



Universitat Autònoma de Barcelona

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:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

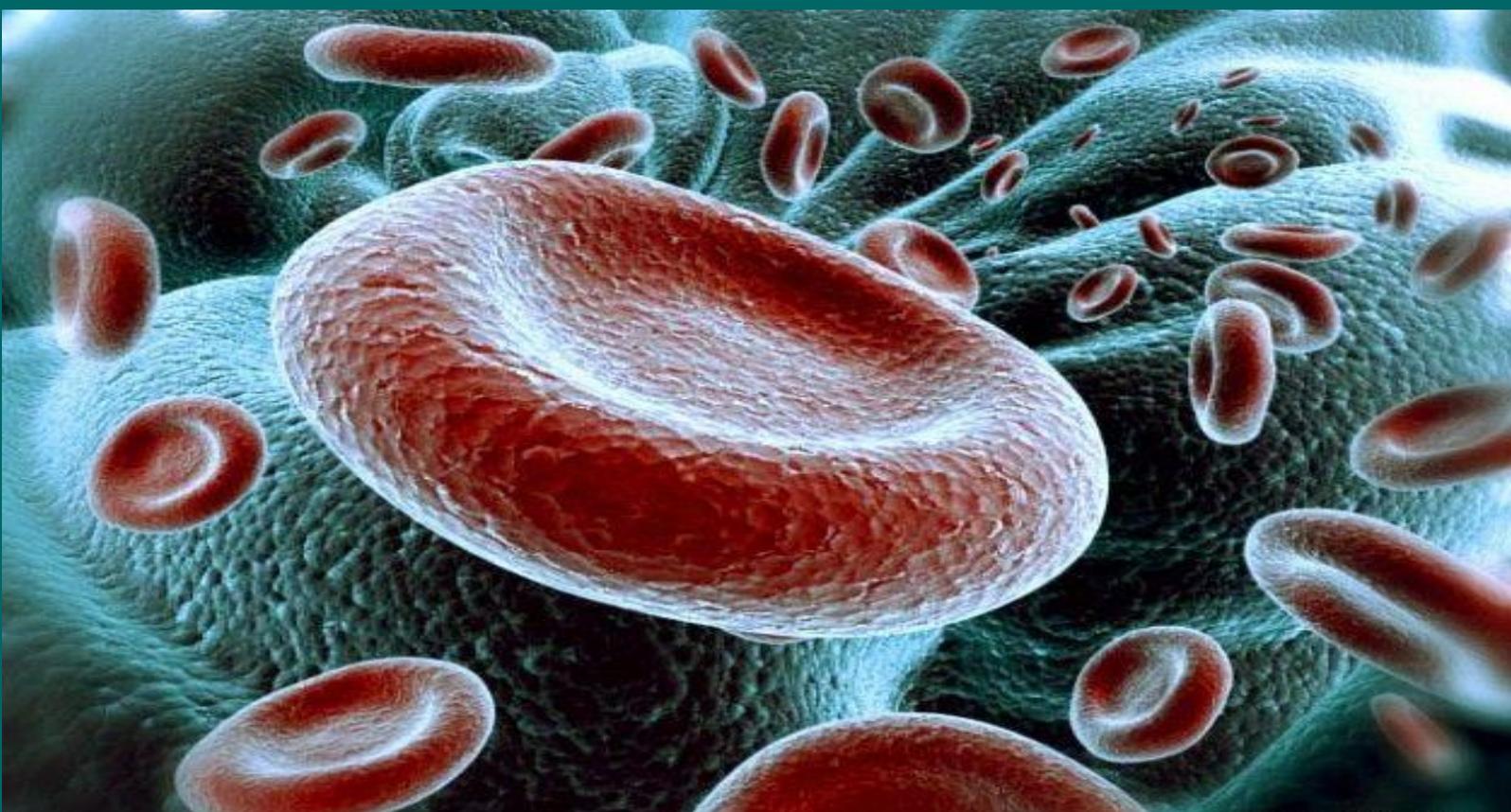
ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

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>

TESIS DOCTORAL

CAPACIDAD PRONÓSTICA DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS PRETRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON CARCINOMAS ESCAMOSOS DE CABEZA Y CUELLO

Aina Sansa Perna



Tutor:
Xavier León Vintró

Directores:
Xavier León Vintró
Jacinto García Lorenzo
César Orús Dotu

UAB Universitat Autònoma
de Barcelona

Programa de doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques
Departament de Cirurgia
Barcelona, 2022

AGRADECIMIENTOS

Ante todo, quiero dar las gracias al Dr. León, mi director de tesis, pero también uno de mis maestros. Una de las personas más trabajadoras, incansables y altruistas que conozco. Un muy buen médico pero mejor persona.

También agradecer al Dr. García-Lorenzo y al Dr. Orús su profesionalidad, pero a la vez su cercanía y dispuestos a ayudar siempre en lo que haga falta.

Estoy enormemente agradecida al Servicio de ORL de Sant Pau, por haberme proporcionado una base sólida, a nivel profesional y personal, sobre la cual poder crecer. En particular a mis residentes mayores, Cristina Valero y Laura Pardo que, aparte de ser unas referentes en mi formación, me han permitido continuar el proyecto que iniciaron ellas. Cómo no mencionar a Maria Casasayas, compañera de profesión, pero también de vida.

Por último, pero no menos importante, dar las gracias a mi familia, y en concreto a mis padres, por haberme transmitido el sentido del trabajo, el sacrificio y la responsabilidad necesarios para poder sacar adelante cualquier objetivo en la vida. Por nunca perder la serenidad y el optimismo cuando la vida te depara situaciones inesperadas. Y eternamente agradecida a Adri, por su incondicional apoyo, por haber hecho todo lo posible para que pudiera disponer del tiempo necesario que requería este trabajo y por ser un corrector crítico y minucioso.

La autora del presente trabajo doctoral no tiene conflictos ni intereses financieros relacionados con la publicación.

SUMARIO

1. INTRODUCCIÓN.....	12
1.1. Marcadores tumorales en el cáncer de cabeza y cuello	12
1.2. Parámetros séricos en el cáncer de cabeza y cuello	14
1.2.1. Bioquímica.....	14
1.2.2. Hemograma.....	19
1.2.3. Fórmula leucocitaria	24
1.3. Virus papiloma humano	26
2. OBJETIVOS.....	30
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	32
3.1. Consideraciones éticas	32
3.2. Población	32
3.3. Análisis de resultados.....	34
3.4. Cohorte de pacientes con carcinoma de orofaringe	40
3.5. Análisis estadístico.....	40
4. RESULTADOS	44
4.1. Capacidad pronóstica de los parámetros analíticos individuales	57
4.1.1. Creatinina	57
4.1.2. Alanina aminotransferasa.....	58
4.1.3. Albúmina.....	59
4.1.4. Hemoglobina	60
4.1.5. Plaquetas.....	61
4.1.6. Leucocitos	62
4.1.7. Neutrófilos	63
4.1.8. Monocitos	64
4.1.9. Linfocitos	65
4.2. Comparación de las capacidades pronósticas de los parámetros analíticos individuales	66
4.3. Capacidad pronóstica de los parámetros analíticos combinados.....	68
4.3.1. Neutrophil-to-lymphocyte ratio.....	68
4.3.2. Systemic inflammation response index.....	69
4.3.3. Platelet-to-lymphocyte ratio	70
4.3.4. Ratio AST/ALT	70

4.3.5. Parámetro de integración de los valores analíticos con capacidad de discriminación pronóstica.....	71
4.4. Comparación de las capacidades pronósticas de los parámetros analíticos combinados	72
4.5. Parámetro integrado.....	73
4.5.1. Carcinomas de orofaringe.....	86
4.6. Capacidad pronóstica de la ratio AST/ALT (De Ritis ratio) en relación con el control local de la enfermedad.....	88
5. DISCUSIÓN.....	104
5.1. Parámetros analíticos individuales.....	106
5.1.1. Creatinina	106
5.1.2. Alanina aminotransferasa.....	107
5.1.3. Albúmina	107
5.1.4. Hemoglobina	109
5.1.5. Hematocrito	110
5.1.6. Plaquetas.....	111
5.1.7. Plaquetocrito.....	112
5.1.8. Volumen corpuscular medio y Red cell distribution width	112
5.1.9. Fórmula leucocitaria	113
5.2. Parámetros analíticos combinados.....	114
5.2.1. Neutrophil-to-lymphocyte ratio.....	114
5.2.2. Systemic inflammation response index.....	115
5.2.3. Platelet-to-lymphocyte ratio	115
5.2.4. Ratio AST/ALT (De Ritis Ratio)	116
5.3. Parámetro integrado.....	118
5.3.1. Virus papiloma humano.....	121
5. 4. Limitaciones del estudio	123
6. CONCLUSIONES	126
7. BIBLIOGRAFÍA	128

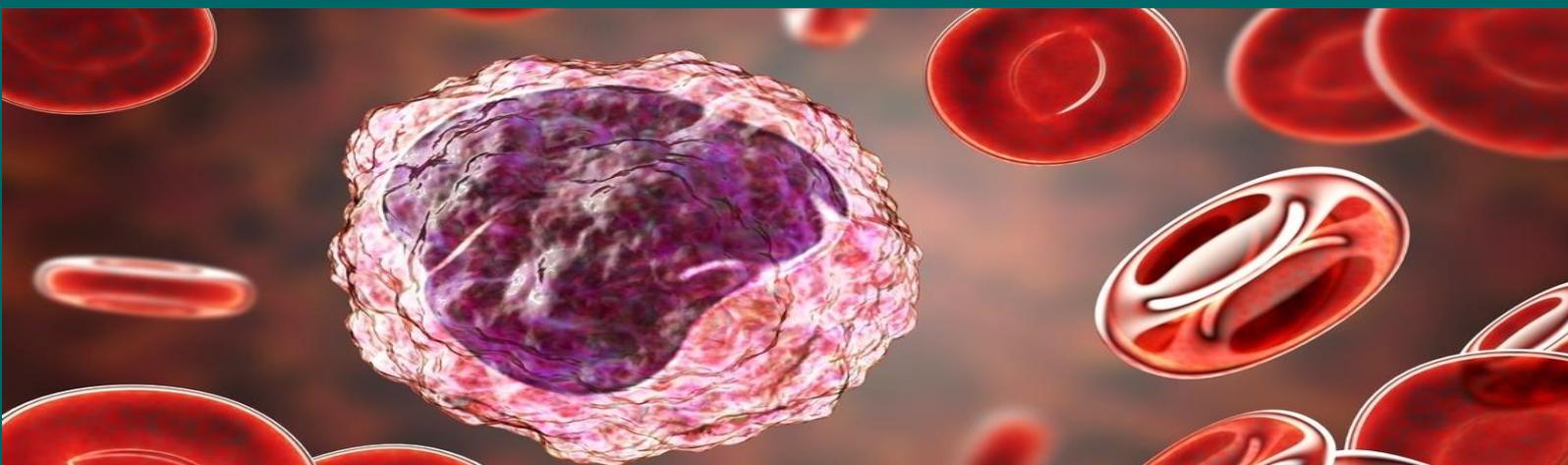
ABREVIATURAS – ÍNDICES

Abreviaturas:

- ALT: alanina aminotransferasa.
- AST: aspartato aminotransferasa.
- ATC: ácido tricarbóxico.
- AUC: *area under the curve*.
- CEIC: comité de ética de la investigación clínica.
- CECC: carcinoma escamoso de cabeza y cuello.
- CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media.
- GGT: gamma-glutamil transferasa.
- GOT: transaminasa glutámico-oxalacética.
- GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.
- Hb: hemoglobina.
- HCM: hemoglobina corpuscular media.
- HR: hazard ratio.
- IC: intervalo de confianza.
- IMRT: *intensity-modulated radiotherapy*.
- MLR: *monocyte-to-lymphocyte ratio*.
- NLR: *neutrophil-to-lymphocyte ratio*.
- PCR: proteína C reactiva.
- PLR: *platelet-to-lymphocyte ratio*.
- RDW: *red cell distribution width*.
- SIRI: *systemic inflammation response index*.
- TC: tomografía computerizada.
- VCM: volumen corpuscular medio.
- VPH: virus del papiloma humano.
- VPM: volumen plaquetario medio.
- Y col: y colaboradores.

Índices utilizados resultantes de la combinación de diferentes parámetros analíticos y/o características del paciente:

- NLR: neutrófilos / linfocitos
- PLR: plaquetas / linfocitos
- MLR: monocitos / linfocitos
- SIRI: (neutrófilo x monocitos) / linfocitos
- ALI: (IMC × albúmina) / NLR
- *Host index*: $([\text{neutrófilos} \times \text{monocitos}] / [\text{linfocitos} \times \text{hemoglobina} \times \text{albúmina}]) \times 100$
- HALP: (hemoglobina × albúmina × linfocitos) / plaquetas
- Ratio proteína C reactiva / albúmina
- *Glasgow Prognostic Score*: puntuación pronóstica según valores de PCR y albúmina.
- *Nutritional Risk Index*: $(1,519 \times \text{albúmina}) + [(41,7 \times \text{peso actual}) / \text{peso ideal}]$
- *Preoperative Nutritional Index*: $(10 \times \text{albúmina}) + (0,005 \times \text{recuento de linfocitos})$
- *Royal Marsden Hospital Prognostic Score*: puntuación pronóstica según valores de albúmina, lactato deshidrogenasa y número de localizaciones con metástasis.
- Ratio albúmina / globulina
- De Ritis ratio: AST/ALT



Monocito

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Marcadores tumorales en el cáncer de cabeza y cuello

1.2. Parámetros séricos en el cáncer de cabeza y cuello

1.2.1. Bioquímica

1.2.2. Hemograma

1.2.3. Fórmula leucocitaria

1.3. Virus papiloma humano

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Marcadores tumorales en el cáncer de cabeza y cuello

En todo el mundo se registran cada año más de 500.000 nuevos casos de carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC)^{1,2}, siendo el sexto cáncer más diagnosticado a nivel mundial³. En Europa se diagnostican 140.000 nuevos casos anualmente; esta cifra corresponde a un 4% de todas las neoplasias malignas en adultos (6% en hombres, 2% en mujeres)⁴. El subtipo carcinoma escamoso comprende la gran mayoría de los cánceres de cabeza y cuello y representa un grupo heterogéneo de tumores que se desarrollan en el epitelio del tracto aerodigestivo superior. La exposición a carcinógenos como el tabaco y el alcohol es uno de los principales factores de riesgo^{5,6}. Además, se ha demostrado un efecto sinérgico entre las dos exposiciones^{7,8}. El virus del papiloma humano también se ha relacionado como agente causal en un subconjunto de estos cánceres⁹.

Lamentablemente, la supervivencia no ha experimentado una gran mejoría en las últimas décadas dado que los pacientes siguen desarrollando con frecuencia recidivas locales y regionales, metástasis a distancia y segundos tumores primarios¹⁰. Se calcula que el 66% de los CECC se diagnostican en estadios avanzados (III o IV)³. En la actualidad, existen varios enfoques terapéuticos para el tratamiento de los CECC, pero suelen ser agresivos y están asociados a numerosos efectos secundarios que van en detrimento de la calidad de vida⁵. Los principales tratamientos para el CECC son la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia o una combinación de éstos¹¹. Generalmente se estima el pronóstico de los pacientes basándose únicamente en factores tumorales. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que numerosas características del paciente también están asociadas a los resultados oncológicos¹²⁻¹⁵. Hasta el momento, el único ejemplo que conocemos de sistema de estadio de cáncer de cabeza y cuello que tiene en cuenta un factor del paciente es el del cáncer de tiroides diferenciado, en el que la edad se incorpora a la estratificación pronóstica.

