,71 (27,52)	
	Supraglotis	19,68 (11,23)	
	Glottis	21,63 (11,76)	
	Otros	17,67 (13,86)	
Estadía inicial	I-II	27,24 (37,13)	0,391
	III-IV	21,89 (28,89)	
Recidiva	Local	21,94 (16,12)	0,012
	Regional	17,29 (10,82)	
	Loco-regional	45,29 (75,36)	

Tabla 12. ALT.**Albúmina (g/L)**

		Media (DS)	P
Edad	<60	42,06 (4,11)	0,118
	60-75	39,67 (5,75)	
	>75	40,12 (5,69)	
Sexo	Masculino	40,25 (5,59)	0,275
	Femenino	41,99 (2,96)	
Tóxicos	No	40,72 (3,67)	0,964
	Moderado	40,68 (3,46)	
	Severo	40,37 (5,83)	
Localización	Cavidad oral	39,93 (5,60)	0,933
	Orofaringe	41,34 (4,95)	
	Hipofaringe	39,46 (6,93)	
	Supraglotis	40,53 (4,93)	
	Glottis	40,71 (5,49)	
	Otros	39,93 (3,50)	
Estadía inicial	I-II	40,98 (5,52)	0,321
	III-IV	39,99 (5,27)	
Recidiva	Local	40,61 (5,08)	0,232
	Regional	41,18 (5,26)	
	Loco-regional	38,45 (6,60)	

Tabla 13. Albúmina.

Hemoglobina (g/L)

		Media (DS)	P
Edad	<60	137,41 (17,94)	0,642
	60-75	137,23 (18,35)	
	>75	135,03 (17,54)	
Sexo	Masculino	137,62 (18,26)	0,017
	Femenino	129,94 (14,15)	
Tóxicos	No	132,12 (13,67)	0,239
	Moderado	135,08 (16,75)	
	Severo	137,69 (18,60)	
Localización	Cavidad oral	130,88 (19,47)	0,001
	Orofaringe	135,20 (18,26)	
	Hipofaringe	128,93 (20,40)	
	Supraglotis	136,24 (15,97)	
	Glottis	142,87 (16,36)	
	Otros	134,50 (12,63)	
Estadía inicial	I-II	141,85 (16,84)	0,001
	III-IV	131,15 (17,69)	
Recidiva	Local	139,46 (17,15)	0,03
	Regional	133,84 (17,16)	
	Loco-regional	131,58 (20,64)	

Tabla 14. Hemoglobina.

RDW (%)

		Media (DS)	P
Edad	<60	14,00 (1,77)	0,581
	60-75	14,05 (1,52)	
	>75	14,25 (1,56)	
Sexo	Masculino	14,10 (1,64)	0,253
	Femenino	13,77 (1,38)	
Tóxicos	No	13,95 (1,17)	0,814
	Moderado	13,98 (1,46)	
	Severo	14,10 (1,68)	
Localización	Cavidad oral	14,53 (2,04)	0,001
	Orofaringe	14,27 (1,69)	
	Hipofaringe	14,00 (1,19)	
	Supraglotis	14,31 (1,41)	
	Glottis	13,57 (1,19)	
	Otros	14,85 (2,85)	
Estadía inicial	I-II	13,84 (1,43)	0,004
	III-IV	14,34 (1,77)	
Recidiva	Local	13,95 (1,42)	0,147
	Regional	14,37 (1,80)	
	Loco-regional	14,09 (1,96)	

Tabla 15. RDW.

Neutrófilos ($\times 10^9/L$)

		Media (DS)	P
Edad	<60	4,64 (2,00)	0,191
	60-75	5,12 (2,49)	
	>75	5,04 (2,06)	
Sexo	Masculino	4,96 (2,30)	0,603
	Femenino	4,75 (1,89)	
Tóxicos	No	4,69 (1,96)	0,078
	Moderado	4,38 (1,46)	
	Severo	5,09 (2,40)	
Localización	Cavidad oral	4,82 (1,92)	0,393
	Orofaringe	4,56 (2,44)	
	Hipofaringe	4,84 (2,31)	
	Supraglotis	5,28 (2,54)	
	Glottis	5,07 (2,21)	
	Otros	4,08 (1,31)	
Estadía inicial	I-II	4,89 (2,18)	0,633
	III-IV	5,00 (2,34)	
Recidiva	Local	4,98 (2,27)	0,001
	Regional	4,29 (1,70)	
	Loco-regional	5,67 (2,65)	

Tabla 16. Neutrófilos.**Monocitos ($\times 10^9/L$)**

		Media (DS)	P
Edad	<60	0,55 (0,23) / 8,46 (2,79)	0,451
	60-75	0,61 (0,26) / 8,73 (2,86)	
	>75	0,65 (0,24) / 8,96 (2,03)	
Sexo	Masculino	8,77 (2,73)	0,064
	Femenino	7,88 (2,27)	
Tóxicos	No	8,34 (2,30)	0,800
	Moderado	8,67 (2,26)	
	Severo	8,72 (2,82)	
Localización	Cavidad oral	8,64 (2,75)	0,042
	Orofaringe	9,72 (3,40)	
	Hipofaringe	8,62 (9,96)	
	Supraglotis	8,70 (2,83)	
	Glottis	8,25 (2,11)	
	Otros	8,69 (1,79)	
Estadía inicial	I-II	8,53 (2,40)	0,249
	III-IV	8,86 (2,99)	
Recidiva	Local	8,53 (2,40)	0,135
	Regional	9,21 (3,06)	
	Loco-regional	8,50 (3,11)	

Tabla 17. Monocitos.

Linfocitos ($\times 10^9/L$)

		Media (DS)	P
Edad	<60	1,36 (0,68)	0,350
	60-75	1,34 (0,60)	
	>75	1,49 (1,02)	
Sexo	Masculino	1,37 (0,73)	0,943
	Femenino	1,38 (0,65)	
Tóxicos	No	1,44 (0,62)	0,895
	Moderado	1,37 (0,59)	
	Severo	1,37 (0,76)	
Localización	Cavidad oral	1,42 (0,72)	0,001
	Orofaringe	1,17 (0,55)	
	Hipofaringe	1,00 (0,50)	
	Supraglotis	1,31 (0,99)	
	Glottis	1,57 (0,62)	
	Otros	1,22 (0,46)	
Estadía inicial	I-II	1,58 (0,67)	0,001
	III-IV	1,14 (0,72)	
Recidiva	Local	1,39 (0,61)	0,119
	Regional	1,45 (0,98)	
	Loco-regional	1,21 (0,68)	

Tabla 18. Linfocitos.**Plaquetas ($\times 10^9/L$)**

		Media (DS)	P
Edad	<60	245,75 (81,87)	0,410
	60-75	237,35 (75,65)	
	>75	228,79 (107,27)	
Sexo	Masculino	236,83 (86,83)	0,279
	Femenino	253,20 (62,31)	
Tóxicos	No	253,48 (68,21)	0,141
	Moderado	219,63 (60,86)	
	Severo	241,12 (90,06)	
Localización	Cavidad oral	231,92 (85,88)	0,425
	Orofaringe	239,65 (83,56)	
	Hipofaringe	216,35 (83,54)	
	Supraglotis	240,73 (84,33)	
	Glottis	247,41 (86,47)	
	Otros	209,10 (65,02)	
Estadía inicial	I-II	234,78 (81,48)	0,383
	III-IV	242,74 (88,46)	
Recidiva	Local	235,835 (86,68)	0,336
	Regional	234,57 (76,01)	
	Loco-regional	253,466 (98,78)	

Tabla 19. Plaquetas.

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)

		Media (DS)	P
Edad	<60	4,18 (2,97)	0,309
	60-75	4,87 (4,22)	
	>75	4,47 (3,87)	
Sexo	Masculino	4,62 (3,90)	0,352
	Femenino	3,99 (2,20)	
Tóxicos	No	3,68 (1,74)	0,071
	Moderado	3,75 (2,10)	
	Severo	4,81 (4,14)	
Localización	Cavidad oral	4,34 (3,47)	0,001
	Orofaringe	4,77 (4,11)	
	Hipofaringe	6,86 (6,27)	
	Supraglotis	5,22 (3,82)	
	Glottis	3,77 (2,80)	
	Otros	3,49 (0,88)	
Estadía inicial	I-II	3,67 (2,57)	0,001
	III-IV	5,56 (4,59)	
Recidiva	Local	1,39 (0,61)	0,001
	Regional	1,45 (0,98)	
	Loco-regional	1,21 (0,68)	

Tabla 20. NLR.

Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR)

		Media (DS)	P
Edad	<60	221,64 (141,80)	0,400
	60-75	215,93 (128,25)	
	>75	194,10 (150,31)	
Sexo	Masculino	213,60 (141,56)	0,976
	Femenino	212,85 (93,74)	
Tóxicos	No	208,20 (93,81)	0,208
	Moderado	185,16 (83,68)	
	Severo	220,23 (149,26)	
Localización	Cavidad oral	201,73 (119,20)	0,004
	Orofaringe	246,55 (142,88)	
	Hipofaringe	282,03 (214,89)	
	Supraglotis	227,15 (137,01)	
	Glottis	183,67 (116,27)	
	Otros	194,40 (93,36)	
Estadía inicial	I-II	174,15 (100,23)	0,001
	III-IV	258,72 (159,07)	
Recidiva	Local	206,17 (130,32)	0,017
	Regional	199,14 (109,29)	
	Loco-regional	259,87 (182,61)	

Tabla 21. PLR.

Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR)

		Media (DS)	P
Edad	<60	0,48 (0,29)	0,294
	60-75	0,54 (0,34)	
	>75	0,53 (0,29)	
Sexo	Masculino	0,52 (0,32)	0,084
	Femenino	0,43 (0,20)	
Tóxicos	No	0,42 (0,15)	0,053
	Moderado	0,46 (0,23)	
	Severo	0,54 (0,34)	
Localización	Cavidad oral	0,50 (0,31)	0,001
	Orofaringe	0,58 (0,30)	
	Hipofaringe	0,70 (0,48)	
	Supraglotis	0,58 (0,33)	
	Glottis	0,43 (0,26)	
	Otros	0,44 (0,14)	
Estadía inicial	I-II	0,43 (0,24)	0,001
	III-IV	0,61 (0,36)	
Recidiva	Local	0,50 (0,29)	0,007
	Regional	0,48 (0,27)	
	Loco-regional	0,64 (0,42)	

Tabla 22. MLR.

Systemic Inflammation Response Index (SIRI)

		Media (DS)	P
Edad	<60	2,39 (2,26)	0,118
	60-75	3,12 (3,48)	
	>75	3,06 (3,14)	
Sexo	Masculino	2,94 (3,18)	0,132
	Femenino	2,12 (1,47)	
Tóxicos	No	2,00 (1,17)	0,034
	Moderado	2,15 (1,65)	
	Severo	3,09 (3,37)	
Localización	Cavidad oral	2,50 (2,06)	0,074
	Orofaringe	3,18 (4,22)	
	Hipofaringe	3,95 (4,31)	
	Supraglotis	3,35 (3,03)	
	Glottis	2,46 (2,58)	
	Otros	1,87 (1,00)	
Estadía inicial	I-II	2,32 (2,22)	0,001
	III-IV	3,47 (3,71)	
Recidiva	Local	2,74 (2,79)	0,001
	Regional	2,26 (2,11)	
	Loco-regional	4,11 (4,49)	

Tabla 23. SIRI.

Systemic Immune-Inflammation Index (SII)

		Media (DS)	P
Edad	<60	1014,58 (824,26)	0,520
	60-75	1203,80 (1413,59)	
	>75	1142,20 (1898,76)	
Sexo	Masculino	1141,64 (1428,23)	0,578
	Femenino	1005,71 (572,10)	
Tóxicos	No	954,63 (539,56)	0,142
	Moderado	838,55 (547,93)	
	Severo	1207,67 (1528,45)	
Localización	Cavidad oral	965,05 (739,04)	0,126
	Orofaringe	1269,64 (1757,26)	
	Hipofaringe	1698,05 (2835,80)	
	Supraglotis	1223,14 (1011,59)	
	Glottis	100,44 (1087,64)	
	Otros	738,90 (291,92)	
Estadía inicial	I-II	867,22 (691,81)	0,001
	III-IV	1427,35 (1818,52)	
Recidiva	Local	1091,15 (1234,42)	0,002
	Regional	844,81 (657,96)	
	Loco-regional	1647,60 (2184,84)	

Tabla 24. SII.

Pan-Immune-Inflammation Value (PIV)

		Media (DS)	P
Edad	<60	602,67 (667,70)	0,238
	60-75	825,99 (1292,97)	
	>75	826,60 (1449,10)	
Sexo	Masculino	775,44 (1215,63)	0,241
	Femenino	532,70 (368,87)	
Tóxicos	No	517,55 (340,28)	0,084
	Moderado	498,34 (426,64)	
	Severo	828,36 (1302,29)	
Localización	Cavidad oral	558,98 (463,27)	0,286
	Orofaringe	915,32 (1742,49)	
	Hipofaringe	1046,31 (2009,79)	
	Supraglotis	834,42 (972,86)	
	Glottis	693,67 (943,50)	
	Otros	402,14 (271,48)	
Estadía inicial	I-II	575,16 (653,60)	0,002
	III-IV	952,94 (1528,51)	
Recidiva	Local	696,99 (1009,82)	0,002
	Regional	549,93 (682,75)	
	Loco-regional	1221,52 (1874,99)	

Tabla 25. PIV.

Prognostic Nutritional Index (PNI)

		Media (DS)	P
Edad	<60	42,07 (4,11)	0,118
	60-75	39,68 (5,75)	
	>75	40,13 (5,69)	
Sexo	Masculino	40,26 (5,59)	0,274
	Femenino	41,99 (2,96)	
Tóxicos	No	40,73 (3,66)	0,964
	Moderado	40,69 (3,46)	
	Severo	40,38 (5,83)	
Localización	Cavidad oral	39,94 (5,60)	0,933
	Orofaringe	41,31 (4,96)	
	Hipofaringe	39,46 (6,93)	
	Supraglotis	40,53 (4,93)	
	Glottis	40,72 (4,59)	
	Otros	39,93 (3,50)	
Estadiaje inicial	I-II	40,99 (5,52)	0,319
	III-IV	39,99 (5,27)	
Recidiva	Local	40,62 (5,08)	0,232
	Regional	41,19 (5,26)	
	Loco-regional	38,46 (6,60)	

Tabla 26. PNI.

Host Index (HI)

		Media (DS)	P
Edad	<60	4,47 (4,92)	0,115
	60-75	10,48 (16,52)	
	>75	8,68 (11,75)	
Sexo	Masculino	8,87 (13,98)	0,263
	Femenino	4,48 (3,58)	
Tóxicos	No	4,24 (2,16)	0,349
	Moderado	5,44 (3,87)	
	Severo	9,33 (14,84)	
Localización	Cavidad oral	6,13 (6,99)	0,672
	Orofaringe	12,10 (21,94)	
	Hipofaringe	10,86 (15,11)	
	Supraglotis	7,69 (8,46)	
	Glottis	7,68 (13,15)	
	Otros	4,10 (4,36)	
Estadiaje inicial	I-II	5,55 (6,90)	0,032
	III-IV	10,79 (16,60)	
Recidiva	Local	7,37 (12,47)	0,003
	Regional	5,17 (5,96)	
	Loco-regional	18,20 (20,39)	

Tabla 27. HI.

De Ritis Ratio (DRR)

		Media (DS)	P
Edad	<60	0,96 (0,48)	0,074
	60-75	1,13 (0,49)	
	>75	1,25 (0,47)	
Sexo	Masculino	1,08 (0,49)	0,301
	Femenino	1,24 (0,50)	
Tóxicos	No	1,28 (0,44)	0,373
	Moderado	1,18 (0,47)	
	Severo	1,07 (0,50)	
Localización	Cavidad oral	1,14 (0,59)	0,513
	Orofaringe	1,28 (0,57)	
	Hipofaringe	0,99 (0,45)	
	Supraglotis	1,10 (0,46)	
	Glottis	1,01 (0,39)	
	Otros	1,14 (0,51)	
Estadía inicial	I-II	1,02 (0,43)	0,139
	III-IV	1,16 (0,53)	
Recidiva	Local	1,05 (0,50)	0,231
	Regional	1,24 (0,50)	
	Loco-regional	1,06 (0,39)	

Tabla 28. DRR.**Hemoglobina-to-RDW Ratio (Hb-RDW)**

		Media (DS)	P
Edad	<60	10,03 (1,86)	0,296
	60-75	9,91 (1,84)	
	>75	9,58 (1,65)	
Sexo	Masculino	9,91 (1,84)	0,326
	Femenino	9,58 (1,58)	
Tóxicos	No	9,56 (1,40)	0,620
	Moderado	9,80 (1,77)	
	Severo	9,92 (1,86)	
Localización	Cavidad oral	9,24 (2,09)	0,001
	Orofaringe	9,64 (1,76)	
	Hipofaringe	9,29 (1,81)	
	Supraglotis	9,62 (1,58)	
	Glottis	10,61 (1,57)	
	Otros	9,34 (1,92)	
Estadía inicial	I-II	10,37 (1,69)	0,001
	III-IV	9,30 (1,79)	
Recidiva	Local	10,11 (1,70)	0,011
	Regional	9,50 (1,84)	
	Loco-regional	9,53 (2,05)	

Tabla 29. Hb-RDW.

A modo de resumen, la siguiente tabla muestra los parámetros o índices analizados que se relacionaron con las diferentes variables clínicas (X), y si se produjo un incremento (↑) o decremento (↓) del parámetro o el índice al aumentar el valor de la variable en el caso de las variables ordinales (edad, tóxicos, estadiaje). Se incluyeron en este resumen solo las relaciones que alcanzaron un elevado nivel de significación estadística ($P < 0.01$).

	Edad	Sexo	Tóxicos	Localiz.	Estadio	Recidiva
Glucosa						
Creatinina	↑	X				
AST						X
ALT	↓					X
Albúmina						
Hemoglobina				X	↓	
RDW				X	↑	
Neutrófilos						X
Monocitos						
Linfocitos				X	↓	
Plaquetas						

Tabla 30. Tabla resumen del comportamiento de los parámetros individuales analizados.

Se apreció un incremento en las concentraciones de creatinina a medida que aumentaba la edad de los pacientes, contando las pacientes de sexo femenino con unas concentraciones más reducidas. En el caso de las transaminasas (AST i ALT), tuvieron unos niveles más elevados los pacientes con una recidiva loco-regional. La hemoglobina fue superior para los pacientes con tumores de localización glótica y en estadios iniciales (I-II), con un resultado inverso en el caso del RDW, siendo mayor en estadios avanzados (III-IV). El conteo de neutrófilos fue superior para los pacientes con una recidiva loco-regional, y el de linfocitos fue inferior para los pacientes con carcinomas de orofaringe e hipofaringe, y con un estadiaje avanzado.

	Edad	Sexo	Tóxicos	Localiz.	Estadio	Recidiva
NLR				X	↑	X
PLR				X	↑	
MLR				X	↑	
SIRI					↑	X
SII					↑	X
PIV					↑	X
PNI						
HI						X
DRR						
Hb-RDW				X	↓	X

Tabla 31. Tabla resumen del comportamiento de los índices analizados.

En cuanto a los índices analizados, pudimos observar un incremento sistemático de la mayoría de los índices al aumentar el estadiaje del tumor, salvo en el caso de la relación Hb-RDW en que se produjo una relación inversa, y en el caso del PNI y el DRR, en que no aparecieron diferencias. Cuando existieron, las diferencias fueron altamente significativas para la totalidad de los índices salvo para el Host Index.

Los pacientes con carcinomas de hipofaringe contaron con unos valores de NLR, PLR y MLR superiores al de los pacientes con tumores de otras localizaciones. También se observó una diferencia en el valor del Hb-RDW ratio en función de la localización, con unos valores más elevados en el caso de los pacientes con carcinomas glóticos.

En relación con tipo de recidiva, los pacientes con una recidiva conjunta loco-regional tuvieron unos valores más elevados de SIRI, PIV y HI, y los pacientes con una recidiva regional del NLR. En ningún caso los pacientes con una recidiva local exclusiva fueron los que tuvieron un valor significativamente más elevado en ninguno de los índices analizados.

5.2 Relación entre los parámetros analíticos y la supervivencia específica

A continuación, se analizó la relación existente entre los parámetros analíticos y la supervivencia específica. La siguiente tabla muestra los valores promedio y la desviación estándar de los parámetros analíticos en función de que el paciente no hubiese fallecido (control del tumor) o hubiese fallecido (no control del tumor) como consecuencia de la evolución del tumor.

		Media (desviación estándar)	P
Glucosa (mmol/L)	Control	5,92 (1,92)	0,644
	No control	6,02 (1,85)	
Creatinina (μmol/L)	Control	91,56 (24,44)	0,152
	No control	87,54 (27,84)	
AST (U/L)	Control	21,63 (10,85)	0,811
	No control	22,80 (33,43)	
ALT (U/L)	Control	23,58 (18,22)	0,829
	No control	24,94 (4,85)	
Albúmina (g/L)	Control	41,15 (5,00)	0,189
	No control	39,84 (5,65)	
Hemoglobina (g/L)	Control	140,35 (16,23)	0,001
	No control	132,58 (19,22)	
RDW (%)	Control	13,92 (1,48)	0,049
	No control	14,26 (1,76)	
Neutrófilos ($\times 10^9/L$)	Control	4,78 (2,07)	0,140
	No control	5,14 (2,45)	
Monocitos ($\times 10^9/L$)	Control	0,60 (0,26)	0,938
	No control	0,60 (0,24)	
Linfocitos ($\times 10^9/L$)	Control	1,46 (0,63)	0,014
	No control	1,27 (0,82)	

Plaquetas ($\times 10^9/L$)	Control	233,29 (81,69)	0,204
	No control	244,89 (88,26)	
Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)	Control	3,89 (2,63)	0,001
	No control	5,37 (4,69)	
Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR)	Control	187,84 (105,68)	0,001
	No control	245,13 (163,34)	
Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR)	Control	0,46 (0,24)	0,001
	No control	0,59 (0,38)	
Systemic Inflammation Response Index (SIRI)	Control	2,39 (2,01)	0,001
	No control	3,43 (3,92)	
Systemic Immune-Inflammation Index (SII)	Control	901,83 (647,16)	0,001
	No control	1406,29 (1877,27)	
Pan-Immune-Inflammation Value (PIV)	Control	579,67 (575,71)	0,002
	No control	961,92 (1589,60)	
Prognostic Nutritional Index (PNI)	Control	41,16 (5,00)	0,189
	No control	39,85 (5,66)	
Host Index (HI)	Control	5,52 (5,87)	0,031
	No control	10,81 (16,93)	
De Ritis Ratio (DRR)	Control	1,08 (0,49)	0,712
	No control	1,12 (0,49)	
Hemoglobina-to-RDW Ratio (Hb-RDW)	Control	10,20 (1,66)	0,001
	No control	9,46 (1,91)	

Tabla 32. Relación entre parámetros analíticos y supervivencia específica.

De los parámetros analíticos individuales, en el que apareció una diferencia más significativa en función de la supervivencia específica fue para la hemoglobina ($P=0.001$), que contó con una concentración más reducida en los pacientes que fallecieron como consecuencia de la evolución del tumor. La siguiente figura muestra la distribución en las concentraciones de hemoglobina dependiendo del control final de la enfermedad tras la cirugía de rescate.

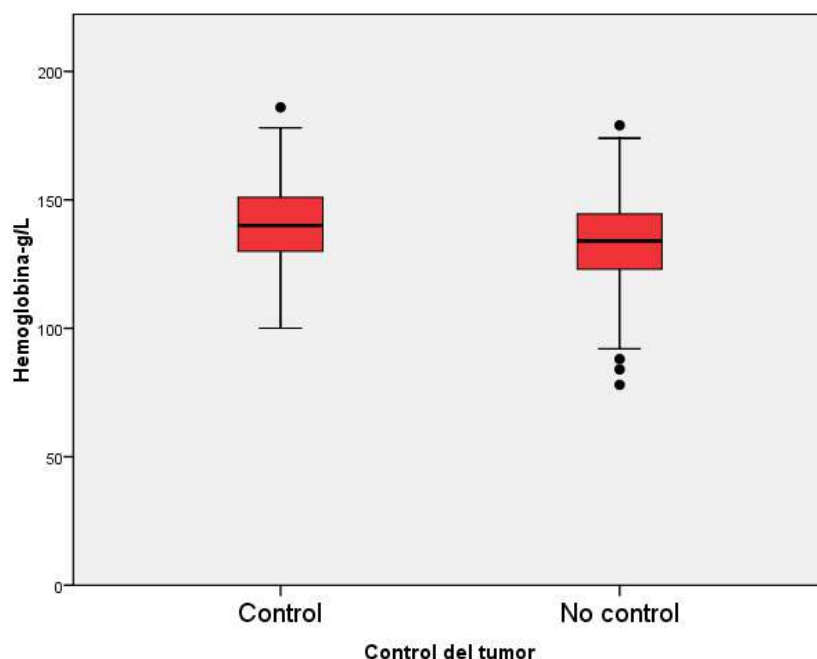


Figura 19. Distribución en las concentraciones de hemoglobina en función del control de la enfermedad.

Los pacientes con una cifra más reducida de linfocitos y con un mayor RDW tuvieron un incremento significativo de la mortalidad asociada al tumor, si bien los niveles de significación estadística fueron más discretos ($P=0,014$ y $P=0,049$, respectivamente).

Aparecieron diferencias significativas en los valores de la práctica totalidad de los índices analizados, con la salvedad del PNI y del DRR. Las diferencias fueron altamente significativas en todas las ocasiones, salvo para el Host-index.

5.3 Evaluación de la capacidad pronóstica mediante curvas ROC

Se analizó la capacidad pronóstica de cada uno de los parámetros analíticos individuales mediante curvas ROC. En primer lugar, se analizaron aquellos parámetros que al incrementarse se relacionaron con un empeoramiento de la supervivencia específica (glucosa, RDW, neutrófilos y monocitos).

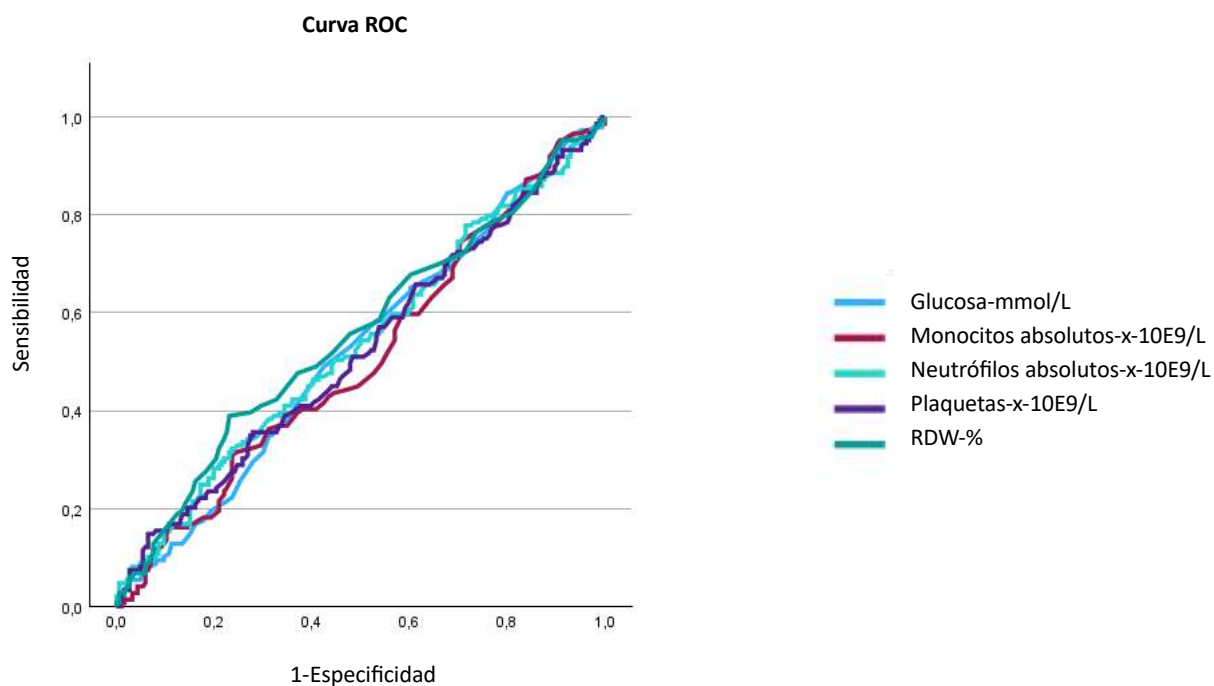


Figura 20. Capacidad pronóstica de parámetros analíticos individuales.

Parámetro	ROC	IC 95%	P
Glucosa	0,522	0,461-0,584	0,475
RDW	0,559	0,497-0,620	0,060
Neutrófilos	0,539	0,478-0,600	0,208
Monocitos	0,507	0,446-0,568	0,814
Plaquetas	0,531	0,469-0,592	0,327

Tabla 33. Valores curvas ROC y IC respectivo de parámetros analíticos individuales.

A continuación, los parámetros en los que el incremento se relacionó con una mejoría en la supervivencia (creatinina, AST, ALT, albúmina, hemoglobina, linfocitos).

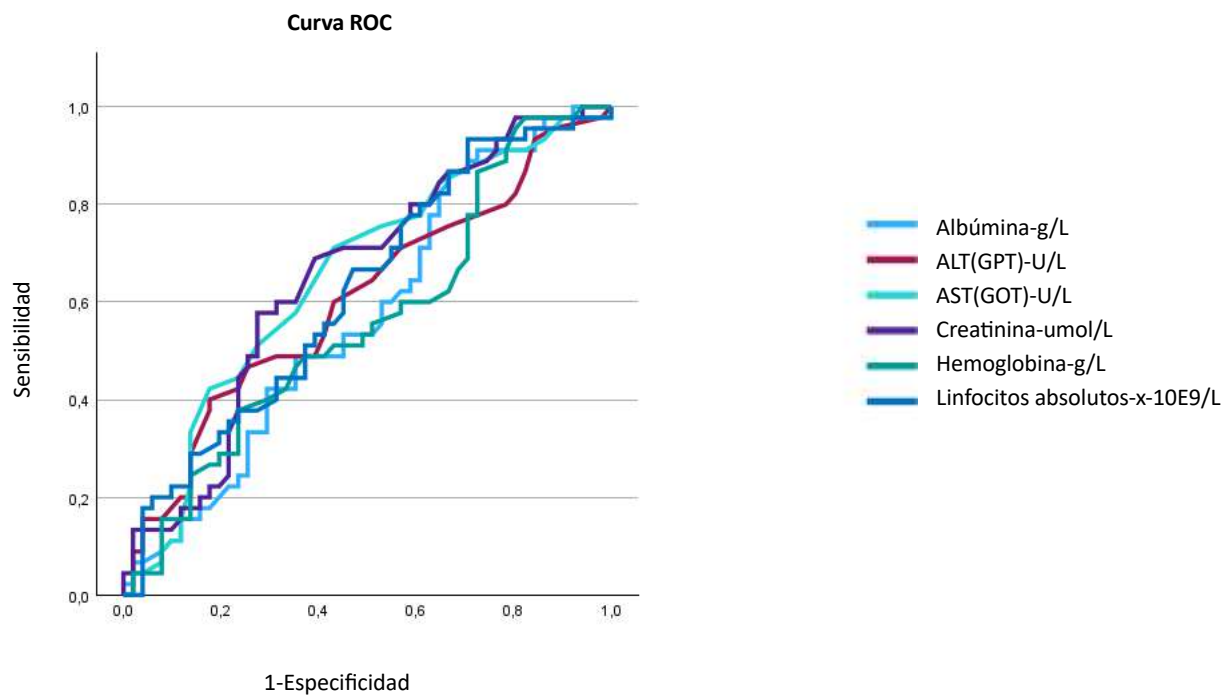


Figura 21. Capacidad pronóstica de parámetros analíticos individuales.

Parámetro	ROC	IC 95%	P
Creatinina	0,571	0,510-0,632	0,022
AST	0,647	0,544-0,750	0,008
ALT	0,576	0,470-0,683	0,162
Albúmina	0,553	0,449-0,657	0,324
Hemoglobina	0,614	0,556-0,673	0,0001
Linfocitos	0,611	0,552-0,670	0,0001

Tabla 34. Valores curvas ROC y IC respectivo de parámetros analíticos individuales.

Los valores del área bajo la curva más elevados correspondieron a la concentración de AST, el nivel de hemoglobina y la cifra de linfocitos.

Se procedió de la misma forma a analizar los índices analíticos. En primer lugar, se analizaron los índices en los que un incremento en el valor del índice se relacionaba con una reducción en la supervivencia específica.

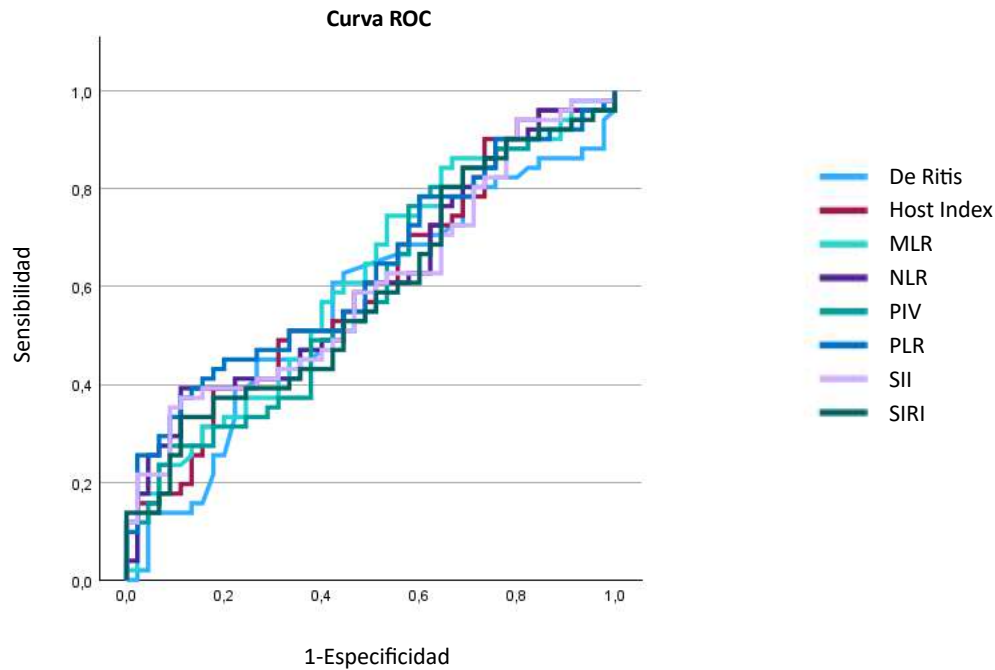


Figura 22. Capacidad pronóstica de los índices.

Parámetro	ROC	IC 95%	P
Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)	0,596	0,537-0,656	0,002
Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR)	0,602	0,542-0,662	0,001
Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR)	0,596	0,537-0,655	0,002
Systemic Inflammation Response Index (SIRI)	0,573	0,513-0,633	0,018
Systemic Immune-Inflammation Index (SII)	0,578	0,517-0,638	0,013
Pan-Immune-Inflammation Value (PIV)	0,569	0,509-0,630	0,026
Host Index (HI)	0,604	0,502-0,705	0,053
De Ritis Ratio (DRR)	0,539	0,431-0,648	0,479

Tabla 35. Valores curvas ROC y IC respectivo de índices.

Finalmente, se analizaron los índices cuyo valor se relacionó con un incremento en la supervivencia (PNI, y Hb-RDW).