En las últimas décadas, los esfuerzos científicos se han centrado en estudiar las características propias de los pacientes que padecen este tipo de tumores para poder

INTRODUCCIÓN

detectar el grupo de peor pronóstico. En este sentido, por su fácil obtención y amplia disponibilidad, ha aumentado el interés por el uso de marcadores hematológicos sistémicos como factores pronósticos. Recientemente se ha establecido la relación entre la inflamación y el sistema inmunitario con el cáncer, lo que pone de manifiesto el papel de los factores relacionados con el paciente a la hora de analizar la complejidad del cáncer, su tratamiento y sus resultados. La inflamación favorece el inicio y la progresión de los tumores, mientras que los defectos en la respuesta inmunitaria reflejan la incapacidad del sistema inmunitario para detectar y erradicar las células tumorales, lo que permite que el cáncer se desarrolle y se extienda¹⁶⁻¹⁸. A raíz de este descubrimiento, además de las características conocidas como la edad, el consumo de tabaco y alcohol y las comorbilidades médicas, dentro de los factores pronósticos del paciente más investigados nos encontramos el recuento de leucocitos en sangre periférica previo al tratamiento¹⁹⁻²¹, así como el recuento de plaquetas, el nivel de hemoglobina y el nivel de albúmina, entre otros^{12,22,23}.

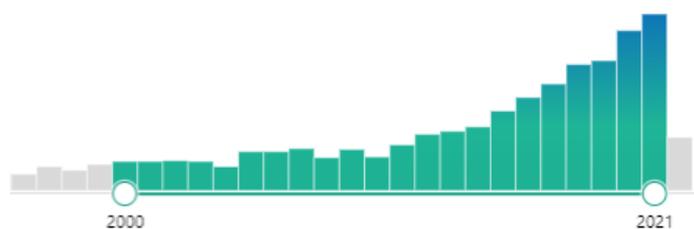
Como se ha comentado, el análisis de los parámetros en sangre periférica constituye un método relativamente sencillo, poco invasivo, de bajo coste y con una amplia disponibilidad que nos permite obtener una gran cantidad de información relativa al paciente. Mediante esta prueba podemos analizar de manera rápida el estado inflamatorio, inmunitario y nutricional del paciente.

Además de los parámetros básicos, el análisis de sangre periférica ha facilitado el descubrimiento de biomarcadores tumorales. Un biomarcador tumoral es una señal molecular que refleja el desarrollo de una neoplasia subyacente²⁴. Algunos ejemplos de biomarcadores tumorales son: receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ciclina D1, prolactina, beta2-microglobulina... Su investigación ha aumentado exponencialmente en los últimos 20 años con la finalidad de ser un método diagnóstico menos invasivo y conseguir un diagnóstico más temprano, teniendo en cuenta que la detección de los CECC es un reto debido a la localización anatómica de estos tumores y el retraso en el diagnóstico que esto supone²⁵. Los avances tecnológicos han permitido una caracterización molecular exhaustiva, rápida y asequible de los tumores, proporcionando un mayor conocimiento de las vías moleculares implicadas en la transformación neoplásica y la progresión de la enfermedad en el CECC. A pesar de los éxitos conseguidos en otras

entidades tumorales, en el caso del CECC existe en la literatura una larga lista de candidatos a biomarcadores tumorales con capacidad pronóstica, pero ningún marcador molecular ha sido ampliamente aceptado para la práctica clínica diaria²⁶.

Para que un parámetro pueda ser considerado un marcador tumoral tiene que cumplir una serie de requisitos como ser preciso, reproducible y fiable, además de tener utilidad clínica²⁴.

Figura 1. Curva de número de búsquedas por año en PubMed bajo la búsqueda “*blood markers head and neck squamous cell carcinoma*”.



A continuación, procedemos a realizar una revisión de la literatura sobre los parámetros séricos básicos de una analítica de sangre periférica y su relación pronóstica con el CECC.

1.2. Parámetros séricos en el cáncer de cabeza y cuello

1.2.1. Bioquímica

Urea, creatinina y filtrado glomerular

No existe literatura hasta el momento sobre el impacto de parámetros que evalúan la función renal (creatinina, urea y filtrado glomerular) en el pronóstico de los pacientes con CECC.

INTRODUCCIÓN

Bilirrubina

Muy pocos artículos publicados estudian la relación de la bilirrubina con el CECC. En el subgrupo de carcinomas escamosos de cavidad oral, un estudio realizado por Zhang y col proporcionó una asociación significativa entre un valor disminuido de bilirrubina directa y un peor pronóstico²⁷. También se han publicado en el sur de China dos artículos que concluyen que una bilirrubina sérica elevada constituye un factor pronóstico favorable en pacientes con carcinoma nasofaríngeo^{28,29}.

Alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa

La alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), es una enzima que se localiza principalmente en el hígado y cataliza la transferencia de un grupo amino de la alanina al ácido α -cetoglutarico, dando lugar a piruvato y glutamato. Mientras que la aspartato aminotransferasa (AST), también llamada transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), se encuentra en varios tejidos, entre ellos el hígado, el corazón y el tejido muscular, y su función principal es participar en el proceso de glucólisis aeróbica dentro de las mitocondrias. Esta actividad enzimática es particularmente importante en el hígado y los músculos, pero también en otras células con alta actividad metabólica. La ratio de De Ritis es la proporción entre los niveles séricos de AST y ALT, que fue descrita por De Ritis y col en 1957³⁰. Se utiliza para diferenciar distintas causas de enfermedad hepática. En 2015, Bezan y col descubrieron que un valor elevado de la ratio AST/ALT se asociaba a una disminución de la supervivencia global y de la supervivencia sin metástasis en pacientes con carcinoma de células renales no metastásico³¹. Desde entonces, varios autores han encontrado una relación entre un cociente AST/ALT elevado y un peor pronóstico en pacientes con cáncer hepatocelular³², de vejiga³³, testicular³⁴, de próstata³⁵, de páncreas³⁶ y también en los CECC³⁷⁻³⁹.

Fosfatasa alcalina

La fosfatasa alcalina es una proteína que se encuentra en todos los tejidos corporales, pero se concentra en cantidades más altas en el hígado, las vías biliares y los huesos. Su elevación en sangre periférica puede indicar enfermedad hepatobiliar y/o metástasis hepáticas y óseas por la actividad osteoblástica. Algunos autores han investigado el papel de la fosfatasa alcalina en los CECC sin poder llegar a verificar una relación significativa como factor pronóstico⁴⁰⁻⁴². Sin embargo, el grupo de Wu y col sí que demostraron que un menor valor de la relación albúmina/fosfatasa alcalina pretratamiento resultó ser un factor pronóstico desfavorable en el cáncer de laringe e hipofaringe localmente avanzado⁴³. El valor pronóstico de la relación albúmina/fosfatasa alcalina se comunicó por primera vez en pacientes con carcinoma hepatocelular en 2015⁴⁴.

Gamma-glutamyl transferasa

La gamma-glutamyl transferasa (GGT) es una enzima que se encuentra en todo el cuerpo, pero principalmente en el hígado. La GGT sérica se ha utilizado ampliamente como índice de disfunción hepática y como marcador de la ingesta de alcohol. En los últimos años se ha descubierto que una de sus funciones fisiológicas es la de contrarrestar el estrés oxidativo mediante la descomposición del glutatión extracelular⁴⁵. Dicho de otra manera, los niveles elevados de GGT apuntan a una mayor utilización del glutatión en el organismo, lo que es indicativo de estrés oxidativo⁴⁶. En la actualidad, los niveles elevados de GGT sérica se han propuesto como un factor de riesgo de mortalidad relacionada con los tumores malignos en general⁴⁷ y en particular con el carcinoma hepatocelular⁴⁸, el cáncer gástrico⁴⁹ y el carcinoma de células escamosas de esófago⁵⁰. Un reciente estudio publicado en 2021, con una cohorte de 481.414 pacientes de una base de datos nacional de Corea, investigó la relación entre los niveles altos de la GGT sérica y el riesgo de muerte por CECC, evidenciando una asociación significativa e independiente en niveles de GGT sérica >40U/L, específicamente en hombres⁵¹.

INTRODUCCIÓN

Albúmina y proteínas totales

Además de los parámetros inflamatorios, se han analizado diversos indicadores nutricionales para predecir los riesgos quirúrgicos y el pronóstico de los pacientes oncológicos. La albúmina sérica, el indicador nutricional más aceptado, se ha utilizado como predictor de la supervivencia en pacientes afectados de cáncer. Así lo demostraron Gupta y Lis en una revisión sistemática de la literatura, observando que los niveles de albúmina pretratamiento tenían un significado pronóstico en pacientes oncológicos⁵². Varios estudios realizados en pacientes con CECC han encontrado una relación directa entre niveles reducidos de albúmina previa al tratamiento y una reducción en la supervivencia^{53,54}.

Existen diferentes mecanismos que pueden justificar la hipoalbuminemia en los pacientes con CECC. Se trata de un grupo de pacientes de alto riesgo nutricional, con una prevalencia de desnutrición en el momento del diagnóstico que puede variar entre el 20 y el 70%, en función de los criterios diagnósticos utilizados⁵⁵⁻⁵⁷. 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 son los principales factores etiológicos de desnutrición. Además, la hipoalbuminemia está asociada con la respuesta inflamatoria que presentan los pacientes oncológicos debido al efecto catabólico sobre el metabolismo, que implica un estado proinflamatorio⁵⁸. Otro aspecto que puede contribuir es la producción de citoquinas como la interleucina 6, que modulan la síntesis de albúmina por los hepatocitos⁵⁹. Alternativamente, el factor de necrosis tumoral puede aumentar la permeabilidad de la microvasculatura, permitiendo así un aumento del paso transcapilar de albúmina. Finalmente, se produce un incremento en la degradación proteica como otro de los mecanismos de aparición de hipoalbuminemia en los pacientes oncológicos⁶⁰.

Hasta la actualidad, la relación entre la albúmina y la supervivencia se ha analizado considerando los niveles de albúmina como una variable continua⁵³, considerando el valor de la mediana⁶¹ o a partir de la definición de hipoalbuminemia como niveles plasmáticos inferiores a 33g/L⁶², 35g/L⁵⁴ o 38,5g/L⁶³.

No tenemos conocimiento de literatura sobre las proteínas totales como factor pronóstico en el CECC.

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda secretada por el hígado en respuesta a la inflamación aguda o a la destrucción tisular. En estos casos, las concentraciones plasmáticas de PCR aumentan de manera muy rápida, con una vida media de sólo 6 horas⁶⁴. La PCR también está regulada por algunas citocinas proinflamatorias como la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral y la interleucina 1^{65,66}. El aumento de la PCR asociado a procesos inflamatorios sistémicos ha demostrado ser un marcador pronóstico y predictivo en varios tumores sólidos, como el carcinoma renal⁶⁷, el gastrointestinal⁶⁸ y el hepatocelular⁶⁹ entre otros.

El papel pronóstico de la PCR en el CECC no ha sido ampliamente investigado hasta el momento. En 2020 se publicó un metaanálisis por Chen y col realizado con 17 estudios y 4.449 pacientes con CECC en el que se concluyó que unos niveles elevados de PCR en sangre se asociaban a una mayor presencia de metástasis regionales, a un estadio tumoral más avanzado y a un peor pronóstico, incluyendo la supervivencia específica, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global⁷⁰. Sin embargo, en el mismo trabajo se constató un sesgo de publicación. Estudios centrados en localizaciones concretas de cabeza y cuello mostraron una asociación significativa entre un pronóstico desfavorable y una PCR elevada en tumores de lengua⁷¹, una ratio PCR/linfocitos elevada en tumores de cavidad oral⁷² y una ratio PCR/albúmina elevada en tumores laríngeos⁷³ y de cavidad oral⁷⁴. A pesar de que la PCR también es un parámetro sérico usado como factor pronóstico, ya sea sólo o integrado en varios índices, en el presente estudio no es analizada ya que su determinación no se incluye de forma rutinaria en la evaluación pretratamiento de los pacientes con CECC.

1.2.2. Hemograma

Hemoglobina

La hemoglobina (Hb) puede considerarse un marcador sustitutivo tanto del estado nutricional como del estado general del paciente. Son muchos los estudios que han analizado el nivel de hemoglobina como factor pronóstico, demostrando que niveles disminuidos de Hb se correlacionan con peores resultados oncológicos, tanto en el CECC^{75,76} como en otras localizaciones⁷⁷⁻⁸¹.

Cada vez existe más evidencia que el microambiente tumoral desempeña un papel fundamental en la resistencia del tumor al tratamiento oncológico⁸². Thomlinson y Gray ya demostraron en 1955 que la radiosensibilidad de los tumores está limitada por la hipoxia⁸³. La hipoxia surge como resultado de un desequilibrio entre el suministro y el consumo de oxígeno⁸⁴, siendo sus causas multifactoriales, a destacar los vasos sanguíneos tumorales erráticos, la perfusión sanguínea alterada, el aumento de la tasa de consumo de oxígeno por las células y la anemia⁸². En condiciones de hipoxia, se activa la proliferación celular, la migración celular, la invasión y la angiogénesis⁸⁵. A su vez, este entorno hipóxico promueve la progresión del tumor al aumentar la resistencia de las células tumorales al tratamiento, tanto radioterápico como quimioterápico^{75,77,78,80,81,86}. Se ha propuesto que la disminución de los niveles de hemoglobina conduce a una reducción de la capacidad de transporte de oxígeno, condicionando un aumento de la hipoxia tisular, ya presente en la mayoría de los tumores sólidos. Varios análisis multivariantes han evidenciado que la hipoxia es un poderoso factor pronóstico en los CECC localmente avanzados^{77,87-90}. A pesar de que estas hipótesis se han demostrado en numerosos estudios con pacientes con CECC^{87,90-93}, en otros no se ha podido corroborar una correlación entre los niveles de hemoglobina y el estado de oxigenación^{89,94-96}. En un estudio multicéntrico internacional con una cohorte de 397 pacientes con CECC se observó que el estado de oxigenación del tumor antes del tratamiento resultó ser un factor pronóstico significativo para la supervivencia global después de la radioterapia, sola o en combinación con la cirugía, la quimioterapia o un sensibilizador de la radiación⁷⁷. También confirmó una correlación entre las bajas concentraciones de hemoglobina y la baja oxigenación del tumor, a pesar de ser una relación débil y no lineal^{77,97}. Por este motivo, debido a la ausencia de una fuerte asociación

entre el nivel de oxigenación y la concentración de hemoglobina, ésta última no sería un buen indicador de la hipoxia tumoral.

No obstante, como hemos comentado anteriormente, existe una asociación significativa y demostrada en numerosos estudios entre los niveles bajos de hemoglobina y el mal pronóstico en el cáncer de cabeza y cuello^{12,98-101}.

Hematíes/Hematocrito

Dada la correlación entre las cifras de hemoglobina y el hematocrito, no existe literatura que analice el hematocrito de manera aislada como factor pronóstico en el CECC, salvo una publicación reciente en la que se observó que los niveles de hematocrito se relacionaban de forma inversamente proporcional con la morbilidad postoperatoria en los CECC¹⁰², y otro estudio en el que se apreció una correlación inversa y significativa entre el hematocrito preoperatorio y el desarrollo de complicaciones mayores en pacientes tratados con una laringectomía total¹⁰³.

Igualmente, no existen estudios que hayan analizado el número de hematíes como factor pronóstico en los pacientes con CECC.

Hemoglobina corpuscular media

La hemoglobina corpuscular media (HCM) indica la cantidad de Hb que hay en cada glóbulo rojo o hematíe. Únicamente en el caso del carcinoma hepatocelular se ha encontrado una relación significativa entre el descenso de este parámetro y una disminución de la supervivencia global¹⁰⁴.

Concentración de hemoglobina corpuscular media

La concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) es una medida de la concentración de Hb en un volumen determinado de glóbulos rojos. Se calcula dividiendo la hemoglobina por el hematocrito. Este parámetro ha sido catalogado como factor

INTRODUCCIÓN

pronóstico independiente en el cáncer de pulmón no microcítico¹⁰⁵ y en el carcinoma hepatocelular¹⁰⁶. Hasta la fecha no hay evidencia de artículos publicados que hayan estudiado este parámetro en casos de CECC.