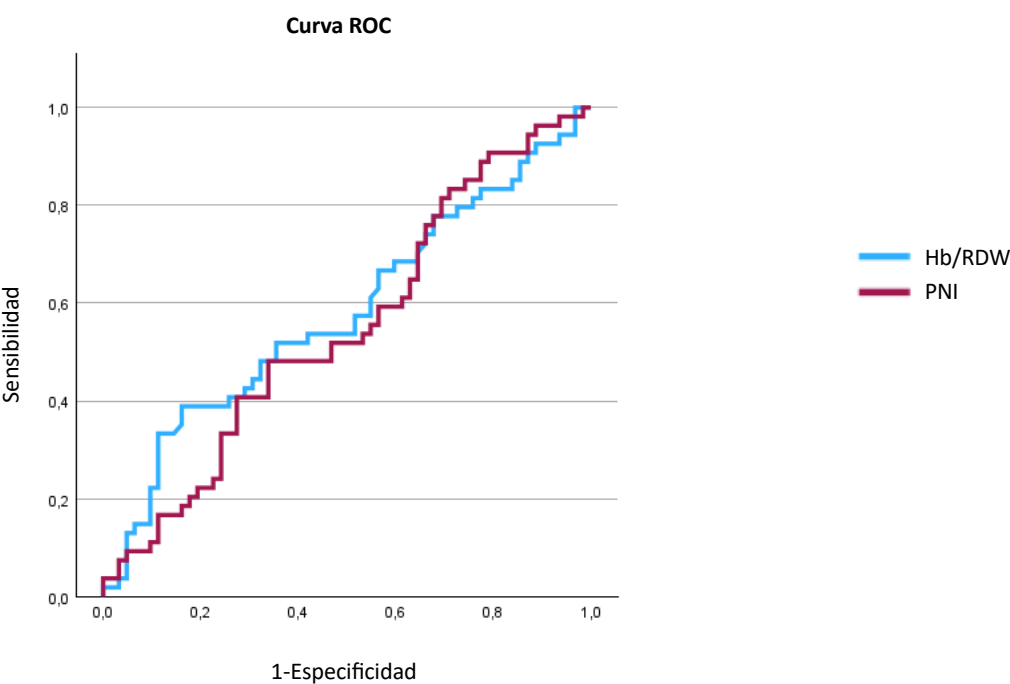


Figura 23. Capacidad pronóstica de índices.

Parámetro	ROC	IC 95%	P
Prognostic Nutritional Index (PNI)	0,553	0,449-0,658	0,320
Hemoglobina-to-RDW Ratio (Hb-RDW)	0,619	0,560-0,678	0,0001

Tabla 36. Valores curvas ROC y IC respectivo de índices.

Al analizar los diferentes índices, los valores que tuvieron un área bajo la curva más elevado aparecieron al analizar el Hb-RDW, Host-index, PLR, NLR y MLR. La capacidad de discriminación de parámetros como SIRI, SII, PIV, PNI y DRR fue más limitada.

5.4 Análisis de partición recursiva

A continuación, se exploró mediante un análisis de partición recursiva (CRT o CHAID) la capacidad pronóstica de cada una de las variables analizadas. Se presentan a continuación los resultados de los análisis de partición recursiva, junto con las curvas de supervivencia específica correspondientes a cada uno de los nodos terminales en los casos en los que el análisis contó con capacidad de discriminación.

El análisis de partición recursiva no encontró capacidad de discriminación para las siguientes variables:

- Glucosa
- Albúmina
- Monocitos
- Host-index
- De Ritis ratio

Creatinina

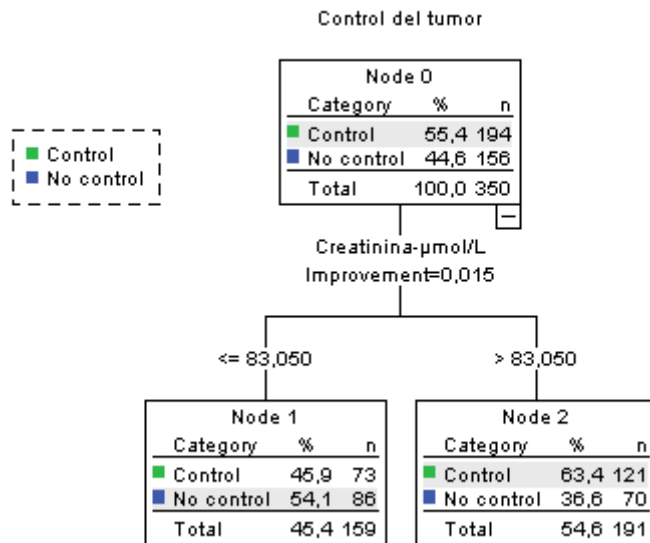


Figura 24. Análisis de partición recursiva para la variable creatinina.

Los pacientes con una creatinina $\leq 83,05 \mu\text{mol/L}$ tuvieron una peor supervivencia ($P=0,003$). Porcentaje de clasificación correcta 59,1%.

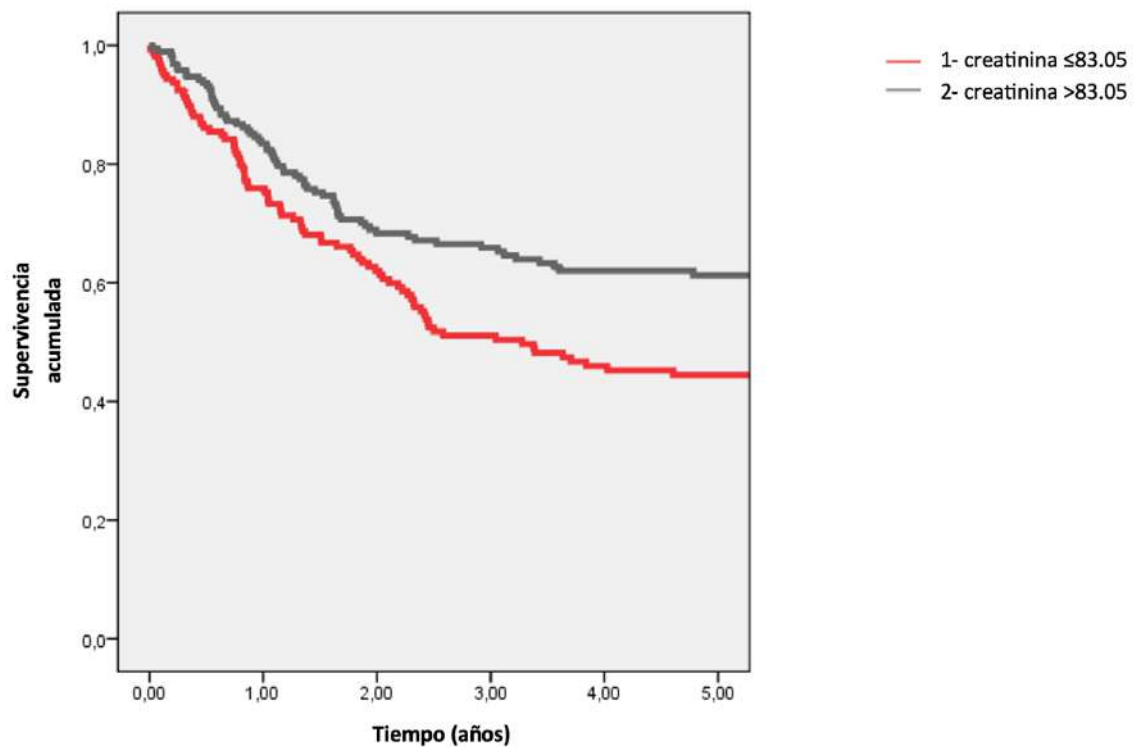


Figura 25. Curvas de supervivencia según niveles de creatinina. Análisis de Kaplan-Meier.

AST

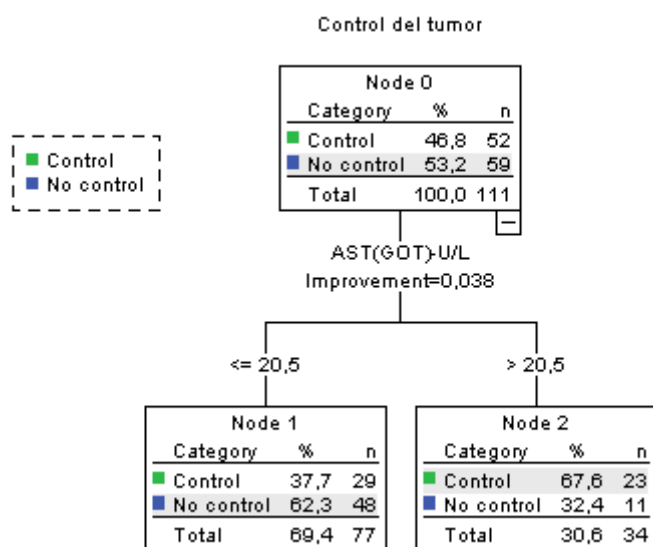


Figura 26. Análisis de partición recursiva para la variable AST.

Los pacientes con una AST ≤20,5 U/L tuvieron un mayor porcentaje de fracaso (P=0,006).

Porcentaje de clasificación correcta 64,0%.

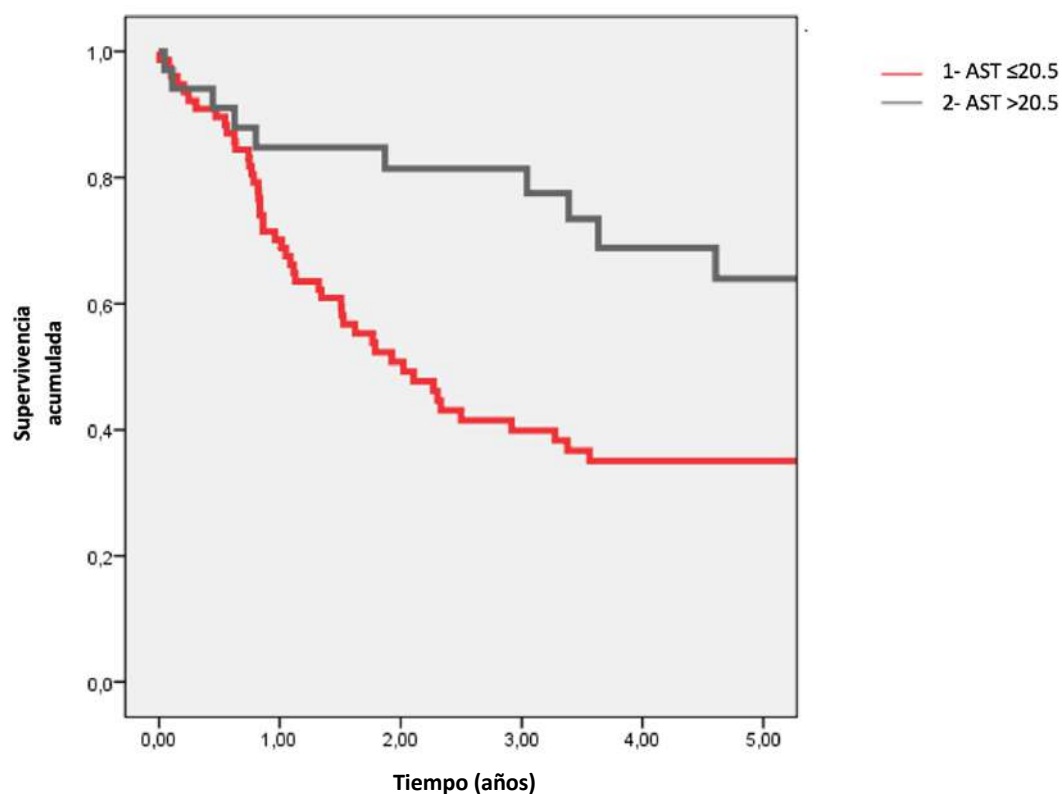


Figura 27. Curvas de supervivencia según niveles de AST. Análisis de Kaplan-Meier.

ALT

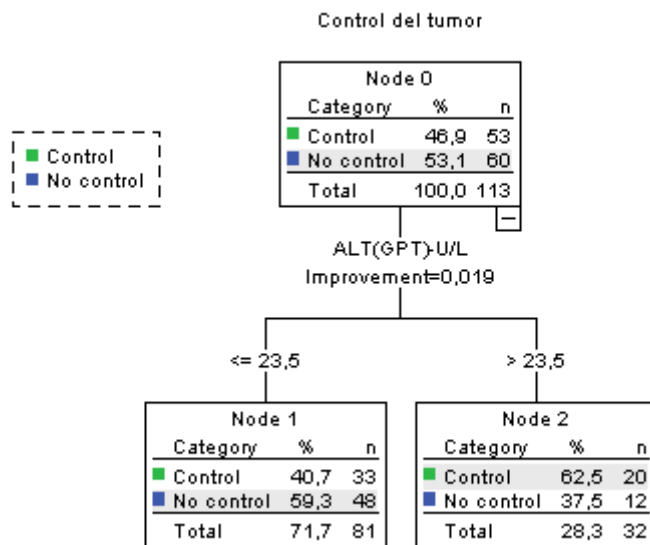


Figura 28. Análisis de partición recursiva para la variable ALT.

Los pacientes con una ALT $\leq 23,5$ U/L tuvieron un mayor porcentaje de fracaso, sin que la diferencia entre las curvas de supervivencia alcanzase la significación estadística ($P=0,077$). Porcentaje de clasificación correcta 60,2%.

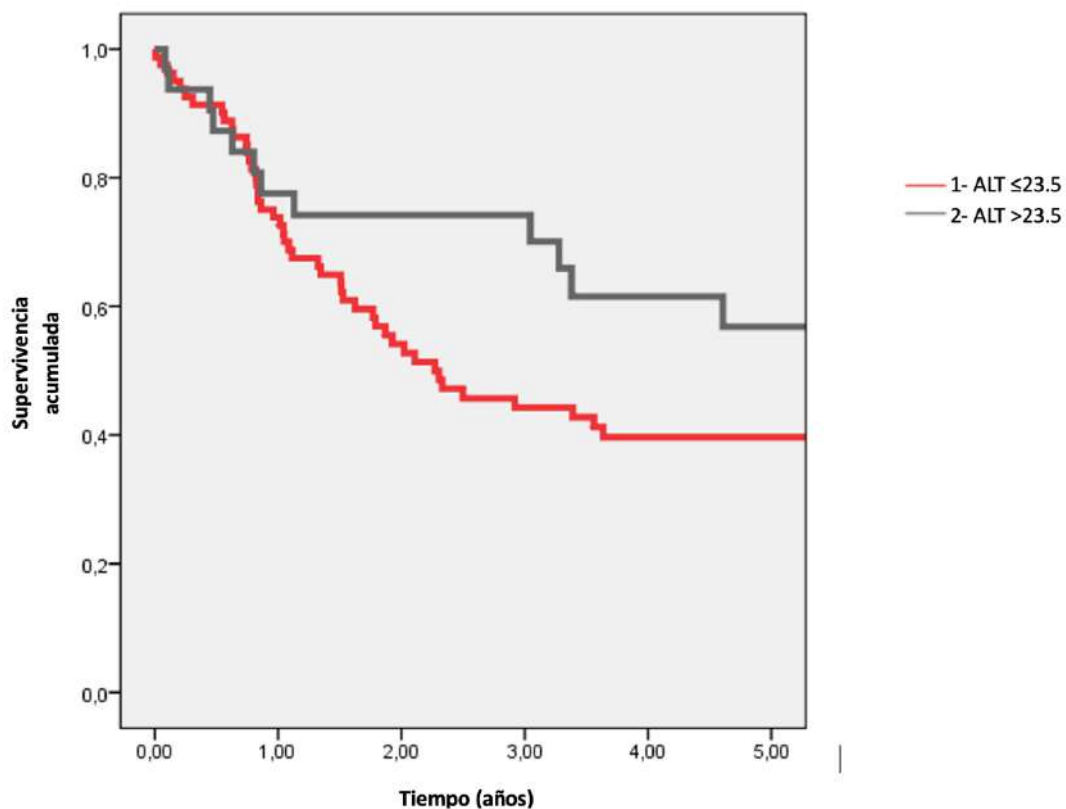


Figura 29. Curvas de supervivencia según niveles de ALT. Análisis de Kaplan-Meier.

Hemoglobina

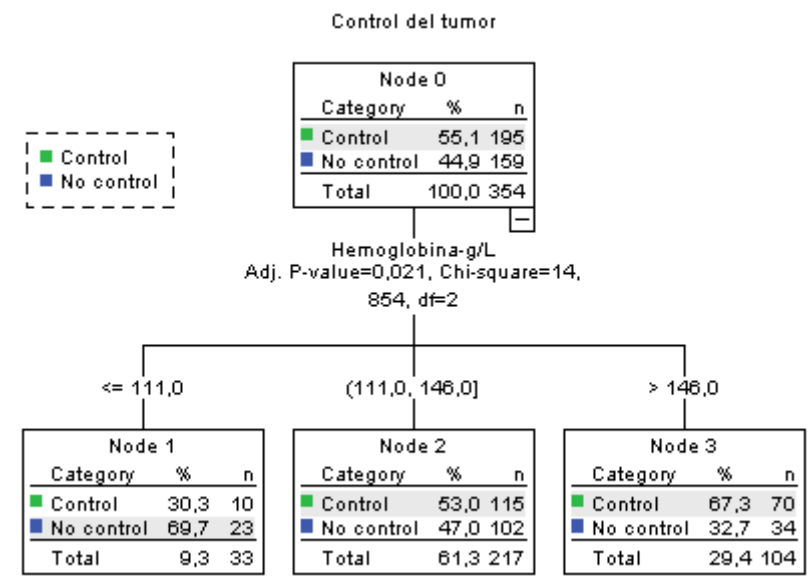


Figura 30. Análisis de partición recursiva para la variable hemoglobina.

Se definieron dos puntos de corte en los valores de hemoglobina de 146,0 y 111,0 g/L con capacidad de discriminación ($P=0,0001$). Porcentaje de clasificación correcta 58,8%.

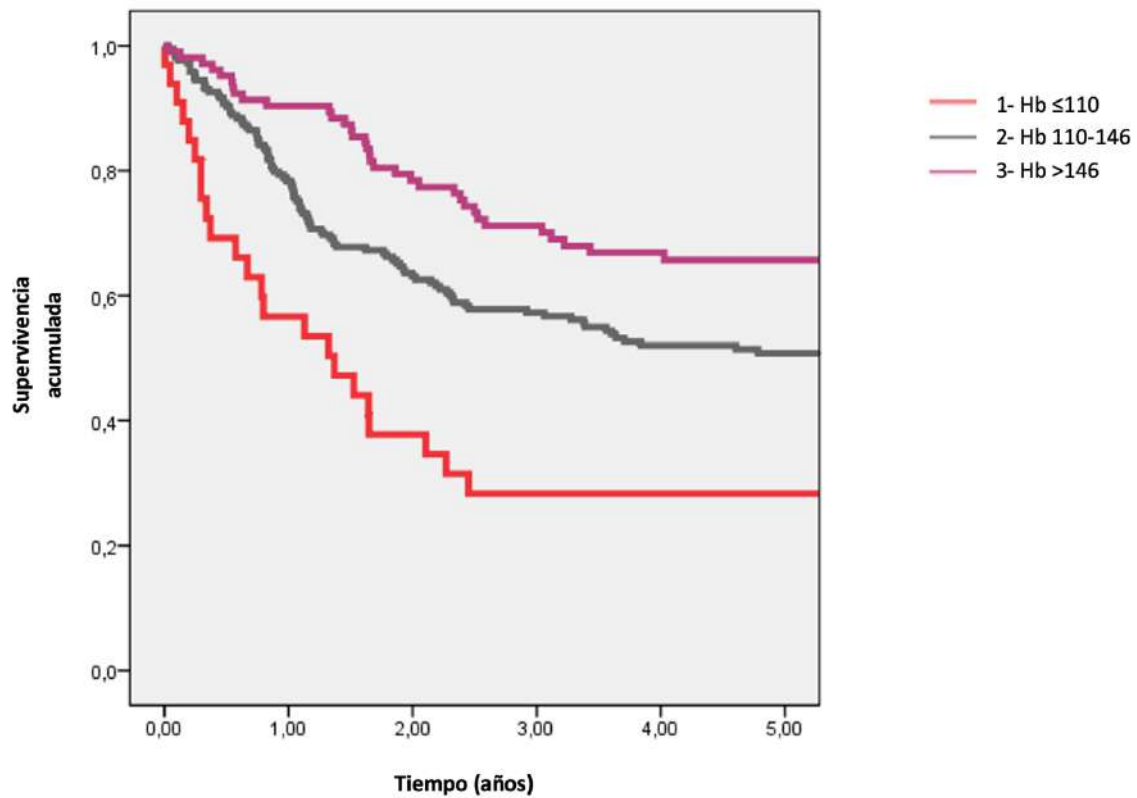


Figura 31. Curvas de supervivencia según niveles de Hb. Análisis de Kaplan-Meier.

RDW

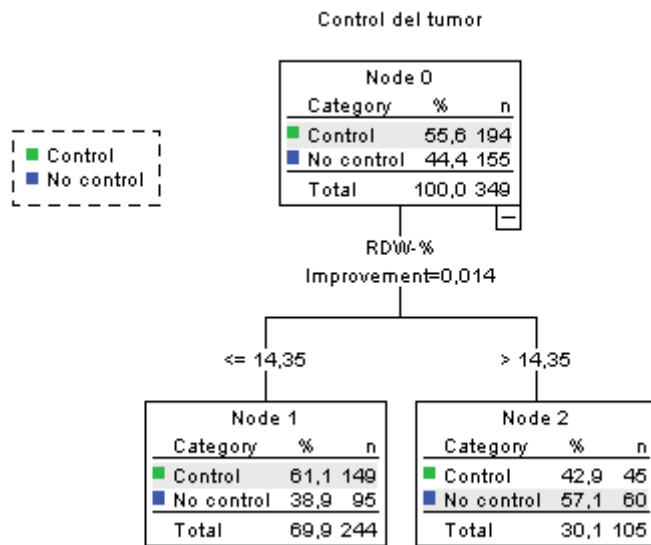


Figura 32. Análisis de partición recursiva para la variable RDW.

Los pacientes con un RDW $\leq 14,35\%$ tuvieron una mejor supervivencia tras la cirugía de rescate (0,0001). Porcentaje de clasificación correcta 59,9%.

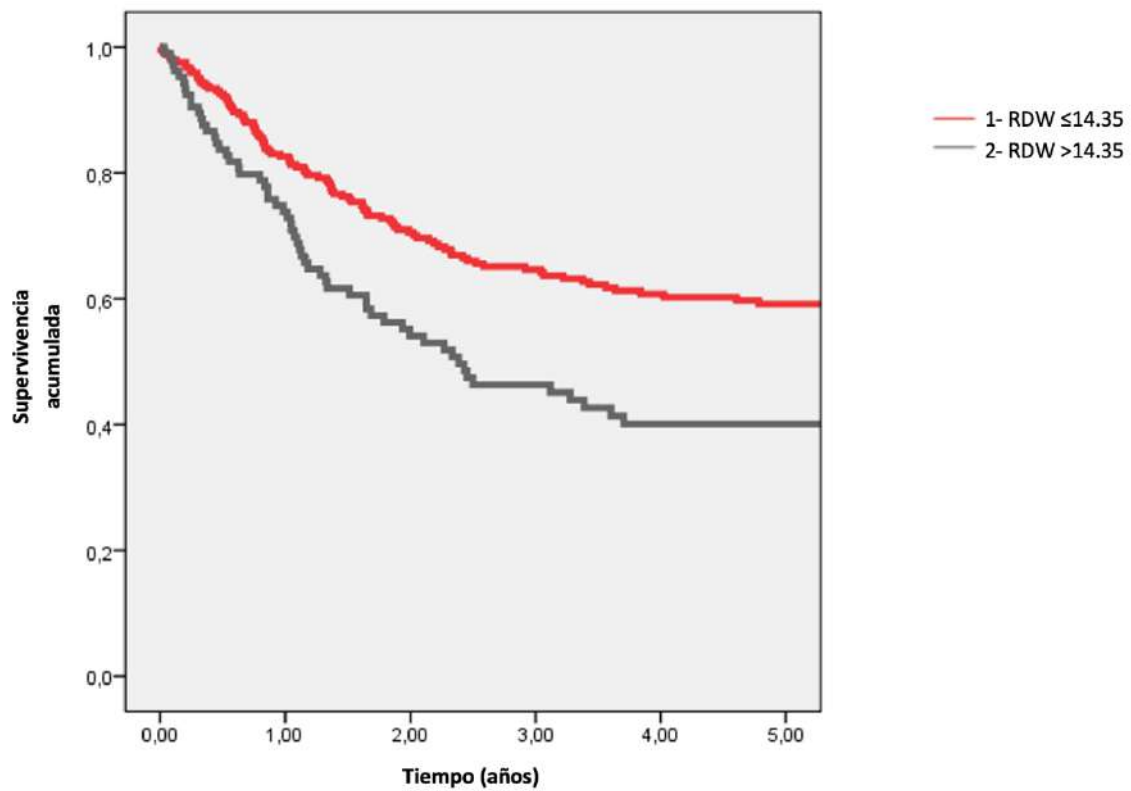


Figura 33. Curvas de supervivencia según porcentaje de RDW. Análisis de Kaplan-Meier.

Neutrófilos absolutos

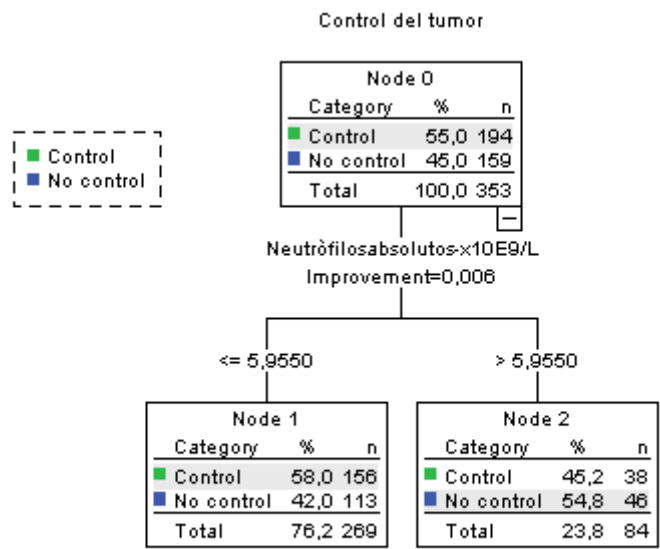


Figura 34. Análisis de partición recursiva para la variable neutrófilos absolutos.

Los pacientes con una cifra de neutrófilos $\leq 5,95$ tuvieron una mejor supervivencia tras la cirugía de rescate ($P=0,011$). Porcentaje de clasificación correcta 57,2%.

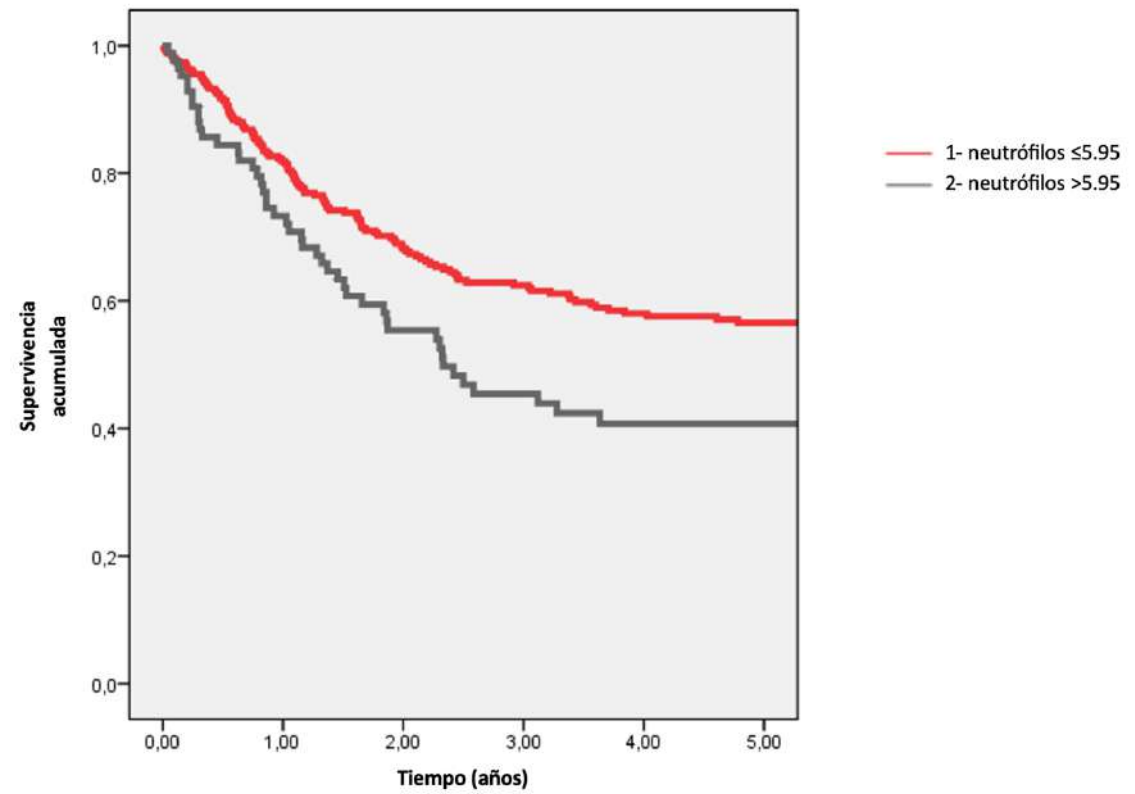


Figura 35. Curvas de supervivencia según niveles de neutrófilos.

Linfocitos

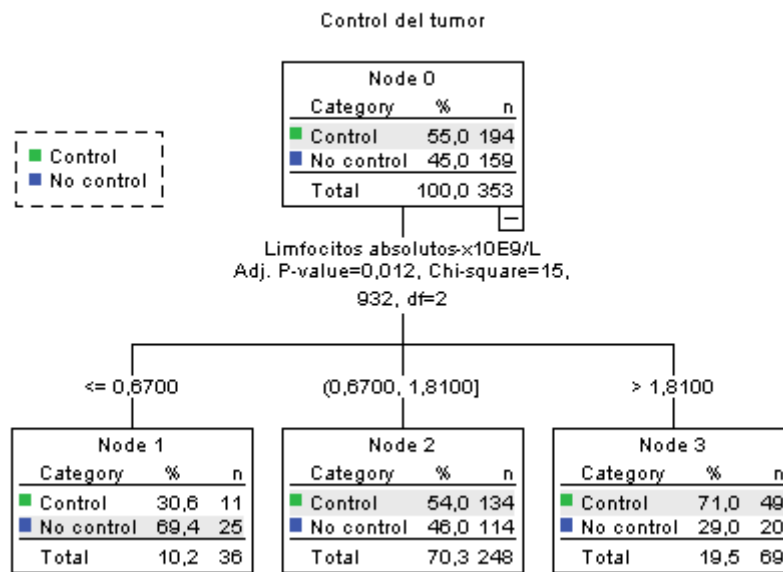


Figura 36. Análisis de partición recursiva para la variable linfocitos.

A medida que se incrementaba la categoría en el número de linfocitos, aumentó la supervivencia específica de los pacientes ($P=0,0001$). Porcentaje de clasificación correcta 58,9%.

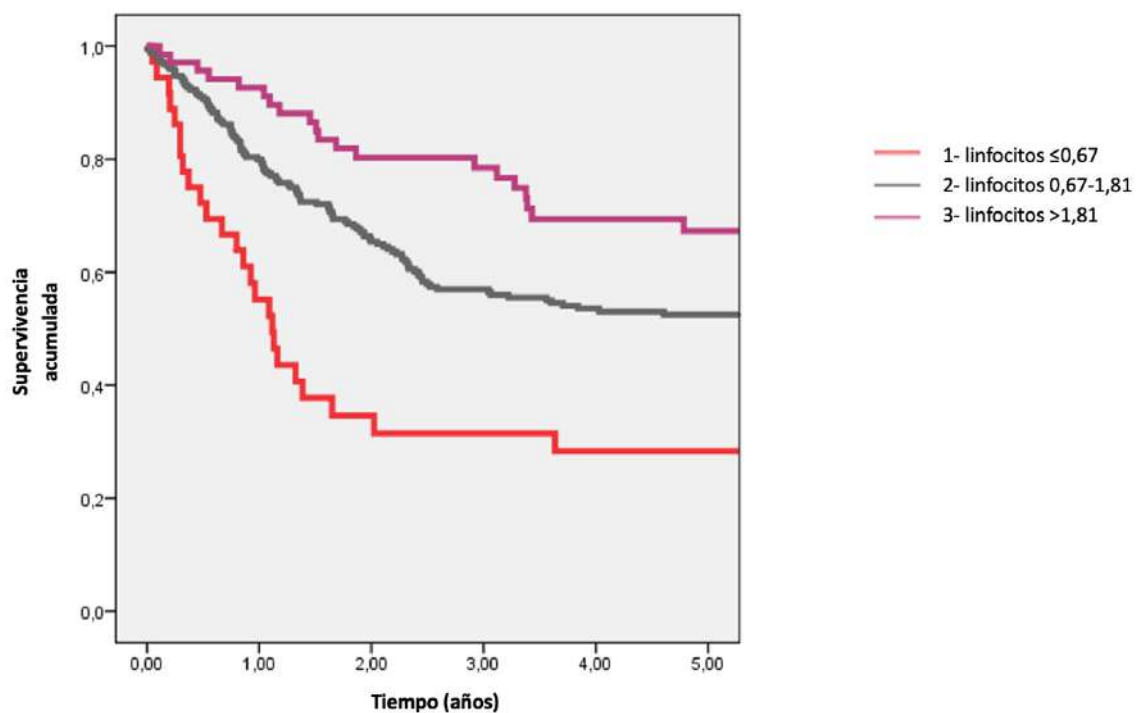


Figura 37. Curvas de supervivencia según niveles de linfocitos.

Plaquetas

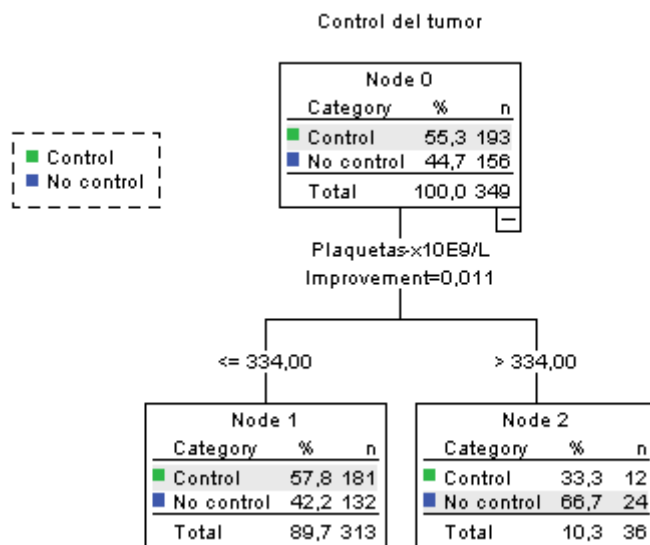


Figura 38. Análisis de partición recursiva para la variable plaquetas.

Un conteo de plaquetas $\leq 334 \times 10^9/L$ se relacionó de forma significativa con una mejor supervivencia específica ($P=0,0001$). Porcentaje de clasificación correcta 58,7%.