Volumen corpuscular medio

El volumen corpuscular medio (VCM) es una medida del volumen medio de los glóbulos rojos o eritrocitos. Además de ser un indicador de la deficiencia de folato y vitamina B12, un VCM elevado se ha relacionado con varios tipos de cáncer y también se ha encontrado una asociación con el pronóstico del cáncer colorrectal¹⁰⁷, de esófago¹⁰⁸ y de hígado¹⁰⁹. Un estudio multicéntrico realizado con 260 pacientes con CECC en estadio avanzado observó que un VCM elevado fue un factor pronóstico desfavorable en pacientes con niveles normales de hemoglobina, pero no se observaron diferencias significativas según los niveles de VCM en los pacientes con anemia¹¹⁰.

Amplitud de distribución eritrocitaria

La amplitud de distribución eritrocitaria (*red cell distribution width* - RDW) se utiliza para medir la variabilidad del tamaño de los glóbulos rojos circulantes, dicho de otra manera, evalúa el grado de heterogeneidad de la dimensión de los eritrocitos. La RDW es un marcador de la respuesta inflamatoria sistémica y es conocida por su asociación con patologías cardiovasculares¹¹¹. Además, se ha demostrado que está asociada al estadio tumoral y a la capacidad de invasión en el cáncer de pulmón¹¹², de mama¹¹³ y de riñón¹¹⁴. A través de un metaanálisis, Tham y col demostraron que una RDW elevada resultó ser un factor pronóstico significativo en los cánceres del tracto aerodigestivo superior¹¹⁵. El mismo equipo realizó un estudio centrado en los CECC, encontrando que la RDW por sí sola no estaba relacionada con la supervivencia global ni con la supervivencia libre de recidiva, pero la relación Hb/RDW disminuida sí resultó ser un indicador pronóstico independiente para la supervivencia libre de recidiva¹¹⁶. En el caso concreto de los tumores laríngeos, un estudio del 2016 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 se encontraron diferencias en cuanto a la recidiva local o regional¹¹⁷. No obstante, en el estudio de Bozkurt y col sí se observó que los pacientes con una RDW más elevada presentaban más probabilidades de sufrir metástasis a distancia durante el tratamiento y una menor supervivencia libre de enfermedad¹¹⁸.

Se ha demostrado que a mayor edad del paciente más se eleva la RDW¹¹⁸. El aumento de la concentración de biomarcadores inflamatorios junto con las deficiencias de folato y vitamina B forman parte del proceso normal de envejecimiento, por lo que cabe esperar un incremento de la RDW en los ancianos¹¹⁹. La RDW también refleja la anisocitosis (presencia de hematíes de diferentes tamaños) en pacientes con diversas enfermedades, como las cardiovasculares, el tromboembolismo venoso, el cáncer, la diabetes, la neumonía adquirida en la comunidad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la insuficiencia hepática y renal¹²⁰. El mecanismo exacto de la asociación entre una mayor RDW y un mal resultado oncológico sigue sin estar clara, a pesar de que todo apunta a que es debido al aumento de marcadores inflamatorios como consecuencia del estado proinflamatorio que condiciona el proceso cancerígeno. Como hemos comentado anteriormente, influyen muchos factores además del cáncer en el valor de la RDW. De hecho, en un estudio realizado por Tangthongkum y col en pacientes con cáncer oral descubrieron que el nivel de RDW no se asociaba con la supervivencia o la recurrencia de la enfermedad, especialmente después de ajustar los efectos de otras posibles variables de confusión en el análisis multivariante¹²¹.

Plaquetas

El recuento de plaquetas y la proporción de plaquetas/linfocitos (PLR) son marcadores hematológicos que han mostrado capacidad pronóstica en muchos tipos de cáncer¹²² como el colorectal¹²³, mama¹²⁴, pulmón¹²⁵, gástrico¹²⁶, hepatocelular¹²⁷ y renal¹²⁸. En el CECC, a pesar de los múltiples estudios en los que se ha analizado la asociación entre estos marcadores hematológicos y el pronóstico, los resultados han sido inconsistentes. Mientras que algunos autores han encontrado una relación significativa entre un recuento de plaquetas elevado y una disminución de la supervivencia global^{121,129,130}, otros mostraron que

INTRODUCCIÓN

un recuento de plaquetas alterado, ya sea elevado o disminuido en comparación con los rangos normales, se correlacionaba con un mal pronóstico^{131,132}. Por último, varios autores no han encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el número de plaquetas circulantes y el control del tumor^{22,76,133,134}.

Plaquetocrito y volumen plaquetario medio

El plaquetocrito se refiere al volumen ocupado por las plaquetas en la sangre y es un marcador de la masa total de plaquetas. El plaquetocrito también está relacionado con la activación de las plaquetas¹³⁵. Hur y col demostraron que el plaquetocrito preoperatorio puede utilizarse como biomarcador para predecir los resultados en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sometidos a resecciones curativas¹³⁶. Hasta el momento no existen artículos en la literatura que evalúen la capacidad pronóstica de este marcador hematológico en los CECC.

Por otro lado, existe el volumen plaquetario medio (VPM), utilizado para medir el tamaño de las plaquetas y como marcador de la activación plaquetaria. Diversas enfermedades como la diabetes mellitus, la hipertensión, la hipercolesterolemia, el tabaquismo y la obesidad muestran niveles de VPM más elevados en comparación con sujetos sanos¹³⁷. Asimismo, se ha demostrado que valores alterados de VPM, ya sean disminuidos o aumentados, se correlacionan con diversos tumores malignos, como el de colon¹³⁸, mama¹³⁹, gástrico¹⁴⁰ y esófago¹⁴¹. Una revisión sistemática publicada en 2016, sobre el papel del VPM en diversas localizaciones de cáncer (no incluida el CECC), concluyó que los valores de VPM en pacientes oncológicos eran significativamente mayores que en sujetos sanos, además de comprobar una disminución del VPM postratamiento respecto a su valor pretatamiento. No obstante, no hubo una correlación significativa entre el VPM y la supervivencia libre de enfermedad¹⁴². En pacientes con CECC, destacan dos estudios retrospectivos realizados en un número reducido de pacientes con tumores localizados en orofaringe¹⁴³ y cavidad oral¹⁴⁴, en que se demuestra una relación significativa entre unos valores disminuidos de VPM y un peor pronóstico oncológico. Sin embargo, en un estudio retrospectivo centrado en los CECC no se obtuvieron diferencias significativas en relación con el valor del VPM, descartándolo como factor pronóstico en los CECC¹⁴⁵. En 2020 se

publicó un metaanálisis, en el que se incluyeron 38 estudios con 9.894 pacientes con cáncer, que 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)¹⁴⁶.

1.2.3. Fórmula leucocitaria

Leucocitos, neutrófilos, monocitos y linfocitos

Hace más de 150 años, en 1863, Rudolf Virchow observó por primera vez la presencia de leucocitos en los tejidos neoplásicos y fue entonces cuando se estableció una asociación entre la inflamación y el cáncer¹⁴⁷. La relación entre la carcinogénesis y la inflamación es en ambos sentidos; por un lado, la inflamación crónica promueve el desarrollo tumoral y, por otro lado, la mayoría de los tumores muestran un infiltrado de células inflamatorias¹⁴⁸. Tanto las células tumorales como el microambiente tumoral promueven 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 el recuento periférico de neutrófilos y monocitos¹⁴⁹. Esta respuesta inflamatoria está mediada por la liberación de sustancias relacionadas con el estrés oxidativo¹⁵⁰ como son las citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α , la interleucina 1 α ¹⁵¹ o el factor de crecimiento transformante- β ¹⁵². En el caso concreto 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 cáncer¹⁵³. La incapacidad del sistema inmunitario para controlar y erradicar las células tumorales podría ser en parte responsable de la progresión del tumor. Un hallazgo común en los pacientes oncológicos es la disminución de los valores absolutos de ciertos subconjuntos de linfocitos¹⁵⁴.

Se ha demostrado en diferentes modelos tumorales que una mayor infiltración de neutrófilos y macrófagos en el microambiente tumoral se asocia con peores resultados oncológicos¹⁵⁵⁻¹⁵⁸. Por el contrario, una mayor presencia de linfocitos se asocia con mejores resultados¹⁵⁹.

INTRODUCCIÓN

A nivel sistémico, se han estudiado las mismas correlaciones en sangre periférica. Los parámetros más analizados en la literatura son el recuento absoluto de neutrófilos, monocitos, linfocitos y plaquetas antes del tratamiento. Con el objetivo de mejorar la capacidad pronóstica de estos marcadores, se han creado varias combinaciones de parámetros hematológicos como la relación entre neutrófilos y linfocitos (*Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*, NLR), entre monocitos y linfocitos (*Monocyte-to-Lymphocyte Ratio*, MLR) o entre plaquetas y linfocitos (*Platelet-to-Lymphocyte Ratio*, PLR), demostrando mejor capacidad pronóstica que los distintos parámetros por separado. Estos marcadores, individualmente o en combinación, han demostrado ser unos fuertes predictores de los resultados oncológicos en una amplia gama de modelos tumorales^{19,160,161}, incluidos los tumores de cabeza y cuello^{20,130,162-164}.

Una de las ratios más estudiadas ha sido la NLR, cuya capacidad pronóstica se describió por primera vez en el cáncer nasofaríngeo¹⁶⁵ y posteriormente se demostró en otras localizaciones como la cavidad oral¹⁶⁶, la orofaringe¹⁶⁷ o la hipofaringe¹⁶⁸. En un estudio previo de nuestro centro liderado por Valero, la NLR demostró capacidad pronóstica en una cohorte donde se incluyeron todas las localizaciones del CECC¹³. Un metaanálisis de 2018, que incluyó 24 estudios y un total de más de 6000 pacientes con CECC, confirmó el detrimento de la supervivencia global en pacientes con una elevada NLR¹⁶⁴.

En 2016 Qi y col propusieron un índice para el carcinoma de páncreas que integraba los leucocitos de más interés (neutrófilos, monocitos y linfocitos), denominado Índice de Respuesta Inflamatoria Sistémica (*Systemic Inflammation Response Index* - SIRI). Este índice demostró una capacidad pronóstica superior a la obtenida con las mencionadas ratios entre neutrófilos-linfocitos y monocitos-linfocitos por separado¹⁶⁹. Se ha publicado un número limitado de estudios que analizan la capacidad pronóstica del SIRI en otras localizaciones tumorales, como en el cáncer gástrico¹⁷⁰, el esofágico¹⁷¹ y el renal¹⁷². Chen y col descubrieron que el SIRI se asociaba de manera significativa e independiente con la supervivencia global en pacientes con carcinoma nasofaríngeo¹⁷³. Posteriormente, se demostró la capacidad pronóstica de este índice en el CECC, encontrándose una asociación significativa entre el estado inflamatorio medido por el SIRI y la extensión de la enfermedad, si bien el SIRI mantuvo su capacidad pronóstica independientemente del estadio tumoral en un estudio multivariante¹⁷⁴.

Eosinófilos, basófilos

Pocos estudios han analizado la capacidad pronóstica de los recuentos periféricos de eosinófilos y basófilos en distintas localizaciones tumorales, entre ellas los CECC, concluyendo que ni el recuento de eosinófilos ni el de basófilos se asociaban de manera significativa con los resultados oncológicos^{76,175-177}. Sin embargo, Wei y col descubrieron que unos valores más bajos de eosinófilos y basófilos se asociaban a peores resultados en pacientes con cáncer colorrectal en estadios I-III¹⁷⁸. Holub y Biete encontraron los mismos resultados desfavorables para los recuentos de eosinófilos en pacientes con cáncer de cuello uterino¹⁵.

1.3. Virus papiloma humano

La comprensión de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y su relación causal con algunos tipos de cáncer ha supuesto un importante avance en la medicina. Este virus tiene la particularidad de requerir una microabrasión o un área de transición de epitelios (como la que existe en el cérvix, ano o amígdalas) para poder infectar las células. El VPH puede afectar el epitelio escamoso de la piel o el de las mucosas, siendo las infecciones orales por VPH mayormente de transmisión sexual ($\geq 90\%$)¹⁷⁹. Sus genotipos se pueden subdividir entre bajo riesgo y alto riesgo (existen más de 200 genotipos). Los VPH de bajo riesgo (p. ej. VPH-6 y VPH-11) causan lesiones benignas como el condiloma en el tracto genital o el papiloma en el tracto aerodigestivo superior. Los VPH de alto riesgo (p. ej. VPH-16 y VPH-18) son los relacionados con los procesos cancerígenos, como el cáncer de cuello uterino o el de orofaringe.

El papel del VPH en los CECC se ha estudiado desde el 1980. En particular, el subtipo VPH-16 es el que más se ha relacionado con los CECC, siendo la orofaringe la localización más afectada, seguida de la cavidad oral¹⁸⁰. En 2007, la OMS concluyó por primera vez que el VPH tipo 16 era una causa probada de cáncer de orofaringe y de cavidad oral, independiente de la exposición a tabaco y alcohol¹⁸¹.

INTRODUCCIÓN

El mecanismo de carcinogénesis se produce a partir de oncoproteínas virales de los VPH de alto riesgo, como la E6 y la E7, que promueven la progresión tumoral al inactivar el gen TP53 (también conocido como p53) e inactivar los productos del gen supresor de tumor retinoblastoma, respectivamente¹⁸⁰.

Los tumores relacionados con el VPH se localizan de forma preferente en la orofaringe. Los carcinomas de orofaringe pueden dividirse en dos subgrupos distintos en función de la infección por el VPH. Mientras que los tumores VPH-negativos están relacionados con los carcinógenos ambientales como el tabaco y el alcohol, los tumores VPH-positivos son el resultado de la infección vírica y suelen afectar a pacientes más jóvenes y, con frecuencia, sin consumo de tóxicos¹⁸². Los tumores VPH-positivos se asocian a un mejor pronóstico en comparación con los negativos^{183,184}. Debido a las remarcables diferencias de comportamiento entre los tumores VPH-positivos y negativos, esta característica se ha incorporado en la octava edición de la clasificación TNM para la localización en orofaringe.

En los últimos años, se ha detectado un aumento de la incidencia de los carcinomas de orofaringe, sobre todo en Norte América y en el norte de Europa, en comparación con otras localizaciones de cabeza y cuello¹⁸⁵. Varios estudios moleculares han demostrado que la infección por el VPH es la responsable de esta tendencia al alza¹⁷⁹. Los cambios en las conductas sexuales a lo largo del tiempo probablemente explicarían el aumento de incidencia señalada anteriormente.

Existen vacunas profilácticas contra el VPH con una eficacia del 90-100% en la prevención de las infecciones por este virus y en la aparición de las lesiones precancerosas anogenitales asociadas¹⁸⁶. Además, se prevé que reduzcan drásticamente la carga mundial de cáncer de cuello uterino después del año 2050¹⁸⁷. En cambio, se desconoce aún la eficacia de las vacunas contra la infección oral por el VPH y las enfermedades relacionadas a nivel de cabeza y cuello.

Después de esta revisión bibliográfica podríamos concluir que la identificación de uno o varios marcadores que puedan utilizarse para predecir los malos resultados oncológicos según el riesgo específico de cada paciente sería importante para optimizar el tratamiento oncológico.

Disponer de marcadores con capacidad pronóstica a partir de un simple análisis de sangre periférica los convierte en parámetros atractivos para ser utilizados en una mejor evaluación individualizada del riesgo.



Plaquetas

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

La hipótesis inicial de nuestro estudio es que existe una relación entre el pronóstico de la enfermedad y el valor cuantitativo de diversos parámetros analíticos hematológicos en los pacientes con CECC. Una valoración conjunta de estos parámetros podría ayudar a definir el perfil pronóstico de los pacientes, complementando así la información pronóstica derivada del sistema de clasificación TNM.

Como objetivos concretos del presente estudio nos planteamos:

1. Determinar qué parámetros analíticos condicionan de manera significativa el pronóstico de los pacientes con CECC.
2. Comparar la capacidad pronóstica de los parámetros analíticos individuales.
3. Proponer un parámetro analítico integrado que combine la información pronóstica de los parámetros individuales.
4. Comparar la capacidad pronóstica del parámetro analítico integrado con la de otros parámetros obtenidos de la combinación de valores analíticos individuales.
5. Proponer un algoritmo de clasificación para los pacientes con CECC que incluya la información pronóstica derivada de las características clínicas del tumor (localización y extensión tumoral definida de acuerdo con los criterios de clasificación TNM) y las dependientes de los valores analíticos.
6. Valorar la capacidad pronóstica en relación con el control local de la enfermedad de los pacientes con CECC tratados con radioterapia de la ratio AST/ALT (De Ritis ratio).



Eosinófilos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Consideraciones éticas

3.2. Población

3.3. Análisis de resultados

3.4. Cohorte de pacientes con carcinoma de orofaringe

3.5. Análisis estadístico

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Consideraciones éticas

El presente trabajo es un estudio observacional retrospectivo consistente en la revisión de los pacientes con CECC diagnosticados y tratados en un único centro. Los datos correspondientes a la anamnesis y a la analítica sanguínea se tomaron como rutina previamente al inicio del tratamiento oncológico. La conducta a seguir en estos pacientes no fue modificada con fines didácticos ni científicos relacionados con este trabajo. Todos los pacientes que padecían un tumor de cabeza y cuello fueron evaluados en la Unidad Funcional de Cabeza y Cuello del Hospital de Sant Pau, donde se consensuaron las actitudes terapéuticas adecuadas para cada caso, de acuerdo con los protocolos institucionales de tratamiento vigentes.

La realización del estudio fue evaluada y autorizada por parte del Comité de Ética de la Investigación Clínica (CEIC) del Hospital de Sant Pau (Expediente: 19/263 (OBS)). Dada la naturaleza retrospectiva del trabajo se solicitó la exención del consentimiento informado de los pacientes incluidos, que fue autorizada por el CEIC.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios indicados en la Declaración de Helsinki.

3.2. Población

La información clínica utilizada en la elaboración del presente estudio se obtuvo retrospectivamente de una base de datos que recoge de forma prospectiva información de las características clínicas, oncológicas, terapéuticas y de seguimiento de la totalidad de pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello diagnosticados y tratados en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Sant Pau de Barcelona desde 1985¹⁸⁸.

Se incluyeron inicialmente en el estudio los pacientes con carcinoma escamoso histológicamente confirmado, localizados a nivel de la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe, diagnosticados y tratados en nuestro centro entre enero de 2000 y diciembre de

MATERIAL Y MÉTODOS

2017. Se consideró tan sólo a los pacientes que presentaron un tumor índice de cabeza y cuello, excluyendo del presente análisis a pacientes con segundas neoplasias o neoplasias sucesivas. Igualmente se excluyeron del estudio los pacientes tratados con intención radical y que contaron con un periodo de seguimiento inferior a los 2 años. Todos los pacientes fueron valorados por la Unidad Funcional de Cabeza y Cuello del centro, que realizó la estadificación clínica del tumor con la edición actual del TNM en el momento del diagnóstico y propuso el tratamiento adecuado de acuerdo con las guías clínicas institucionales vigentes.

De forma retrospectiva se procedió a la obtención de los parámetros hematológicos a partir de las analíticas de sangre periférica realizadas de forma rutinaria previamente al inicio del tratamiento oncológico. Se consideraron tan sólo aquellos pacientes que contaron con una analítica realizada en un periodo máximo de 4 semanas previo al inicio del tratamiento.

Los criterios de inclusión para los pacientes considerados en el presente estudio fueron:

1. Diagnóstico anatomopatológico confirmado de carcinoma escamoso.
2. Localización del tumor: cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe.
3. Diagnóstico realizado entre enero de 2000 y diciembre de 2017.
4. Disponer de una analítica realizada en el periodo de las 4 semanas previas al inicio del primer tratamiento del tumor.
5. Contar con un seguimiento mínimo de 2 años.

La muestra inicial estaba formada por 1.649 pacientes con tumores de estas características. Doce pacientes presentaron dos carcinomas sincrónicos. A efectos del presente estudio, se consideró la localización del tumor con más extensión o de aquel cuya sintomatología condujo al diagnóstico.

De los pacientes considerados inicialmente candidatos a ser incluidos en el estudio, se obtuvieron datos analíticos de un total de 1.274 pacientes (77,2%). La causa principal por la que no fueron incluidos fue la ausencia de un estudio analítico obtenido en el periodo de tiempo especificado como criterio de inclusión.

Para la recogida de los datos se creó un formulario específico en Excel, tal como aparece en la Figura 2. Posteriormente se procedió a fusionar los datos correspondientes a las determinaciones analíticas con los datos clínicos procedentes de la base de datos.

De forma previa a la realización del análisis estadístico, se procedió a la anonimización de los datos.

Figura 2. Formulario Excel específico para la recogida de datos correspondientes a las analíticas sanguíneas.

Analíticas			
HISTOF	NNEO	NRECT: 0	NREC: 0
DATAH	DPTT		
ANALITICA	FANAL	Marcadores tumorales	DATAIQ:
Glucosa-mmol/L	Hemoglobina-g/L	Neutrófilos-%	
Urea-mmol/L	Hematòcrit-L/L	Neutrófilosabsoluts-x10E9/L	
Creatinina-µmol/L	Hematies-x10E12/L	Eosinófilos-%	
Filtratglomerular-mL/min/173m2	VCM-fL	Eosinófilosabsoluts-x10E9/L	
Bilirubinatotal-µmol/L	CCMH-g/L	Basófilos-%	
AST(GOT)-U/L	HCM-pg	Basófilosabsoluts-x10E9/L	
ALT(GPT)-U/L	RDW-%	Monòcits-%	
Fosfatasaalcalina-U/L	Plaquetes-x10E9/L	Monòcitsabsoluts-x10E9/L	
GGT-U/L	VPM-fL	Limfòcits-%	
Proteinatotal-g/L	Plaquetòcrit-%	Limfòcitsabsoluts-x10E9/L	
Albúmina-g/L	Leucòcits-x10E9/L		

Registro: 1338 de 1338

3.3. Análisis de resultados

La siguiente Tabla 1 muestra la distribución de los pacientes incluidos en el estudio en función de variables como la edad y el sexo, los antecedentes en el consumo de tabaco y alcohol o el estado general medido de acuerdo con el índice de Karnofsky (puntuación 0-100). Dada la interacción entre los consumos de tabaco y alcohol, se creó una variable combinada de consumo de tóxicos con 3 categorías: no consumo; consumo moderado (<20 cigarrillos/día y/o <80 gramos alcohol/día); y consumo severo (≥ 20 cigarrillos/día y/o ≥ 80 gramos alcohol/día).

MATERIAL Y MÉTODOS

Tabla 1. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio en función de edad, sexo, consumo de tabaco, consumo de alcohol y estado general según el índice de Karnofsky.

		n (%)
Edad: media (desviación estándar) años		63,2 (11,4) años
Edad	<50 años	139 (10,9%)
	50-60 años	387 (30,3%)
	60-70 años	406 (31,9%)
	70-80 años	229 (18,0%)
	>80 años	113 (8,9%)
Sexo	Masculino	1089 (85,5%)
	Femenino	185 (14,5%)
Tabaco	No	155 (12,2%)
	<20 cigarrillos/día	193 (15,1%)
	≥20 cigarrillos/día	880 (69,1%)
	Puros	46 (3,6%)
Alcohol	No	363 (28,5%)
	<80 g/día	519 (40,7%)
	≥80 g/día	392 (30,8%)
Tóxicos	No	128 (10,1%)
	Moderado	194 (15,2%)
	Severo	952 (74,7%)
Karnofsky	90	1012 (79,5%)
	80	194 (15,2%)
	≤70	68 (5,3%)

En la siguiente Tabla 2 se muestra la distribución de los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo con variables relacionadas con el tumor como su localización, extensión local, regional y a distancia en el momento del diagnóstico, grado histológico y tipo de tratamiento realizado. Los pacientes fueron clasificados conforme a los criterios del sistema de clasificación TNM vigente en el momento del diagnóstico.

Tabla 2. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio en función de la localización, extensión (local, regional y a distancia), grado histológico y tipo de tratamiento realizado.

		n (%)
Localización	Cavidad oral	202 (15,9%)
	Orofaringe	313 (24,6%)
	Hipofaringe	121 (9,5%)
	Supraglotis	217 (17,0%)
	Glottis	421 (33,0%)
cT	cT0	42 (3,3%)
	cT1	320 (25,1%)
	cT2	352 (27,6%)
	cT3	359 (28,2%)
	cT4	201 (15,8%)
cN	cN0	731 (57,4%)
	cN1	131 (10,3%)
	cN2	359 (28,2%)
	cN3	53 (4,1%)
cM	cM0	1245 (97,7%)
	cM1	29 (2,3%)
Estadio tumoral	0	42 (3,3%)
	I	276 (21,7%)
	II	190 (14,9%)
	III	255 (20,0%)
	IV	511 (40,1%)
Grado histológico	Carcinoma in situ	42 (3,3%)
	Bien diferenciado	134 (10,5%)
	Moderadamente diferenciado	963 (75,6%)
	Mal diferenciado	135 (10,6%)
Tratamiento	SopORTE	34 (2,7%)
	Quimioterapia paliativa	30 (2,4%)
	Cirugía	263 (20,6%)
	Cirugía + radioterapia	116 (9,1%)
	Cirugía + quimio-radioterapia	60 (4,7%)
	Radioterapia	380 (29,8%)
	Quimio-radioterapia	391 (30,7%) ^a
Quimioterapia de inducción	No	1016 (79,7%)
	Sí	258 (20,3%)

^a En el apartado de tratamiento con quimio-radioterapia se incluyen 70 pacientes que fueron tratados con bio-radioterapia.

cT0 y estadio tumoral 0 corresponden a los carcinomas in situ.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los parámetros analíticos recogidos fueron los siguientes: glucosa, urea, creatinina, filtrado glomerular, bilirrubina total, AST(GOT), ALT(GPT), fosfatasa alcalina, GGT, proteínas totales, albúmina, hemoglobina, hematocrito, hematíes, VCM, CHCM, HCM, RDW, plaquetas, VPM, plaquetocrito, leucocitos, neutrófilos en porcentaje y absolutos, eosinófilos en porcentaje y absolutos, basófilos en porcentaje y absolutos, monocitos en porcentaje y absolutos y linfocitos en porcentaje y absolutos.

La siguiente Tabla 3 muestra los diferentes parámetros analíticos recogidos y sus intervalos de normalidad de acuerdo con los valores de nuestro laboratorio.

Tabla 3. Valores de normalidad de los parámetros analíticos establecidos por el laboratorio de nuestro centro.

Parámetro	Unidades	Rango normalidad	Parámetro	Unidades	Rango normalidad
Glucosa	mmol/L	3,0 - 6,1	HCM	pg	27,0 - 32,0
Urea	mmol/L	2,9 - 8,2	RDW	%	12,0 - 15,0
Creatinina	μmol/L	0 - 106	Plaquetas	x10 ⁹ /L	140 - 350
Filtrado glomerular	mL/min /1,73m ²	≥ 90	VPM	fL	7,0 - 10,5
Bilirrubina total	μmol/L	< 17	Plaquetocrito	%	-
AST	U/L	0 - 37	Leucocitos	x10 ⁹ /L	3,8 - 11,0
ALT	U/L	0 - 41	Neutrófilos	%	-
Fosfatasa alcalina	U/L	40 - 130	Neutrófilos absolutos	x10 ⁹ /L	1,80 - 7,00
GGT	U/L	0 - 54	Eosinófilos	%	-
Proteínas totales	g/L	64,0 - 83,0	Eosinófilos absolutos	x10 ⁹ /L	0,05 - 0,5
Albúmina	g/L	34,0 - 48,0	Basófilos	%	-
Hemoglobina	g/L	130 - 170	Basófilos absolutos	x10 ⁹ /L	0,00 - 0,10
Hematocrito	L/L	0,40 - 0,50	Monocitos	%	-
Hematíes	x10 ¹² /L	4,50 - 5,70	Monocitos absolutos	x10 ⁹ /L	0,30 - 1,00
VCM	fL	80,0 - 98,0	Linfocitos	%	-
CHCM	g/L	320 - 360	Linfocitos absolutos	x10 ⁹ /L	1,00 - 4,00

Abreviaturas:

AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, GGT: gamma-glutamil transferasa, VCM: volumen corpuscular medio, CHCM: concentración hemoglobina corpuscular media, HCM: hemoglobina corpuscular media, RDW: *red cell distribution width*, VPM: volumen plaquetar medio.

Para un porcentaje de pacientes no se dispuso de la información completa de la analítica. La siguiente Tabla 4 muestra el número de pacientes para los cuales se dispuso de información para cada uno de los parámetros hematológicos por separado.

Tabla 4. Número de pacientes y porcentaje del cual se dispuso información para cada uno de los parámetros hematológicos.

	Nº pacientes (%)		Nº pacientes (%)
Glucosa	1239 (97,3%)	HCM	1220 (95,8%)
Urea	1220 (95,8%)	RDW	1210 (95,0%)
Creatinina	1258 (98,7%)	Plaquetas	1220 (95,8%)
Filtrado glomerular	798 (62,6%)	VPM	1167 (91,6%)
Bilirrubina total	724 (56,8%)	Plaquetocrito	1038 (81,5%)
AST	1011 (79,4%)	Leucocitos	1219 (95,7%)
ALT	1032 (81,0%)	% Neutrófilos	1188 (93,2%)
Fosfatasa alcalina	939 (73,7%)	Neutrófilos	1188 (93,2%)
GGT	953 (74,8%)	% Eosinófilos	1188 (93,2%)
Proteína total	898 (70,5%)	Eosinófilos	1188 (93,2%)
Albumina	963 (75,6%)	% Basófilos	1188 (93,2%)
Hemoglobina	1221 (95,8%)	Basófilos	1188 (93,2%)
Hematocrito	1219 (95,7%)	% Monocitos	1188 (93,2%)
Hematíes	1220 (95,8%)	Monocitos	1188 (93,2%)
VCM	1220 (95,8%)	% Linfocitos	1188 (93,2%)
CHCM	1220 (95,8%)	Linfocitos	1188 (93,2%)

Abreviaturas:

AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, GGT: gamma-glutamyl transferasa, VCM: volumen corpuscular medio, CHCM: concentración hemoglobina corpuscular media, HCM: hemoglobina corpuscular media, RDW: *red cell distribution width*, VPM: volumen plaquetar medio.

En el análisis de la fórmula leucocitaria sólo se consideraron los valores absolutos del recuento, obviándose los porcentajes.

El seguimiento de los pacientes consistió en un control trimestral durante los dos primeros años postratamiento y semestral a partir del tercer año. Los pacientes siguieron controles rotatorios por parte de los servicios médicos que participaron en el tratamiento.

El periodo promedio de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio fue de 5,5 años (desviación estándar 4,4 años). Durante el periodo de seguimiento, 278 pacientes

MATERIAL Y MÉTODOS

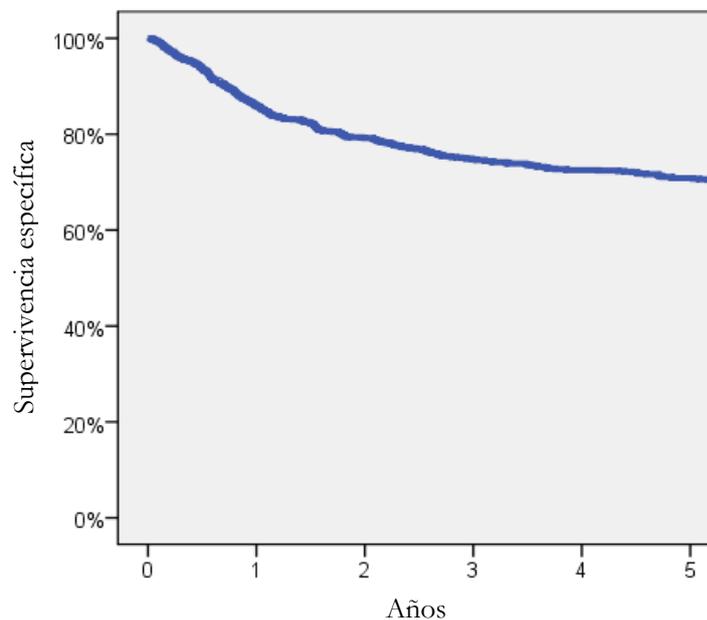
(21,8%) sufrieron una recidiva local del tumor, 173 (13,6%) una recidiva regional y 117 (9,2%) la aparición de metástasis a distancia. Un total de 412 pacientes (32,3%) sufrieron una recidiva a nivel local, regional y/o a distancia de la enfermedad.