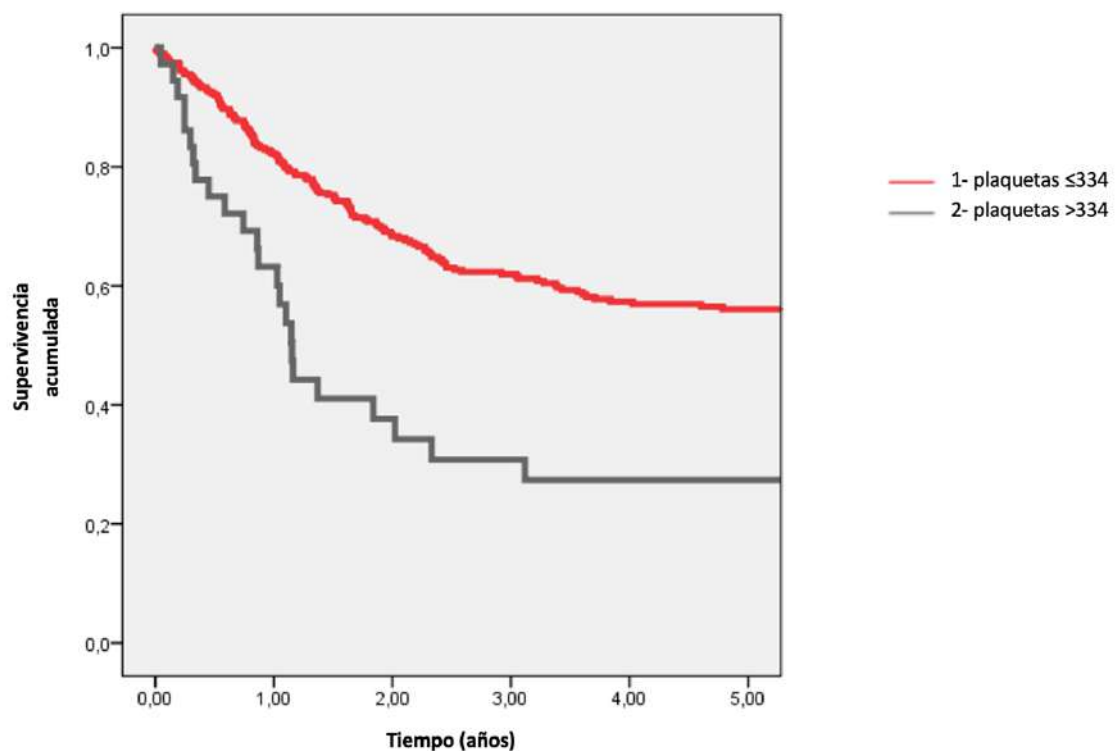


Figura 39. Curvas de supervivencia según niveles de plaquetas.

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)

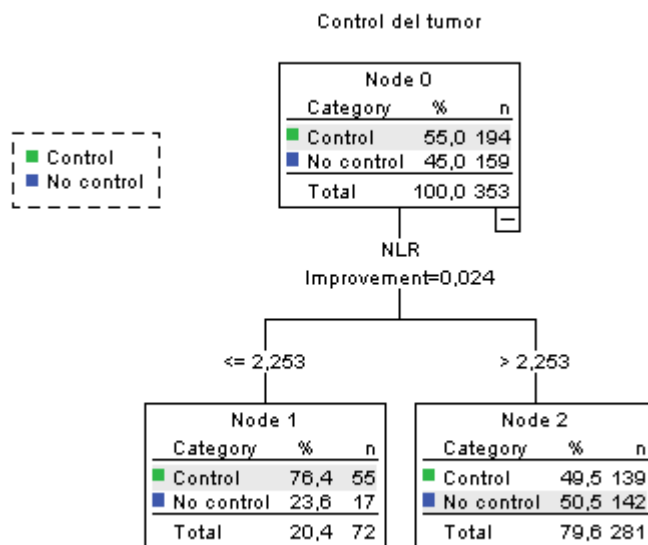


Figura 40. Análisis de partición recursiva para la variable NLR.

Los pacientes con un $NLR \leq 2,253$ tuvieron una supervivencia específica significativamente más elevada ($P=0,0001$). Porcentaje de clasificación correcta 55,8%.

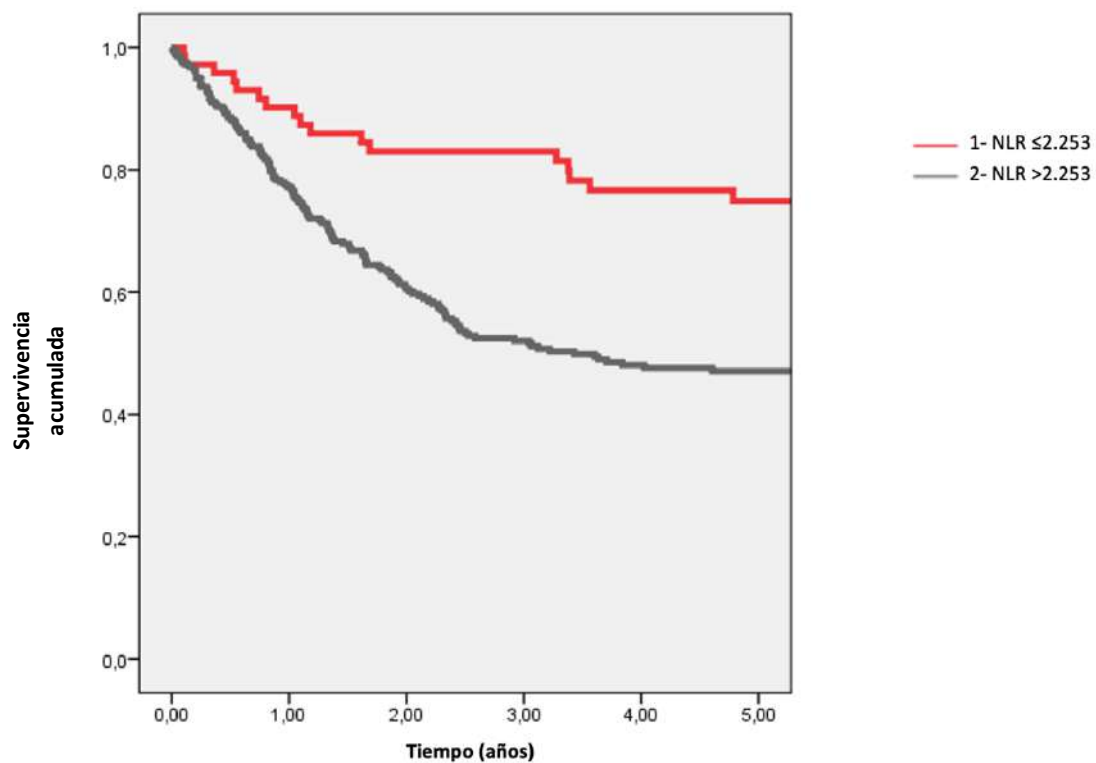


Figura 41. Curvas de supervivencia según valor de NLR.

Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR)

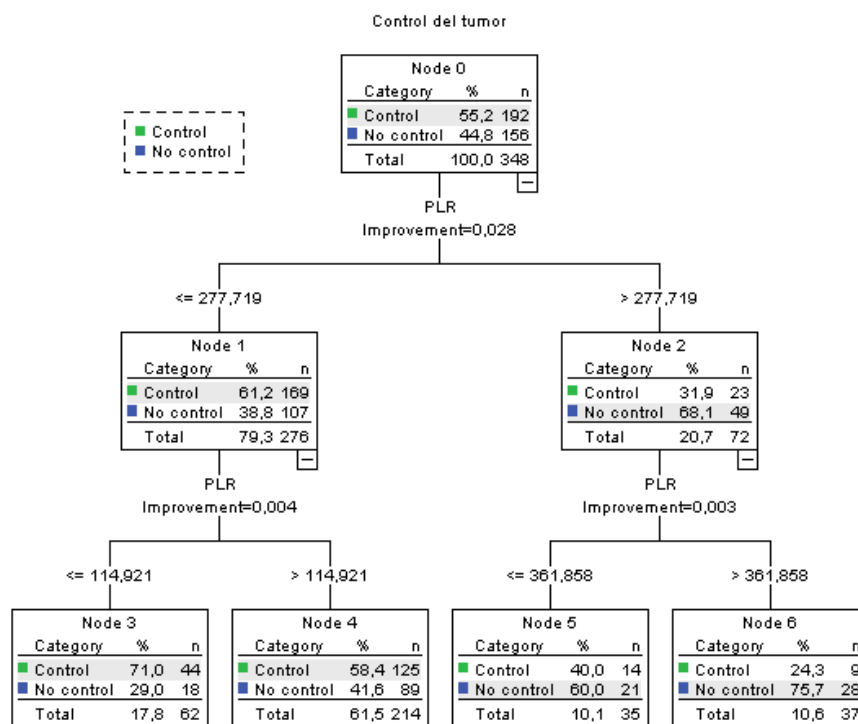


Figura 42. Análisis de partición recursiva para la variable PLR.

En el caso del PLR, el análisis de partición recursiva definió cuatro categorías con una disminución progresiva en la supervivencia específica a medida que se incrementaba el PLR ($P=0,0001$). Porcentaje de clasificación correcta 62,6%.

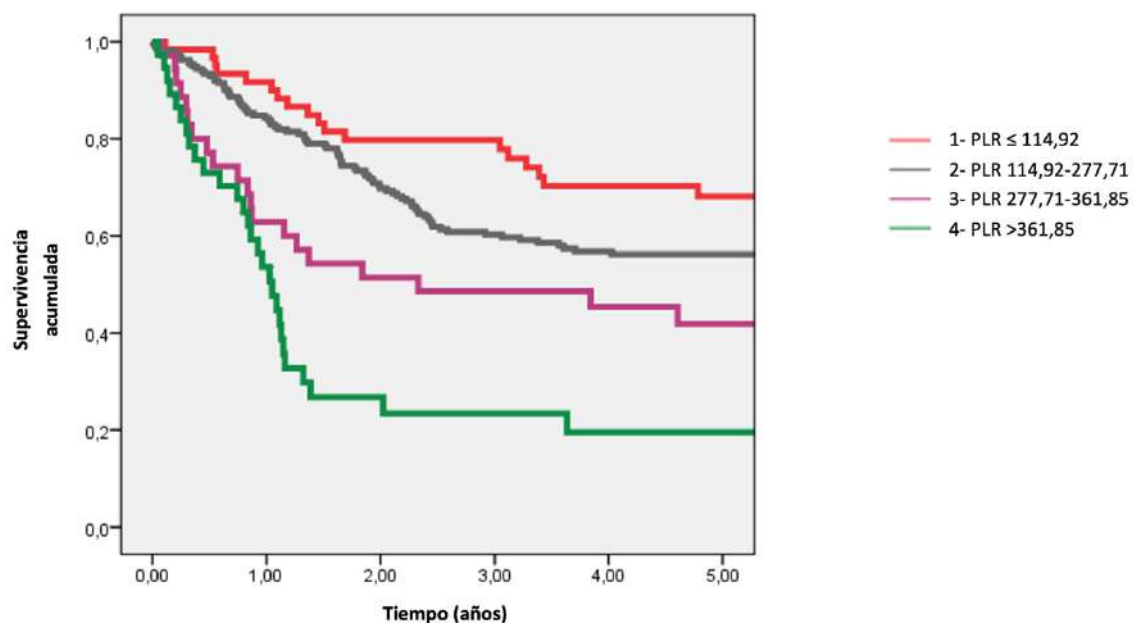


Figura 43. Curvas de supervivencia según valor de PLR.

Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR)

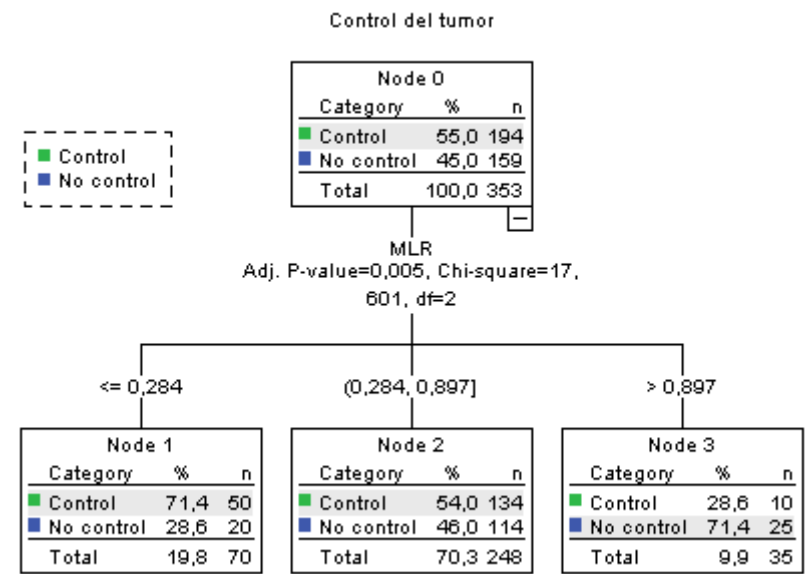


Figura 44. Análisis de partición recursiva para la variable MLR.

Se apreció una reducción de la supervivencia específica a medida que se incrementaba el MLR ($P=0,0001$). Porcentaje de clasificación correcta 59,2%.

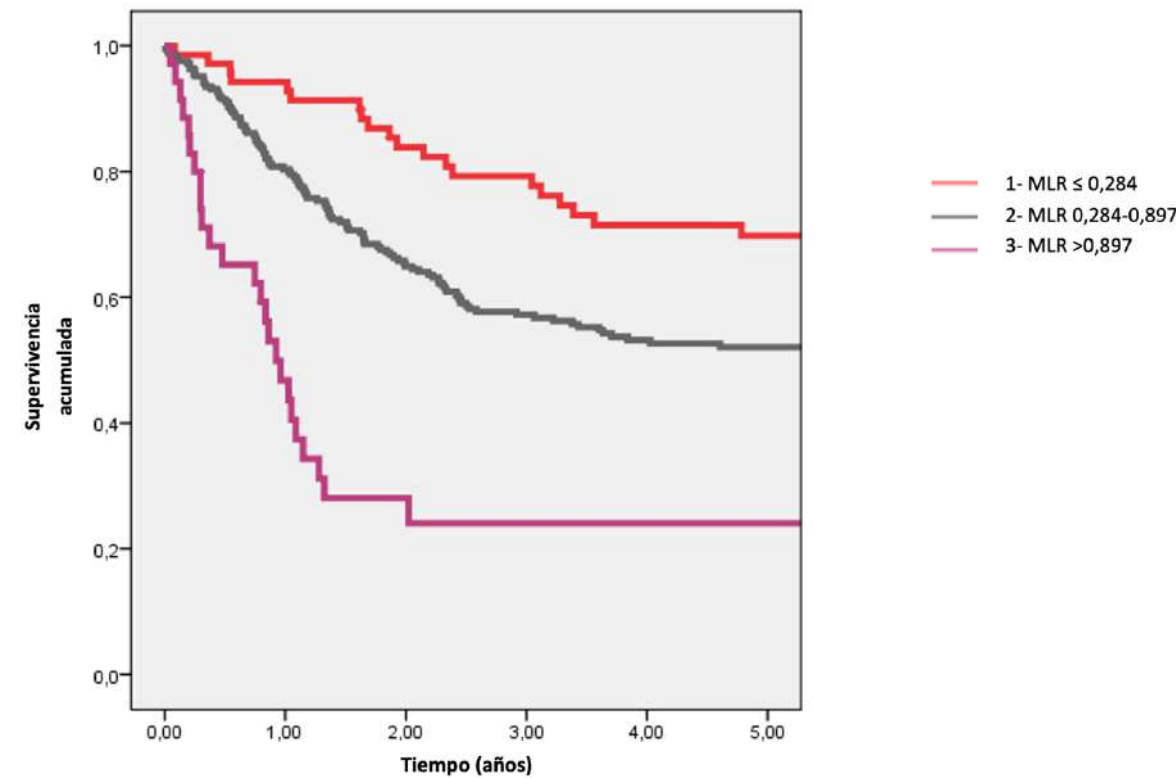


Figura 45. Curvas de supervivencia según valor de MLR.

Systemic Inflammation Response Index (SIRI)

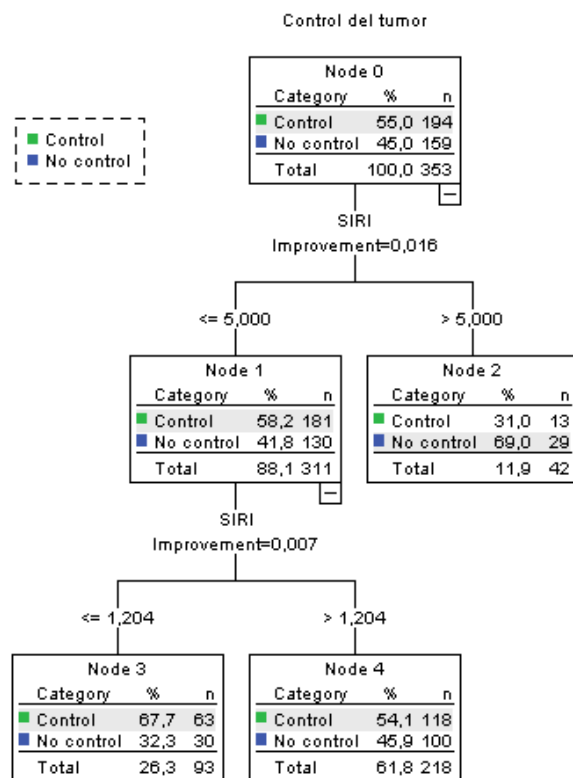


Figura 46. Análisis de partición recursiva para la variable SIRI.

La supervivencia específica disminuyó a medida que se incrementaba el SIRI ($P=0,0001$).

Porcentaje de clasificación correcta 59,5%.

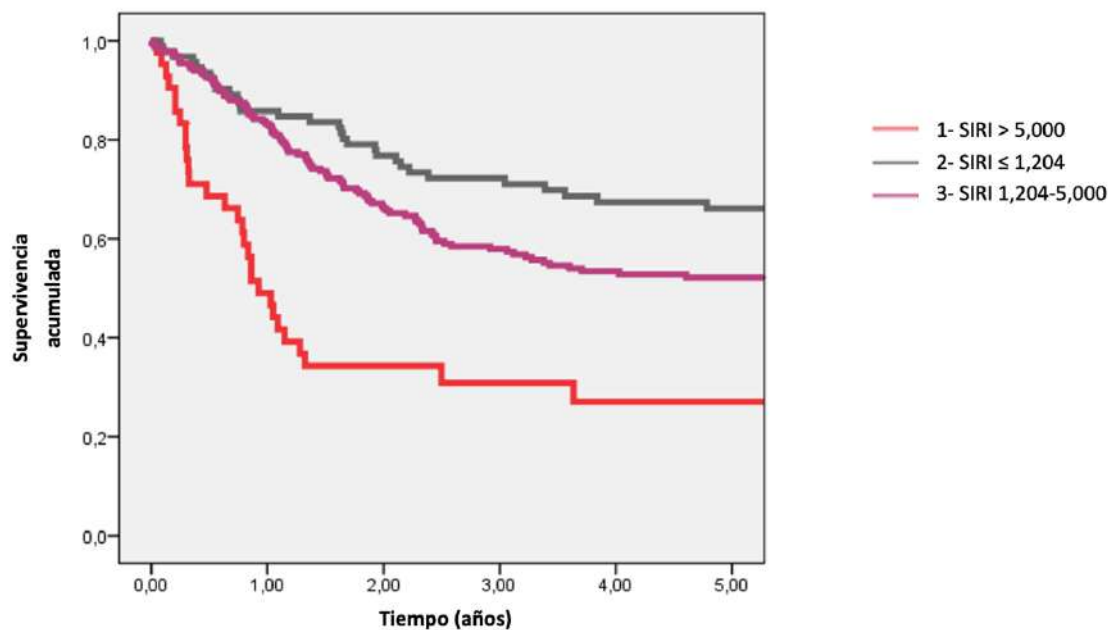


Figura 47. Curvas de supervivencia según valor de SIRI.

Systemic Immune-Inflammation Index (SII)

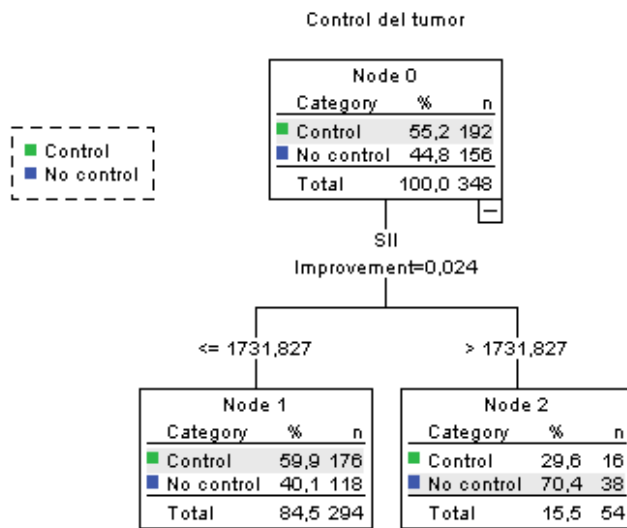


Figura 48. Análisis de partición recursiva para la variable SII.

Los pacientes con un SII $\leq 1731,8$ tuvieron una supervivencia específica significativamente más elevada ($P=0,0001$). Porcentaje de clasificación correcta 61,5%.

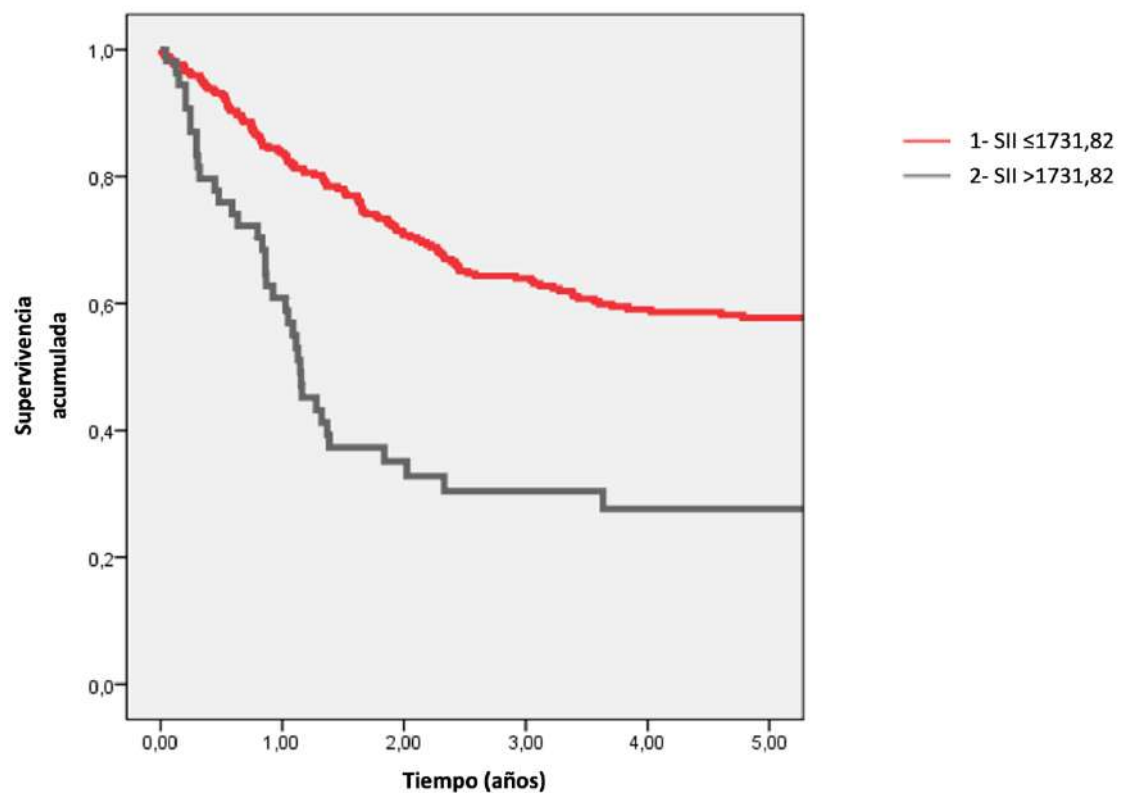


Figura 49. Curvas de supervivencia según valor de SII.

Pan-Immune-Inflammation Value (PIV)

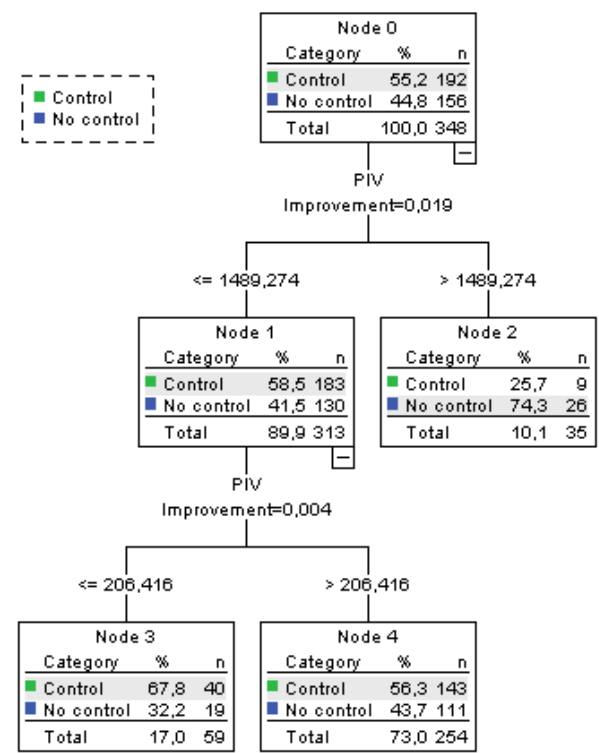


Figura 50. Análisis de partición recursiva para la variable PIV.

La supervivencia específica disminuyó a medida que se incrementaba el PIV ($P=0,0001$).
Porcentaje de clasificación correcta 60,1%.

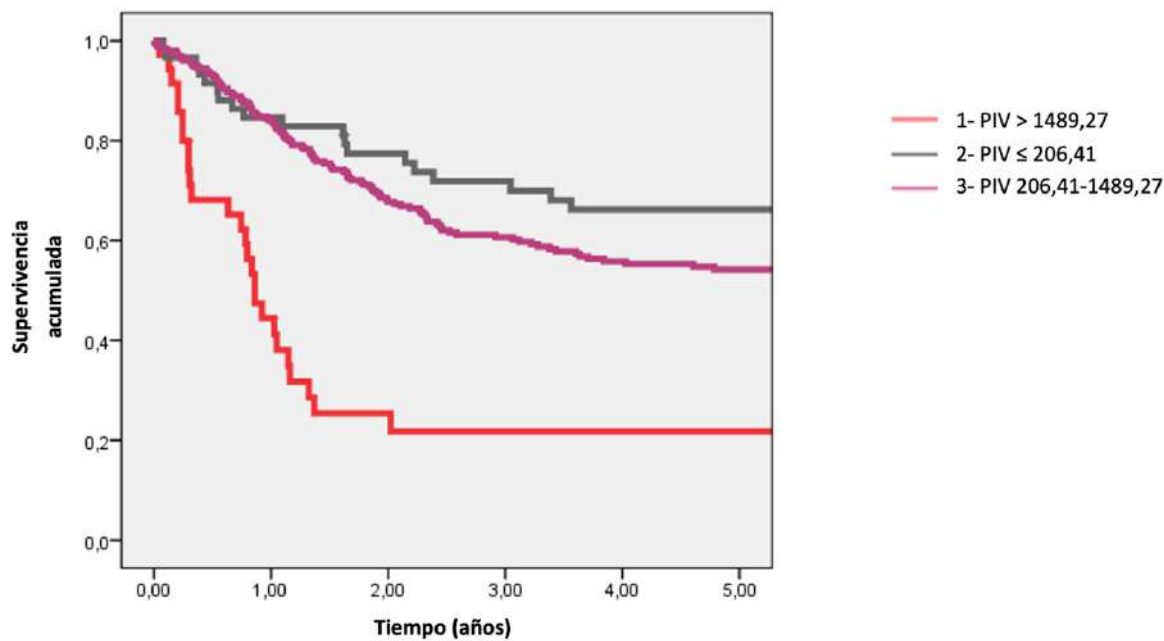


Figura 51. Curvas de supervivencia según valor de PIV.

Prognostic Nutritional Index (PNI)

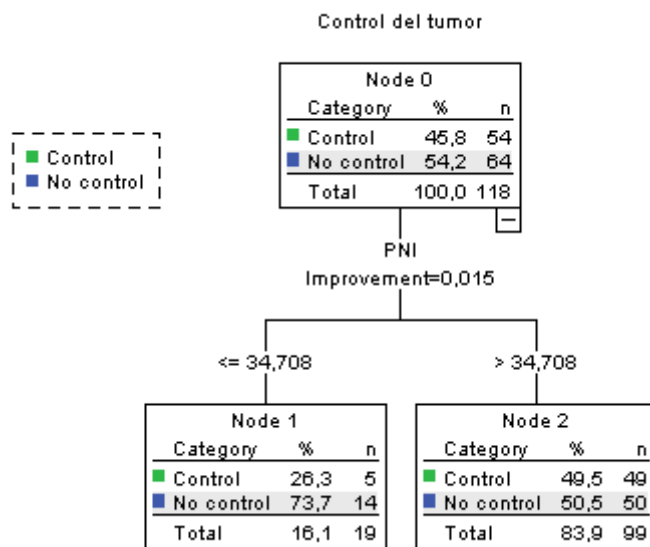


Figura 52. Análisis de partición recursiva para la variable PNI.

Los pacientes con un PNI $\leq 34,70$ tuvieron una supervivencia específica significativamente más reducida ($P=0,005$). Porcentaje de clasificación correcta 54,2%.

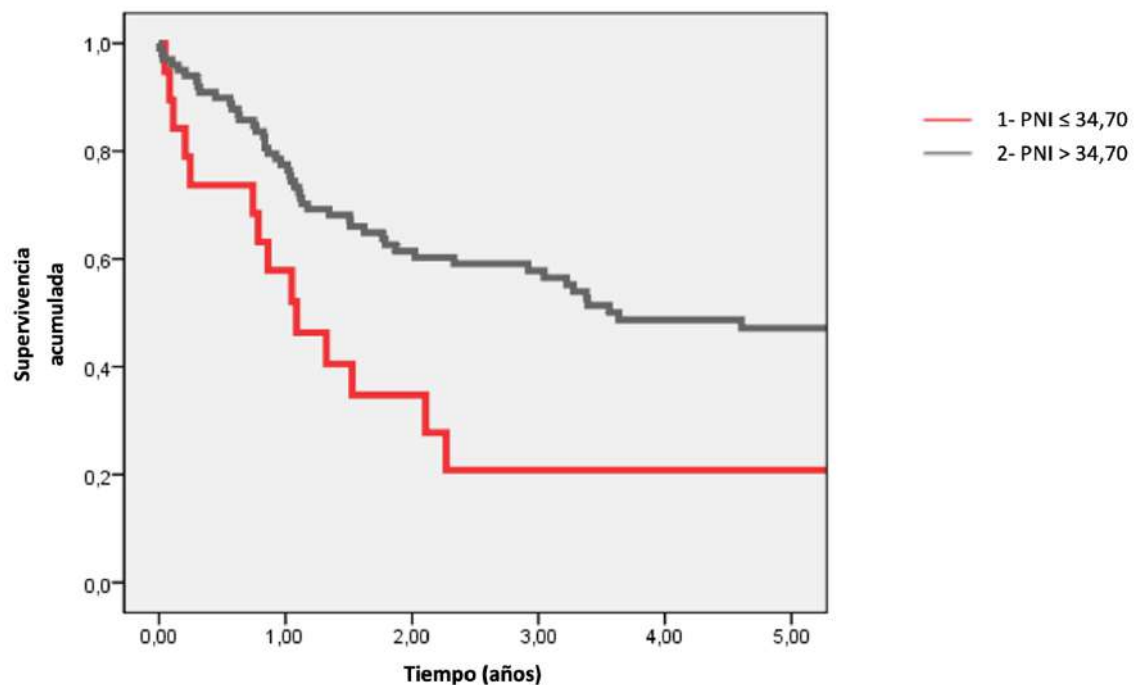


Figura 53. Curvas de supervivencia según valor de PNI.

Hemoglobina-to-RDW Ratio (Hb-RDW)

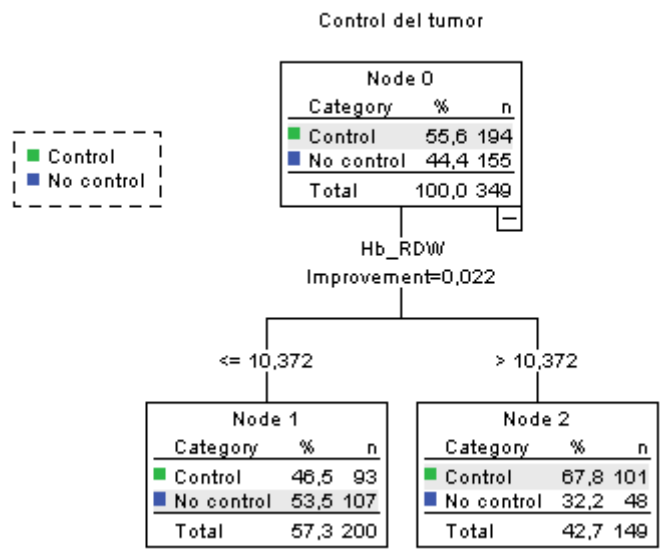


Figura 54. Análisis de partición recursiva para la variable Hb-RDW.

Los pacientes con una relación Hb-RDW $\leq 10,37$ tuvieron una supervivencia específica significativamente más reducida ($P=0,0001$). Porcentaje de clasificación correcta 59,6%.

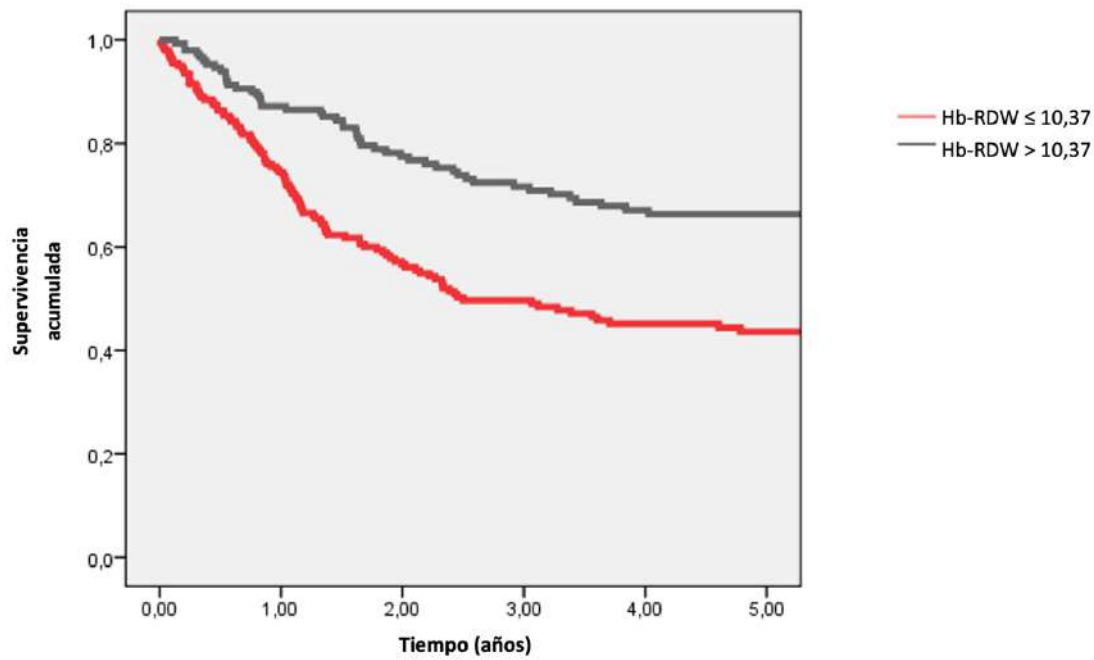


Figura 55. Curvas de supervivencia según valor de Hb-RDW.