Se define la supervivencia específica como el periodo de tiempo desde la fecha del diagnóstico del tumor hasta la fecha de la muerte del paciente por la enfermedad.

Se define el control TNM como la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia libre de recidiva local, regional y/o a distancia.

La supervivencia específica a los 5 años de los pacientes incluidos en el estudio fue del 70,8% (IC 95%: 73,4-68,3%). La siguiente Figura 3 muestra la curva de supervivencia específica de los pacientes analizados en el presente estudio.

Figura 3. Curva de supervivencia específica a los 5 años de la totalidad de la muestra (n=1.274) del estudio



3.4. Cohorte de pacientes con carcinoma de orofaringe

Se determinó el estatus del virus del papiloma humano en los pacientes con carcinoma de orofaringe. La detección y el genotipado del ADN del VPH se realizó con el método SPF-10 PCR/DEIA/Lipa25 hasta 2012 y con el sistema PCR/CLART HPV2 de GENOMICA (GENOMICA S.A.U., Madrid, España) a partir de entonces. En las muestras positivas para la PCR, se evaluó la positividad inmunohistoquímica frente a p16^{INK4a}. El requisito para considerar una muestra como p16^{INK4a} positiva fue la tinción de al menos el 70% de las células tumorales a nivel nuclear o citoplasmático con una intensidad de tinción moderada o elevada. Se consideraron como tumores de orofaringe VPH-positivos aquellos con presencia de ADN viral y positividad inmunohistoquímica para p16^{INK4a}.

3.5. Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes mientras que las variables continuas con la media y la desviación estándar. En el análisis de los valores de los distintos parámetros analíticos en función de variables clínicas se utilizó la prueba t de student y el análisis de la varianza. La correlación entre los diferentes recuentos celulares se evaluó mediante la prueba de correlación de Pearson. La comparación de la capacidad pronóstica de los diferentes parámetros hematológicos analizados se realizó mediante curvas ROC.

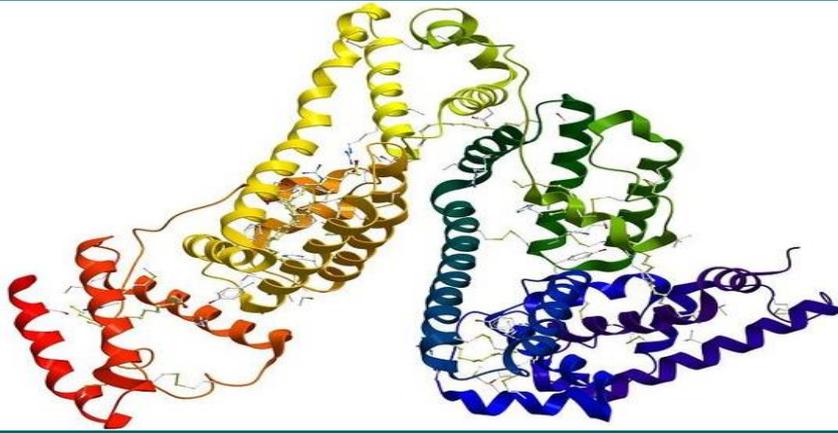
Se empleó un análisis de partición recursiva utilizando el método CHAID (*Chi-square automatic interaction detection*), considerando como variables dependientes la supervivencia específica y el control loco-regional y a distancia de la enfermedad y como variables independientes los valores analíticos.

Las tasas de supervivencia fueron calculadas con el método de Kaplan-Meier, utilizando el test de Log-rank para comparar las curvas de supervivencia. Se realizó además un análisis multivariante utilizando el modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox, considerando la supervivencia específica como variable dependiente.

MATERIAL Y MÉTODOS

En todos los análisis se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

El análisis estadístico se realizó con la versión 17.0 del programa SPSS Statistics para Windows (SPSS Inc: Chicago).



Albúmina

4. RESULTADOS

4.1. Capacidad pronóstica de los parámetros analíticos individuales

- 4.1.1. Creatinina
- 4.1.2. Alanina aminotransferasa
- 4.1.3. Albúmina
- 4.1.4. Hemoglobina
- 4.1.5. Plaquetas
- 4.1.6. Leucocitos
- 4.1.7. Neutrófilos
- 4.1.8. Monocitos
- 4.1.9. Linfocitos

4.2. Comparación de las capacidades pronósticas de los parámetros analíticos individuales

4.3. Capacidad pronóstica de los parámetros analíticos combinados

- 4.3.1. Neutrophil-to-lymphocyte ratio
- 4.3.2. Systemic inflammation response index
- 4.3.3. Platelet-to-lymphocyte ratio
- 4.3.4. Ratio AST/ALT
- 4.3.5. Parámetro de integración de los valores analíticos con capacidad de discriminación pronóstica

4.4. Comparación de las capacidades pronósticas de los parámetros analíticos combinados

4.5. Parámetro integrado

- 4.5.1. Carcinomas de orofaringe

4.6. Capacidad pronóstica de la ratio AST/ALT (De Ritis ratio) en relación con el control local de la enfermedad

4. RESULTADOS

Con la finalidad de limitar el número de parámetros a evaluar, en primer lugar, se procedió a realizar un cribado de aquellos valores analíticos que se relacionaron con la supervivencia específica o con el control de la enfermedad. Para ello se analizaron todos los parámetros mediante una técnica de partición recursiva, considerando como variables dependientes la supervivencia específica y el control loco-regional y a distancia de la enfermedad (control TNM) y como variables independientes cada uno de los valores analíticos, exceptuando los porcentajes de la fórmula leucocitaria. Se incluyeron en el estudio sólo las variables que consiguieron discriminar en función de la supervivencia específica o el control de la enfermedad. La Tabla 5 de la página siguiente muestra el resultado correspondiente a la existencia de relación entre las determinaciones analíticas y el pronóstico de la enfermedad.

De todos los parámetros analíticos recogidos, se encontró una relación significativa con el pronóstico oncológico en los siguientes parámetros:

- Creatinina.
- ALT.
- Albúmina.
- Hemoglobina.
- Hematocrito.
- Hematíes.
- Plaquetas.
- Plaquetocrito.
- Leucocitos.
- Neutrófilos.
- Monocitos.
- Linfocitos.

RESULTADOS

Tabla 5. Tabla que muestra por cada valor analítico si existe o no relación con la supervivencia específica y/o con el control de la enfermedad y si ha sido analizada en el presente estudio.

	Supervivencia específica	Control TNM	Análisis
Glucosa	No	No	No
Urea	No	No	No
Creatinina	Sí	Sí	Sí
Filtrado glomerular	No	No	No
Bilirrubina total	No	No	No
AST	No	No	No
ALT	Sí	Sí	Sí
Fosfatasa alcalina	No	No	No
GGT	No	No	No
Proteína total	No	No	No
Albúmina	Sí	No	Sí
Hemoglobina	Sí	Sí	Sí
Hematocrito	Sí	Sí	No
Hematíes	Sí	Sí	No
VCM	No	No	Sí
CHCM	No	No	No
HCM	No	No	No
RDW	No	No	Sí
Plaquetas	Sí	Sí	Sí
VPM	No	No	No
Plaquetocrito	Sí	Sí	Sí
Leucocitos	Sí	No	Sí
Neutrófilos	Sí	Sí	Sí
Eosinófilos	No	No	Sí
Basófilos	No	No	Sí
Monocitos	Sí	Sí	Sí
Linfocitos	Sí	No	Sí

Abreviaturas:

AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, GGT: gamma glutamil transferasa, VCM: volumen corpuscular medio, CHCM: concentración hemoglobina corpuscular media, HCM: hemoglobina corpuscular media, VPM: volumen plaquetario medio, RDW: *red cell distribution width*.

Dada la elevada correlación entre el valor de la hemoglobina y el valor del hematocrito (correlación de Pearson $R=0,963$; $p=0,0001$), así como la correlación entre la hemoglobina y el número de hematíes (correlación de Pearson $R=0,807$; $p=0,0001$), se incluyó en el análisis sólo el valor de la hemoglobina. Igualmente, dada la correlación entre los valores del número de plaquetas y el plaquetocrito, (correlación de Pearson $R=0,938$; $p=0,0001$), se decidió incluir únicamente el valor correspondiente al número de plaquetas.

Se incluyeron en el análisis la totalidad de valores absolutos de la fórmula leucocitaria, a pesar de que las cifras de eosinófilos y basófilos no se relacionaron con el pronóstico de la enfermedad. Igualmente, pese a que los valores del VCM y la RDW no contaron con una correlación pronóstica en este cribado preliminar, se mantuvieron en el análisis al haber sido citados en la literatura como parámetros relacionados con la supervivencia en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello^{110,118}.

Las siguientes tablas muestran la distribución de los valores analíticos que se incluyeron inicialmente en el estudio en función de diferentes variables epidemiológicas y relacionadas con la localización y extensión del tumor.

En la Tabla 6 observamos diferencias significativas según el sexo en los siguientes parámetros: creatinina, ALT, hemoglobina, plaquetas, leucocitos y monocitos. Observamos como los hombres presentaron cifras más elevadas de creatinina, ALT, hemoglobina, leucocitos y monocitos; mientras que las mujeres presentaron un recuento superior de plaquetas.

RESULTADOS

Tabla 6. Valores analíticos incluidos en el estudio en función del sexo.

	Sexo	n	Media	Desviación estándar	p
Creatinina $\mu\text{mol/L}$	Masculino	1076	86,2	28,0	0,0001*
	Femenino	182	72,9	26,3	
ALT(GPT) U/L	Masculino	881	24,6	22,1	0,036*
	Femenino	151	20,7	14,3	
Albúmina g/L	Masculino	823	41,9	4,9	0,620
	Femenino	140	41,7	4,9	
Hemoglobina g/L	Masculino	1046	142,6	17,2	0,0001*
	Femenino	175	131,8	13,5	
VCM fL	Masculino	1045	92,3	6,2	0,991
	Femenino	175	92,3	6,4	
RDW %	Masculino	1035	14,0	9,3	0,536
	Femenino	175	13,6	1,2	
Plaquetas $\times 10^9/\text{L}$	Masculino	1045	245,0	82,0	0,0001*
	Femenino	175	275,1	90,7	
Leucocitos $\times 10^9/\text{L}$	Masculino	1044	8,4	3,1	0,008*
	Femenino	175	7,8	2,6	
Neutrófilos absolutos $\times 10^9/\text{L}$	Masculino	1016	5,3	2,3	0,092
	Femenino	172	5,0	2,4	
Eosinófilos absolutos $\times 10^9/\text{L}$	Masculino	1016	0,2	0,8	0,323
	Femenino	172	0,2	0,1	
Basófilos absolutos $\times 10^9/\text{L}$	Masculino	1016	0,04	0,03	0,299
	Femenino	172	0,04	0,03	
Monocitos absolutos $\times 10^9/\text{L}$	Masculino	1016	0,7	0,3	0,0001*
	Femenino	172	0,6	0,2	
Linfocitos absolutos $\times 10^9/\text{L}$	Masculino	1016	2,1	0,8	0,243
	Femenino	172	2,0	0,8	

Abreviaturas: ALT: alanina aminotransferasa, VCM: volumen corpuscular medio, RDW: *red cell distribution width*.

*Estadísticamente significativo $p < 0,05$

En la Tabla 7 observamos diferencias significativas según la edad en los siguientes parámetros: creatinina, ALT, albúmina, hemoglobina, VCM, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, basófilos, monocitos y linfocitos. Todos los parámetros señalados disminuyen con la edad, exceptuando la creatinina en la que observamos un aumento con los años.

Tabla 7. Valores analíticos incluidos en el estudio en función de la edad.

	Edad	n	Media	Desviación estándar	p
Creatinina $\mu\text{mol/L}$	<50	137	77,9	14,3	0,0001*
	50-60	385	77,8	18,5	
	60-70	398	85,0	27,1	
	70-80	226	92,1	26,3	
	>80	112	95,8	55,2	
	Total	1258	84,2	28,1	
ALT(GPT) U/L	<50	116	31,6	37,4	0,0001*
	50-60	328	24,6	16,3	
	60-70	335	23,7	16,7	
	70-80	175	19,7	15,4	
	>80	78	21,1	30,3	
	Total	1032	24,0	21,2	
Albúmina g/L	<50	113	43,0	5,0	0,001*
	50-60	303	41,9	5,3	
	60-70	300	42,1	4,2	
	70-80	175	41,3	5,3	
	>80	72	40,2	3,8	
	Total	963	41,9	4,9	
Hemoglobina g/L	<50	131	141,8	15,4	0,0001*
	50-60	377	143,1	16,7	
	60-70	386	142,4	17,4	
	70-80	221	138,4	18,0	
	>80	106	133,5	15,7	
	Total	1221	141,1	17,2	
VCM fL	<50	131	92,5	7,0	0,0001*
	50-60	377	93,3	6,2	
	60-70	386	92,3	6,1	
	70-80	221	91,3	6,1	
	>80	105	90,6	5,5	
	Total	1220	92,3	6,2	
RDW %	<50	130	13,3	1,0	0,777
	50-60	372	14,3	15,4	
	60-70	383	13,8	1,5	
	70-80	219	14,1	1,6	
	>80	106	14,2	1,5	
	Total	1210	14,0	8,6	

RESULTADOS

Plaquetas x10⁹/L	<50	131	271,1	96,6	0,001*
	50-60	377	255,6	85,4	
	60-70	386	245,0	81,0	
	70-80	221	240,3	81,8	
	>80	105	234,3	69,6	
	Total	1220	249,3	83,9	
	Leucocitos x10⁹/L	<50	131	9,0	
50-60		377	8,7	3,9	
60-70		385	8,2	2,7	
70-80		220	8,0	2,3	
>80		106	7,2	1,8	
Total		1219	8,3	3,0	
Neutrófilos absolutos x10⁹/L		<50	125	5,6	2,3
	50-60	367	5,4	2,5	
	60-70	376	5,2	2,3	
	70-80	214	5,1	2,0	
	>80	106	4,7	1,6	
	Total	1188	5,3	2,3	
	Eosinófilos absolutos x10⁹/L	<50	125	0,2	0,3
50-60		367	0,2	0,1	
60-70		376	0,2	0,1	
70-80		214	0,3	1,8	
>80		106	0,2	0,1	
Total		1188	0,2	0,8	
Basófilos absolutos x10⁹/L		<50	125	0,04	0,03
	50-60	367	0,04	0,03	
	60-70	376	0,04	0,03	
	70-80	214	0,04	0,03	
	>80	106	0,03	0,03	
	Total	1188	0,04	0,03	
	Monocitos absolutos x10⁹/L	<50	125	0,7	0,3
50-60		367	0,7	0,3	
60-70		376	0,7	0,3	
70-80		214	0,7	0,3	
>80		106	0,6	0,2	
Total		1188	0,7	0,3	
Linfocitos absolutos x10⁹/L		<50	125	2,3	0,8
	50-60	367	2,2	0,8	
	60-70	376	2,0	0,7	

70-80	214	1,9	0,8
>80	106	1,7	0,7
Total	1188	2,1	0,8

Abreviaturas: ALT: alanina aminotransferasa, VCM: volumen corpuscular medio, RDW: *red cell distribution width*.

*Estadísticamente significativo $p < 0,05$

En la Tabla 8 observamos diferencias significativas según el consumo de tóxicos en los siguientes parámetros: hemoglobina, VCM, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, basófilos, monocitos y linfocitos. A mayor consumo de tóxicos, más elevados fueron los valores de hemoglobina, VCM, plaquetas y de todos los parámetros de la fórmula leucocitaria.

Tabla 8. Valores analíticos incluidos en el estudio en función del consumo de tóxicos.

	Tóxicos	n	Media	Desviación estándar	p
Creatinina μ /molL	No	126	84,7	29,2	0,200
	Moderado	191	87,5	26,1	
	Severo	941	83,5	28,3	
	Total	1258	84,2	28,1	
ALT(GPT) U/L	No	98	22,7	19,0	0,120
	Moderado	135	20,8	11,8	
	Severo	799	24,7	22,6	
	Total	1032	24,0	21,2	
Albúmina g/L	No	92	42,3	3,9	0,223
	Moderado	126	42,4	4,2	
	Severo	745	41,7	5,1	
	Total	963	41,9	4,9	
Hemoglobina g/L	No	121	135,7	16,4	0,001*
	Moderado	188	141,1	16,0	
	Severo	912	141,8	17,4	
	Total	1221	141,1	17,2	
VCM fL	No	121	89,6	5,6	0,0001*
	Moderado	187	91,4	6,3	
	Severo	912	92,8	6,2	
	Total	1220	92,3	6,2	
RDW %	No	121	13,7	1,2	0,826
	Moderado	184	13,7	1,6	
	Severo	905	14,1	9,9	
	Total	1210	14,0	8,6	

RESULTADOS

Plaquetas x10⁹/L	No	121	240,3	65,2	0,034*
	Moderado	187	237,5	76,3	
	Severo	912	252,9	87,3	
	Total	1220	249,3	83,9	
Leucocitos x10⁹/L	No	121	7,0	1,9	0,0001*
	Moderado	187	7,7	2,3	
	Severo	911	8,6	3,2	
	Total	1219	8,3	3,0	
Neutrófilos absolutos x10⁹/L	No	120	4,4	1,6	0,0001*
	Moderado	183	4,9	1,9	
	Severo	885	5,5	2,4	
	Total	1188	5,3	2,3	
Eosinófilos absolutos x10⁹/L	No	120	0,1	0,1	0,610
	Moderado	183	0,2	0,2	
	Severo	885	0,2	0,9	
	Total	1188	0,2	0,8	
Basófilos absolutos x10⁹/L	No	120	0,03	0,03	0,0001*
	Moderado	183	0,03	0,03	
	Severo	885	0,04	0,03	
	Total	1188	0,04	0,03	
Monocitos absolutos x10⁹/L	No	120	0,6	0,2	0,0001*
	Moderado	183	0,7	0,3	
	Severo	885	0,7	0,3	
	Total	1188	0,7	0,3	
Linfocitos absolutos x10⁹/L	No	120	1,9	0,7	0,0001*
	Moderado	183	1,9	0,7	
	Severo	885	2,1	0,8	
	Total	1188	2,1	0,8	

Abreviaturas: ALT: alanina aminotransferasa, VCM: volumen corpuscular medio, RDW: *red cell distribution width*.

*Estadísticamente significativo $p < 0,05$

En la Tabla 9 observamos diferencias significativas según la localización tumoral en los siguientes parámetros: creatinina, albúmina, hemoglobina, VCM, plaquetas, leucocitos, neutrófilos y monocitos. Se observó un valor más elevado de los parámetros de la fórmula leucocitaria, de las plaquetas y del VCM en las localizaciones de hipofaringe y orofaringe. A nivel de la glotis, se objetivó un incremento de la hemoglobina, la albúmina y también de la creatinina.

Tabla 9. Valores analíticos incluidos en el estudio en función de la localización tumoral.

	Localización	n	Media	Desviación estándar	p
Creatinina μ /molL	Cavidad oral	200	85,2	30,6	0,0001*
	Orofaringe	311	80,8	21,7	
	Hipofaringe	121	81,4	25,4	
	Supraglotis	214	80,9	20,3	
	Glotis	412	88,9	34,2	
	Total	1258	84,2	28,1	
ALT(GPT) U/L	Cavidad oral	150	23,1	20,3	0,219
	Orofaringe	286	24,1	23,1	
	Hipofaringe	114	22,2	15,4	
	Supraglotis	181	22,1	15,2	
	Glotis	301	26,2	24,5	
	Total	1032	24,0	21,2	
Albúmina g/L	Cavidad oral	144	42,1	4,6	0,037*
	Orofaringe	269	41,3	5,4	
	Hipofaringe	106	41,8	4,8	
	Supraglotis	171	41,4	5,2	
	Glotis	273	42,6	4,2	
	Total	963	41,9	4,9	
Hemoglobina g/L	Cavidad oral	193	137,7	17,7	0,0001*
	Orofaringe	305	139,3	17,7	
	Hipofaringe	115	138,9	16,3	
	Supraglotis	207	140,9	17,7	
	Glotis	401	144,8	15,8	
	Total	1221	141,1	17,2	
VCM fL	Cavidad oral	193	91,7	7,1	0,008*
	Orofaringe	305	93,0	6,2	
	Hipofaringe	115	93,2	6,8	
	Supraglotis	207	92,7	6,2	
	Glotis	400	91,6	5,6	
	Total	1220	92,3	6,2	
RDW %	Cavidad oral	193	13,7	1,3	0,676
	Orofaringe	304	13,7	1,5	
	Hipofaringe	114	13,7	1,6	
	Supraglotis	205	13,8	1,5	
	Glotis	394	14,5	14,9	
	Total	1210	14,0	8,6	

RESULTADOS

Plaquetas x10⁹/L	Cavidad oral	193	240,2	75,5	0,0001*
	Orofaringe	304	268,3	99,9	
	Hipofaringe	115	266,4	83,2	
	Supraglotis	207	251,8	72,9	
	Glotis	401	233,1	76,1	
	Total	1220	249,3	83,9	
	Leucocitos x10⁹/L	Cavidad oral	193	7,8	
Orofaringe		305	8,8	3,1	
Hipofaringe		114	8,8	2,6	
Supraglotis		207	8,4	2,3	
Glotis		400	8,0	3,6	
Total		1219	8,3	3,0	
Neutrófilos absolutos x10⁹/L		Cavidad oral	190	5,0	2,1
	Orofaringe	296	5,7	2,7	
	Hipofaringe	111	5,8	2,2	
	Supraglotis	205	5,3	1,9	
	Glotis	386	4,9	2,1	
	Total	1188	5,3	2,3	
	Eosinófilos absolutos x10⁹/L	Cavidad oral	190	0,3	1,9
Orofaringe		296	0,2	0,2	
Hipofaringe		111	0,2	0,1	
Supraglotis		205	0,2	0,2	
Glotis		386	0,2	0,2	
Total		1188	0,2	0,8	
Basófilos absolutos x10⁹/L		Cavidad oral	190	0,04	0,03
	Orofaringe	296	0,04	0,03	
	Hipofaringe	111	0,04	0,04	
	Supraglotis	205	0,04	0,03	
	Glotis	386	0,04	0,03	
	Total	1188	0,04	0,03	
	Monocitos absolutos x10⁹/L	Cavidad oral	190	0,7	0,3
Orofaringe		296	0,8	0,3	
Hipofaringe		111	0,7	0,3	
Supraglotis		205	0,7	0,3	
Glotis		386	0,7	0,3	
Total		1188	0,7	0,3	
Linfocitos absolutos x10⁹/L		Cavidad oral	190	2,0	0,8
	Orofaringe	296	2,1	0,8	
	Hipofaringe	111	2,1	0,7	

Supraglotis	205	2,2	0,9
Glottis	386	2,1	0,8
Total	1188	2,1	0,8

Abreviaturas: ALT: alanina aminotransferasa, VCM: volumen corpuscular medio, RDW: *red cell distribution width*.

*Estadísticamente significativo $p < 0,05$

En la Tabla 10 observamos diferencias significativas según el estadio tumoral en los siguientes parámetros: creatinina, ALT, albúmina, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos, neutrófilos y monocitos. Se detectó un incremento en el valor de la ALT, las plaquetas, los leucocitos, los neutrófilos y los monocitos a medida que aumentaba el estadio tumoral. Por el contrario, a mayor estadio, menores fueron las cifras de creatinina, albúmina, hemoglobina y hematocrito.

Tabla 10. Valores analíticos incluidos en el estudio en función del estadio tumoral.

	Estadio tumoral	n	Media	Desviación estándar	p
Creatinina $\mu\text{mol/L}$	0	40	94,0	33,9	0,0001*
	I	271	89,0	24,2	
	II	186	86,8	25,6	
	III	253	86,0	39,8	
	IV	508	79,1	22,0	
	Total	1258	84,2	28,1	
ALT(GPT) U/L	0	19	18,9	7,2	0,025*
	I	187	28,5	25,6	
	II	153	22,5	16,9	
	III	217	23,8	17,9	
	IV	456	23,0	22,2	
	Total	1032	24,0	21,2	
Albúmina g/L	0	15	44,0	2,9	0,0001*
	I	165	43,1	4,2	
	II	146	43,4	4,2	
	III	205	41,9	5,0	
	IV	432	40,8	5,1	
	Total	963	41,9	4,9	
Hemoglobina g/L	0	41	144,6	15,4	0,0001*
	I	260	146,6	14,4	
	II	177	142,7	16,4	

RESULTADOS

	III	246	141,5	16,4	
	IV	497	137,1	18,3	
	Total	1221	141,1	17,2	
Hematocrito L/L	0	41	0,4	0,04	0,017*
	I	259	0,9	4,7	
	II	177	0,4	0,04	
	III	246	0,4	0,05	
	IV	496	0,4	0,05	
	Total	1219	0,5	2,2	
VCM fL	0	41	90,8	6,5	0,128
	I	260	91,7	5,5	
	II	177	92,5	6,3	
	III	246	92,4	5,7	
	IV	496	92,7	6,8	
	Total	1220	92,3	6,2	
RDW %	0	41	14,0	1,3	0,550
	I	253	13,7	1,3	
	II	176	13,7	1,3	
	III	245	14,8	18,9	
	IV	495	13,8	1,5	
	Total	1210	14,0	8,6	
Plaquetas x10⁹/L	0	41	227,0	55,8	0,0001*
	I	260	223,5	60,0	
	II	177	236,5	67,6	
	III	245	249,6	81,5	
	IV	497	269,1	97,2	
	Total	1220	249,3	83,9	
Plaquetocrito %	0	31	0,3	0,1	0,494
	I	195	0,5	3,1	
	II	152	0,3	0,1	
	III	217	0,4	1,3	
	IV	443	0,3	0,8	
	Total	1038	0,4	1,6	
Leucocitos x10⁹/L	0	41	7,4	1,8	0,0001*
	I	259	7,4	2,1	
	II	177	7,9	2,9	
	III	246	8,5	4,1	
	IV	496	9,0	3,1	
	Total	1219	8,3	3,0	

Neutrófilos absolutos x10⁹/L	0	39	4,5	1,5	0,0001*
	I	253	4,4	1,6	
	II	174	4,9	1,6	
	III	239	5,3	2,2	
	IV	483	5,9	2,7	
	Total	1188	5,3	2,3	
Eosinófilos absolutos x10⁹/L	0	39	0,2	0,1	0,809
	I	253	0,2	0,2	
	II	174	0,2	0,1	
	III	239	0,2	0,1	
	IV	483	0,2	1,2	
	Total	1188	0,2	0,8	
Basófilos absolutos x10⁹/L	0	39	0,04	0,03	0,848
	I	253	0,04	0,03	
	II	174	0,04	0,03	
	III	239	0,04	0,03	
	IV	483	0,04	0,03	
	Total	1188	0,04	0,03	
Monocitos absolutos x10⁹/L	0	39	0,6	0,2	0,0001*
	I	253	0,6	0,3	
	II	174	0,7	0,3	
	III	239	0,7	0,3	
	IV	483	0,8	0,3	
	Total	1188	0,7	0,3	
Linfocitos absolutos x10⁹/L	0	39	2,2	0,8	0,833
	I	253	2,1	0,7	
	II	174	2,1	0,8	
	III	239	2,0	0,8	
	IV	483	2,1	0,9	
	Total	1188	2,1	0,8	

Abreviaturas ALT:alanina aminotransferasa, VCM: volumen corpuscular medio, RDW: *red cell distribution width*.

*Estadísticamente significativo p<0,05

Estadio tumoral 0 corresponde a los carcinomas in situ.

4.1. Capacidad pronóstica de los parámetros analíticos individuales

A continuación, se procedió a determinar la capacidad pronóstica de forma individual de cada uno de los parámetros analíticos incluidos inicialmente. Se categorizó cada una de las determinaciones analíticas mediante un análisis de partición recursiva, evaluando la supervivencia específica correspondiente a cada una de las categorías obtenidas.

4.1.1. Creatinina

Se apreció una reducción en la supervivencia específica a medida que disminuía el valor de la creatinina plasmática ($p=0,0001$).

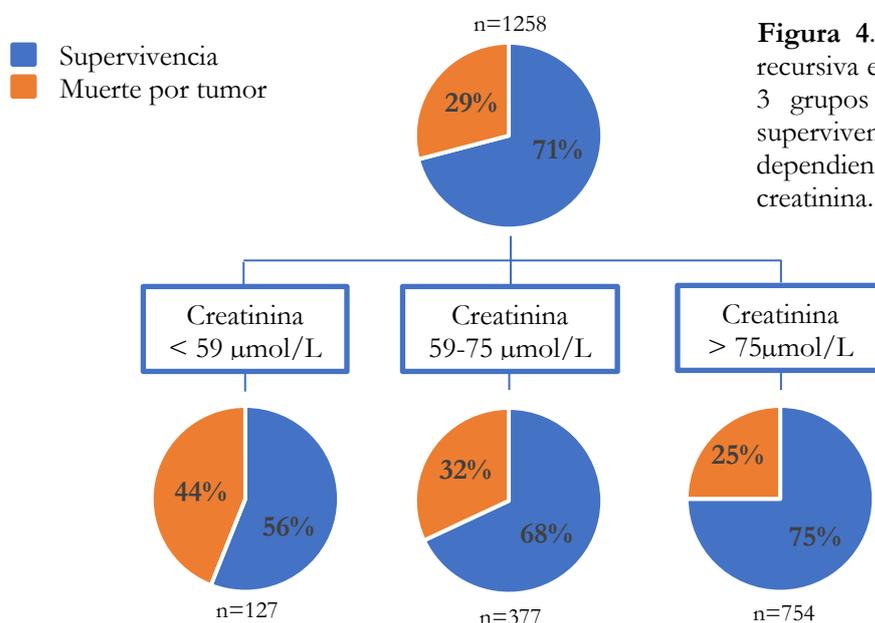


Figura 4. Análisis de partición recursiva en la que se obtuvieron 3 grupos según las diferentes supervivencias específicas dependiendo del valor de la creatinina.

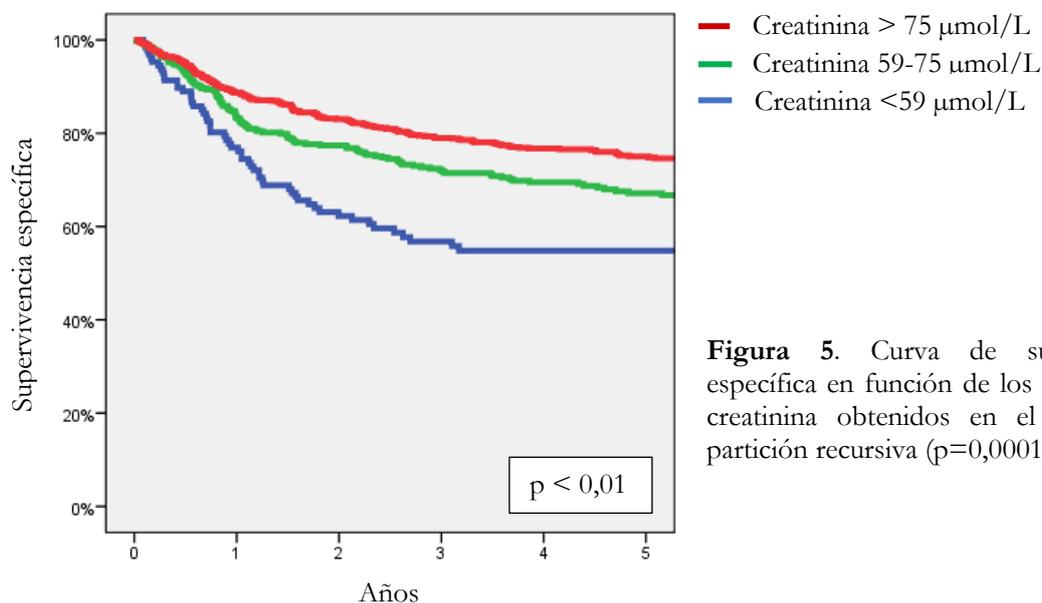


Figura 5. Curva de supervivencia específica en función de los 3 grupos de creatinina obtenidos en el análisis de partición recursiva ($p=0,0001$).