La siguiente tabla resume los resultados obtenidos a partir de la categorización de los diferentes parámetros mediante el análisis de partición recursiva. En la tabla se incluyen las categorías obtenidas, el número de pacientes de cada una de las categorías, y la supervivencia específica a los 5 años.

		N	Sup 5 años (IC 95%)	P
Creatinina	≤83	159	44,4% (36,4-52,4%)	0,003
	>83	191	61,2% (53,8-68,6%)	
AST	≤20,5	77	35,0 % (23,6-46,4%)	0,006
	>20,5	34	63,9% (45,3-82,5%)	
ALT	≤23,5	81	39,7% (28,5-50,9%)	0,077
	>23,5	32	56,8% (37,8-75,8%)	
Hemoglobina	≤111	33	28,3% (12,6-44,0%)	0,0001
	111-146	217	50,8% (43,7-57,9%)	
	>146	104	65,7% (56,3-75,1%)	
RDW	≤14,35	244	59,2% (52,7-65,7%)	0,0001
	>14,35	105	40,1% (30,1-50,1%)	
Neutrófilos	≤5,95	269	56,6% (50,3-62,9%)	0,011
	>5,95	84	40,7% (29,5-51,9%)	
Linfocitos	≤0,67	36	28,3% (13,0-43,6%)	0,0001
	0,67-1,81	248	52,5% (46,0-59,0%)	
	>1,81	69	67,3% (55,3-79,3%)	
Plaquetas	≤334	313	56,1% (50,2-62,0%)	0,0001
	>334	36	27,4% (11,7-43,1%)	

Tabla 37. Tabla resumen análisis de partición recursiva de parámetros individuales.

Se procedió del mismo modo para resumir los resultados obtenidos a partir de los diferentes índices analizados.

		N	Sup 5 años (IC 95%)	P
NLR	≤2,25	72	74,9% (64,5-85,3%)	0,0001
	>2,25	281	47,0% (40,9-53,1%)	
PLR	≤114,9	62	68,1% (55,8-80,4%)	0,0001
	114,9-277,7	214	56,2% (49,1-63,3%)	
	277,7-361,8	35	41,8% (25,1-58,5%)	
	>361,8	37	19,5% (5,6-33,4%)	
MLR	≤0,284	70	69,8% (58,6-81,0%)	0,0001
	0,284-0,897	248	52,1% (45,6-58,6%)	
	>0,897	35	24,1% (9,0-39,2%)	
SIRI	≤1,20	93	66,1% (56,1-76,1%)	0,0001
	1,20-5,00	218	52,1% (45,0-59,2%)	
	>5,00	42	27,0% (12,5-41,5%)	
SII	≤1731,8	294	57,7% (51,8-63,6%)	0,0001
	>1731,8	54	27,7% (14,8-40,6%)	
PIV	≤206,41	59	66,2% (53,9-78,5%)	0,0001
	206,41-1489,2	254	54,2% (47,7-60,7%)	
	>1489,2	35	21,8% (7,3-36,3%)	
PNI	≤34,70	19	20,8% (0,8-40,8%)	0,005
	>34,70	99	47,2% (36,4-58,0%)	
Hb-RDW	≤10,37	200	43,6% (36,2-51,0%)	0,0001
	>10,37	149	66,3% (58,5-74,1%)	

Tabla 38. Tabla resumen análisis de partición recursiva de los índices.

5.4.1 Cálculo de la discriminación entre las curvas extremas

Se procedió a calcular la capacidad de discriminación de cada uno de los parámetros entre las curvas para cada uno de los métodos de clasificación.

	<u>Discriminación</u>
Creatinina	11,39%
AST	26,76
ALT	16,15
Hemoglobina	36,94
RDW	15,67
Neutrófilos	13,24
Linfocitos	40,10
Plaquetas	28,09
NLR	21,90
PLR	46,64
MLR	47,38
SIRI	37,54
SII	29,85
PIV	42,86
PNI	28,05
Hb-RDW	18,62

Tabla 39. Capacidad de discriminación de cada uno de los parámetros.

5.4.2 Cálculo del Balance

Igualmente, se procedió a calcular la distribución de los pacientes entre las diferentes categorías para cada uno de los parámetros e índices de acuerdo con la fórmula del “Balance” propuesta por Groome y cols (173).

	<u>N</u>	<u>Cat</u>	<u>Esp</u>	<u>Dif</u>	<u>Dif/Esp</u>	<u>% desv</u>
Creatinina	350	2	175	32	0,18	9,14
AST	111	2	55,5	43	0,77	38,74
ALT	113	2	56,5	49	0,87	4,36
Hemoglobina	354	3	118	198	1,68	55,93
RDW	349	2	174,5	139	0,80	39,83
Neutrófilos	353	2	176,5	185	1,05	52,41
Linfocitos	353	3	117,7	260,7	2,22	73,85
Plaquetas	349	2	174,5	277	1,59	79,37
NLR	353	2	176,5	209	1,18	59,21
PLR	348	4	87	254	2,92	72,99
MLR	353	3	117,7	260,7	2,22	73,85
SIRI	353	3	117,7	200,7	1,71	56,86
SII	348	2	174	240	1,38	68,97
PIV	348	3	116	276	2,38	79,31
PNI	118	2	59	80	1,36	67,80
Hb-RDW	349	2	174,5	51	0,29	14,61

Tabla 40. Cálculo del Balance para cada parámetro e índice.

5.4.3 Cálculo de la calidad pronóstica y de discriminación

La siguiente tabla muestra la capacidad de discriminación de cada uno de los parámetros e índices.

	<u>Calidad pronóstica</u>
Creatinina	125,03
AST	141,54,
ALT	144,09
Hemoglobina	154,89
RDW	107,18
Neutrófilos	87,31
Linfocitos	146,45
Plaquetas	104,90
NLR	106,49
PLR	166,93
MLR	168,29
SIRI	155,76
SII	120,58
PIV	149,27
PNI	116,35
Hb-RDW	141,25

Tabla 41. Capacidad de discriminación de cada parámetro e índice.

De los parámetros hematológicos individuales analizados, el que contó con una mejor capacidad pronóstica fue la hemoglobina, seguida del conteo absoluto de linfocitos. Entre los índices, el que tuvo una mejor capacidad pronóstica fue el MLR, seguido por el PLR.

5.4.4 Resultados del estudio multivariable

Se llevó a cabo un estudio multivariable en el que se incluyó como variable dependiente la supervivencia específica desde el momento de realización de la cirugía de rescate, y como variables independientes la edad y sexo del paciente, el consumo de tóxicos, la localización del tumor, el estadio inicial del tumor, el tipo de recidiva (local y/o regional) y la categoría obtenida con el índice MLR, que fue el que alcanzó una mayor calidad pronóstica en nuestro análisis. En este estudio se incluyeron los 353 pacientes para los cuales se dispuso de información relativa al MLR.

		HR (IC 95%)	P
Edad	<60	1	
	60-75	1,20 (0,83-1,73)	0,327
	>75	1,35 (0,83-2,18)	0,216
Sexo	Masculino	1	
	Femenino	1,32 (0,75-2,32)	0,326
Tóxicos	No	1	
	Moderado	0,75 (0,36-1,52)	0,429
	Severo	1,04 (0,53-2,01)	0,907
Localización	Cavidad oral	1	
	Orofaringe	0,89 (0,53-1,50)	0,684
	Hipofaringe	0,81 (0,43-1,51)	0,518
	Supraglotis	0,80 (0,49-1,31)	0,386
	Glottis	0,37 (0,21-0,66)	0,001
	Otros	0,78 (0,32-1,98)	0,602
Estadaje inicial	I-II	1	
	III-IV	1,53 (1,05-2,25)	0,027
Recidiva	Local	1	
	Regional	1,76 (1,15-2,68)	0,009
	Loco-regional	3,39 (2,24-5,11)	0,0001
MLR	≤0.284	1	
	0.284-0.897	1,59 (0,97-2,61)	0,061
	>0.897	4,02 (2,13-7,58)	0,0001

Tabla 42. Resultados del estudio multivariable incluyendo el índice MLR.

De acuerdo con el resultado del estudio multivariable, las variables que se relacionaron con una reducción significativa de la supervivencia específica tras la cirugía de rescate fueron el contar con un tumor inicial con estadio avanzado (estadio III-IV), tener una recidiva regional o loco-regional, y una categoría elevada en el valor del MLR. En relación a los pacientes con un MLR ≤0,284, los pacientes con un valor 0,284-0,897 tuvieron un

riesgo 1,59 veces superior de morir como consecuencia del tumor (IC95%: 0,97-2,61, P=0,061), y los pacientes con un valor >0.897 un riesgo 4.02 veces superior (IC 95%: 2,13-7,58, P=0,0001).

El siguiente forest-plot muestra gráficamente el resultado del análisis multivariable.

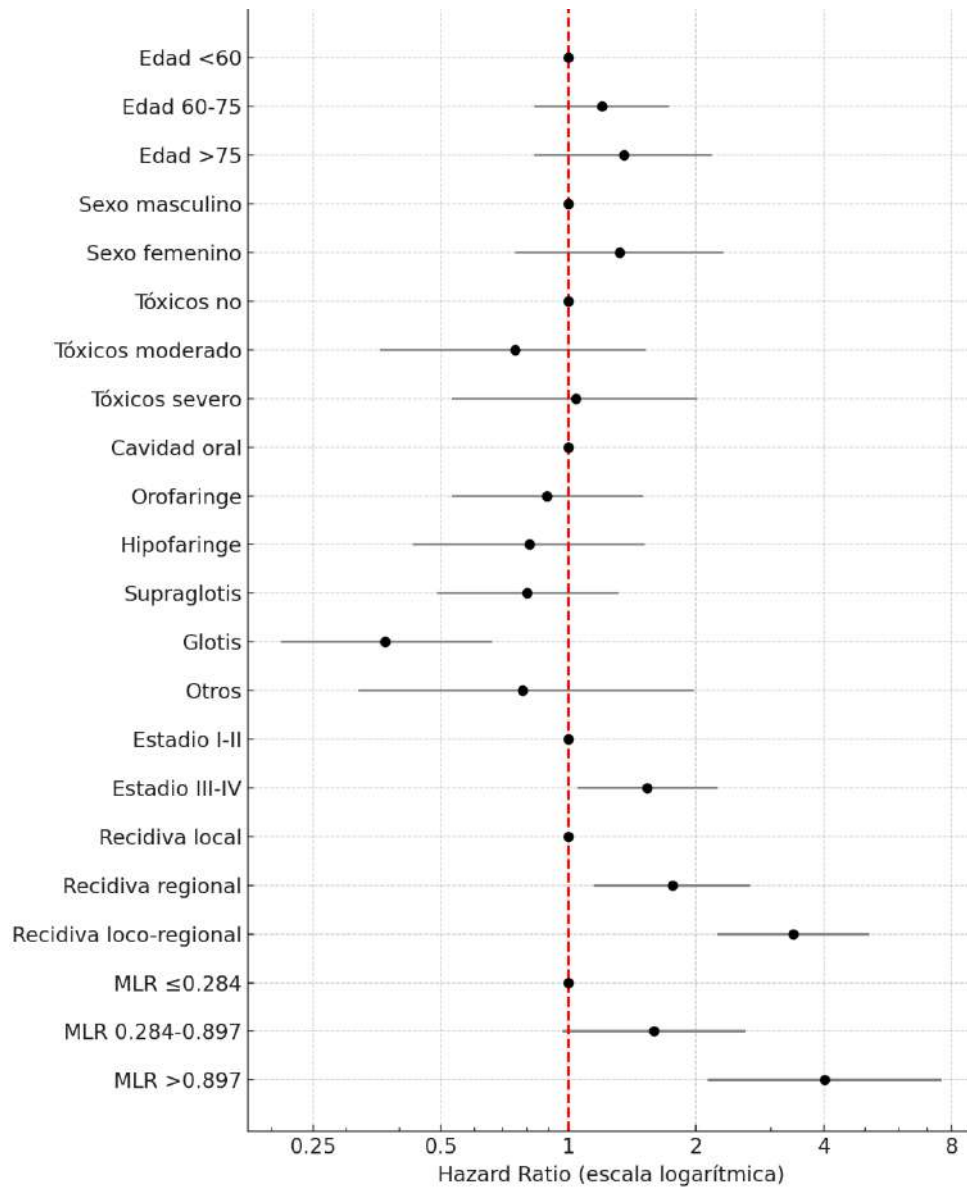


Figura 56. Forest plot de los resultados del estudio multivariable incluyendo el índice MLR.

Igualmente, se llevó a cabo un estudio multivariable con los pacientes para los cuales se dispuso de información de las concentraciones de hemoglobina, que fue el parámetro analítico aislado que consiguió una mejor capacidad pronóstica.

		HR (IC 95%)	P
Edad	<60	1	
	60-75	1,24 (0,86-1,80)	0,245
	>75	1,57 (0,97-2,52)	0,061
Sexo	Masculino	1	
	Femenino	1,09 (0,62-1,91)	0,761
Tóxicos	No	1	
	Moderado	0,77 (0,37-1,56)	0,471
	Severo	1,08 (0,56-2,08)	0,799
Localización	Cavidad oral	1	
	Orofaringe	1,02(0,60-1,76)	0,920
	Hipofaringe	0,89 (0,47-1,67)	0,721
	Supraglotis	0,88 (0,52-1,49)	0,641
	Glottis	0,33 (0,18-0,60)	0,0001
	Otros	0,78 (0,30-2,02)	0,623
Estadía inicial	I-II	1	
	III-IV	1,41 (0,94-2,11)	0,093
Recidiva	Local	1	
	Regional	1,58 (1,04-2,41)	0,03
	Loco-regional	3,10 (2,05-4,67)	0,0001
Hb	>146	1	
	111-146	2,12 (1,17-3,84)	0,013
	<111	1,34 (0,90-2,01)	0,148

Tabla 42. Resultados del estudio multivariable incluyendo la hemoglobina.

En este caso, las variables relacionadas con una reducción en la supervivencia específica fueron el tipo de recidiva y los niveles de hemoglobina. En relación a los pacientes con una Hb >146 g/L, los pacientes con un valor 111-146 g/L tuvieron un riesgo 2,12 veces superior de morir como consecuencia del tumor (IC95%: 1,174-3,84, P=0,013), y los pacientes con un valor <111 g/L un riesgo 1,34 veces superior (IC 95%: 0,90-2,01, P=0,148).

El siguiente forest-plot muestra gráficamente el resultado del análisis multivariable incluyendo el valor de la hemoglobina como una variable independiente.

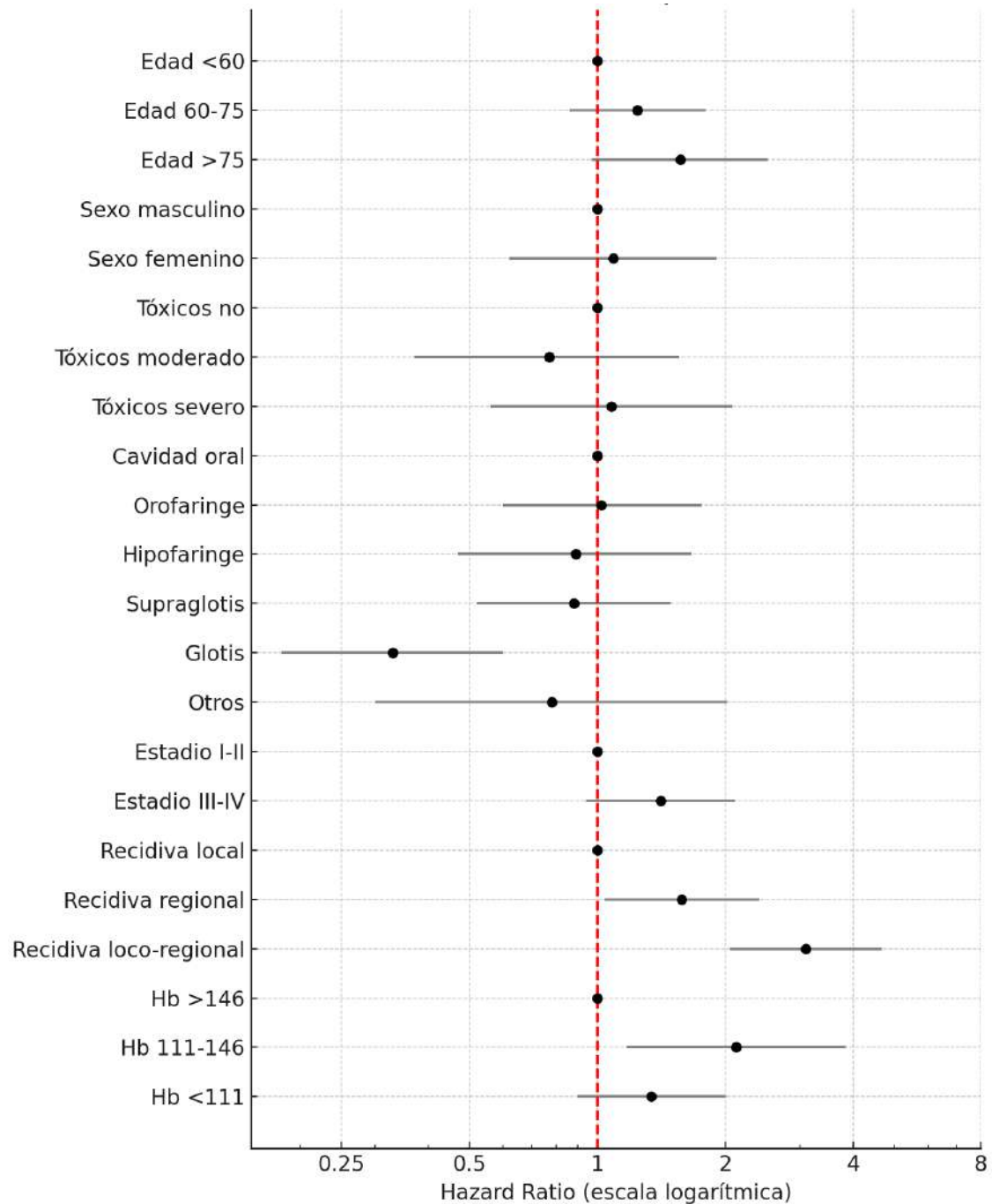


Figura 57. Forest plot de los resultados del estudio multivariable incluyendo la hemoglobina.

5.4.5 Resultados del análisis de partición recursiva

Se realizó un análisis de partición recursiva incluyendo en el modelo las variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia en el estudio multivariable.

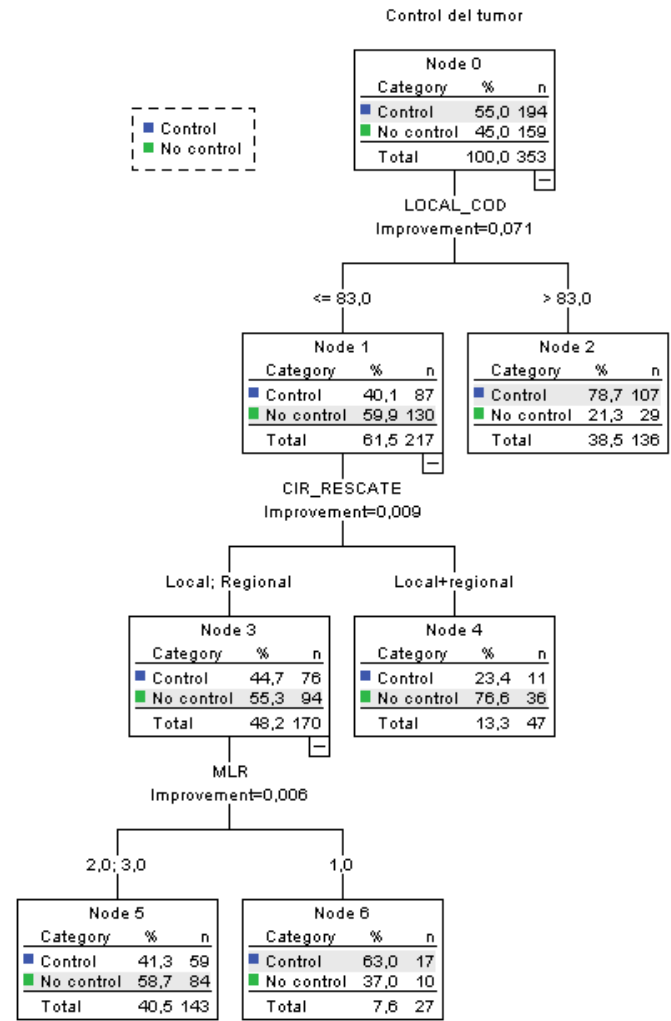


Figura 58. Análisis de partición recursiva a partir del estudio multivariable.

Se observó un primer nivel de partición dependiente de la localización del tumor. Para los pacientes con una localización no glótica apareció un segundo nivel de partición en relación con el tipo de recidiva. Finalmente, los pacientes con una recidiva aislada local o regional contaron con un nuevo nivel de partición dependiente del MLR.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia específica correspondientes a cada uno de los nodos terminales obtenidos con el análisis de partición recursiva.

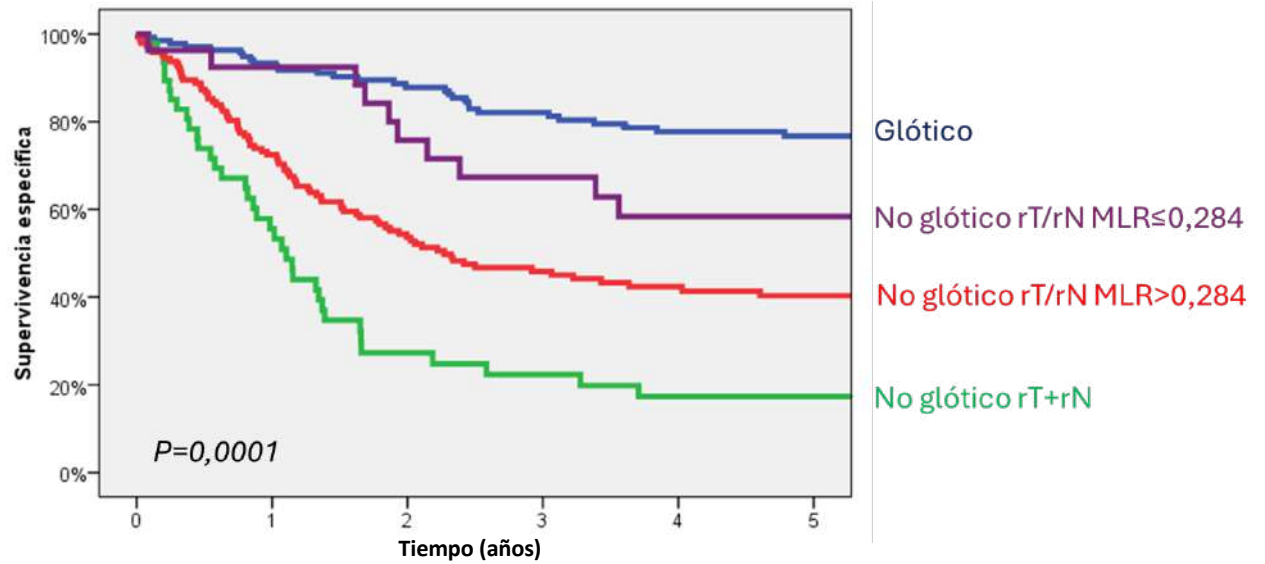


Figura 59. Curvas de supervivencia correspondientes a cada nodo terminal.

5.5 Comparación entre los parámetros analíticos de los pacientes candidatos a un tratamiento quirúrgico de rescate y pacientes candidatos a tratamiento paliativo

La siguiente tabla muestra la comparación de una serie de variables clínicas del tumor inicial entre los pacientes con una recidiva local y/o regional de la enfermedad tratados con una cirugía de rescate y los que siguieron tratamiento paliativo.

		Cir Rescate	Paliación	P
Edad media (desviación estándar) años		64,9 (11,3)	66,2 (10,6)	0,293
Edad	<60 años	120 (33,9%)	28 (28,0%)	0,497
	60-75 años	165 (46,6%)	49 (49,0%)	
	>75 años	69 (19,5%)	23 (23,0%)	
Sexo	Masculino	319 (90,1%)	74 (74,0%)	0,0001
	Femenino	35 (9,9%)	26 (26,0%)	
Tabaco	No	32 (9,0%)	18 (18,0%)	0,035
	< 20 cig/día	58 (16,4%)	9 (9,0%)	
	≥ 20 cig/día	253 (71,5%)	70 (70,0%)	
	Cigarros	11 (3,5%)	3 (3,0%)	
Alcohol	No	90 (25,4%)	25 (25,0%)	0,129
	< 80 g /día	144 (40,7%)	31 (31,0%)	
	≥ 80g /día	120 (33,9%)	44 (44,0%)	
Localización	Cavidad oral	64 (18,1%)	21 (21,0%)	0,0001
	Orofaringe	55 (15,5%)	40 (40,0%)	
	Hipofaringe	28 (7,9%)	22 (22,0%)	
	Supraglotis	70 (19,8%)	9 (9,0%)	
	Glottis	127 (35,9%)	8 (8,0%)	
	Otras loc	10 (2,8%)	0 (0,0%)	
Extensión local inicial	cT0	6 (1,7%)	0 (0,0%)	0,0001
	cT1	109 (30,8%)	7 (7,0%)	
	cT2	117 (33,1%)	26 (26,0%)	
	cT3	96 (27,1%)	29 (29,0%)	
	cT4	26 (7,3%)	38 (38,0%)	
Extensión regional inicial	cN0	236 (66,7%)	38 (38,0%)	0,0001
	cN1	33 (9,3%)	6 (6,0%)	
	cN2	72 (20,3%)	50 (50,0%)	
	cN3	13 (3,7%)	6 (6,0%)	
Tratamiento local inicial	RT	172 (48,6%)	11 (11,0%)	0,0001
	QT-RT (bio-RT)	76 (21,5%)	51 (51,0%)	
	Cirugía	80 (22,6%)	21 (21,0%)	
	Cirugía + (QT)RT	26 (7,3%)	17 (17,0%)	

Tratamiento regional inicial	Observación	133 (37,6%)	13 (13,0%)	0,0001
	Cirugía + (QT)RT	146 (41,2%)	49 (49,0%)	
	RT/ QT-RT	75 (21,2%)	38 (38,0%)	

Tabla 43. Comparación de variables clínicas entre ambos grupos.

Existieron diferencias significativas en las características clínicas iniciales de los pacientes recidivados en relación a la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento de rescate quirúrgico con intención radical. En el grupo de pacientes paliativos hubo una mayor proporción de mujeres; un mayor porcentaje de tumores localizados en la orofaringe y la hipofaringe, y menor porcentaje de pacientes con tumores de localización glótica o supraglótica; una mayor categoría en la extensión local y regional del tumor; un mayor porcentaje de pacientes tratados inicialmente con quimio-radioterapia o bio-radioterapia, y un menor porcentaje de pacientes tratados con radioterapia exclusiva; y finalmente un menor porcentaje de pacientes en los cuales no se llevó a cabo un tratamiento electivo sobre las áreas ganglionares.

Se llevó a cabo un estudio comparando los valores analíticos de los pacientes recidivados en función de que hubiesen sido considerados candidatos o no a un tratamiento de rescate quirúrgico. La siguiente tabla muestra los valores promedio para cada uno de los parámetros analíticos en función del tipo de tratamiento de rescate efectuado (cirugía de rescate versus paliación).

		N	Media (desv estándar)	P
Glucosa	Rescate	344	5,97 (1,89)	0,594
	Paliativo	92	5,84 (2,09)	
Urea	Rescate	346	6,50 (2,58)	0,004
	Paliativo	98	7,51 (5,21)	
Creatinina	Rescate	350	89,77 (26,05)	0,005
	Paliativo	100	79,45 (56,77)	
AST	Rescate	111	22,25 (25,38)	0,468
	Paliativo	82	22,00 (14,60)	
ALT	Rescate	113	24,30 (32,82)	0,531
	Paliativo	80	21,73 (19,36)	
Fosfatasa alcalina	Rescate	69	93,22 (52,14)	0,192
	Paliativo	77	113,79 (199,51)	
Gamma GT	Rescate	75	50,85 (79,18)	0,045
	Paliativo	73	101,11 (199,51)	
Proteínas totales	Rescate	78	60,07 (8,99)	0,010
	Paliativo	69	65,25 (8,60)	
Albúmina	Rescate	118	40,44 (5,38)	0,001
	Paliativo	69	36,80 (8,63)	
Hemoglobina	Rescate	354	136,86 (18,03)	0,001
	Paliativo	100	118,32 (19,74)	
VCM	Rescate	354	91,71 (6,89)	0,005
	Paliativo	100	89,5 (6,45)	
RDW	Rescate	349	14,07 (1,62)	0,001
	Paliativo	100	14,86 (1,86)	
Leucocitos	Rescate	354	7,11 (2,61)	0,001
	Paliativo	100	9,52 (4,68)	
Neutrófilos	Rescate	353	4,94 (2,26)	0,001
	Paliativo	95	7,43 (4,52)	
Eosinófilos	Rescate	353	0,14 (0,12)	0,343
	Paliativo	95	0,15 (0,199)	

Basófilos	Rescate	353	0,03 (0,02)	0,286
	Paliativo	95	0,2 (0,03)	
Monocitos	Rescate	353	0,60 (0,25)	0,001
	Paliativo	95	0,74 (0,33)	
Linfocitos	Rescate	353	1,37 (0,72)	0,001
	Paliativo	95	1,06 (0,529)	
Plaquetas	Rescate	349	238,47 (84,76)	0,001
	Paliativo	100	280,82 (111,43)	

Tabla 44. Comparación de los valores analíticos en ambos grupos.

De acuerdo con los resultados, los pacientes que siguieron un tratamiento paliativo contaron con unos valores significativamente más elevados de urea, GGT, RDW, leucocitos, neutrófilos, monocitos y plaquetas, en tanto que tuvieron unos niveles significativamente más bajos de creatinina, proteínas totales y albúmina, hemoglobina y VCM, y de linfocitos.

Las diferencias en los patrones analíticos entre los pacientes recidivados en función de que pudiesen ser considerados candidatos o no a un tratamiento de rescate con intención radical se relacionarían con las diferencias en las características clínicas entre ambos grupos de pacientes, con un mayor porcentaje de pacientes con tumores inicialmente más avanzados y en localizaciones de mal pronóstico como son la orofaringe y la hipofaringe en el grupo de pacientes que siguieron un tratamiento paliativo.

A modo de ejemplo, la siguiente figura representa la distribución en los valores de hemoglobina en función de que el paciente hubiese sido tratado con cirugía de rescate o tratamiento paliativo dependiendo del sexo de los pacientes.

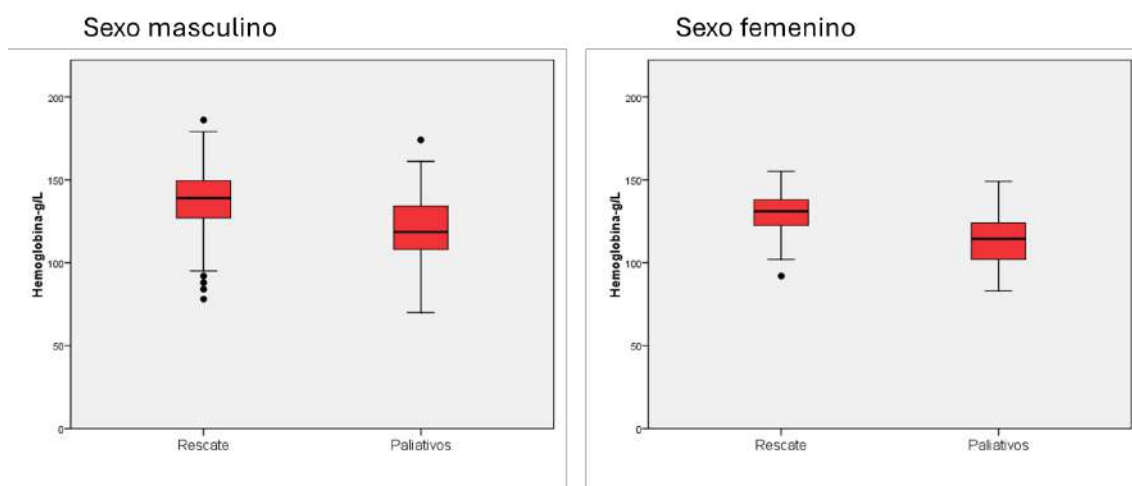


Figura 60. Distribución en los valores de Hb en ambos grupos en función del sexo.

La siguiente tabla muestra los valores medios de hemoglobina en función del tipo de tratamiento y el sexo de los pacientes.

		Hb media (desv estándar)	P
Masculino	Rescate	137,62 (18,26)	0,0001
	Paliativo	120,04 (20,48)	
Femenino	Rescate	129,94 (14,15)	0,0001
	Paliativo	113,42 (16,88)	

Tabla 45. Valores medios de Hb en función de grupo y sexo.

Los valores promedio de hemoglobina en el grupo de pacientes que recibieron un tratamiento paliativo fue significativamente inferior tanto para los pacientes del sexo masculino como femenino.

Atendiendo a los valores considerados como normales de acuerdo con los estándares del laboratorio de nuestro centro (130-170 g/L para el sexo masculino y 120-150 g/L para el sexo femenino), el promedio de hemoglobina para los pacientes incluidos en el grupo de rescate se encontraría en el rango de la normalidad, en tanto que en los pacientes de ambos sexos que siguieron un tratamiento paliativo se situaría por debajo de los límites considerados como normales.

La siguiente figura muestra la supervivencia específica de la cohorte de pacientes que siguieron un tratamiento paliativo.