4.1.2. Alanina aminotransferasa

Igualmente se observó una reducción en la supervivencia específica a medida que se reducían los niveles plasmáticos de ALT ($p=0,0001$).

Figura 6. Análisis de partición recursiva en la que se obtuvieron 3 grupos según las diferentes supervivencias específicas dependiendo del valor de la ALT.

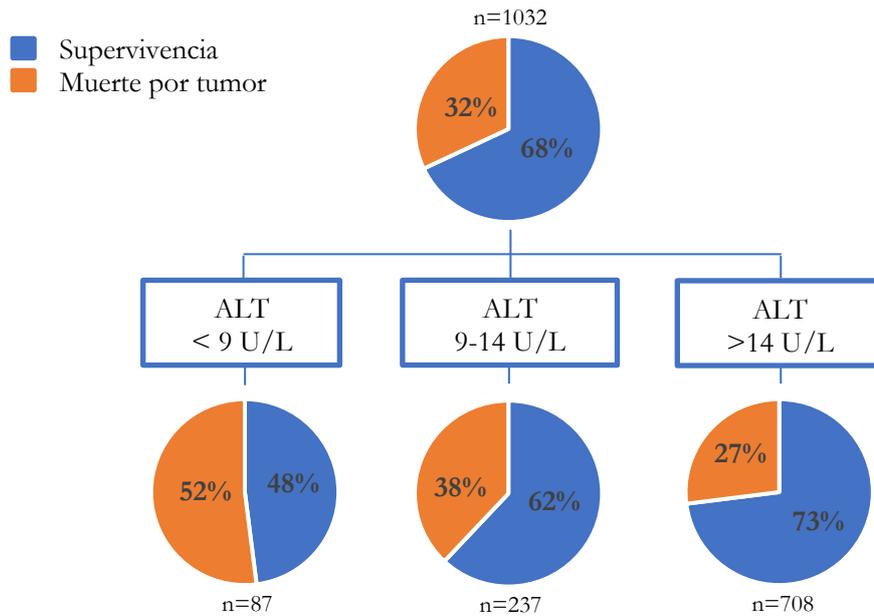
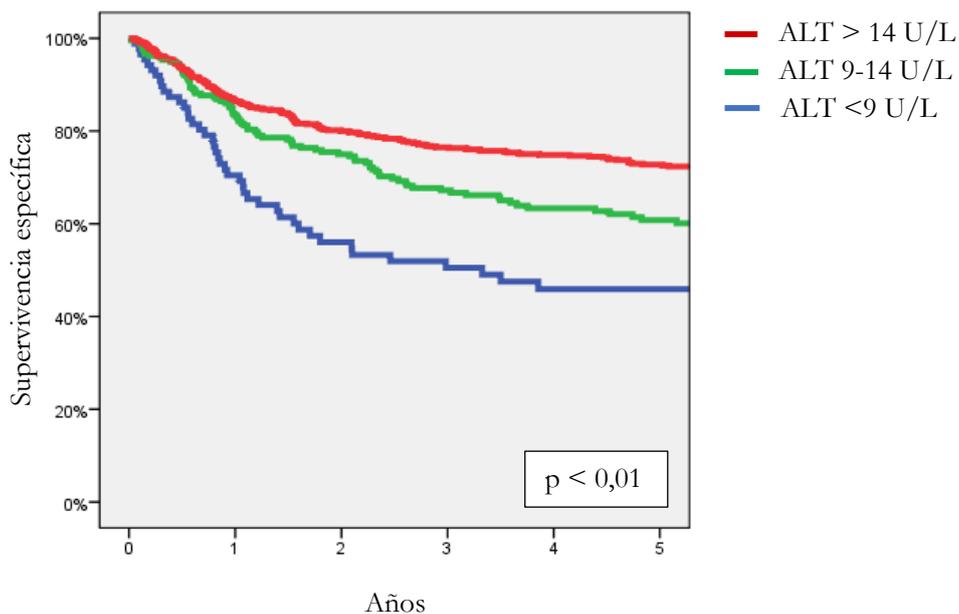


Figura 7. Curva de supervivencia específica en función de los 3 grupos de ALT obtenidos en el análisis de partición recursiva ($p=0,0001$).



RESULTADOS

4.1.3. Albúmina

La supervivencia específica disminuyó a medida que se reducían los niveles plasmáticos de albúmina ($p=0,0001$).

Figura 8. Análisis de partición recursiva en la que se obtuvieron 4 grupos según las diferentes supervivencias específicas dependiendo del valor de la albúmina.

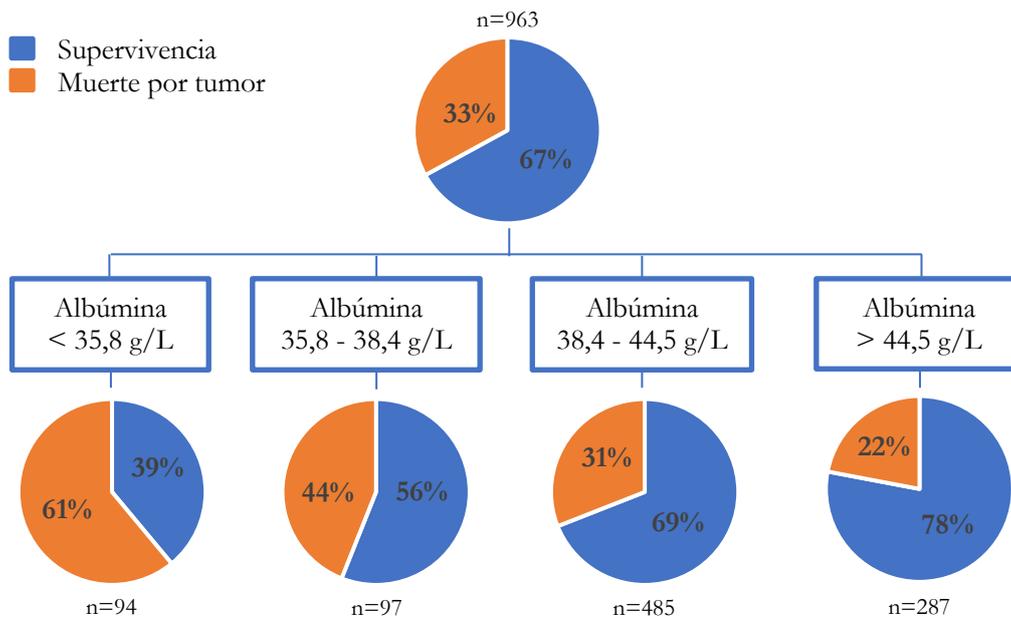
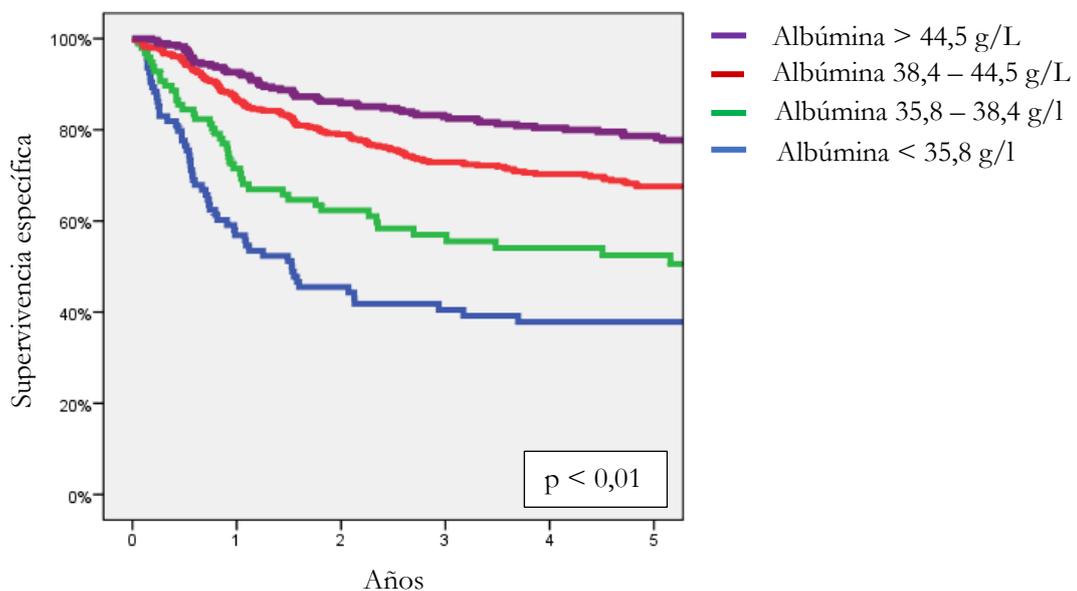


Figura 9. Curva de supervivencia específica en función de los 4 grupos de albúmina obtenidos en el análisis de partición recursiva ($p=0,0001$).



4.1.4. Hemoglobina

Aparecieron diferencias significativas en la supervivencia en función de los niveles de hemoglobina pretratamiento, disminuyendo la supervivencia a medida que se reducían los valores de Hb ($p=0,0001$).

Figura 10. Análisis de partición recursiva en la que se obtuvieron 3 grupos según las diferentes supervivencias específicas dependiendo del valor de la hemoglobina.

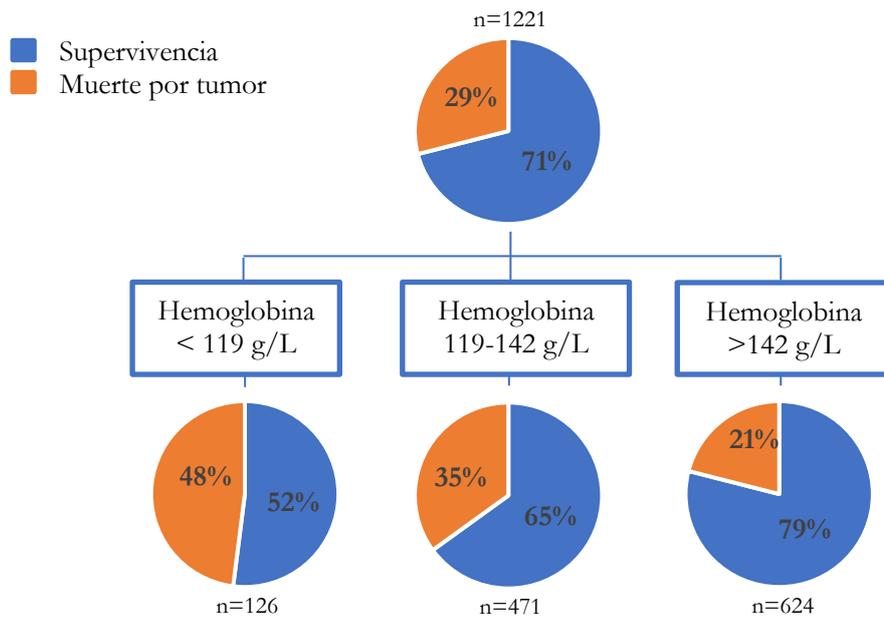
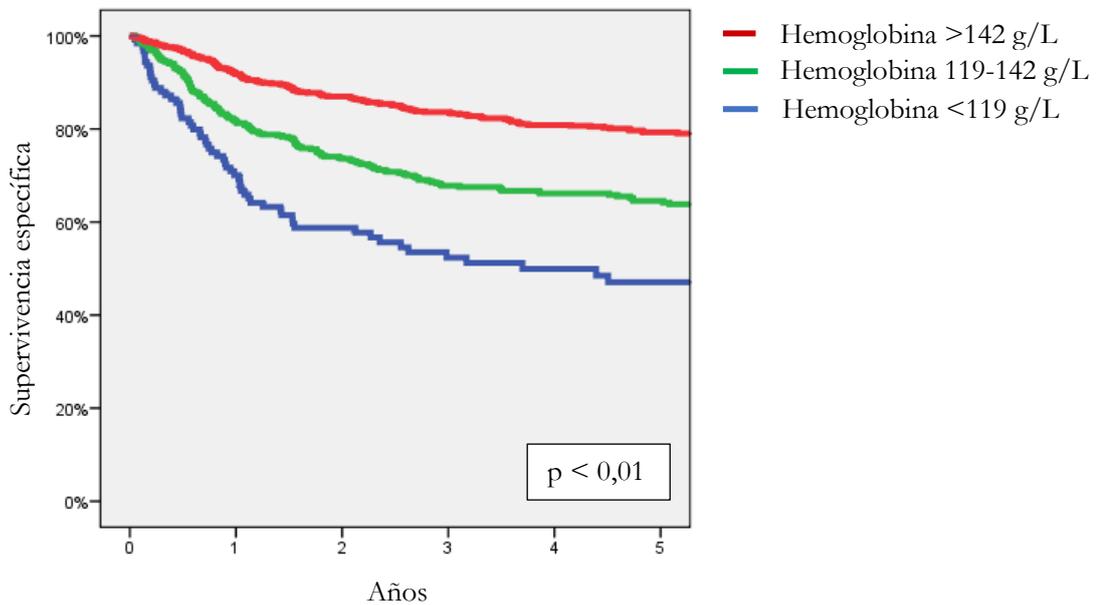


Figura 11. Curva de supervivencia específica en función de los 3 grupos de hemoglobina obtenidos en el análisis de partición recursiva ($p=0,0001$).



RESULTADOS

4.1.5. Plaquetas

Los pacientes con unas cifras elevadas de plaquetas contaron con una reducción en la supervivencia específica ($p=0,0001$).

Figura 12. Análisis de partición recursiva en la que se obtuvieron 2 grupos según las diferentes supervivencias específicas dependiendo del valor de las plaquetas.

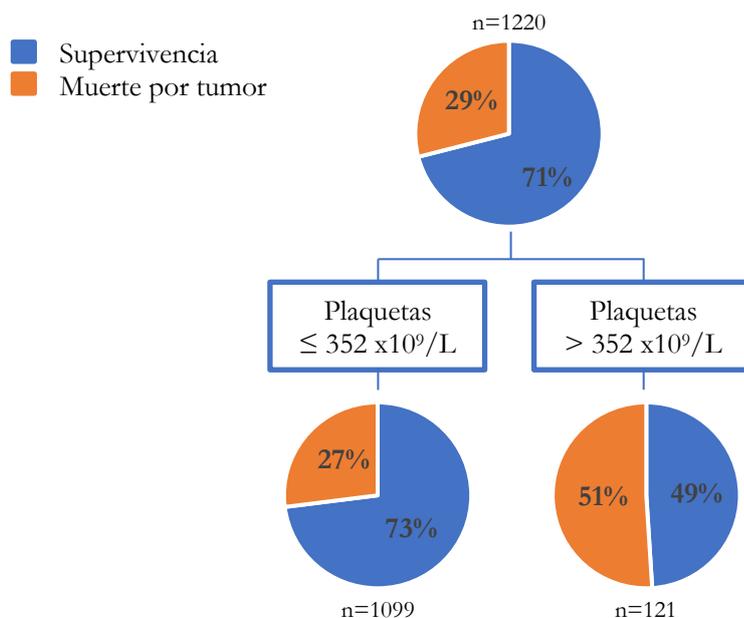
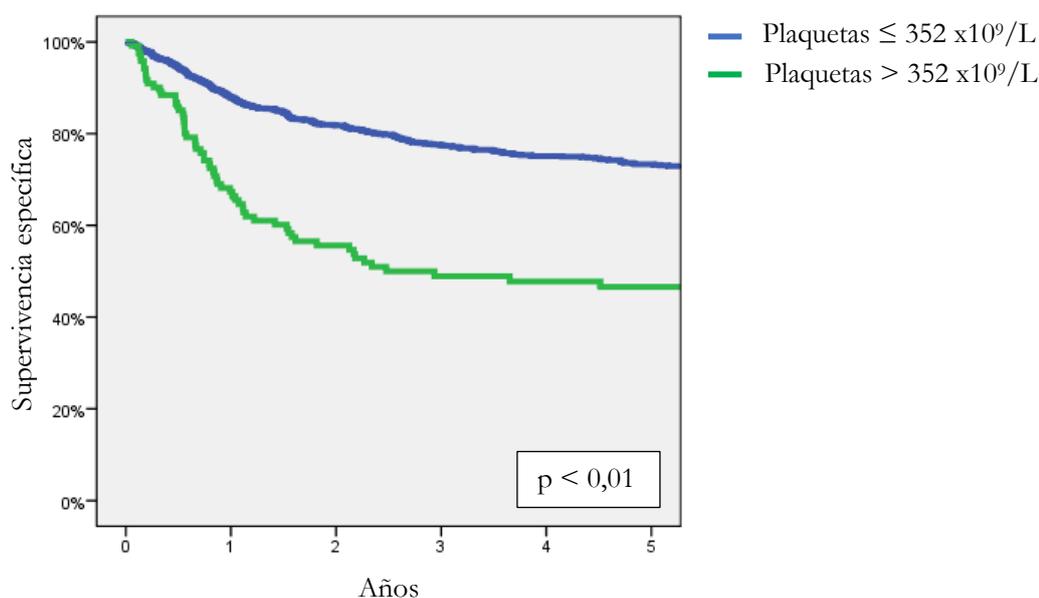


Figura 13. Curva de supervivencia específica en función de los 2 grupos de plaquetas obtenidos en el análisis de partición recursiva ($p=0,0001$).