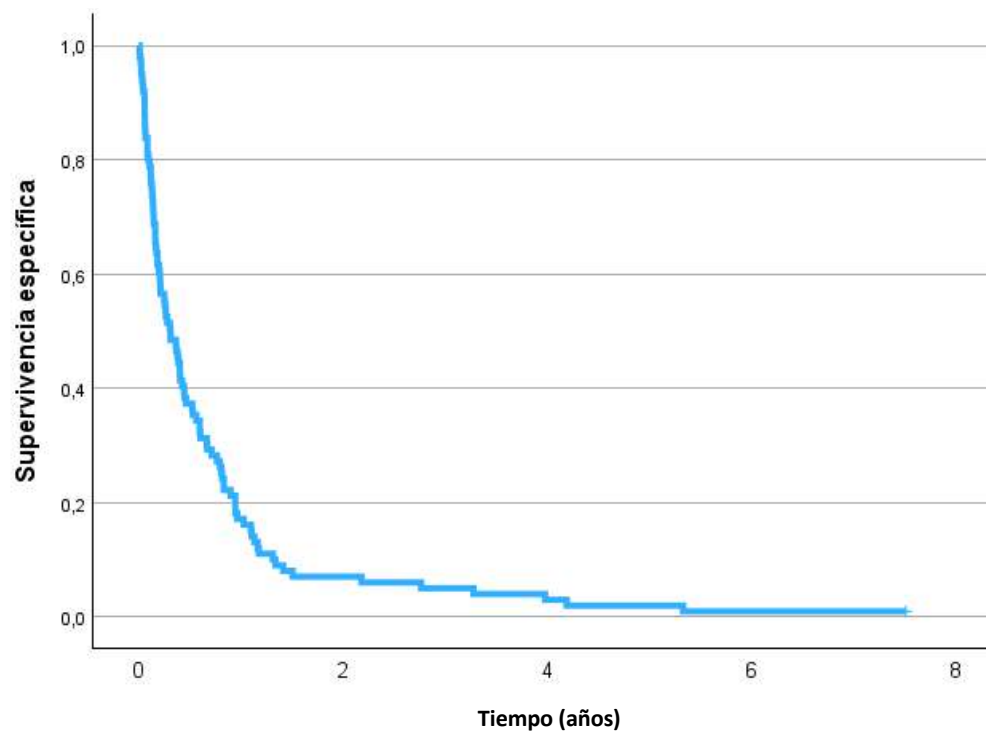
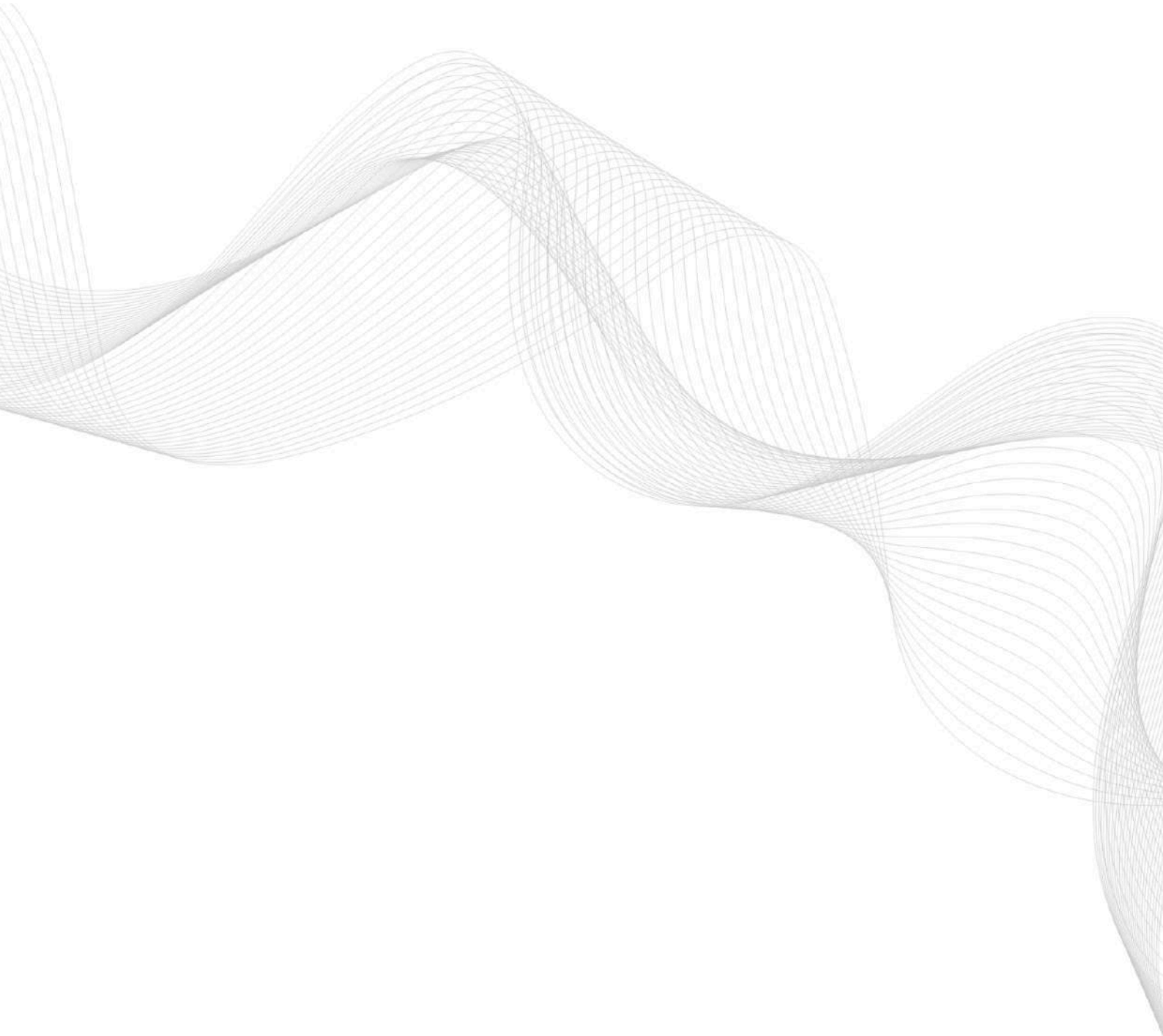


Figura 61. *Supervivencia específica de los pacientes paliativos.*

La mediana de supervivencia de los pacientes fue de 3,7 meses (IC 95%: 2,2-5,1 meses).



DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Diversos estudios han analizado factores pronósticos en pacientes con un CECC tratados con una cirugía de rescate. En un meta-análisis realizado por Lupato y cols. (25), las variables relacionadas con una reducción en la supervivencia fueron la edad superior a los 60 años, una categoría localmente avanzada del tumor inicial (T3-T4), la afectación ganglionar inicial, el tratarse de una recidiva regional o loco-regional, y el intervalo libre de recidiva inferior a los 12 meses. Varios autores han propuesto escalas pronósticas basadas en factores preoperatorios en pacientes con CECC tratados con una cirugía de rescate. En el modelo de Tan y cols. (5) los factores de mal pronóstico fueron el estadio IV del tumor inicial y la presencia de recidiva conjunta loco-regional. Hamoir y cols. (33) desarrollaron un modelo, validado posteriormente por Quer y cols. (36), basado en la localización no laríngea de la recidiva, un estadio inicial III-IV y la presencia de recidiva conjunta loco-regional. Finalmente, Lupato y cols. (6) elaboraron una puntuación pronóstica basada en la edad avanzada (>70 años), estadio IV del tumor inicial, intervalo libre de recidiva inferior a 12 meses y presencia de recidiva conjunta loco-regional. En una puntuación específica para cáncer oral, Lu y cols. (168) identificaron como variables asociadas a mal pronóstico tras la cirugía de rescate un intervalo libre de recidiva inferior a 12 meses, una profundidad de invasión superior a 1 cm en la cirugía previa y la presencia de recidiva regional asociada.

Sin embargo, estos estudios no han incluido como variables los valores obtenidos a partir de una analítica en sangre periférica. Los parámetros hematológicos en sangre periférica han sido ampliamente estudiados como herramienta para analizar la capacidad pronóstica en pacientes oncológicos, incluyendo los pacientes con CECC. La gran mayoría de estos estudios se han centrado más en el tratamiento primario, y hasta la fecha hay escasez de trabajos que analicen estos parámetros en el subgrupo de pacientes con enfermedad recurrentes tratados con cirugía de rescate tras una recidiva local y/o regional de la enfermedad.

El presente estudio evalúa la posible relación entre la supervivencia y el valor de parámetros analíticos obtenidos de forma previa a la realización de una cirugía de rescate tras una recidiva local y/o regional en pacientes con un CECC.

6.1 AST/ALT

En el análisis detallado de los parámetros analíticos básicos de este estudio, se observó que las transaminasas (AST y ALT) fueron más altas en los pacientes con una recidiva conjunta loco-regional en relación con una recidiva aislada local o regional, lo que podría estar relacionado con una mayor inflamación o daño tisular en casos de recidivas más extensas. Como parámetros aislados, las transaminasas no se relacionaron significativamente con la supervivencia específica. No existen estudios publicados que hayan analizado específicamente la capacidad pronóstica de la ALT o la AST como parámetros individuales en pacientes con CECC.

De acuerdo con nuestros resultados, la combinación de ambos parámetros en el índice de Ritis (AST/ALT) no mostró asociación con ninguna de las categorías estudiadas (edad, sexo, consumo de tóxicos, localización tumoral, estadio inicial o recidiva) ni tampoco se relacionó con la supervivencia específica de los pacientes. Asimismo, el análisis de partición recursiva tampoco demostró capacidad discriminativa de este parámetro en nuestro estudio. En un estudio realizado por Sansa y cols. (161) en el que se incluyeron 670 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello tratados con radioterapia o quimio-radioterapia, un valor elevado del índice AST/ALT se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de recurrencia local (75,0% en pacientes con un índice AST/ALT elevado frente a 53,4% en pacientes con un índice bajo, $p=0,0001$), y casi duplicando el riesgo de recidiva tumoral en el análisis multivariable (HR 1,97; IC 95%: 1,42–2,75; $p=0,0001$). La ausencia de capacidad pronóstica del índice AST/ALT en nuestra serie puede explicarse por las diferencias en la población analizada. Mientras que el estudio de Sansa y cols. evaluaba el valor pronóstico del índice AST/ALT en el tratamiento inicial, nuestro análisis se centró en pacientes que ya habían desarrollado una recidiva y habían recibido un tratamiento previo, lo que podría implicar un escenario biológico distinto, con mecanismos de progresión tumoral más complejos y potencialmente menos dependientes de marcadores bioquímicos sistémicos como el AST/ALT. Además, en el presente estudio sólo se analizaron pacientes tratados con cirugía de rescate, en tanto que Sansa y cols. analizaron pacientes tratados con radioterapia o quimio-radioterapia, por lo que la capacidad pronóstica del índice podría estar relacionada con

mecanismos de radio-resistencia, en tanto que podría no contar con capacidad pronóstica significativa en el grupo de pacientes tratados con cirugía.

6.2 Creatinina

En cuanto a la creatinina, en nuestro estudio se observó que aumentaba con la edad y era más baja en las pacientes de sexo femenino. Una creatinina elevada suele indicar una disminución de la función renal o problemas que afectan a la filtración glomerular. Entre las causas más frecuentes de su aumento están la enfermedad renal aguda o crónica, la deshidratación, la obstrucción urinaria, la insuficiencia cardíaca o el shock, el uso de fármacos nefrotóxicos, la rabdomiólisis y una dieta rica en proteínas o suplementos de creatina. En cambio, una creatinina baja es menos común y suele deberse a masa muscular reducida, embarazo, enfermedad hepática grave, dieta pobre en proteínas o pérdida de peso significativa. Generalmente indica menor producción de creatinina y no un problema renal directo (169).

El análisis de partición recursiva identificó a la creatinina sérica como variable discriminante, clasificando a los pacientes con mayor o menor probabilidad de control tumoral. Los pacientes que presentaron un nivel de creatinina $>83,05 \mu\text{mol/L}$ presentaron mejor control del tumor y mayor supervivencia específica a los 5 años (61,2%), mientras que aquellos con valores $\leq 83,05 \mu\text{mol/L}$ mostraron peor pronóstico, con una supervivencia específica del 44,4% ($P=0,003$). Estos resultados son dispares en relación a los encontrados en estudios realizados en pacientes con cáncer en otras localizaciones (58,59,60), donde se relaciona en general un nivel mayor del parámetro sérico de la creatinina con una peor supervivencia. Es importante tener en cuenta que el valor normal de la creatinina en sangre es de 65,4 a 119,3 $\mu\text{mol/L}$ en hombres y de 53,3 a 91,9 $\mu\text{mol/L}$ en mujeres. A pesar de que en nuestro estudio se obtuvieron diferencias significativas en la supervivencia específica según el valor de la creatinina preoperatoria, es limitado el número de estudios que ha analizado la relación entre los niveles de creatinina y el pronóstico en el caso concreto de los CECC, encontrándose únicamente un artículo publicado por Homma y cols. (170) en el que se observó que un

aclaramiento de creatinina $<50\text{mL/min}$ (creatinina sérica/creatinina urinaria) resultó ser un factor pronóstico independiente para la supervivencia global en pacientes con cáncer de orofaringe.

Al comparar los pacientes con recidiva tratados con intención radical con aquellos que recibieron un tratamiento paliativo, pudimos observar que los pacientes que recibieron un tratamiento paliativo presentaron unas cifras de creatinina significativamente inferiores. Es posible que este hallazgo sea consecuencia de un peor estado general y un nivel sarcopenia superior para este grupo de pacientes, que podría ser uno de los factores que condicionaron el que no fuesen considerados candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical.

6.3 Hemoglobina, RDW e Índice hemoglobina/RDW

Existe gran cantidad de evidencia en la literatura que indica que los valores de hemoglobina previos al tratamiento inicial se relacionan con el pronóstico de la enfermedad en los pacientes con un CECC tratados con radioterapia (171) o con cirugía (172, 173, 174).

Varios estudios han encontrado una relación entre unos niveles reducidos de hemoglobina preoperatoria y la aparición de complicaciones en pacientes con CECC tratados con una cirugía de rescate (175, 176, 177). Sin embargo, es muy escasa la información que relaciona los niveles de hemoglobina y el control de la enfermedad tras una cirugía de rescate. En un estudio retrospectivo realizado en 83 pacientes con carcinomas de cavidad oral tratados con una cirugía de rescate con un colgajo libre, Hafström y cols. (178) no encontraron una relación significativa entre la anemia preoperatoria (definida como una hemoglobina $<117\text{ g/L}$) y la supervivencia global o específica, si bien debe tenerse en cuenta las características muy seleccionadas de la población analizada y que la anemia afectó solo al 11% de la muestra.

En nuestro estudio los niveles de hemoglobina fueron significativamente más elevados en los pacientes con tumores glóticos y estadios iniciales (I-II), mientras que el RDW fue más bajo en estos mismos grupos.

El análisis mostró que una concentración baja de hemoglobina se asociaba de forma significativa con una menor supervivencia de los pacientes ($p = 0,001$) tal como muestra la siguiente figura.

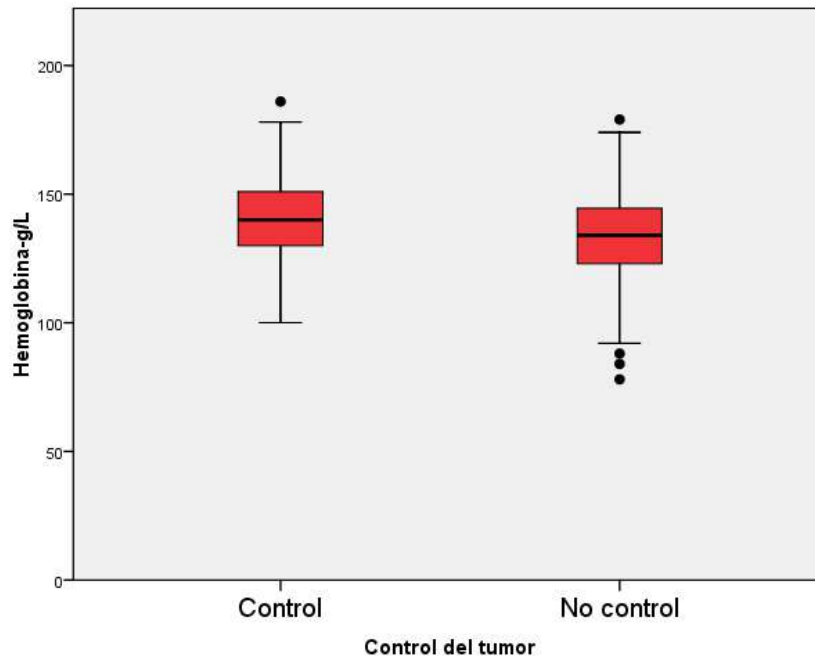


Figura 62. Diagrama de cajas que muestra la distribución de los valores de hemoglobina en función de que el paciente no hubiese fallecido (control) o hubiese fallecido (no control) como consecuencia de la evolución del tumor.

El análisis de partición recursiva identificó dos puntos de corte en los valores de 146,0 y 111,0 g/L que se relacionaron con el pronóstico tras la cirugía de rescate.

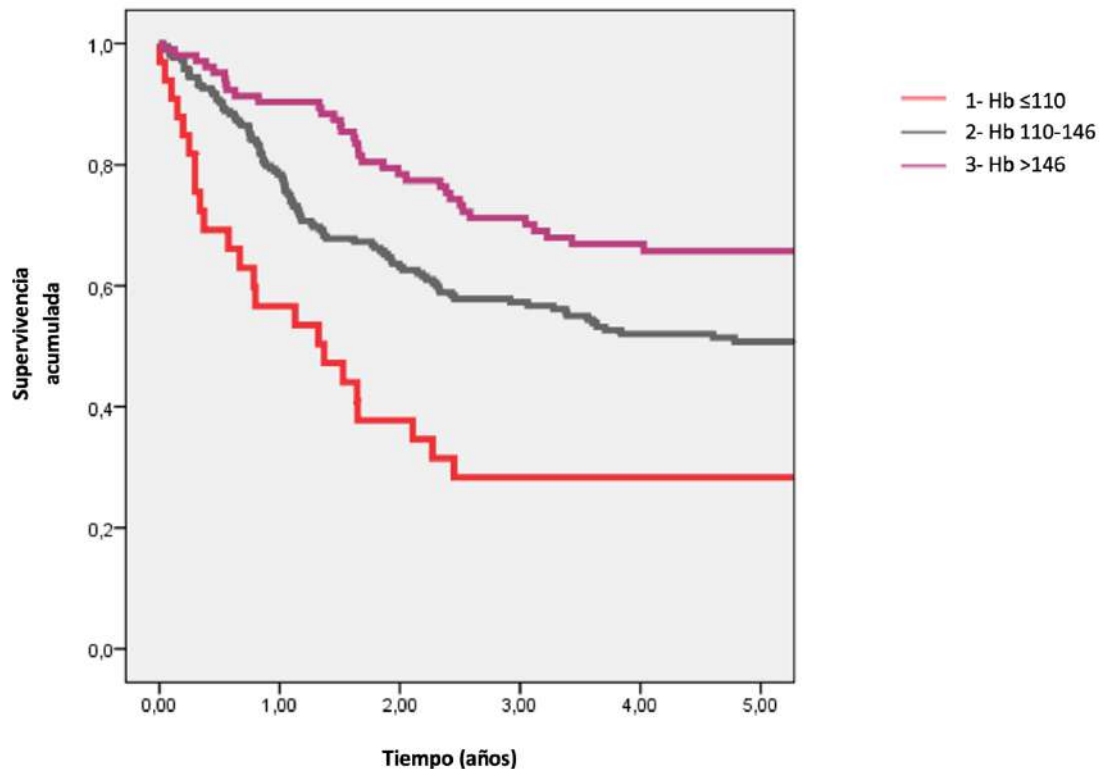


Figura 63. Curvas de supervivencia acumulada según puntos de corte en hemoglobina (146,0 g/L y 111,0 g/L) con capacidad discriminativa ($P=0,0001$).

Asimismo, aunque con una significación estadística más modesta ($p = 0,049$), un valor elevado de RDW se relacionó con un aumento significativo de la mortalidad atribuible al tumor.

La combinación de ambos parámetros en el índice Hb/RDW también obtuvo un resultado estadísticamente significativo ($p = 0,001$), evidenciando que la disminución de este índice constituye un factor predictivo de mayor mortalidad asociada al tumor. En nuestro estudio, se observó que el índice era más elevado en aquellos pacientes con tumores glóticos, con estadios iniciales (I-II), y en aquellos que presentaban una recidiva local exclusiva, situaciones que se asocian con un mejor pronóstico tras la cirugía de rescate. Los pacientes con un índice Hb/RDW $\leq 10,37$ presentaron una supervivencia específica significativamente más reducida ($p = 0,0001$).

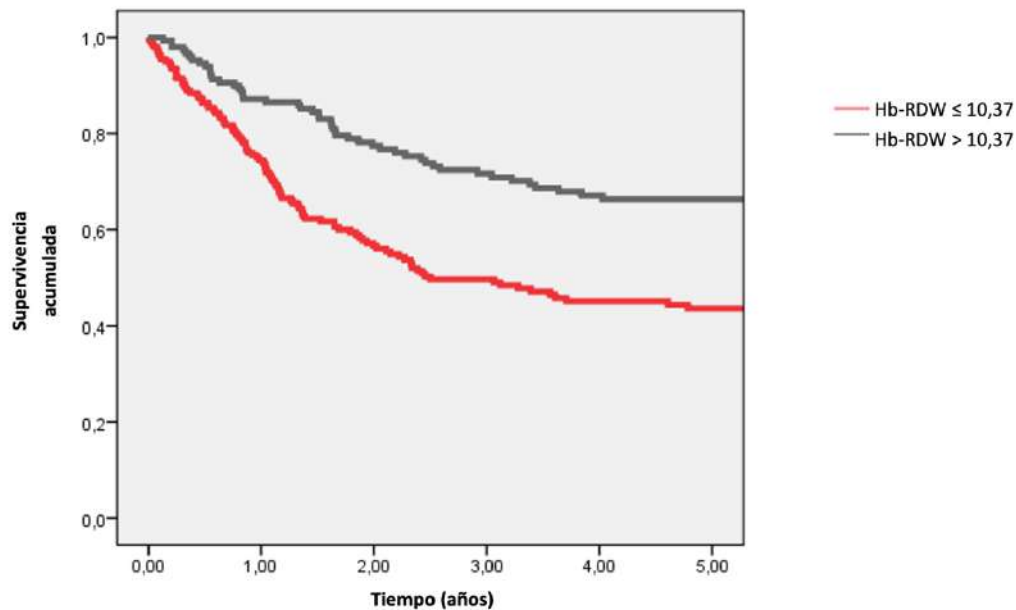


Figura 64. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el índice Hemoglobina/RDW. Los pacientes con un índice Hb/RDW $\leq 10,37$ (grupo 1) presentaron una supervivencia específica significativamente más reducida en comparación con aquellos con Hemoglobina/RDW $> 10,37$ (grupo 2) ($P=0.0001$).

El índice Hb/RDW además mostró una capacidad de discriminación de las más altas en nuestro estudio para predecir la mortalidad asociada al tumor, con un área bajo la curva (AUC) de 0,619 (IC 95%: 0,560–0,678; $p = 0,0001$).

Un análisis multivariable en el que se incluyó la hemoglobina como el parámetro analítico aislado con mayor calidad pronóstica, mostró como resultado que en relación con los pacientes con un valor de hemoglobina > 146 g/L, el riesgo de muerte asociada a la enfermedad en aquellos con hemoglobina 111–146 g/L fue 2,12 veces superior (IC95%: 1,17–3,38; $p = 0,013$), y en aquellos con hemoglobina < 111 g/L fue 1,34 veces superior (IC95%: 0,90–2,01; $p = 0,148$), aunque este último valor no alcanzó significación estadística. Resulta llamativo que los valores intermedios de hemoglobina presentaran un mayor riesgo de mortalidad que los valores bajos, resultado que podría explicarse por varios factores. Por un lado, es probable que pacientes con hemoglobina más baja presenten con mayor frecuencia enfermedad en estadios avanzados, mayor carga tóxica o edad más avanzada, variables que estarían estrechamente correlacionadas con la hemoglobina. Al ajustar el modelo multivariable por estos factores, el efecto de la hemoglobina baja sobre la mortalidad podría atenuarse o perderse, lo que explicaría la

ausencia de significación estadística en este grupo. Por otro lado, podría estar relacionado con la policitemia relativa inducida por el tabaco en pacientes fumadores, lo que elevaría artificialmente la hemoglobina en un grupo con riesgo intrínseco más alto. En pacientes con hábitos tóxicos, la policitemia relativa inducida por el tabaco debida al aumento de carboxihemoglobina, así como la reducción del volumen plasmático pueden explicar la mayor uniformidad eritrocitaria y, por tanto, un RDW más bajo. Este fenómeno ha sido descrito previamente en estudios que observaron una disminución del RDW en fumadores, en parte atribuible a la menor variabilidad eritrocitaria (179).

En pacientes oncológicos, la anemia o el déficit nutricional suelen inducir la producción de eritrocitos de distintos tamaños, elevando el RDW. Este patrón se ha descrito como un predictor independiente de peor supervivencia en numerosos estudios (84-96). Un metaanálisis de Wang y cols. (180), que incluyó 49 estudios con 19.790 pacientes con diversos tipos de cáncer, confirmó que un RDW elevado se asocia con peor supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de recurrencia.

En relación con la hemoglobina y el índice Hb/RDW, Tham y cols. (89) fueron los primeros en analizar este parámetro en 205 pacientes con CECC primario. En su cohorte, la hemoglobina se asoció significativamente con la supervivencia global, diferenciando dos grupos con un punto de corte en 11,6 g/dL. Además, un índice Hb/RDW bajo ($<1,037$) se asoció con peor supervivencia libre de enfermedad, con un riesgo 2,02 veces mayor de recurrencia o muerte.

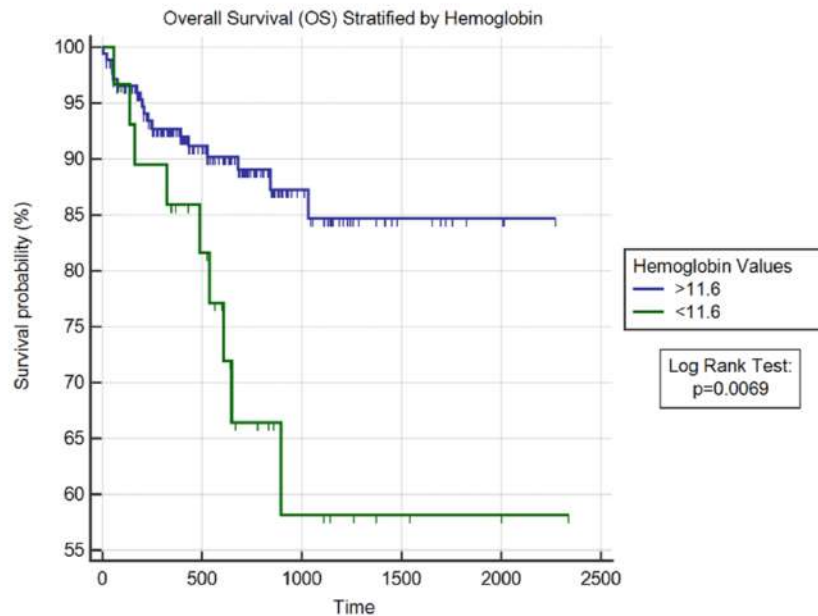


Figura 65. Tomada de Tham y cols. (89) Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) estratificadas por hemoglobina. La diferencia en la supervivencia entre los grupos fue significativa ($p = 0,0069$): los pacientes con niveles más altos de hemoglobina tuvieron mejores resultados de SG que aquellos con niveles bajos de hemoglobina.

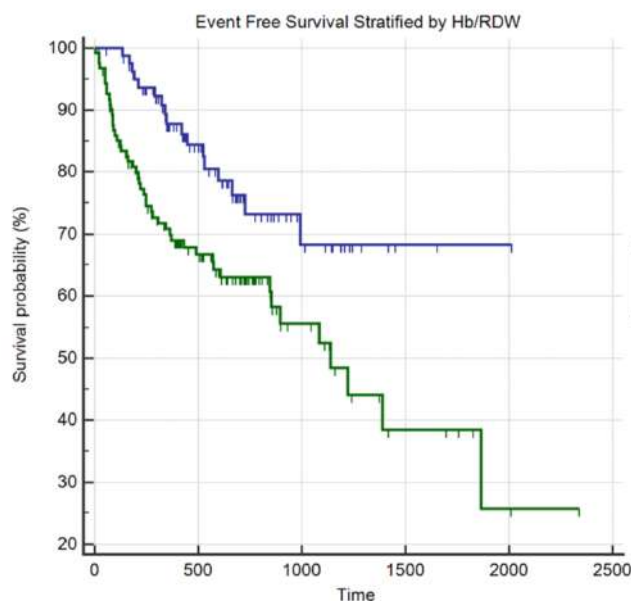


Figura 66. Tomada de Tham y cols. (89) Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad (SLE) estratificadas por Hemoglobina/RDW. La diferencia en la supervivencia entre los grupos fue significativa ($p = 0,0040$): los pacientes con Hemoglobina/RDW más altos tuvieron mejores resultados de SLE que aquellos con Hemoglobina/RDW más bajos.

De forma consistente, en pacientes sometidos a laringectomía total, Fang y cols. (181) demostraron que un índice Hb/RDW bajo ($<10,79$) se correlacionaba con características de peor pronóstico (bajo grado histológico, estadio TNM avanzado, metástasis cervicales, invasión vascular) y con menor supervivencia global. Asimismo, Bozkaya y cols. (164), en 101 pacientes con carcinoma nasofaríngeo tratados con quimioradioterapia, identificaron un punto de corte de 0,97 para el índice Hemoglobina/RDW. Los pacientes con valores bajos presentaron peor supervivencia global (HR = 3,07, $p = 0,004$), y menor supervivencia libre de enfermedad (HR = 3,94, $p < 0,0001$). En un estudio realizado por Kara y cols. (90) en 81 pacientes con carcinoma laríngeo, el índice Hb/RDW se comportó como un factor pronóstico independiente de mortalidad. De manera más amplia, estudios recientes en otros subtipos de cáncer de cabeza y cuello han reportado hallazgos similares, aunque con valores de AUC variables, probablemente atribuibles a diferencias en la composición de las cohortes y en los criterios de inclusión (89,96).

Cabe destacar que todos estos estudios se realizaron en pacientes con CECC en el contexto del tratamiento inicial del tumor. En nuestro conocimiento, no existen estudios que hayan evaluado la capacidad pronóstica del RDW o el índice Hb/RDW en pacientes con CECC tratados con una cirugía de rescate.

Existieron diferencias altamente significativas ($P=0,001$) en los valores de hemoglobina y RDW de los pacientes en función de que fuesen considerados candidatos o no a un tratamiento de rescate quirúrgico con intención radical. Los pacientes que fueron tratados de forma paliativa tras la recidiva tuvieron unas cifras de hemoglobina notablemente más reducidas y de RDW más elevadas que los pacientes tratados con una cirugía de rescate. Es muy posible que el valor de la hemoglobina actuase como un marcador subrogado del estado general del paciente, condicionado la intención radical o paliativa del tratamiento, introduciendo un sesgo de selección a considerar en el momento de interpretar nuestros resultados.

6.4 Fórmula leucocitaria

Siguiendo con el análisis de los parámetros analíticos básicos de nuestro estudio, en la fórmula leucocitaria se observó que el recuento de neutrófilos era mayor en los pacientes con recidivas loco-regionales, lo que encaja con el papel de la inflamación sistémica en los casos de progresión tumoral más avanzada. Por el contrario, los linfocitos eran más bajos en carcinomas de orofaringe e hipofaringe y en estadios avanzados, probablemente por el efecto inmunosupresor asociado a la enfermedad más agresiva. Ni los monocitos ni las plaquetas se relacionaron significativamente con ninguna de las variables clínicas estudiadas al analizarlos de forma aislada.

En cuanto a la supervivencia específica, se pudo observar que el conteo de neutrófilos, de monocitos y de plaquetas no se relacionó de forma significativa con el control final de la enfermedad tras el tratamiento quirúrgico de rescate. Sí que pudimos observar una relación significativa entre el conteo de linfocitos y la supervivencia. Los pacientes en los cuales no se consiguió el control de la enfermedad contaron con una cifra de linfocitos significativamente inferior ($P=0,014$).

Además, en el análisis con curvas ROC el valor aislado de linfocitos en sangre mostró la capacidad de discriminación más elevada de los valores analizados en este estudio para predecir la mortalidad asociada al tumor, con un área bajo la curva (AUC) de 0,611 (IC 95%: 0,552–0,670; $p = 0,0001$).

El análisis de partición recursiva no encontró capacidad de discriminación para los monocitos. En cambio, los resultados obtenidos al analizar neutrófilos, linfocitos y plaquetas evidenciaron que el número absoluto de estos parámetros tenía un impacto en el control tumoral y en la supervivencia. Por un lado, los pacientes con una cifra de neutrófilos superior a $5,95 \times 10^9/L$ tuvieron una peor supervivencia tras la cirugía de rescate ($p=0,011$) en comparación con los pacientes con un nivel inferior. Por otro lado, se consiguió clasificar a los pacientes en tres categorías según el número de linfocitos ($<0,67$, $0,67-1,81$ y $>1,81 \times 10^9/L$), con un aumento de la supervivencia específica de los pacientes a medida que se incrementaba la categoría en el conteo de linfocitos ($P=0,0001$). Por último, un conteo de plaquetas $\leq 334 \times 10^9/L$ también se relacionó con

una mayor supervivencia específica a los 5 años ($p=0,0001$) en comparación con el grupo con una cifra de plaquetas más elevada.

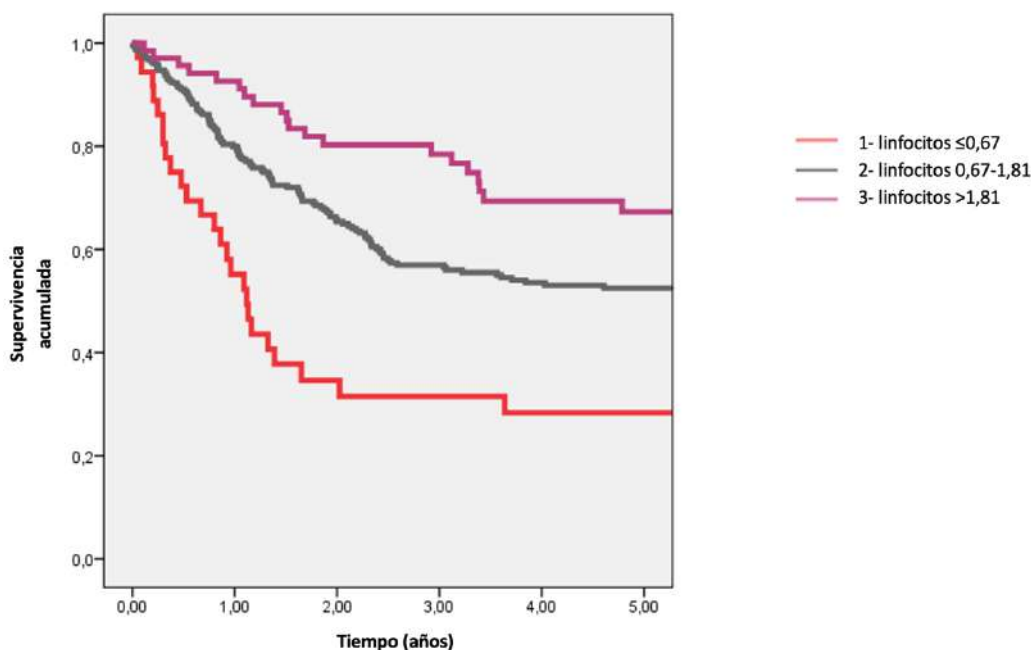


Figura 67. La supervivencia específica mejora progresivamente con mayores recuentos absolutos de linfocitos (log-rank $P=0,0001$).

En un estudio realizado por Valero y cols. en pacientes con CECC primario tratados en nuestro centro, los recuentos elevados de neutrófilos o monocitos se asociaron con peores resultados oncológicos, siendo el valor absoluto de neutrófilos el parámetro hematológico relacionado de forma más significativa con el pronóstico, y el valor absoluto de linfocitos el parámetro con menor capacidad de discriminación (125). Estos resultados difieren de los obtenidos en el presente estudio, posiblemente como consecuencia del sesgo de selección que supone el incluir de forma exclusiva a pacientes que fueron considerados candidatos a un tratamiento de rescate, en tanto que en el estudio de Valero y cols. se incluyeron pacientes con todo tipo de tratamientos.

En cuanto a las plaquetas, en el estudio realizado en nuestro centro en 2017 por Pardo y cols. (182), en el que se analizaron un total de 824 pacientes con CECC se estableció el punto de corte con capacidad pronóstica en una cifra de plaquetas de $250,05 \times 10^9/L$. Los pacientes con un recuento plaquetario más elevado presentaban una menor supervivencia específica a los cinco años (61,6%; IC 95%: 56,4–66,8%) en comparación

con aquellos con recuento plaquetario más bajo (74,1%; IC 95%: 69,8–78,4%), diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p=0,001$) en el análisis univariable. Sin embargo, en el análisis multivariable el conteo de plaquetas perdió su capacidad pronóstica, limitando su utilidad como marcador pronóstico. De nuevo, debe tenerse en consideración que este estudio incluyó pacientes en los que se llevó a cabo un tratamiento inicial del tumor, considerando cualquier tipo de tratamiento realizado.

Al comparar los resultados de la fórmula leucocitaria de los pacientes recidivados que fueron candidatos a un tratamiento de rescate quirúrgico con intención radical con aquellos que siguieron un tratamiento paliativo, se pudo observar cómo los pacientes tratados de forma paliativa tuvieron unas cifras de neutrófilos, monocitos y plaquetas significativamente más elevadas que los pacientes tratados de forma quirúrgica, en tanto que la cifra de linfocitos fue significativamente inferior. Estas diferencias indican que los pacientes tratados de forma paliativa, posiblemente como consecuencia de contar con tumores más avanzados y un peor estado general, contaban con unos niveles superiores de inflamación a nivel sistémico y un peor estatus de la respuesta inmunitaria, dato que de nuevo debemos tener en consideración al analizar los resultados obtenidos en la población de pacientes tratados con una cirugía de rescate.

No existen estudios que hayan analizado la capacidad pronóstica de estos parámetros hematológicos en pacientes con CECC tratados con una cirugía de rescate.

6.5 Índices que incluyen parámetros leucocitarios

El índice neutrófilo-linfocito (**NLR**) ha emergido como un marcador de interés en la investigación oncológica, ya que refleja el equilibrio entre la respuesta inmunitaria y la inflamación sistémica.

Un valor elevado del NLR se asocia con un estado de inflamación sistémica. Se ha demostrado que las células tumorales pueden reclutar y activar neutrófilos, denominados neutrófilos asociados a tumores (TAN). Aunque su función específica dentro del microambiente tumoral sigue siendo motivo de debate, se ha observado que

estos neutrófilos pueden favorecer la progresión tumoral, promoviendo el crecimiento del tumor, la angiogénesis, la tolerancia inmunitaria y la diseminación metastásica (183). Parte de estos efectos protumorales está mediada por las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), compuestas por cromatina extracelular y proteasas secretadas, que facilitan la invasión y la diseminación tumoral. En estudios realizados con carcinomas laríngeos se ha descrito que la presencia de TAN reduce las poblaciones de linfocitos T CD4+/CD8+ e inhibe la producción de TNF- α e IFN- γ , generando un entorno inmunosupresor. Además, los neutrófilos activados contribuyen a la degradación de las membranas basales, lo que facilita la invasión estromal y linfovascular (184).

En contraste con el efecto protumoral de los neutrófilos asociados a tumores (TAN), los linfocitos cuentan con un papel importante en la respuesta inmunitaria antitumoral. El papel de los linfocitos ha sido ampliamente investigado; los linfocitos que infiltran el tejido tumoral poseen funciones supresoras del crecimiento tumoral, y un aumento de los linfocitos infiltrantes del tumor (TILs) se asocia con un mejor pronóstico en numerosos tipos de cáncer (185).

Por tanto, mientras una respuesta inmunitaria antitumoral, caracterizada por un predominio de linfocitos en el microambiente tumoral, y posiblemente reflejada en un NLR bajo, resulta beneficiosa para el paciente, una respuesta inflamatoria con predominio de neutrófilos, y un NLR elevado, podría ser perjudicial. Es así como una elevación del NLR se ha asociado en numerosos estudios con una peor supervivencia (9, 126, 128, 163).

En el análisis individual de este estudio, el NLR mostró un valor superior en pacientes con carcinomas de hipofaringe respecto a otras localizaciones, de la misma forma que mostró un valor superior en pacientes que presentaron recidivas regionales, situaciones ambas que se han relacionado con un mal pronóstico de la enfermedad.

Al analizar la relación del NLR con la supervivencia específica en nuestros pacientes se observó que ésta disminuía significativamente al elevarse el valor del NLR, con un punto de corte en el valor de 2,253. Este valor se acerca a uno de los puntos de corte que aparecen en el metaanálisis de Cho y cols. (128), que propuso una clasificación en tres niveles del NLR con capacidad pronóstica en pacientes con CECC: <2, 2 a 6 y >6. En 2018,

Mascarella y cols. (186) publicaron un metaanálisis analizando 24 artículos que incluyeron 6.479 pacientes con CECC, donde encontraron que los pacientes con un NLR elevado (rango de los puntos de corte 2,04-5,00) tenían más probabilidades de morir (HR 1,78, IC 95%: 1,53–2,07; $p < 0,0001$) que aquellos pacientes con un NLR inferior. En el mismo año, Takenaka y cols. (187) también publicaron un metaanálisis, esta vez incluyendo 19 artículos y 3.770 pacientes con CECC que también concluyó que un NLR elevado predecía peores resultados en pacientes con CECC. En este caso los pacientes con un NLR elevado tenían un 69% más de probabilidades de morir (IC 95% 1,47–1,93; $p < 0,001$) que aquellos pacientes con un NLR inferior. Yang y cols. aportaron otro metaanálisis que confirmaba los mismos resultados analizando un total de 6.847 pacientes con CECC (129). Los estudios incluidos en estos meta-análisis fueron realizados analizando los resultados obtenidos con el tratamiento inicial de los tumores. En nuestro conocimiento, no existen en la literatura estudios que hayan analizado la capacidad pronóstica del NLR en pacientes tratados con una cirugía de rescate.

Nuestros resultados coinciden con la evidencia previa sobre el valor pronóstico de la relación plaquetas/linfocitos (**PLR**) en el CECC. En nuestro estudio, el PLR mostró una asociación significativa con la localización tumoral, el estadiaje inicial y la supervivencia específica en pacientes tratados con cirugía de rescate. Mediante análisis de partición recursiva, se identificaron cuatro categorías pronósticas según el valor de PLR (<114,9, 114,9–277,7, 277,7–361,8 y >361,8), observándose una disminución progresiva de la supervivencia específica a medida que aumentaba el PLR.

Un metaanálisis reciente que evaluó la relevancia pronóstica del PLR en el carcinoma escamoso oral (OSCC), que incluyó más de 5.700 pacientes, demostró que un PLR elevado se asociaba con peor supervivencia global, específica y libre de enfermedad (188). Sin embargo, la fuerza de esta asociación dependía del punto de corte empleado para definir un “PLR alto”. En concreto, el estudio sugería que cuando el PLR era igual o inferior a 150, su valor predictivo era significativo, pero este efecto desaparecía si se usaba un umbral mayor. Estos resultados respaldan el uso del PLR como un biomarcador inflamatorio útil para estratificar el riesgo en cáncer oral, aunque su interpretación debe estandarizarse según valores umbral bien definidos. En nuestro análisis, la identificación de cuatro intervalos de PLR con distinto impacto pronóstico refuerza la idea de que este

marcador no debe interpretarse como una variable dicotómica, sino como un parámetro continuo capaz de reflejar la magnitud de la respuesta inflamatoria sistémica y su influencia en la evolución clínica del CECC recurrente.

Si bien el contejo de monocitos como parámetro individual no se relacionó con la supervivencia específica, el **MLR** apareció como un índice con capacidad pronóstica al realizar el análisis de partición recursiva. En el estudio comparativo entre los diferentes parámetros individuales e índices, considerando tanto la capacidad de discriminación como la distribución de los pacientes entre las diferentes categorías, este índice fue el que contó con una mejor calidad pronóstica de los evaluados. La supervivencia específica de los pacientes disminuyó a medida que se incrementaba el valor del MLR.

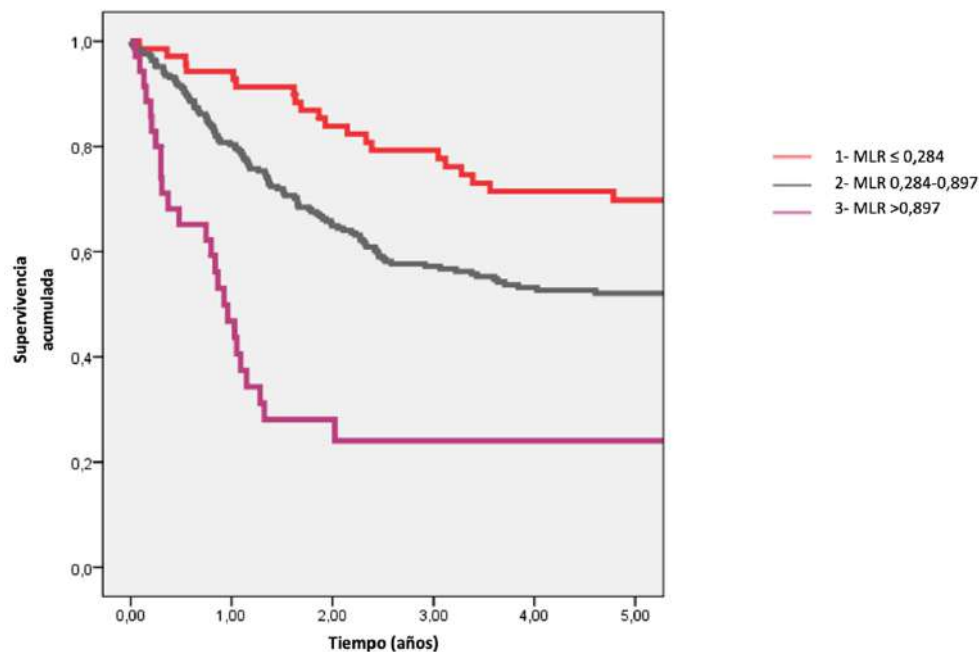


Figura 68. Supervivencia específica en función de los valores de MLR considerando como puntos de corte los valores de 0,284 y 0,897 (log-rank $P=0.0001$).

El **SIRI**, que combina el número absoluto de neutrófilos, monocitos y linfocitos, se ha propuesto como un reflejo más completo del estado inflamatorio sistémico y la respuesta inmunitaria. En nuestra cohorte, un SIRI elevado se asoció con un aumento del estadiaje del tumor y una recidiva conjunta loco-regional. También se asoció su aumento con una menor supervivencia específica, lo cual coincide con lo descrito por Valero y cols. en su estudio con pacientes con CECC en tratamiento primario (136). Un

artículo reciente analizó el SIRI prequirúrgico en 101 pacientes que presentaban una segunda neoplasia metacrónica de cabeza y cuello que se habían sometido a radioterapia previa para el primer CECC. Encontraron que los pacientes con $\text{SIRI} \geq 1,383$ tuvieron una supervivencia global a los 5 años significativamente menor (32,9 % frente a 60,1 %, $P=0,001$), que el valor como predictor de SIRI superaba al de otros índices convencionales, y que podía combinarse con variables histopatológicas, como la invasión linfovascular y la extensión extranodal, mejorando los modelos multivariantes para identificar pacientes con riesgo elevado de recidiva (189).

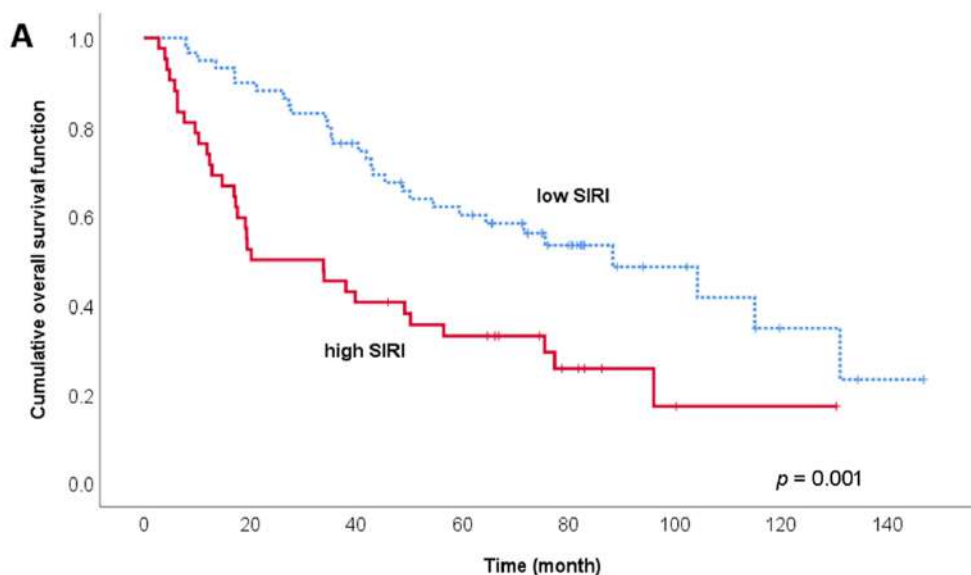


Figura 69. Tomada de Su y cols. Curva de supervivencia global para aquellos pacientes con SIRI mayor (≥ 1.383) versus aquellos pacientes con SIRI menor (<1.383) (189).

En nuestro estudio, los valores de punto de corte para el SIRI fueron 1,204 y 5,000, clasificando a los pacientes en 3 grupos que iban disminuyendo gradualmente la supervivencia a medida que aumentaba el nivel de SIRI.

Incluso en el contexto de enfermedad recurrente y cirugía de rescate, donde las agresiones previas al sistema inmune del paciente son más pronunciadas, el índice mantuvo su valor discriminativo. Esto sugiere que los mecanismos fisiopatológicos entre inflamación sistémica e inmunidad siguen funcionando de forma relevante incluso en fases avanzadas de la evolución tumoral.

El **SII**, por su parte, sustituye los monocitos por las plaquetas en su fórmula, integrando así un componente adicional relacionado con la angiogénesis y la activación tumoral. Las plaquetas, más allá de su función hemostática, participan activamente en la progresión tumoral mediante la secreción de factores proangiogénicos, que a su vez inducen características distintivas de la progresión del cáncer, como la transición epitelial-mesenquimal, la angiogénesis, la migración celular y/o la proliferación. También facilitan la retención de émbolos tumorales en la microcirculación, y estimulan la liberación de citocinas proinflamatorias (interleucina 1, 3 y 6) por parte de las células cancerosas, las cuales participan en la angiogénesis tumoral y en mantener un microambiente proinflamatorio. En consecuencia, las plaquetas desempeñan un papel multifuncional en el desarrollo del cáncer (190).

En nuestro estudio, un SII elevado se correlacionó de forma independiente con un estadiaje más avanzado del tumor y con la recidiva loco-regional. Su aumento representó un empeoramiento significativo de la supervivencia específica. Los pacientes con valores de SII $>1731,8$ contaron con un peor pronóstico. Si bien no existen estudios que relacionen el SII con el pronóstico de la cirugía de rescate en pacientes con CECC, en pacientes con cáncer de próstata recurrente tras radioterapia se encontró que un SII elevado previo a la prostatectomía de rescate se asociaba con características patológicas adversas y con una disminución de la supervivencia (191).

El **PIV** es, probablemente, uno de los marcadores más novedosos en este campo, al integrar cuatro parámetros: neutrófilos, monocitos, plaquetas y linfocitos. Su utilidad ha sido demostrada en múltiples tipos de cáncer, y en el CECC empieza a acumular evidencia que respalda su valor como marcador pronóstico (141-143). En el presente estudio, el PIV mostró una asociación con la evolución clínica tras cirugía de rescate. Se definieron tres categorías según el valor de PIV mediante un análisis de partición recursiva: categoría I: PIV $< 206,4$ ($n = 59$, 17%), categoría II: PIV $206,4-1489,2$ ($n = 254$, 73,0%) y categoría III: PIV $>1489,2$ ($n = 35$, 10,1%) observándose una disminución significativa y ordenada de la supervivencia específica de la enfermedad a medida que aumentaba la categoría de PIV, consolidándose como un índice con potencial aplicación clínica. Estos hallazgos son consistentes con investigaciones previas que refuerzan el valor pronóstico del PIV en el CECC. En un estudio realizado en pacientes con CECC tratados con el

objetivo de desarrollar y validar nomogramas predictivos de supervivencia, se analizaron retrospectivamente 161 pacientes sometidos a cirugía radical, y se determinó un punto de corte del PIV de 123,3. Los pacientes con PIV alto presentaron peor supervivencia libre de enfermedad (HR = 5,01) y global (HR = 5,23). En una cohorte adicional de pacientes tratados con radioterapia o quimio-radioterapia, un PIV elevado también se asoció con peor pronóstico, lo que sugiere que los nomogramas basados en PIV podrían tener una aplicación más amplia para predecir la supervivencia en distintos contextos terapéuticos del CECC (192).

En conjunto, nuestros resultados apoyan la hipótesis de que el estado inflamatorio sistémico y la respuesta inmunitaria antes de la cirugía de rescate también puede condicionar la evolución posterior del paciente, tal como se ha observado que ocurre en pacientes con CECC tras el tratamiento inicial.

6.6 Índices que incluyen parámetros nutricionales

Es importante destacar que factores como la desnutrición, la comorbilidad, la edad avanzada o los tratamientos previos (especialmente la radioterapia) pueden influir en el perfil analítico. En este sentido, parámetros como la albúmina, el índice pronóstico nutricional (PNI) o el Host Index (HI), que integran variables relacionadas con el estado nutricional y la inflamación, han mostrado en estudios previos una capacidad de discriminación pronóstica significativa en pacientes con CECC primario (148-151). En nuestro estudio, la **albúmina** como parámetro individual no se relacionó con la supervivencia de forma estadísticamente significativa en pacientes con recidiva de CECC sometidos a cirugía de rescate. De nuevo, debe valorarse que los pacientes tratados con una cirugía de rescate constituyen una cohorte seleccionada, en los que el estado general y la extensión del tumor son factores que se tienen en cuenta en el momento de considerar al paciente candidato a este tipo de tratamiento. Es posible que los pacientes recidivados con una situación de desnutrición grave, sarcopenia o un deterioro importante del estado general no sean candidatos a un tratamiento quirúrgico de rescate, que cuenta con una morbilidad y posibilidad de complicaciones superior al de

una cirugía similar empleada como tratamiento primario. La muestra de pacientes recidivados que no fueron considerados candidatos a un tratamiento de rescate quirúrgico mostró unos valores de albúmina significativamente inferiores a la de los pacientes tratados con una cirugía de rescate.

Es relevante mencionar que un índice como el **Host Index**, que integra información del estado de inflamación sistémico (cuenta de neutrófilos y monocitos), el estado inmunitario (linfocitos), nutrición (albúmina) y estado general (hemoglobina), si bien contó con un valor más elevado en los pacientes con una recidiva loco-regional en relación con los que tuvieron una recidiva aislada local o regional ($P=0,003$), y apareció incrementado de forma significativa en los pacientes en los que la cirugía de rescate no consiguió el control de la enfermedad ($P=0,031$), no fue una de las variables con capacidad pronóstica en el análisis de partición recursiva.

En la literatura únicamente se ha estudiado el Host Index en pacientes con CECC primarios o en grupos que no exclusivamente incluían pacientes con recidivas tumorales. Un ejemplo es una serie retrospectiva de 99 pacientes sometidos a cirugía y reconstrucción microvascular (incluyendo casos tratados por recurrencia), que observó que un H-Index alto ($\geq 3,6$) se asociaba independientemente a una menor supervivencia libre de enfermedad, aunque no mostró impacto significativo en cuanto a la supervivencia global (193).

De los índices que incluyeron la albúmina, el único que contó con capacidad pronóstica fue el **PNI**, que resulta de la suma de la capacidad pronóstica de la albúmina y el conteo linfocitario. La capacidad discriminativa de este índice posiblemente apareció a expensas de la relevancia pronóstica de los linfocitos.

Un metaanálisis publicado recientemente (2025), que incluyó 27 estudios con un total de 4.400 pacientes con CECC (194) confirmó que un PNI bajo se asociaba significativamente con una menor supervivencia global (HR: 2,42), supervivencia libre de enfermedad (HR: 1,89) y supervivencia libre de progresión (HR: 2,23), de manera independiente al subtipo tumoral, el tratamiento recibido (incluyendo cirugía, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia) o la localización del tumor. Además, la consistencia de los resultados en subgrupos de pacientes con enfermedad recurrente

tratados con inmunoterapia refuerza la validez del PNI como marcador pronóstico en contextos clínicos complejos y avanzados. Sin embargo, una diferencia importante entre nuestro estudio y el metaanálisis radica en el valor de corte del PNI. Mientras que en la literatura los puntos de corte varían ampliamente (entre 39 y 53 según los estudios incluidos), en nuestra cohorte el umbral significativo se situó en 34.7, un valor claramente inferior. Esta discrepancia podría explicarse por las características específicas de nuestra población, compuesta exclusivamente por pacientes con recidiva local y /o regional tratados con cirugía de rescate, un grupo clínicamente más vulnerable y con un estado inflamatorio-nutricional más deteriorado.

Nuestros hallazgos refuerzan la evidencia existente sobre el valor pronóstico del PNI, pero también subrayan la necesidad de estandarizar los valores de corte según el contexto clínico y el tipo de paciente. Además, la utilidad del análisis de partición recursiva en nuestro trabajo aporta información adicional para identificar umbrales clínicamente relevantes, adaptados a poblaciones específicas.

6.7 Estudio multivariable

Profundizando en nuestro trabajo, se realizó un estudio multivariable en el que se analizaron los factores con capacidad pronóstica en relación con la supervivencia específica desde el momento de la realización de la cirugía de rescate. Como ya se ha descrito en el apartado de resultados, las variables que se relacionaron con una reducción significativa de la supervivencia específica tras la cirugía de rescate fueron el contar con un tumor inicial con estadio avanzado (estadio III-IV), tener una recidiva regional o loco-regional, y una categoría elevada en el valor del MLR.

En relación con los pacientes con un MLR $<0,284$, el riesgo de muerte asociada a la enfermedad en los pacientes con un valor $0,284-0,897$ fue 1,59 veces superior, y en los pacientes con un valor $>0,897$ fue 4,02 veces superior.

Ni la edad o el sexo ni el consumo de tóxicos fueron variables que apareciesen como significativas en nuestro modelo multivariable.

A partir de las variables con capacidad pronóstica y mediante un método de partición recursiva, fue posible obtener una categorización de nuestros pacientes tratados con cirugía de rescate. Se procedió a una clasificación de los pacientes en base a la localización del tumor (glótica versus no glótica), el tipo de recidiva (local/regional versus loco-regional) y el valor del MLR ($<0,284$ / $>0,284$). La siguiente tabla muestra la definición correspondiente a cada una de las categorías discriminadas.

Categoría 1	Tumores en localización glótica
Categoría 2	Tumores en localización no-glótica con recidiva local o regional con un MLR $<0,284$
Categoría 3	Tumores en localización no-glótica con recidiva local o regional con un MLR $>0,284$
Categoría 4	Tumores en localización no-glótica con recidiva loco-regional

Tabla 46. Tabla que muestra la definición de la clasificación de los pacientes en base a la localización (glótica versus no-glótica), el tipo de recidiva (regional/local versus loco-regional) y el valor del MLR en nuestro estudio multivariable.

La supervivencia específica a los 5 años desde el momento de la realización de la cirugía de rescate para los pacientes incluidos en la categoría 1 fue del 76,7%, para los pacientes de la categoría 2 del 58,4%, para los de la categoría 3 del 40,3% y finalmente para los de la categoría 4 del 17,4%.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia específica obtenidas al aplicar estas reglas de clasificación en nuestra cohorte de pacientes tratados con cirugía de rescate.

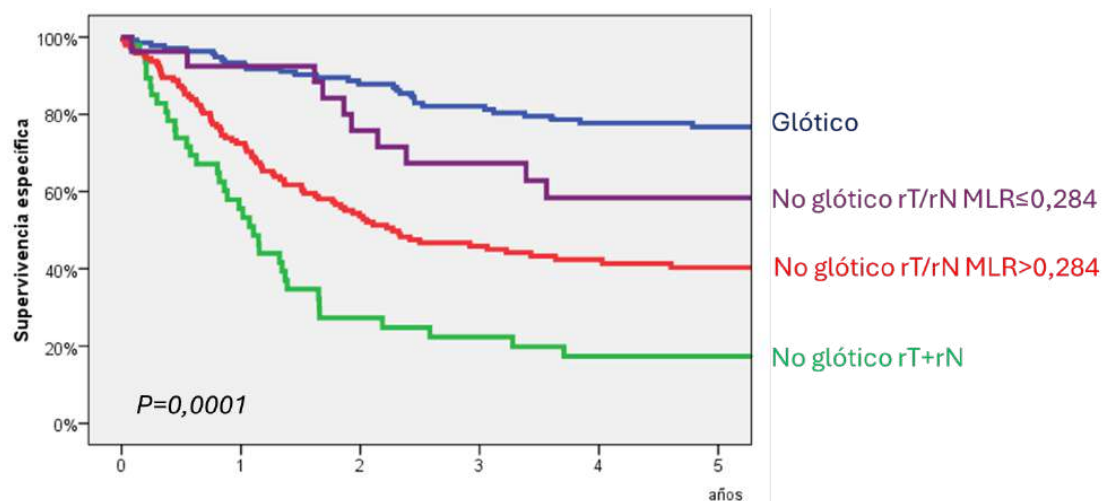


Figura 70. Supervivencia específica en función del grupo de clasificación obtenido con partición recursiva.

Como puede observarse, la clasificación propuesta permite una estratificación pronóstica clara y progresiva, con una separación bien definida entre los distintos grupos y diferencias estadísticamente significativas en supervivencia específica. Se aprecia una categorización sencilla y lógica, construida a partir de variables clínicas y patológicas de uso rutinario. Un aspecto relevante es que la incorporación de parámetros hematológicos, como el MLR, permite refinar la estratificación de los grupos intermedios, identificando subpoblaciones con evoluciones claramente diferenciadas. Este enfoque permite combinar características del tumor y del paciente y reforzar el potencial valor clínico de la clasificación para la estimación pronóstica y la toma de decisiones terapéuticas en el contexto de cirugía de rescate.

No existe un umbral específico de supervivencia a partir del cual se desaconseje un tratamiento determinado. No obstante, resulta razonable pensar que en aquellos procedimientos que muestran tasas de supervivencia inferiores al 20%, sobre todo si implican cirugías muy agresivas, de gran complejidad y elevada morbilidad, se deberían valorar de forma individualizada alternativas terapéuticas al tratamiento quirúrgico de rescate, potencialmente mejor toleradas y con menor impacto en la calidad de vida, como las terapias sistémicas, incluida la inmunoterapia, en función del perfil clínico del paciente. Considerando este límite de supervivencia y según nuestros resultados, los pacientes con recidiva de CECC en quienes sería discutible indicar un tratamiento

quirúrgico de rescate serían aquellos con tumores no glóticos y con recidiva loco-regional, independientemente del nivel de MLR.

En relación al MLR como parámetro analítico pronóstico en pacientes con CECC, un estudio retrospectivo realizado por Takano y cols. en 2023 (195) que incluyó 76 pacientes con CECC (orofaringe, hipofaringe y laringe) tratados con quimio-radioterapia radical encontró que el MLR pretratamiento fue un predictor independiente de supervivencia global: un MLR bajo se asoció a mejor supervivencia global, y el análisis multivariable corroboró su capacidad pronóstica (HR = 0,305, IC 95%: 0,102-0,916, $p = 0,034$). Sin embargo, la asociación con la supervivencia libre de progresión tumoral o la supervivencia libre de recidiva no fue significativa. Esto sugiere que el MLR no solo influye en el resultado oncológico, sino que también aporta información respecto a condiciones inflamatorias sistémicas o crónicas que pueden incidir en la mortalidad general. De hecho, investigaciones previas han vinculado un MLR elevado con peor pronóstico en pacientes con hemodiálisis, mayor riesgo de neumonía postictus y enfermedades crónicas como nefritis, osteoartritis, diabetes tipo 2 y patologías cardiovasculares. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el MLR es un indicador global del estado inflamatorio del organismo, capaz de influir tanto en la evolución del cáncer como en otras comorbilidades (195).

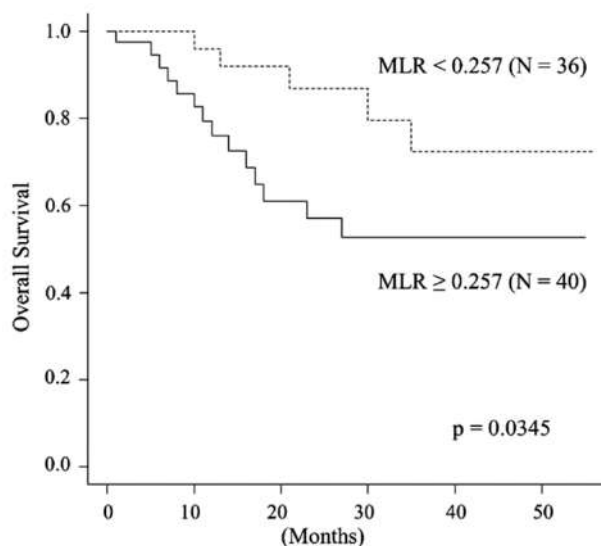


Figure 3. Kaplan-Meier curve for monocyte to lymphocyte ratio (MLR) on overall survival.

Figura 71. Tomada de Takano y cols. (195). Curva de supervivencia global para el valor de MLR en relación al paso del tiempo.

6.8 Comparación con grupo de pacientes con recidiva de CECC no candidatos a cirugía

La cirugía de rescate en pacientes con CECC que han experimentado una recidiva local y/o regional constituye en muchas ocasiones una de las intervenciones más complejas y con mayor potencial impacto pronóstico. Dentro del conjunto de pacientes que sufren una recidiva tras un tratamiento inicial, aquellos que son seleccionados para cirugía de rescate ya representan, de entrada, un subgrupo con mejor pronóstico. Solamente aquellos pacientes que presentan recidivas tumorales resecables, que conservan un estado general adecuado y que no tienen contraindicaciones médicas importantes son considerados aptos para una intervención quirúrgica potencialmente curativa. Por el contrario, aquellos pacientes que no son candidatos a cirugía suelen presentar tumores irresecables, comorbilidades severas o un deterioro funcional generalizado que impide plantear un rescate quirúrgico con expectativas de éxito. Por tanto, los pacientes seleccionados para una cirugía de rescate tienen una probabilidad basal de mejor evolución.

Los pacientes que no son seleccionados para cirugía de rescate constituyen una población claramente desfavorecida desde el punto de vista pronóstico. En este contexto, las opciones terapéuticas se reducen generalmente a tratamientos paliativos con quimioterapia, inmunoterapia o medidas de soporte, con supervivencias medias muy limitadas.

Para completar este estudio se realizó una comparación entre los parámetros analíticos de los pacientes que fueron candidatos a un tratamiento quirúrgico de rescate y un grupo de pacientes que fueron candidatos a tratamiento paliativo.

Como hemos podido observar en nuestros resultados, los pacientes que recibieron tratamiento paliativo presentaron valores significativamente más altos de urea, GGT, RDW, leucocitos, neutrófilos, monocitos y plaquetas. En cambio, mostraron cifras más bajas de creatinina, proteínas totales y albúmina, hemoglobina, VCM y linfocitos. En conjunto, estos hallazgos apuntan a que los pacientes que no fueron considerados aptos

para una cirugía de rescate tendrían un peor estado general (reflejado en la disminución de la hemoglobina), un peor estado nutricional (por la reducción en proteína total y albúmina) y una peor situación inmunológica (disminución de linfocitos). A la vez, se observa en este grupo una respuesta inflamatoria sistémica más marcada, evidenciada por el aumento de neutrófilos, monocitos y plaquetas.

Las diferencias en los perfiles analíticos entre los pacientes con enfermedad recurrente, dependiendo de si eran o no candidatos a un tratamiento de rescate con intención radical, parecen estar relacionadas con las diferencias clínicas de base entre ambos grupos. Concretamente, en el grupo que recibió tratamiento paliativo hubo un mayor porcentaje de pacientes con tumores inicialmente más avanzados y localizados en regiones de peor pronóstico, como la orofaringe y la hipofaringe.

Tal y como se ha reflejado en los resultados, la mediana de supervivencia específica de los pacientes que recibieron tratamiento paliativo fue de 3,7 meses (IC 95%: 2,2–5,1 meses), lo que confirma la agresividad de la enfermedad en este grupo y la ausencia de opciones terapéuticas con intención curativa. Este resultado concuerda con el perfil clínico y analítico previamente descrito, caracterizado por un peor estado general y una mayor carga inflamatoria sistémica. En conjunto, estos hallazgos refuerzan la idea de que la selección de pacientes para cirugía de rescate depende no solo de la localización y extensión tumoral, sino también de la situación clínica y funcional del paciente, que condiciona de manera directa el pronóstico. En este contexto, resulta especialmente relevante la incorporación de parámetros propios del paciente, incluidos los parámetros hematológicos, permitiendo una estratificación más precisa y realista del riesgo.

La siguiente figura refleja claramente el pronóstico limitado de los pacientes que recibieron un tratamiento paliativo.

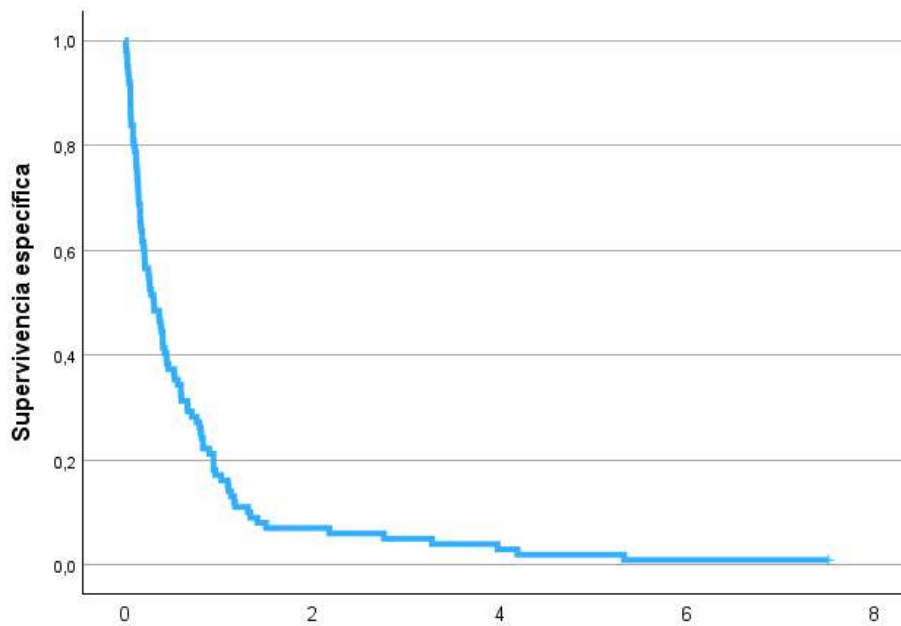


Figura 72. Curva de supervivencia específica de los pacientes con CECC recurrente que recibieron tratamiento paliativo.

No se han identificado estudios publicados en la literatura que comparen de manera directa y sistemática los parámetros analíticos (hematológicos, bioquímicos o índices inflamatorios periféricos) entre pacientes con recidiva de un CECC candidatos a tratamiento quirúrgico de rescate versus aquellos en los que se opta por manejo paliativo. La decisión actual entre tratamiento quirúrgico de rescate y manejo paliativo se basa principalmente en criterios clínicos, anatómicos, comorbilidades, localización de la recidiva y estado funcional del paciente. Los estudios existentes en la literatura suelen analizar factores pronósticos, parámetros metabólicos y variables clínicas para predecir supervivencia, recurrencia y respuesta al tratamiento, pero no han comparado explícitamente biomarcadores periféricos entre estos dos grupos de abordaje (196).

Como podemos observar, el pronóstico del paciente con CECC recurrente sometido a cirugía de rescate está claramente influenciado por el estado general del huésped. Este concepto no siempre se refleja adecuadamente en los sistemas de estadificación tradicionales, como el TNM, que se centran exclusivamente en parámetros tumorales. La integración de marcadores hematológicos y nutricionales permitiría, por tanto, una

aproximación más global al pronóstico oncológico, considerando no solo la agresividad del tumor sino también la capacidad del organismo para enfrentarlo.

Otro aspecto relevante es que muchos de los parámetros evaluados en este estudio pueden estar condicionados por los tratamientos previos recibidos por los pacientes, especialmente la quimio-radioterapia. La fibrosis tisular, la toxicidad hematológica y la alteración del sistema inmunológico secundaria a los tratamientos recibidos pueden modificar el perfil analítico del paciente. Esta observación obliga a interpretar los resultados con prudencia y a considerar que parte de las alteraciones hematológicas pueden no ser reflejo exclusivo del comportamiento biológico del tumor recurrente, sino también del daño acumulado por los tratamientos previos. De todas formas, se pueden utilizar como un marcador surrogado de fácil acceso, universal y de bajo coste.

A pesar de las limitaciones, los parámetros hematológicos previos a la cirugía siguen teniendo valor pronóstico. Este hallazgo es importante porque ofrece una forma sencilla y reproducible de identificar a los pacientes con mayor riesgo, incluso dentro de un grupo con potencial curativo como el que presentan los pacientes incluidos en nuestro estudio por el hecho de haber sido seleccionados para realizarse una cirugía de rescate. En la práctica, esta información ayudaría a personalizar el seguimiento, orientar tratamientos adicionales e incluso reconsiderar la cirugía si el perfil hematológico indica un riesgo elevado. Además, son parámetros de gran disponibilidad ya que a todos los pacientes que se van a someter a una cirugía se les realiza una analítica previa, así que dispondríamos de ellos de forma universal.

Es importante mencionar que muchos estudios previos se realizaron en entornos sanitarios y sociales distintos, lo que puede influir en las características iniciales de los pacientes. En este sentido, una de las ventajas de este trabajo es que se llevó a cabo en una sola institución con un protocolo de evaluación y tratamiento unificado, lo que ayuda a reducir diferencias y da más consistencia a los resultados. Aun así, será necesario validar estos hallazgos en otros centros y de forma prospectiva para comprobar si los resultados se pueden aplicar de forma general.

Desde un punto de vista práctico, sería útil considerar el uso del índice MLR, que fue el que consiguió un valor de calidad pronóstica más elevado, en la identificación de

pacientes con mayor riesgo pronóstico. Como hemos visto en la *figura 70*, la inclusión del MLR permite una separación clara y clínicamente relevante de los grupos intermedios, donde normalmente existe una mayor heterogeneidad pronóstica. De esta forma, el MLR facilita la identificación de pacientes que, aun siendo potencialmente candidatos a cirugía de rescate según el estadiaje tumoral, presentan un perfil biológico menos favorable y un mayor riesgo de fracaso al tratamiento. En esos casos, se podría optar por una preparación preoperatoria más intensiva, incluir al paciente en programas de apoyo nutricional o funcional, o incluso replantear la indicación quirúrgica si el riesgo global supera el posible beneficio.

Por otro lado, estos marcadores también podrían servir en el seguimiento postoperatorio. Los pacientes con un perfil analítico desfavorable podrían requerir un control más estrecho durante los primeros meses tras la cirugía, ya que presentan mayor probabilidad de recidiva o complicaciones.

También es importante analizar el valor pronóstico de estos parámetros en relación con los sistemas tradicionales de estadificación, como el TNM, que sigue siendo la base de la evaluación oncológica. Este sistema se centra únicamente en las características del tumor y no considera el estado general del paciente, su capacidad funcional o sus condiciones sistémicas, lo que limita su utilidad en casos clínicamente más complejos, como las recidivas. En cambio, los índices hematológicos aportan una perspectiva complementaria, ya que reflejan factores del propio paciente —como la inflamación, la respuesta inmunológica y el estado nutricional— que influyen de manera directa en la evolución de la enfermedad.

Esta integración entre parámetros tumorales y del huésped busca adaptar las decisiones terapéuticas no solo al tipo y estadio del tumor, sino también al estado de salud global del paciente. Por ello, los biomarcadores hematológicos no deben reemplazar al sistema TNM, sino complementarlo para lograr una valoración más completa y realista.

En un futuro, una aplicación más avanzada podría incluir la creación de modelos pronósticos multivariantes que combinen el TNM, los índices hematológicos y otras variables clínicas, como la edad, la comorbilidad o el estado funcional. Con el avance de la inteligencia artificial, estos modelos permitirían generar predicciones más precisas y

apoyar decisiones terapéuticas individualizadas. Aunque este estudio no ha desarrollado un modelo de este tipo, sus resultados podrían servir para futuras investigaciones en esta dirección.

Por último, es importante señalar que, en la práctica clínica habitual, muchos de estos parámetros ya están disponibles como parte de las analíticas rutinarias. Sin embargo, su potencial pronóstico suele estar infrautilizado, probablemente por falta de estandarización, desconocimiento de su utilidad o ausencia de integración formal en las guías clínicas. Este estudio contribuye a visibilizar su valor, ofreciendo una base para su incorporación sistemática en la evaluación de pacientes con CECC recidivado.

6.9 Limitaciones

Como todo estudio clínico, este trabajo presenta varias limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados y al valorar su aplicación práctica. La primera es su diseño retrospectivo, que implica que las decisiones clínicas y la recogida de datos no se planificaron de manera prospectiva ni estandarizada desde el inicio. Esto llevar a sesgos de selección, información o confusión que afecten la validez interna de los resultados.

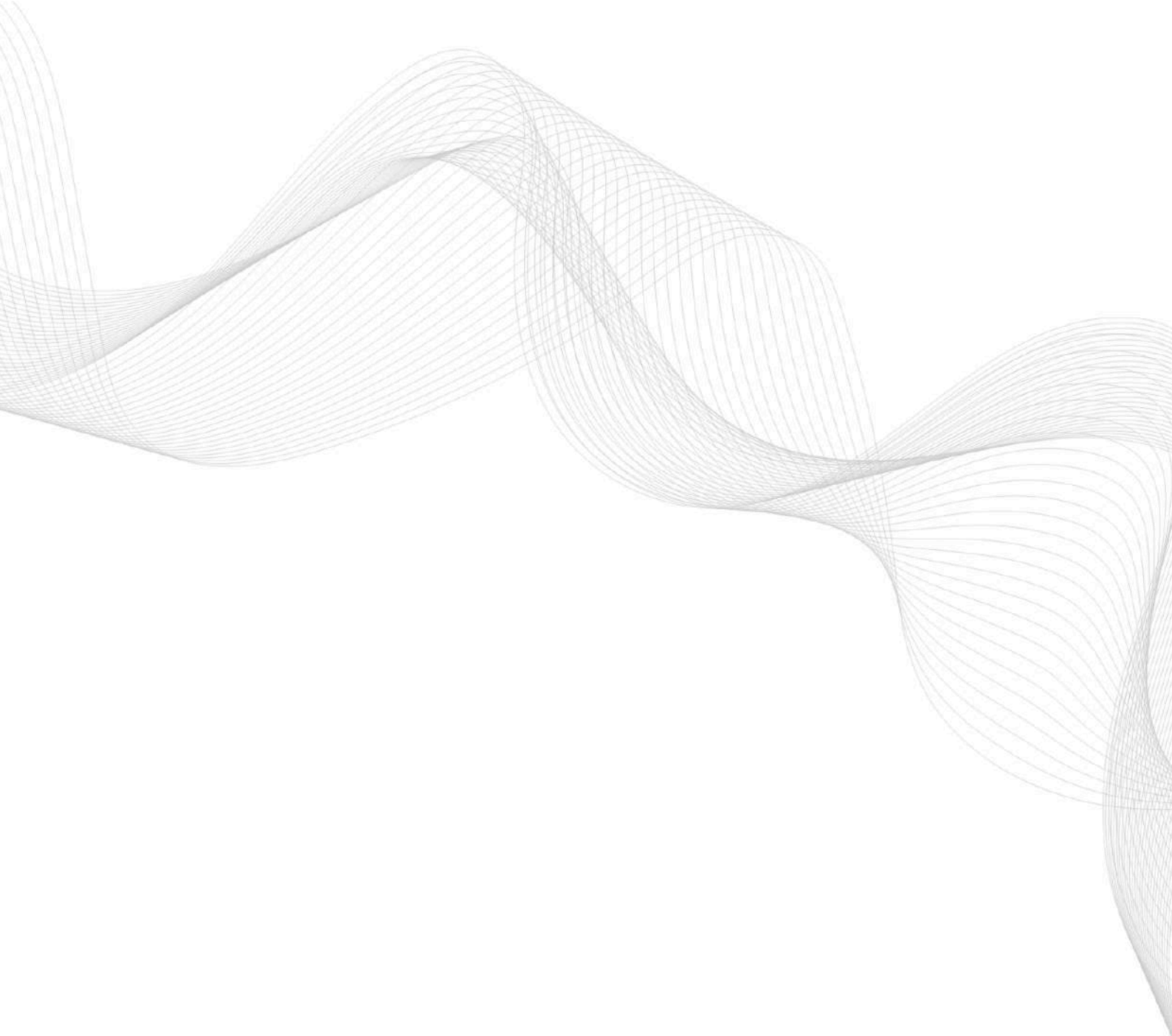
Otra limitación importante es que el análisis se centra solamente en pacientes sometidos a cirugía de rescate, lo que supone un sesgo de selección positivo. Aunque esta elección permite estudiar una cohorte quirúrgicamente homogénea y aporta solidez al análisis pronóstico, restringe la posibilidad de generalizar los resultados a todos los pacientes con CECC recurrente, especialmente a aquellos con enfermedad irreseccable o con un estado general que impide una intervención quirúrgica.

También debe considerarse la influencia de los tratamientos previos, sobre todo la quimio-radioterapia, en los parámetros hematológicos analizados. La radioterapia puede causar fibrosis y alteraciones vasculares o hematopoyéticas, mientras que la quimioterapia puede producir mielosupresión prolongada. Estas secuelas pueden

modificar los índices inflamatorios y nutricionales de forma independiente al estado actual del tumor o del paciente, lo que introduce cierta variabilidad en los resultados.

El tamaño de la muestra, aunque adecuado para un procedimiento tan específico, sigue siendo limitado para algunos análisis multivariantes o comparaciones por subgrupos, como la localización del tumor o los tratamientos previos. Superar esta limitación requerirá estudios colaborativos multicéntricos con un mayor número de casos que permitan mejorar la potencia estadística y la representatividad de los resultados.

Por último, el hecho de que el estudio se haya realizado en un único centro con un mismo equipo quirúrgico garantiza una mayor homogeneidad, pero limita la validez externa de los resultados. Para confirmar la solidez de las conclusiones, será necesario replicar este estudio en diferentes instituciones con otros perfiles asistenciales y poblacionales, llevando a cabo una correcta validación externa de este estudio.



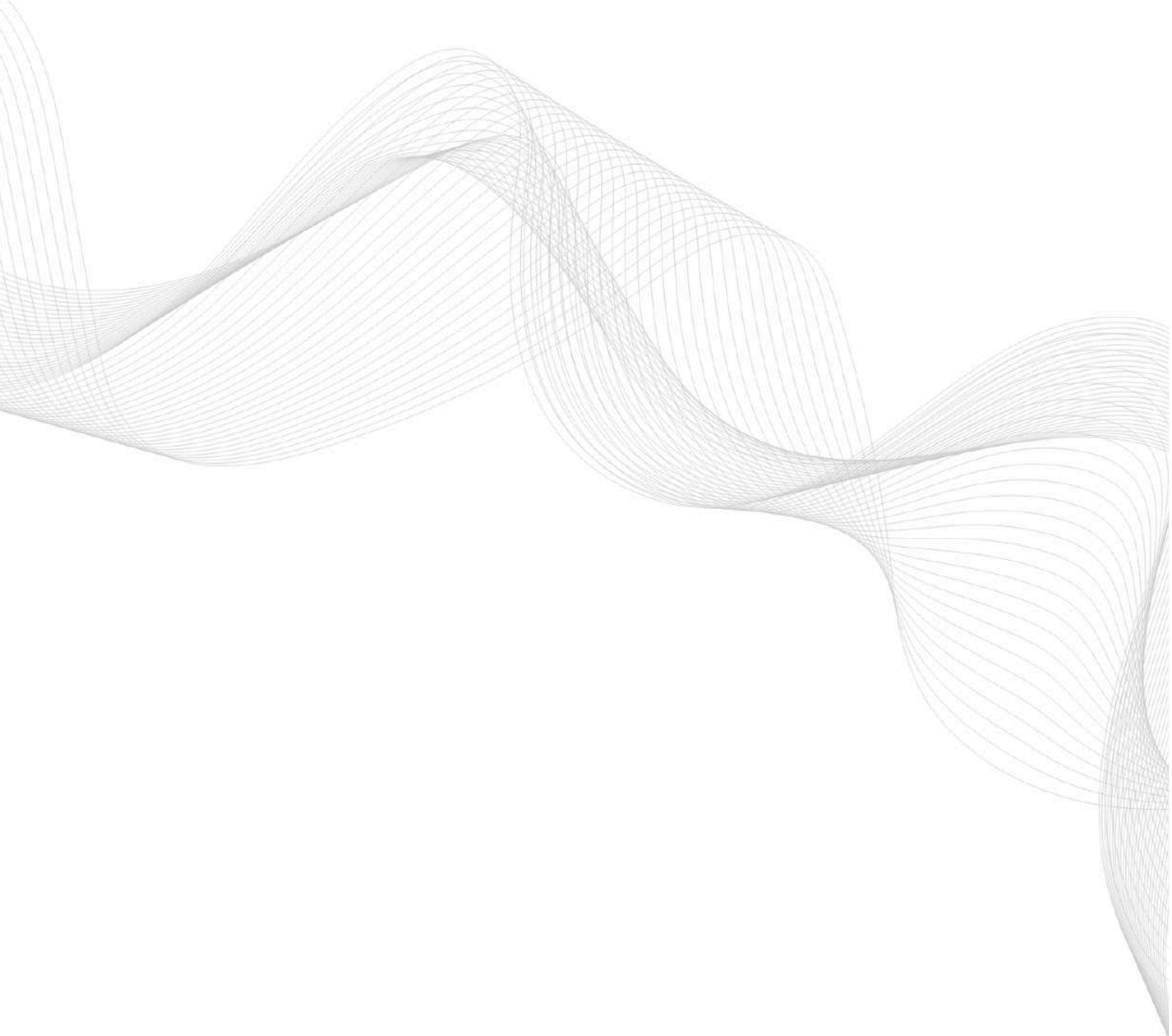
CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. En pacientes con recidiva de carcinoma escamoso de cabeza y cuello tratados mediante cirugía de rescate, el análisis los parámetros hematológicos individuales mostró que la hemoglobina fue superior en pacientes con tumores glóticos y en estadios iniciales (I-II), mientras que el RDW fue mayor en estadios avanzados (III-IV). El recuento de neutrófilos fue superior en los casos con recidiva loco-regional, y los linfocitos se encontraron reducidos en tumores de orofaringe e hipofaringe y estadios avanzados.
2. Los índices inflamatorios NLR, PLR, MLR, SIRI, SII y PIV presentaron un aumento sistemático al aumentar el estadiaje del tumor, mientras que el cociente Hb-RDW mostró una tendencia descendente. Asimismo, el NLR, PLR, MLR fueron más elevados en tumores hipofaríngeos, y el Hb-RDW alcanzó sus valores más altos en tumores glóticos. Las recidivas regionales se asociaron con aumentos del NLR, mientras que las recidivas loco-regionales obtuvieron valores más elevados de SIRI, PIV y HI.
3. El estudio de la relación entre los parámetros analíticos y la supervivencia específica mostró que los pacientes con recidiva de CECC sometidos a cirugía de rescate presentaron una supervivencia inferior cuando tenían niveles bajos de hemoglobina y linfocitos, siendo la hemoglobina el parámetro con mayor peso pronóstico. Un RDW elevado también se relacionó con una reducción significativa de la supervivencia.
4. La evaluación de la capacidad pronóstica mediante curvas ROC identificó a la hemoglobina, los linfocitos y la AST como los parámetros individuales con mejor discriminación en este grupo de pacientes. Entre los índices analizados, los valores más altos de área bajo la curva correspondieron al Hb-RDW, HI, PLR, NLR y MLR. De forma concordante, el análisis de partición recursiva demostró capacidad discriminativa para la mayoría de los parámetros en pacientes con recidiva tratados con cirugía de rescate, excepto para la glucosa, la albúmina, los monocitos, el Host-Index y el De Ritis Ratio, siendo la hemoglobina el parámetro

individual con mayor capacidad pronóstica seguida de los linfocitos, mientras que el MLR y el PLR fueron los índices con mejor poder discriminativo.

5. El análisis multivariable demostró que en el contexto de pacientes con recidiva de CECC tratados quirúrgicamente, niveles intermedios o bajos de hemoglobina se asociaron a un incremento del riesgo de mortalidad específica. Asimismo, un estadio inicial avanzado, la presencia de recidiva regional o loco-regional y un MLR elevado se relacionaron con una disminución significativa de la supervivencia, observándose que los pacientes con MLR elevado presentaron un riesgo de mortalidad marcadamente superior respecto aquellos con valores bajos. En este sentido, la inclusión del MLR permite una separación clara y clínicamente relevante de los grupos intermedios, habitualmente caracterizados por una mayor heterogeneidad pronóstica.
6. La comparación de los parámetros analíticos entre los pacientes candidatos a cirugía de rescate y aquellos derivados a tratamiento paliativo mostró las siguientes diferencias significativas: el grupo de pacientes paliativo presentó unas cifras de hemoglobina más bajas (peor estado general), unos niveles de proteínas totales y albúmina más bajas (peor estado nutricional), menor recuento de linfocitos (peor estado inmunitario) y un incremento en el recuento de neutrófilos, monocitos y plaquetas (mayor inflamación sistémica).



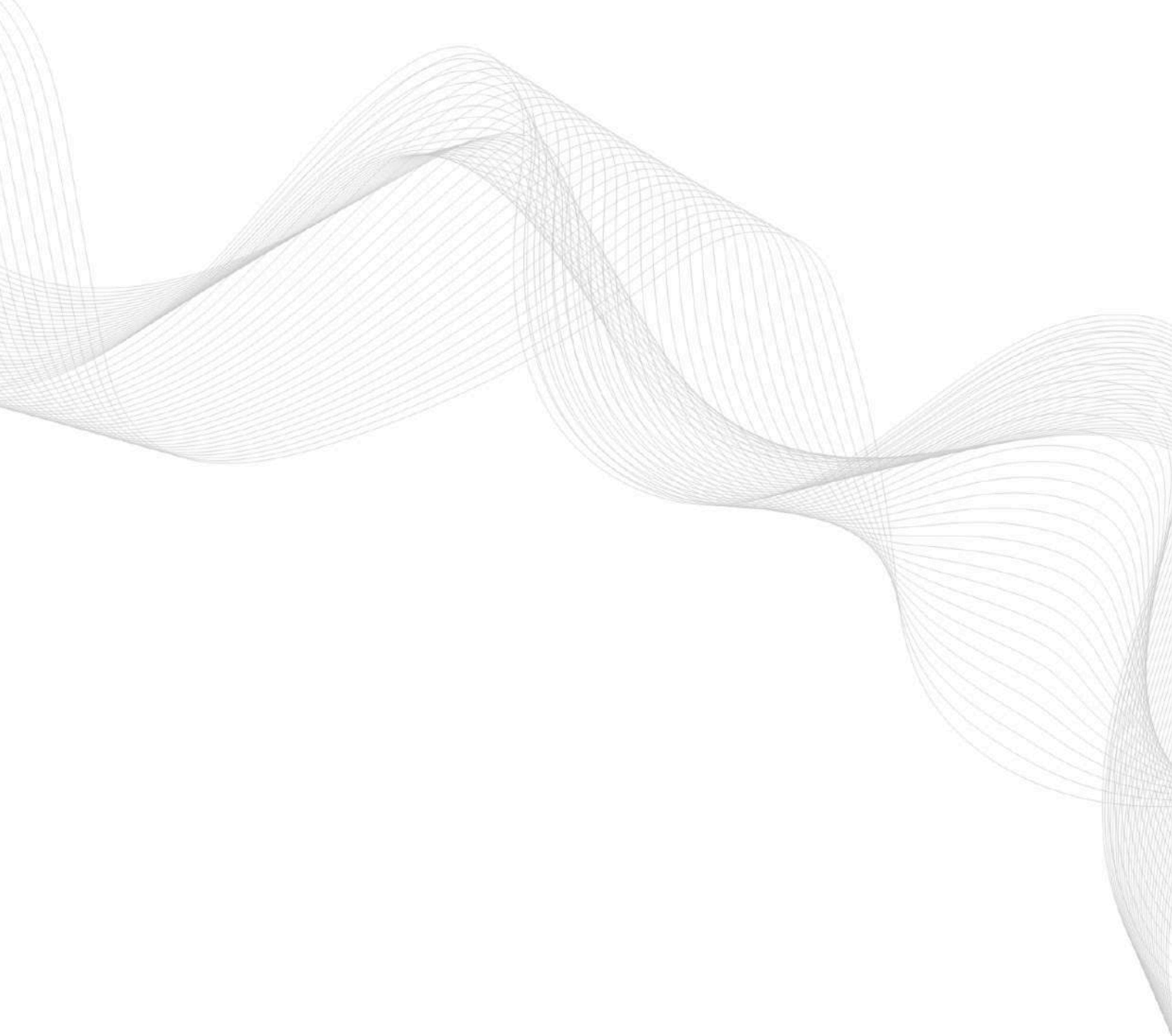
PERSPECTIVAS DE FUTURO

8. PERSPECTIVAS DE FUTURO

La incorporación de parámetros hematológicos en el manejo de pacientes con recidiva de CECC podría mejorar la selección del tratamiento óptimo de estos pacientes al complementar el TNM con información objetiva y fácilmente accesible, permitiendo su uso como herramienta de apoyo en los comités multidisciplinares de cabeza y cuello para identificar perfiles de mayor riesgo y facilitar la toma de decisiones cuando la indicación terapéutica no es clara.

Sería interesante como línea de investigación futura la monitorización longitudinal de estos parámetros durante el seguimiento postoperatorio, ya que podrían reflejar la evolución clínica del paciente, anticipar recidivas o detectar complicaciones.

Asimismo, estos índices podrían servir como base para desarrollar programas de optimización preoperatoria adaptados a la cirugía de rescate, orientados a corregir el estado nutricional, la inflamación sistémica o la anemia. Aunque se requieren estudios prospectivos que confirmen su impacto, estos programas podrían mejorar la preparación quirúrgica y los resultados postoperatorios.



BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

- (1). Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. doi:10.3322/caac.21660
- (2). Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
- (3). Braakhuis BJ, Leemans CR, Visser O. Incidence and survival trends of head and neck squamous cell carcinoma in the Netherlands between 1989 and 2011. *Oral Oncol.* 2014;50:670–5. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.03.008
- (4). Hamoir M, Schmitz S, Suarez C, Strojan P, Hutcheson KA, Rodrigo JP, et al. The current role of salvage surgery in recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel).* 2018;10(8):267. doi:10.3390/cancers10080267
- (5). Tan HK, Giger R, Auperin A, Bourhis J, Janot F, Temam S. Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas: stratification for postsalvage survival. *Head Neck.* 2010;32(2):139–47. doi:10.1002/hed.21159
- (6). Lupato V, Polesel J, La Torre FB, Fanetti G, Fratta E, Gobitti C, et al. A preoperative prognostic score for the selection of patients for salvage surgery after recurrent head and neck squamous cell carcinomas. *Sci Rep.* 2021;11(1):502. doi:10.1038/s41598-020-79759-0
- (7). Esteller E, Vega MC, Lopez M, Quer M, León X. Salvage surgery after locoregional failure in head and neck carcinoma patients treated with chemoradiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268:295–301.
- (8). Rassouli A, Saliba J, Castano R, Hier M, Zeitouni AG. Systemic inflammatory markers as independent prognosticators of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2015;37:103–10.
- (9). Mariani P, Russo D, Maisto M, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in head and neck squamous cell carcinoma: meta-analysis and trial sequential analysis. *J Oral Pathol Med.* 2022;51:39–51. doi:10.1111/jop.13264
- (10). Budach V, Tinhofer I. Novel prognostic clinical factors and biomarkers for outcome prediction in head and neck cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2019;20:e313–26. doi:10.1016/S1470-2045(19)30177-9
- (11). Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140:883–9.
- (12). Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106:1–11. doi:10.1093/jnci/dju124

- (13). Machiels JP, Leemans CR, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1462–75. doi:10.1016/j.annonc.2020.07
- (14). Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(18):2777–84. doi:10.1016/j.ejca.2015.08.023
- (15). D’Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(6):521–9.
- (16). Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26(1):3–11.
- (17). Wong RJ, Shah JP. The role of the head and neck surgeon in contemporary multidisciplinary treatment programs for advanced head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;18(2):79–82.
- (18). Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):4–14.
- (19). Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):33–40.
- (20). Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(15):1444–54.
- (21). 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. *Radiother Oncol*. 2021;156:281–93.
- (22). Hartl DM, Guerlain J, Gorphe P, Kapre M, Kapre Gupta N, Saba NF, et al. Review of outcomes after salvage surgery for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancers (Basel)*. 2023;15(19):4692. doi:10.3390/cancers15194692
- (23). Patil VM, Noronha V, Thiagarajan S, Joshi A, Chandrasekharan A, Talreja V, et al. Salvage surgery in head and neck cancer: does it improve outcomes? *Eur J Surg Oncol*. 2020;46:1052–8.
- (24). de Ridder M, de Veij Mestdagh PD, Elbers JBW, Navran A, Zuur CL, Smeele LE, et al. Disease course after the first recurrence of head and neck squamous cell carcinoma following (chemo)radiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277:261–8.

- (25). Lupato V, Giacomarra V, Alfieri S, Fanetti G, Polesel J. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;169:103550. doi:10.1016/j.critrevonc.2021.103550
- (26). Rohde M, Rosenberg T, Pareek M, Nankivell P, Sharma N, Mehanna H, et al. Definition of locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and proposal for the Odense-Birmingham definition. *Eur Arch Otorhinolaryngol*.
- (27). Bossi P, Alfieri S, Strojan P, Takes RP, López F, Mäkitie A, et al. Prognostic and predictive factors in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;137:84–91.
- (28). Sandulache VC, Vandelaar LJ, Skinner HD, et al. Salvage total laryngectomy after external-beam radiotherapy: a 20-year experience. *Head Neck*. 2016;38(Suppl 1):E1962–8.
- (29). Ho AS, Kraus DH, Ganly I, Lee NY, Shah JP, Morris LG. Decision making in the management of recurrent head and neck cancer. *Head Neck*. 2014;36(1):144–51.
- (30). Taguchi T, Nishimura G, Takahashi M, et al. Treatment results and prognostic factors for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated with salvage surgery after concurrent chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2016;21(5):869–74
- (31). Zafereo ME, Hanasono MM, Rosenthal DI, et al. The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer*. 2009;115(24):5723–33.
- (32). Kim J, Kim S, Albergotti WG, et al. Selection of ideal candidates for surgical salvage of head and neck squamous cell carcinoma: effect of the Charlson-Age Comorbidity Index and oncologic characteristics on 1-year survival and hospital course. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141:1059–65.
- (33). Hamoir M, Holvoet E, Ambroise J, Lengelé B, Schmitz S. Salvage surgery in recurrent head and neck squamous cell carcinoma: oncologic outcome and predictors of disease-free survival. *Oral Oncol*. 2017;67:1–9. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.01.008
- (34). Gross ND, Hanna EY. The role of surgery in the management of recurrent oropharyngeal cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2017;206:197–205.
- (35). Lang K, ElShafie RA, Akbaba S, Koschny R, Bougatf N, Bernhardt D, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *Cancer Manag Res*. 2020;12:127–36. doi:10.2147/CMAR.S218432
- (36). Quer M, León X, Casasayas M, Sansa A, López M, García Lorenzo J. Salvage surgery in head and neck cancer: external validation of predictors of disease-specific survival. *Oral Oncol*. 2020;109:104876. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104876
- (37). Putten L, Bree R, Doornaert PA, et al. Salvage surgery in post-chemoradiation laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: outcome and review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(3):162–72.

- (38). Gañán L, López M, García J, Esteller E, Quer M, León X. Management of recurrent head and neck cancer: variables related to salvage surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:4417–24.
- (39). Goto M, Hanai N, Ozawa T, et al. Prognostic factors and outcomes for salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the tongue. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016;12:e141–8. doi:10.1111/ajco.12087
- (40). Farsi S, Amole S, King D, Emre V, Sunde J, Moreno M. Oncologic outcomes of salvage surgery in recurrent oral tongue squamous cell carcinoma. *Cureus*. 2024;16(4):e58403. doi:10.7759/cureus.58403
- (41). Guo T, Qualliotine JR, Ha PK, et al. Surgical salvage improves overall survival for patients with HPV-positive and HPV-negative recurrent locoregional and distant metastatic oropharyngeal cancer. *Cancer*. 2015;121(12):1977–84.
- (42). Jayaram SC, Muzaffar SJ, Ahmed I, et al. Efficacy, outcomes, and complication rates of different surgical and nonsurgical treatment modalities for recurrent/residual oropharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2016;38:1855–61.
- (43). Taniguchi AN, Sutton SR, Nguyen SA, Kejner AE, Albergotti WG. The lack of standardized outcomes for surgical salvage of HPV-positive recurrent oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic scoping review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(10):2832. doi:10.3390/cancers15102832
- (44). Galloway TJ, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, Rosenthal DI, Soulieres D, Fortin A, et al. Prognostic value of p16 status on the development of a complete response in involved oropharynx cancer neck nodes after cisplatin-based chemoradiation: a secondary analysis of NRG Oncology RTOG 0129. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96:362–71.
- (45). Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope*. 2000;110(Suppl 93):1–18.
- (46). Wolf GT, Hong WK, Fisher SG, et al. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 1991;324:1685–90.
- (47). Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:2019–98.
- (48). Scharpf J, Ward M, Adelstein D, Koyfman S, Li M. Elucidation of salvage laryngectomy pathologic and clinical variables to guide further treatment intensification investigation. *Laryngoscope*. 2018;128:823–30.
- (49). Russo E, Costantino A, Veneroni MV, Festa BM, Pellini R, Campo F, et al. Transoral laser microsurgery in recurrent laryngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2023;133:1425–33.

- (50). Meulemans J, Debacker J, Demarsin H, Vanclooster C, Neyt P, Mennes T, et al. Oncologic outcomes after salvage laryngectomy for squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx: a multicenter retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:1751–61.
- (51). Davies-Husband CR, Drinnan M, King E. Elective neck dissection for salvage total laryngectomy: a systematic review, meta-analysis and “decision-to-treat” approach. *Clin Otolaryngol*. 2020;45:558–73. doi:10.1111/coa.13520
- (52). Gross JH, Vila PM, Simon L, Rizvi ZH, Zenga J, Jackson RS, et al. Elective neck dissection during salvage laryngectomy: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2020;130:899–906. doi:10.1002/lary.28323
- (53). Lin DJ, Lam A, Warner L, Paleri V. Elective neck dissection in patients with radio-recurrent and radio-residual squamous cell carcinoma of the larynx undergoing salvage total laryngectomy: systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2019;41:4026–35. doi:10.1002/hed.25907
- (54). Lansaat L, van der Noort V, Bernard SE, Eerenstein SEJ, Plaat BEC, Langeveld TAPM, et al. Predictive factors for pharyngocutaneous fistulization after total laryngectomy: a Dutch Head and Neck Society audit. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275:783–94.
- (55). Mat Lazim N, Abdullah K, Karakullukcu B, Tan IB. Feasibility of salvage selective neck dissection after primary irradiation of pharyngeal and laryngeal carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol*. 2018;80(1):10-18. doi:10.1159/000486371
- (56). Robbins KT, Doweck I, Samant S, Vieira F. Effectiveness of superselective and selective neck dissection for advanced nodal metastases after chemoradiation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:965–9. doi:10.1001/archotol.131.11.965
- (57). Jakobsen KK, Wingstrand VL, Jensen JS, et al. Incidence and survival of hypopharyngeal cancer: a Danish nation-wide study from 1980 to 2014. *Acta Oncol*. 2019;58(11):1570–6. doi:10.1080/0284186X.2019.1657585
- (58). Clark JR, de Almeida J, Gilbert R, et al. Primary and salvage (hypo)pharyngectomy: analysis and outcome. *Head Neck*. 2006;28(8):671–7. doi:10.1002/hed.20428
- (59). Yang M, Zhang Q, Ruan GT, Tang M, Zhang X, Song MM, et al. Association between serum creatinine concentrations and overall survival in patients with colorectal cancer: a multicenter cohort study. *Front Oncol*. 2021;11:710423. doi:10.3389/fonc.2021.710423
- (60). Hackemer P, Małkiewicz B, Menzel F, Drabik A, Tupikowski K, Zdrojowy R. Determinants of survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: the impact of serum creatinine level. *Adv Clin Exp Med*. 2021;30(1):77–82. doi:10.17219/acem/130597
- (61). Schwameis R, Postl M, Bekos C, Hefler L, Reinthaller A, Seebacher V, Grimm C, Polterauer S, Helmy-Bader S. Prognostic value of serum creatine level in patients with vulvar cancer. *Sci Rep*. 2019;9(1):11129. doi:10.1038/s41598-019-47560-3

- (62). Koca T, Cetmi DA, Aksoy RA, Korcum AF. The predictive role of inflammatory biomarkers in patients with larynx cancer undergoing definitive radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat*. 2024;23:15330338241280433. doi:10.1177/15330338241280433
- (63). Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. 2010;9:1–16. doi:10.1186/1475-2891-9-69
- (64). Danan D, Shonka DC, Selman Y, Chow Z, Smolkin ME, Jameson MJ. Prognostic value of albumin in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2016;126:1567–71. doi:10.1002/lary.25877
- (65). Lim WS, Roh JL, Kim SB, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Pretreatment albumin level predicts survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2017;127:1–6. doi:10.1002/lary.26691
- (66). Righini C, Timi N, Junet P, Bertolo A, Reyt E, Atallah I. Assessment of nutritional status at the time of diagnosis in patients treated for head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2013;130:8–14. doi:10.1016/j.anorl.2012.10.001
- (67). Kono T, Sakamoto K, Shinden S, Ogawa K. Pre-therapeutic nutritional assessment for predicting severe adverse events in patients with head and neck cancer treated by radiotherapy. *Clin Nutr*. 2016;35:1–5. doi:10.1016/j.clnu.2016.10.021
- (68). Kubrak C, Martin L, Gramlich L, Scrimger R, Jha N, Debenham B, et al. Prevalence and prognostic significance of malnutrition in patients with cancers of the head and neck. *Clin Nutr*. 2019;38:1–9. doi:10.1016/j.clnu.2019.03.030
- (69). Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43:181–93. doi:10.1002/jpen.1451
- (70). Barber MD, Ross JA, Fearon KCH. Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer*. 1999;35:106–10. doi:10.1207/S15327914NC352_2
- (71). Fearon KCH, Falconer JS, Slater C, McMillan DC, Ross JA, Preston T. Albumin synthesis rates are not decreased in hypoalbuminemic cachectic cancer patients with an ongoing acute-phase protein response. *Ann Surg*. 1998;227:249–54. doi:10.1097/00000658-199802000-00015
- (72). Kao HK, Löfstrand J, Loh CY, Lao WW. Nomogram based on albumin and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the prognosis of patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2018;8:1–9. doi:10.1038/s41598-018-31498-z
- (73). Moon H, Roh JL, Lee SW, Kim SB, Choi SH, Nam SY, et al. Prognostic value of nutritional and hematologic markers in head and neck squamous cell carcinoma treated by chemoradiotherapy. *Radiother Oncol*. 2016;118:330–4. doi:10.1016/j.radonc.2016.02.005

- (74). Medow MA, Weed HG, Schuller DE. Simple predictors of survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:1282–6. doi:10.1001/archotol.128.11.1282
- (75). Kumar P. Impact of anemia in patients with head and neck cancer. *Oncologist.* 2000;5(Suppl 2):13–8. doi:10.1634/theoncologist.5-suppl_2-13
- (76). Lazzari G, Silvano G. From anemia to erythropoietin resistance in head and neck squamous cell carcinoma treatment: a carousel driven by hypoxia. *Onco Targets Ther.* 2020;13:841–51. doi:10.2147/OTT.S242263
- (77). Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, Bastholt L, Berthelsen A, Specht L, et al. A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5–85. *Radiother Oncol.* 1998;46(2):135–46. doi:10.1016/s0167-8140(97)00220-x
- (78). Dhanapal R, Saraswathi T, Govind RN. Cancer cachexia. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011;15(3):257–60. doi:10.4103/0973-029X.86670
- (79). Ma SJ, Yu H, Khan M, Yu B, Santhosh S, Chatterjee U, et al. Defining the optimal threshold and prognostic utility of pre-treatment hemoglobin level as a biomarker for survival outcomes in head and neck cancer patients receiving chemoradiation. *Oral Oncol.* 2022 Oct;133:106054. doi:10.1016/j.oraloncology.2022.106054
- (80). Hu K, Harrison LB. Impact of anemia in patients with head and neck cancer treated with radiation therapy. *Curr Treat Options Oncol.* 2005;6(1):31–45. doi:10.1007/s11864-005-0011-4
- (81). Hoff CM, Hansen HS, Overgaard M, Grau C, Johansen J, Bentzen J, et al. The importance of haemoglobin level and effect of transfusion in HNSCC patients treated with radiotherapy—results from the randomized DAHANCA 5 study. *Radiother Oncol.* 2011;98(1):28–33. doi:10.1016/j.radonc.2010.09.024
- (82). Cheng KC, Lin YM, Liu CC, Wu KL, Lee KC. High red cell distribution width is associated with worse prognosis in early colorectal cancer after curative resection: a propensity-matched analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(4):945. doi:10.3390/cancers14040945
- (83). Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, Bandinelli S, Lauretani F, Corsi AM, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am J Med.* 2005;118:1288.e11–1288.e19. doi:10.1016/j.amjmed.2005.06.039
- (84). Herraes I, Bento L, Del Campo R, Sas A, Ramos R, Ibarra J, et al. Prognostic role of the red blood cell distribution width (RDW) in Hodgkin lymphoma. *Cancers (Basel).* 2020;12:1–11. doi:10.3390/cancers12113262

- (85). Warwick R, Mediratta N, Shackcloth M, Shaw M, McShane J, Poullis M. Preoperative red cell distribution width in patients undergoing pulmonary resections for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45:108–13. doi:10.1093/ejcts/ezt275
- (86). Seretis C, Seretis F, Lagoudianakis E, Gemenetis G, Salemis NS. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity? Data from a pilot study. *J Clin Med Res*. 2013;5:121–6. doi:10.4021/jocmr1214w
- (87). Wang FM, Xu G, Zhang Y, Ma LL. Red cell distribution width is associated with presence, stage, and grade in patients with renal cell carcinoma. *Dis Markers*. 2014;2014:1–7.
- (88). Tham T, Bardash Y, Teegala S, Herman WS, Constantino DP. The red cell distribution width as a prognostic indicator in upper aerodigestive tract (UADT) cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol*. 2018;39:453–8. doi:10.1016/j.amjoto.2018.04.013
- (89). Tham T, Olson C, Wotman M, Teegala S, Khaymovich J, Coury J, et al. Evaluation of the prognostic utility of the hemoglobin-to-red cell distribution width ratio in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275:2869–78. doi:10.1007/s00405-018-5144-8
- (90). Kara M, Uysal S, Altinisik U, Cevizci S, Güçlü O, Dereköy FS. The pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and red cell distribution width predict prognosis in patients with laryngeal carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*. 2017;274:535–42.
- (91). Bozkurt G, Korkut AY, Soytaş P, Dizdar SK, Erol ZN. The role of red cell distribution width in the locoregional recurrence of laryngeal cancer. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018. doi:10.1016/j.bjorl.2018.03.004
- (92). Hsueh CY, Lau HC, Li S, Tao L, Zhang M, Gong H, Zhou L. Pretreatment level of red cell distribution width as a prognostic indicator for survival in a large cohort study of male laryngeal squamous carcinoma. *Front Oncol*. 2019;9:271. doi:10.3389/fonc.2019.00271
- (93). Staniewska E, Tomasik B, Tarnawski R, Łaszczych M, Miszczyk M. The prognostic value of red cell distribution width (RDW), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in radiotherapy for oropharyngeal cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2021;26(6):1010–1018. doi:10.5603/RPOR.a2021.0126
- (94). Tangthongkum M, Tiyanuchit S, Kirtsreesakul V, Supanimitjaroenporn P, Sinkitjaroenchai W. Platelet to lymphocyte ratio and red cell distribution width as prognostic factors for survival and recurrence in patients with oral cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(11):3985–3992. doi:10.1007/s00405-017-4734-1
- (95). Ge W, Xie J, Chang L. Elevated red blood cell distribution width predicts poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2018;10:3611–3618. doi:10.2147/CMAR.S176200

- (96). Wang Y, He SS, Cai X. The novel prognostic score combining red blood cell distribution width and body mass index (COR-BMI) has prognostic impact for survival outcomes in nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer*. 2018;9(13):2295–2301. doi:10.7150/jca.24838
- (97). Lip GY, Chin BS, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol*. 2002;3:27–34. doi:10.1016/S1470-2045(01)00619-2
- (98). Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Thurner EM, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, Kapp KS, Langsenlehner T. The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2014;110:2524. doi:10.1038/bjc.2014.163
- (99). Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J*. 2001;22:1561–1571. doi:10.1053/euhj.2000.2515
- (100). Gasparyan AY, Ayyazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17:47–58. doi:10.2174/138161211795049804
- (101). Pyo JS, Sohn JH, Kang G. Diagnostic and prognostic roles of the mean platelet volume in malignant tumors: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2016;27(8):722–728. doi:10.3109/09537104.2016.1169265
- (102). Delago D, Knittelfelder O, Jakse G, Lukasiak K, Reinisch S, Renner W, et al. The decreased mean platelet volume is associated with poor prognosis in patients with oropharyngeal cancer treated with radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2020;15:1–12. doi:10.1186/s13014-020-01569-4
- (103). Ning Y, Yang H, Qin S, Cao B, Zhong Z, He C, et al. Prognostic value of preoperative mean platelet volume and a predictive nomogram in oral squamous cell carcinoma patients based on real-world data. *Cancer Manag Res*. 2021;13:8495–8509. doi:10.2147/CMAR.S337484
- (104). Jank BJ, Haas M, Dunkler D, Campion NJ, Brkic FF, Heiduschka G, et al. Analysis of perioperative platelet indices and their prognostic value in head and neck cancer patients treated with surgery and postoperative radiotherapy: a retrospective cohort study. *J Clin Med*. 2019;8:1–13. doi:10.3390/jcm8122143
- (105). Chen X, Li J, Zhang X, Liu Y, Wu J, Li Y, et al. Prognostic and clinicopathological significance of pretreatment mean platelet volume in cancer: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10:1–10. doi:10.1136/bmjopen-2019-034621
- (106). Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Hermanns T. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:1204–12. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0146
- (107). Long Y, Wang T, Gao Q, Zhou C. Prognostic significance of pretreatment elevated platelet count in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7:81849–61. doi:10.18632/oncotarget.13038

- (108). Zhu Y, Si W, Sun Q, Qin B, Zhao W, Yang J. Platelet-lymphocyte ratio acts as an indicator of poor prognosis in patients with breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8:1023–30. doi:10.18632/oncotarget.13706
- (109). Yang HB, Xing M, Ma LN, Feng LX, Yu Z. Prognostic significance of neutrophil–lymphocyte ratio/platelet–lymphocyte ratio in lung cancers: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7:76769–78. doi:10.18632/oncotarget.12582
- (110). Xu Z, Xu W, Cheng H, Shen W, Ying J, Cheng F, et al. The prognostic role of the platelet–lymphocyte ratio in gastric cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:1–11. doi:10.1371/journal.pone.0163719
- (111). Pang Q, Qu K, Zhang JY, Song SD, Liu SS, Tai MH, et al. The prognostic value of platelet count in patients with hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1431. doi:10.1097/MD.0000000000001431
- (112). Gu L, Li H, Gao Y, Ma X, Chen L, Li X, et al. The association of platelet count with clinicopathological significance and prognosis in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0121235. doi:10.1371/journal.pone.0121235
- (113). Lu CC, Chang KW, Chou FC, Cheng CY, Liu CJ. Association of pretreatment thrombocytosis with disease progression and survival in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2007;43:283–8. doi:10.1016/j.oraloncology.2006.08.009
- (114). Rachidi S, Wallace K, Day TA, Alberg AJ, Li Z. Lower circulating platelet counts and antiplatelet therapy independently predict better outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Hematol Oncol*. 2014;7:65. doi:10.1186/s13045-014-0065-5
- (115). Chen Y, Chen C, Mai Z, Gao J, Shen LJ, Zhao B, et al. Pretreatment platelet count as a predictor for survival and distant metastasis in nasopharyngeal carcinoma patients. *Oncol Lett*. 2015;9:1458–66. doi:10.3892/ol.2015.3025
- (116). Young CA, Murray LJ, Karakaya E, Thygesen HH, Sen M, Prestwich RJD. The prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in oropharyngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:81–86. doi:10.4137/CMO.S16098
- (117). Zhang Y, Zheng L, Quan L, Du L. Prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in oral cancer: a meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2021;50:274–9. doi:10.1111/jop.13091
- (118). Wang L, Sheng L, Liu P. The independent association of platelet parameters with overall survival in pancreatic adenocarcinoma receiving intensity-modulated radiation therapy. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:21215–21.
- (119). Hur JY, Lee HY, Chang HJ, Choi CW, Kim DH, Eo WK. Preoperative plateletcrit is a prognostic biomarker for survival in patients with non-small cell lung cancer. *J Cancer*. 2020;11:2800–7. doi:10.7150/jca.43311

- (120). Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009;30:1073–81. doi:10.1093/carcin/bgp127
- (121). Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer*. 2011;11:85–95. doi:10.1038/nrc2981
- (122). Torisu H, Ono M, Kiryu H, et al. Macrophage infiltration correlates with tumor stage and angiogenesis in human malignant melanoma: possible involvement of TNF α and IL-1 α . *Int J Cancer*. 2000;85:182–188.
- (123). Diaz-Valdes N, Basagoiti M, Dotor J, et al. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-10 by TGF β 1 in melanoma enhances tumor infiltration and immunosuppression. *Cancer Res*. 2011;71:812–821.
- (124). Kuss I, Hathaway B, Ferris RL, Gooding W, Whiteside TL. Decreased absolute counts of T lymphocyte subsets and their relation to disease in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res*. 2004;10:3755–3762.
- (125). Valero C, Pardo L, López M, García J, Camacho M, Quer M, León X. Pretreatment count of peripheral neutrophils, monocytes, and lymphocytes as independent prognostic factor in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2017;39(2):219–226. doi:10.1002/hed.24561
- (126). Dewyer NA, Wolf GT, Light E, et al. Circulating CD4-positive lymphocyte levels as predictor of response to induction chemotherapy in patients with advanced laryngeal cancer. *Head Neck*. 2014;36:9–14. doi:10.1002/hed.23263
- (127). Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017;10(1):12. doi:10.1186/s13104-016-2335-5
- (128). Cho JK, Kim MW, Choi IS, Moon UY, Kim MJ, Sohn I, Kim S, Jeong HS. Optimal cutoff of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer patients: a meta-analysis and validation study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):969. doi:10.1186/s12885-018-4876-6
- (129). Yang L, Huang Y, Zhou L, Dai Y, Hu G. High pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of poor survival prognosis in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2020;13(7):4698–4708.
- (130). Zhao QT, Yuan Z, Zhang H, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small-cell lung cancers: a meta-analysis including 3720 patients. *Int J Cancer*. 2016;139(1):164–170. doi:10.1002/ijc.30027
- (131). Wang HQ, Zhao FY, Mu DZ, Xiong T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic marker for hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(3):5811–5820.
- (132). Wang JF, Zhou XF, He YH, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in prostate cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(40):e12504.

- (133). Bardash Y, Olson C, Herman W, Khaymovich J, Costantino P, Tham T. Platelet-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Prognosis in Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol Res Treat*. 2019;42(12):665–677. doi:10.1159/000502750
- (134). Tham T, Olson C, Khaymovich J, Herman SW, Costantino PD. The lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic indicator in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(7):1663–1670. doi:10.1007/s00405-018-4972-x
- (135). Qi QI, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2016;122(14):2158–2167. doi:10.1002/cncr.30057
- (136). Valero C, Pardo L, Sansa A, Garcia Lorenzo J, Lopez M, Quer M, Leon X. Prognostic capacity of Systemic Inflammation Response Index (SIRI) in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2020;42(2):336–343. doi:10.1002/hed.26010
- (137). Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammation Index in Cancer: A Meta-Analysis. *J Cancer*. 2018;9(18):3295–3302. doi:10.7150/jca.25691
- (138). Wang YT, Kuo LT, Weng HH, Hsu CM, Tsai MS, Chang GH, et al. Systemic immune-inflammation index as a predictor for head and neck cancer prognosis: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2022;12:899518. doi:10.3389/fonc.2022.899518
- (139). Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer*. 2020;123(3):403–409. doi:10.1038/s41416-020-0894-7
- (140). Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(11):2675. doi:10.3390/cancers14112675
- (141). Yeh CC, Kao HK, Huang Y, Tsai TY, Young CK, Hung SY, Lu CY, Chang KP. Discovering the Clinical and Prognostic Role of Pan-Immune-Inflammation Values on Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 3;15(1):322. doi: 10.3390/cancers15010322.
- (142). Guven DC, Erul E, Yilmaz F, Yasar S, Yildirim HC, Ercan F, Kaygusuz Y, Cayiroz K, Ucdal MT, Yesil F, Yazici G, Cengiz M, Gullu I, Aksoy S. The association between pan-immune-inflammation value and survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023 May;280(5):2471-2478. doi: 10.1007/s00405-022-07804-x.
- (143). Sansa A, Valero C, Pujol A, Sauter B, Gayà J, Quer M, León X. Prognostic capacity of PIV (pan-immune-inflammation value) in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2024 Mar-Apr;75(2):94-101. doi: 10.1016/j.otoeng.2023.07.003.

- (144). Carrillo E, Jimenez MA, Sanchez C, Cunha J, Martins CM, da Paixão SA, Moreno J. Protein malnutrition impairs the immune response and influences the severity of infection in a hamster model of chronic visceral leishmaniasis. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e89412. doi: 10.1371/journal.pone.0089412.
- (145). Nozoe T, Kimura Y, Ishida M, Saeki H, Korenaga D, Sugimachi K. Correlation of pre-operative nutritional condition with post-operative complications in surgical treatment for oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28(4):396–400. doi: 10.1053/ejso.2002.1257.
- (146). Bruixola G, Caballero J, Papaccio F, Petrillo A, Iranzo A, Civera M, Moriana M, Bosch N, Maroñas M, González I, Pastor M, Cervantes A. Prognostic Nutritional Index as an independent prognostic factor in locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer. *ESMO Open*. 2018;3(6):e000425. doi: 10.1136/esmoopen-2018-000425.
- (147). Valero C, DK, Pillai A, et al. Host factors independently associated with prognosis in patients with oral cavity cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146:699–707. doi: 10.1001/jamaoto.2020.1019.
- (148). Boscolo-Rizzo P, Zanelli E, Giudici F, et al. Prognostic value of H-Index in patients surgically treated for squamous cell carcinoma of the larynx. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021;6(4):729–37. doi: 10.1002/lio2.603.
- (149). Sansa A, Valero C, Holgado A, et al. External validation of the H-Index (host index) in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Head Neck*. 2022. doi: 10.1002/hed.27224.
- (150). De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the transaminase serum activities. *Clin Chim Acta*. 1957;2:70–4.
- (151). Botros M, Sikaris KA. The de ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev*. 2013 Nov;34(3):117–30.
- (152). Bezan A, Masic E, Krieger D, Stojakovic T, Pummer K, Zigeuner R, et al. The Preoperative AST/ALT (De Ritis) Ratio Represents a Poor Prognostic Factor in a Cohort of Patients with Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 2015;194:30–5. doi:10.1016/j.juro.2015.01.083
- (153). Liu C, Jia BS, Zou BW, Du H, Yan LN, Yang JY, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and aspartate-to-alanine aminotransferase ratios predict hepatocellular carcinoma prognosis after transarterial embolization. *J Cancer*. 2017;8:1–10.
- (154). Ha YS, Kim SW, Chun SY, Chung JW, Choi SH, Lee JN, et al. Association between De Ritis ratio (aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase) and oncological outcomes in bladder cancer patients after radical cystectomy. *BMC Urol*. 2019;19:1–8. doi:10.1186/s12894-019-0493-6

- (155). Gorgel SN, Akin Y, Koc EM, Kose O, Ozcan S, Yilmaz Y. Impact of increased aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase (De Ritis) ratio in prognosis of testicular cancer. *Investig Clin Urol*. 2019;60:169–75. doi:10.4111/icu.2019.60.2.169
- (156). Wang H, Fang K, Zhang J, Jiang Y, Wang G, Zhang H, et al. The significance of De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients. *Int Urol Nephrol*. 2017;49:1391–8. doi:10.1007/s11255-017-1550-4
- (157). Riedl JM, Posch F, Prager G, Eisterer W, Oehler L, Sliwa T, et al. The AST/ALT (De Ritis) ratio predicts clinical outcome in patients with pancreatic cancer treated with first-line nab-paclitaxel and gemcitabine: post hoc analysis of an Austrian multicenter, noninterventional study. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1–12. doi:10.1177/1758835920922052
- (158). Takenaka Y, Takemoto N, Yasui T, Yamamoto Y, Uno A, Miyabe H, et al. Transaminase Activity Predicts Survival in Patients with Head and Neck Cancer. *PLoS One*. 2016;11:1–11. doi:10.1371/journal.pone.0168580
- (159). Wu J, Li S, Wang Y, Hu L. Pretreatment Aspartate Aminotransferase-to-Alanine Aminotransferase (De Ritis) Ratio Predicts the Prognosis of Nonmetastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2019;12:10077–87. doi:10.2147/OTT.S226165
- (160). Knittelfelder O, Delago D, Jakse G, Reinisch S, Partl R, Stranzl-Lawatsch H, et al. The AST/ALT (De Ritis) Ratio Predicts Survival in Patients with Oral and Oropharyngeal Cancer. *Oral Oncol*. 2020;108:104857. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104857
- (161). Sansa A, Venegas MDP, Valero C, Pardo L, Avilés-Jurado FX, Terra X, Quer M, León X. The aspartate aminotransaminase/alanine aminotransaminase (De Ritis) ratio predicts sensitivity to radiotherapy in head and neck carcinoma patients. *Head Neck*. 2021 Jul;43(7):2091–2100 doi:10.1002/hed.26673
- (162). Coradduzza D, Medici S, Chessa C, Zinellu A, Madonia M, Angius A, Carru C, De Miglio MR. Assessing the Predictive Power of the Hemoglobin/Red Cell Distribution Width Ratio in Cancer: A Systematic Review and Future Directions. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Dec 5;59(12):2124 doi:10.3390/medicina59122124
- (163). Lin Z, Zhang X, Luo Y, Chen Y, Yuan Y. The value of hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio (Hb/RDW), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for the diagnosis of nasopharyngeal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jul 16;100(28):e26537 doi:10.1097/MD.00000000000026537
- (164). Bozkaya Y, Dilber M, Bilgili AM, Aktaş C. A New Prognostic Parameter Associated With Recurrence in Patients With Nasopharyngeal Cancer Treated With Chemoradiotherapy: The Ratio of the Hemoglobin-to-Red Cell Distribution Width. *Cureus*. 2023 Jun 3;15(6):e39907 doi:10.7759/cureus.39907

- (165). Salim DK, Mutlu H, Eryılmaz MK, Salim O, Musri FY, Tural D, Gündüz Ş, Coşkun HŞ. Neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(4):839–42 doi:10.3892/mco.2015.557
- (166). León X, Orús C, Quer M. Design, maintenance, and exploitation of an oncologic database for patients with malignant tumors of the head and neck. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2002;53(3):185–90
- (167). Groome PA, Schulze K, Boysen M, Hall SF, Mackillop WJ. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity. *Head Neck*. 2001 Aug;23(8):613–24 doi:10.1002/hed.1087
- (168). Lu HJ, Peng CY, Tseng HC, Hsin CH, Chuang CY, Chen CC, Huang WS, Chiu YW, Yang SF. Preoperative prediction model to evaluate salvage surgery in patients with recurrent or second primary oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2022 Aug;131:105951 doi:10.1016/j.oraloncology.2022.105951
- (169). Erlandsen EJ, Randers E. Reference intervals for plasma cystatin C and plasma creatinine in adults using methods traceable to international calibrators and reference methods. *J Clin Lab Anal*. 2018 Jul;32(6):e22433 doi:10.1002/jcla.22433
- (170). Homma A, Hayashi R, Kawabata K, Fujii T, Iwae S, Hasegawa Y, Nibu K, Kato T, Shiga K, Matsuura K, Monden N, Fujii M. Association of impaired renal function and poor prognosis in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016 Oct;38(10):1495–500 doi:10.1002/hed.24467
- (171). Hoff CM. Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Acta Oncol*. 2012 Apr;51(4):419–32 doi:10.3109/0284186X.2011.653438
- (172). Cordella C, Luebbbers HT, Rivelli V, Grätz KW, Kruse AL. An evaluation of the preoperative hemoglobin level as a prognostic factor for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol*. 2011 Aug 15;3:35 doi:10.1186/1758-3284-3-35
- (173). Spanier G, Böttcher J, Gerken M, Fischer R, Roth G, Lehn P, Klingelhöffer C, Meier JK, Fraccaroli A, Tischer J, Ettl T, Klinkhammer-Schalke M, Reichert TE, Spoerl S. Prognostic value of perioperative red blood cell transfusion and anemia on survival and recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2020 Aug;107:104773 doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104773
- (174). Baumeister P, Canis M, Reiter M. Preoperative anemia and perioperative blood transfusion in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2018 Oct 22;13(10):e0205712 doi:10.1371/journal.pone.0205712
- (175). Zhang Y, Huang Z, Xu M, Liu J, Li Z, An C, Liu S, Wang X. Complications and oncological outcomes after salvage surgery for recurrent and residual hypopharyngeal squamous cell

carcinoma: a retrospective cohort study. *Ann Transl Med.* 2022 May;10(9):525 doi:10.21037/atm-22-1844

(176). Meulemans J, Demarsin H, Debacker J, Batailde G, Mennes T, Laenen A, Goeleven A, Neyt P, Vanclooster C, Vauterin T, Delaere P, Huvenne W, Vander Poorten V. Functional outcomes and complications after salvage total laryngectomy for residual, recurrent, and second primary squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx: a multicenter retrospective cohort study. *Front Oncol.* 2020 Sep 2;10:1390 doi:10.3389/fonc.2020.01390

(177). Benson EM, Hirata RM, Thompson CB, Ha PK, Fakhry C, Saunders JR, Califano JA, Arnaoutakis D, Levine M, Tang M, Neuner G, Messing BP, Blanco RG. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: a single-institution experience, 2001–2012. *Am J Otolaryngol.* 2015 Jan-Feb;36(1):24–31 doi:10.1016/j.amjoto.2014.08.017

(178). Hafström A, Wahlberg P, Klasson S, Greiff L, Sjövall J. Predictors of survival in advanced oral cancers after salvage surgery with free tissue flap reconstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023 Jun;280(6):2953–64 doi:10.1007/s00405-023-07888-z

(179). Aldosari KH, Ahmad G, Al-Ghamdi S, Alsharif MHK, Elamin AY, Musthafa M, Abbas MY, Alqarni AA, Alqudeebi SK, Binsaqer AA, Al-Ghamdi H. The influence and impact of smoking on red blood cell morphology and buccal microflora: a case-control study. *J Clin Lab Anal.* 2020 Jun;34(6):e23212 doi:10.1002/jcla.23212

(180). Wang PF, Song SY, Guo H, Wang TJ, Liu N, Yan CX. Prognostic role of pretreatment red blood cell distribution width in patients with cancer: a meta-analysis of 49 studies. *J Cancer.* 2019 Jul 10;10(18):4305–17 doi:10.7150/jca.31598

(181). Fang Z, Niu K. Analysis of the predictive value of red cell distribution width (RDW) and hemoglobin-to-RDW ratio (HRR) on the prognosis of patients undergoing total laryngectomy. *Front Oncol.* 2025 Oct 1;15:1651738 doi:10.3389/fonc.2025.1651738

(182). Pardo L, Valero C, López M, García J, Camacho M, Quer M, León X. The prognostic value of pretreatment platelet count in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx.* 2017 Jun;44(3):313–18 doi:10.1016/j.anl.2016.06.009

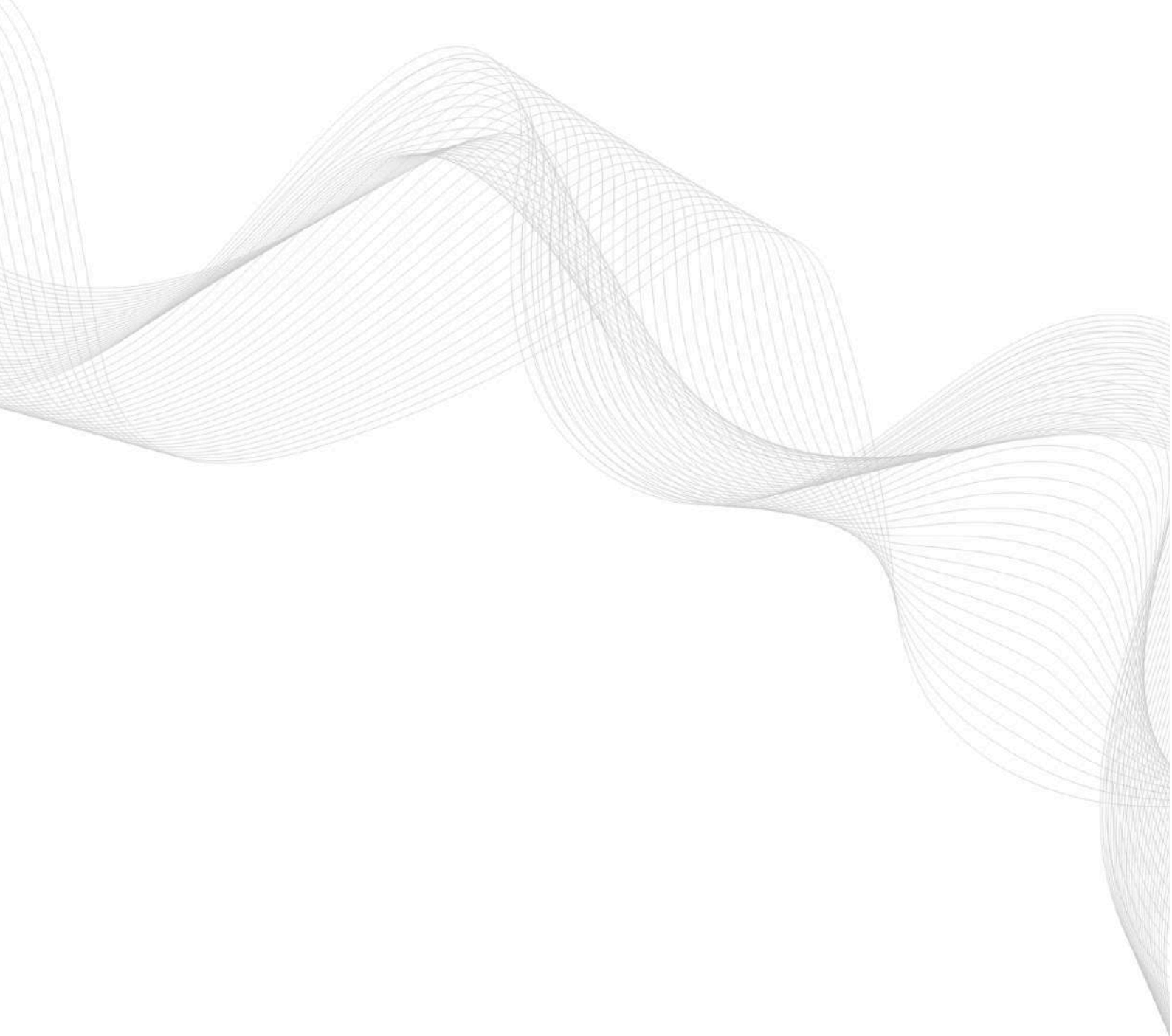
(183). Szczerba BM, Castro-Giner F, Vetter M, Krol I, Gkountela S, Landin J, Scheidmann MC, Donato C, Scherrer R, Singer J, et al. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression. *Nature.* 2019;566:553–57 doi:10.1038/s41586-019-0915-y

(184). Zhang D, Zhou J, Tang D, Zhou L, Chou L, Chou KY, Tao L, Lu LM. Neutrophil infiltration mediated by CXCL5 accumulation in the laryngeal squamous cell carcinoma microenvironment: a mechanism by which tumour cells escape immune surveillance. *Clin Immunol.* 2017;175:34–40 doi:10.1016/j.clim.2016.11.009

(185). Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer.* 2011;105:93–103

- (186). Mascarella MA, Mannard E, Silva SD, Zeitouni A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2018 May;40(5):1091–1100 doi:10.1002/hed.25075
- (187). Takenaka Y, Oya R, Kitamiura T, Ashida N, Shimizu K, Takemura K, Yamamoto Y, Uno A. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer: a meta-analysis. *Head Neck*. 2018 Mar;40(3):647–55 doi:10.1002/hed.24986
- (188). Huang L, Wu W, Hu G. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2024 Oct 22;24(1):1262 doi:10.1186/s12903-024-05026-7
- (189). Su YY, Chien CY, Tsai WL, Tsai MH, Fang FM. Preoperative systemic inflammation response index predicts survival outcome for previously irradiated metachronous secondary head and neck cancer patients. *Cancer Manag Res*. 2025 Sep 29;17:2221–33 doi:10.2147/CMAR.S542599
- (190). Pilatova K, Greplova K, Demlova R, Bencsikova B, Klement GL, Zdrzilova-Dubska L. Role of platelet chemokines, PF-4 and CTAP-III, in cancer biology. *J Hematol Oncol*. 2013 Jun 24;6:42 doi:10.1186/1756-8722-6-42
- (191). Rajwa P, Schuettfort VM, Quhal F, Mori K, Katayama S, Laukhtina E, Pradere B, Motlagh RS, Mostafaei H, Grossmann NC, Aulitzky A, Paradysz A, Karakiewicz PI, Fajkovic H, Zimmermann K, Heidenreich A, Gontero P, Shariat SF. Role of systemic immune-inflammation index in patients treated with salvage radical prostatectomy. *World J Urol*. 2021 Oct;39(10):3771–79 doi:10.1007/s00345-021-03715-4
- (192). Chen Q, Wang SY, Chen Y, Yang M, Li K, Peng ZY, Xu CW, Yao XB, Li HH, Zhao Q, Cao YD, Bai YX, Li X. Novel pretreatment nomograms based on pan-immune-inflammation value for predicting clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Front Oncol*. 2024 Jun 10;14:1399047 doi:10.3389/fonc.2024.1399047
- (193). Cristofaro V, Giannini L, Alliata A, Fraccaroli F, Incandela F, Pompilio M, Cavalieri S, Deganello A. The Host-index in patients undergoing upfront surgery and free flap reconstruction for head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2025 Aug;45(4):231–36 doi:10.14639/0392-100X-N3165
- (194). Wang Y, Wang J, Xiao B, Wang Y, Huang F, Jiang Y, Liu T. Prognostic significance of prognostic nutritional index in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Front Immunol*. 2025 Aug 27;16:1597965 doi:10.3389/fimmu.2025.1597965
- (195). Takano H, Tanaka H, Ono T, Kajima M, Manabe Y, Matsuo M. Monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in head and neck squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. *Int J Radiat Res*. 2023 Oct;21(4):679–84 doi:10.52547/ijrr.21.4.11
- (196). Kim J, Kim S, Albergotti WG, Choi PA, Kaplan DJ, Abberbock S, Johnson JT, Gildener-Leapman N. Selection of ideal candidates for surgical salvage of head and neck squamous cell carcinoma: effect of the Charlson-Age comorbidity index and oncologic characteristics on 1-year

survival and hospital course. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Dec;141(12):1059–65
doi:10.1001/jamaoto.2015.2158



ANEXO

10. ANEXO

10.1 Anexo 1

Prompt usado para obtener el programa en Python utilizado en el cálculo de la discriminación entre las curvas de supervivencia:

“Te voy a adjuntar los valores correspondientes a unas curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Quiero que calcules el porcentaje del área existente entre las curvas de supervivencia entre tiempo 0 y tiempo 5, considerando que la totalidad del área entre supervivencia 0 y supervivencia 1 y entre 0 y 5 años es el 100%. Grupo es la curva de supervivencia, sup es el tiempo de supervivencia y control =1 es el evento”.

Respuesta:

Claro, aquí tienes el **código completo en Python** que he utilizado para:

1. Leer los archivos.
2. Procesar los datos de supervivencia.
3. Calcular las curvas de Kaplan-Meier empíricas.
4. Interpolar y calcular el área entre curvas.
5. Representar gráficamente la comparación.

```
import pandas as pd
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
```



```

# Definir el vector de tiempo uniforme entre 0 y 5 años
tiempo_uniforme = np.linspace(0, 5, 500)

# Función para calcular curvas empíricas de supervivencia y área entre curvas
def calcular_area_entre_curvas(df, columna_grupo, columna_evento,
columna_tiempo, nombre_archivo):

    # Convertir columnas necesarias

    df[columna_tiempo] = df[columna_tiempo].astype(str).str.replace(',',
'.').astype(float)

    df[columna_evento] = pd.to_numeric(df[columna_evento], errors='coerce')
    df['grupo'] = pd.to_numeric(df[columna_grupo], errors='coerce')
    df = df[df['grupo'].notna()] # Eliminar filas con grupo vacío

    # Obtener grupos únicos
    grupos = df['grupo'].unique()

    if len(grupos) != 2:

        raise ValueError(f"{nombre_archivo}: Se requieren exactamente dos grupos, se
encontraron {len(grupos)}.")

    # Calcular curvas de supervivencia empíricas
    curvas = {}

    for grupo in grupos:

        datos = df[df['grupo'] == grupo].sort_values(by=columna_tiempo)

        supervivencia = []

        s_actual = 1.0

        for t in sorted(datos[columna_tiempo].unique()):

            eventos = datos[(datos[columna_tiempo] == t) & (datos[columna_evento] ==
1)].shape[0]

```

```

    en_riesgo = datos[datos[columna_tiempo] >= t].shape[0]

    if en_riesgo > 0:
        s_actual *= (1 - eventos / en_riesgo)

    supervivencia.append((t, s_actual))

tiempos, valores = zip(*supervivencia)

curva_interp = np.interp(tiempo_uniforme, tiempos, valores, left=1.0,
right=s_actual)

curvas[grupo] = curva_interp

# Calcular área entre curvas
grupo1, grupo2 = curvas.keys()
area_dif = np.trapz(np.abs(curvas[grupo1] - curvas[grupo2]), x=tiempo_uniforme)
porcentaje = (area_dif / 5) * 100

# Graficar
plt.figure(figsize=(8, 6))

for grupo, curva in curvas.items():
    plt.plot(tiempo_uniforme, curva, label=f'Grupo {int(grupo)}')

plt.title(f'Curvas de Supervivencia - {nombre_archivo}')
plt.xlabel('Tiempo (años)')
plt.ylabel('Probabilidad de Supervivencia')
plt.ylim(0, 1.05)
plt.xlim(0, 5)
plt.grid(True)
plt.legend()
plt.tight_layout()
plt.show()

```

return porcentaje