4.1.6. Leucocitos

Los pacientes con unas cifras más elevadas de leucocitos presentaron una peor supervivencia específica ($p=0,0001$).

Figura 14. Análisis de partición recursiva en la que se obtuvieron 2 grupos según las diferentes supervivencias específicas dependiendo del valor de leucocitos.

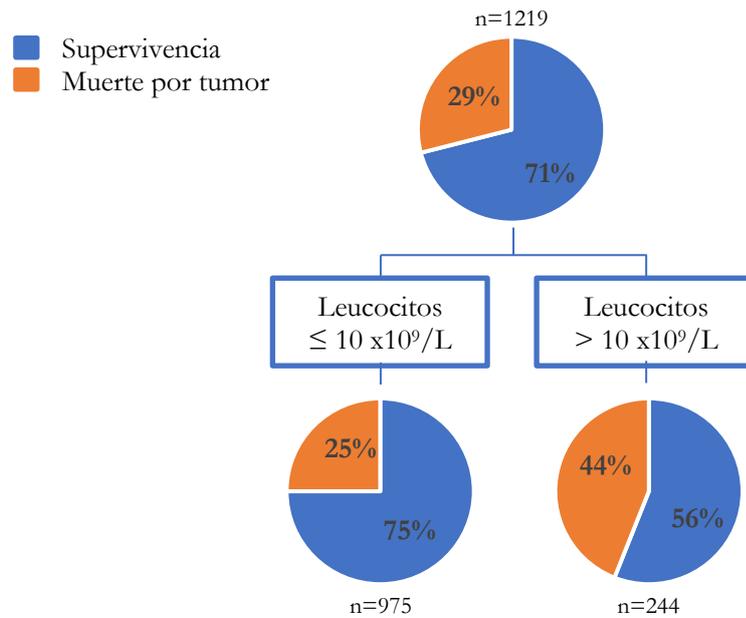
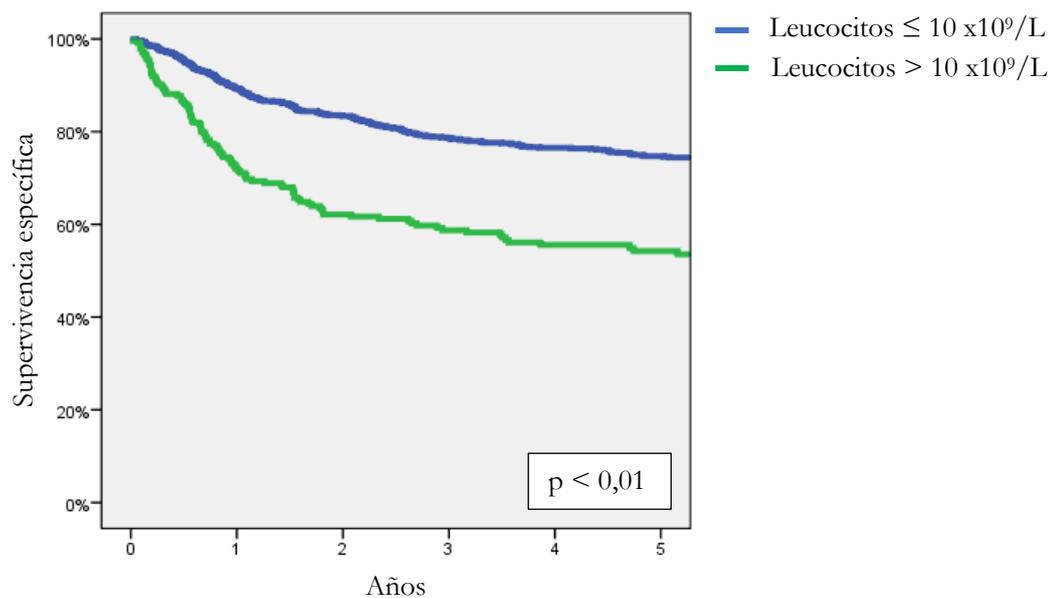


Figura 15. Curva de supervivencia específica en función de los 2 grupos de leucocitos obtenidos en el análisis de partición recursiva ($p=0,0001$).



4.1.7. Neutrófilos

La supervivencia específica se redujo de forma significativa a medida que se incrementaba la cifra de neutrófilos absolutos ($p=0,0001$).

Figura 16. Análisis de partición recursiva en la que se obtuvieron 3 grupos según las diferentes supervivencias específicas dependiendo del valor de neutrófilos.

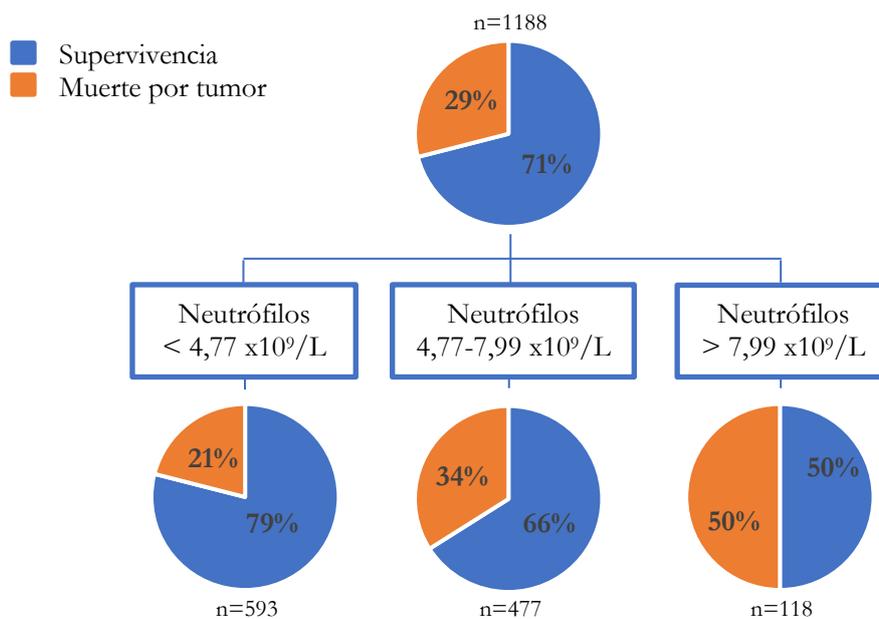
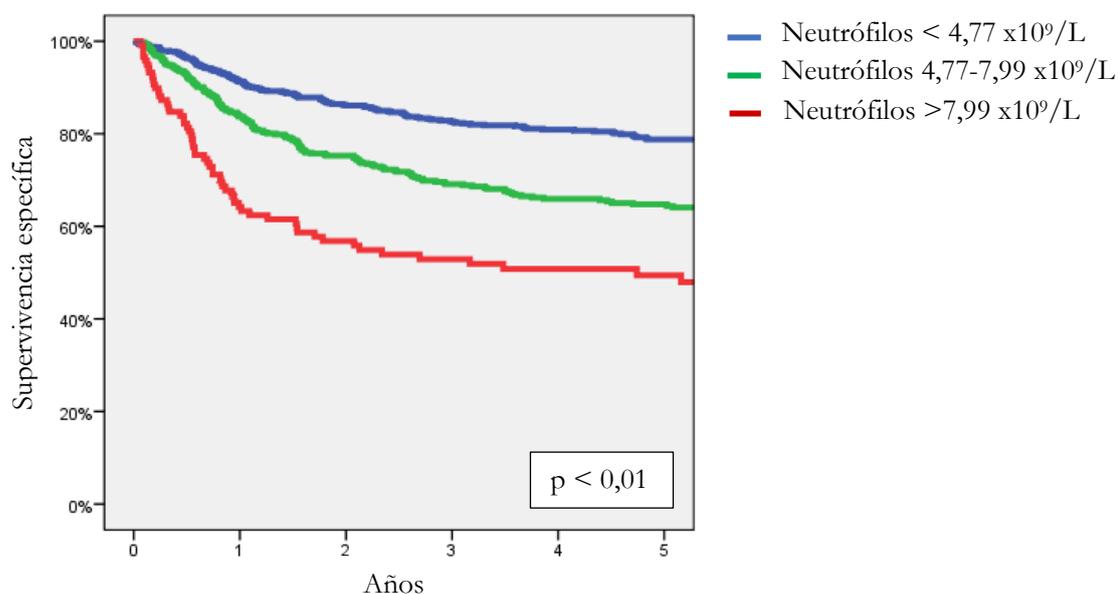


Figura 17. Curva de supervivencia específica en función de los 3 grupos de neutrófilos obtenidos en el análisis de partición recursiva ($p=0,0001$).



4.1.8. Monocitos

La supervivencia específica se redujo al aumentar la cifra de monocitos absolutos ($p=0,0001$).

Figura 18. Análisis de partición recursiva en la que se obtuvieron 3 grupos según las diferentes supervivencias específicas dependiendo del valor de monocitos.

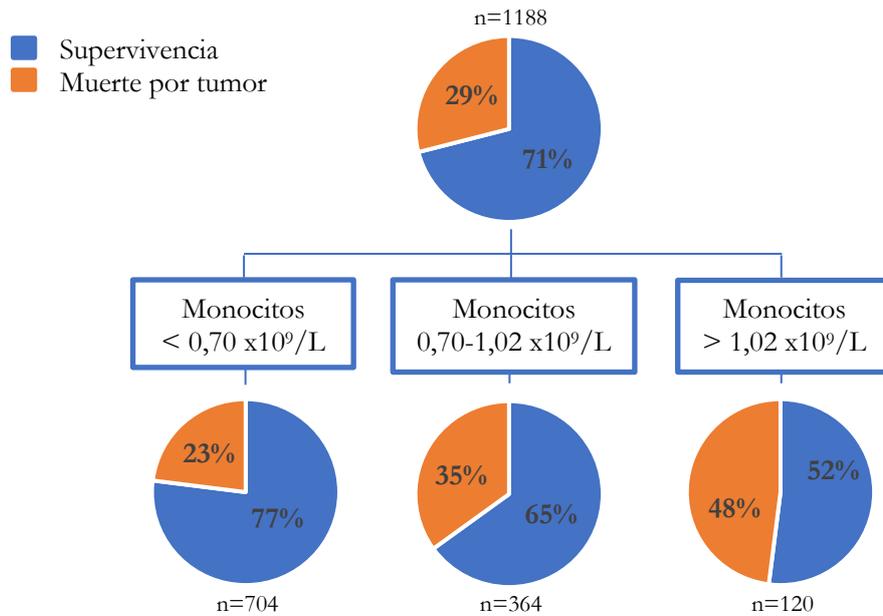
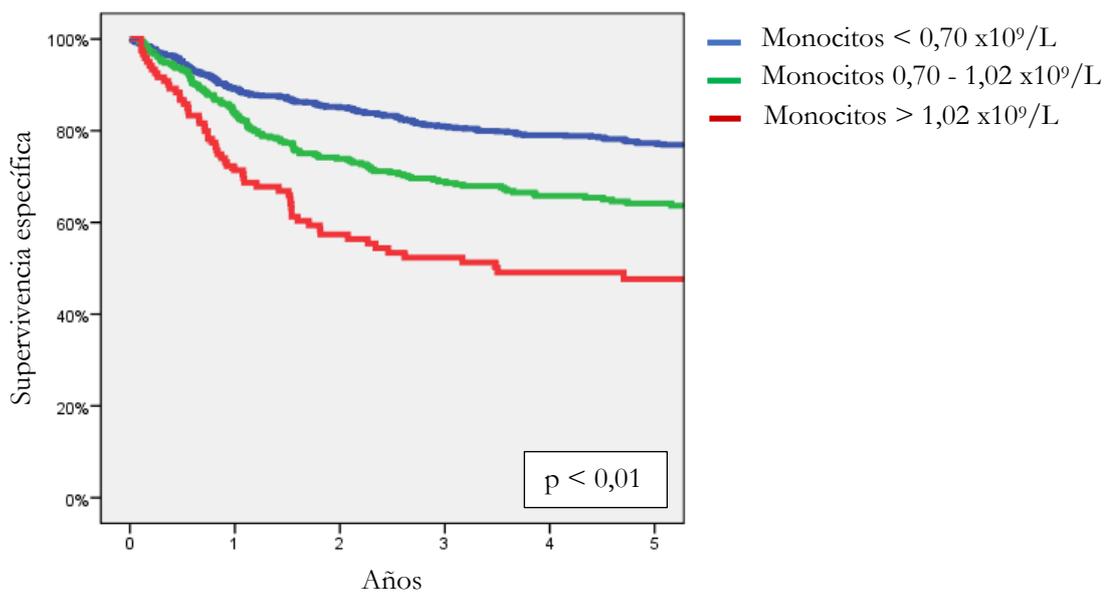


Figura 19. Curva de supervivencia específica en función de los 3 grupos de monocitos obtenidos en el análisis de partición recursiva ($p=0,0001$).



RESULTADOS

4.1.9. Linfocitos

Finalmente, pudimos observar una reducción de la supervivencia específica en los pacientes con unas cifras menores de linfocitos absolutos ($p=0,0001$).

Figura 20. Análisis de partición recursiva en la que se obtuvieron 2 grupos según las diferentes supervivencias específicas dependiendo del valor de linfocitos.

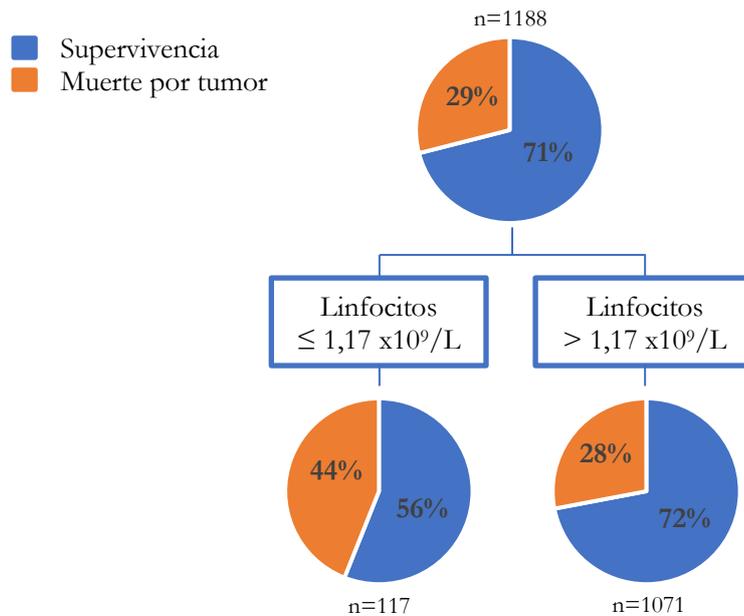
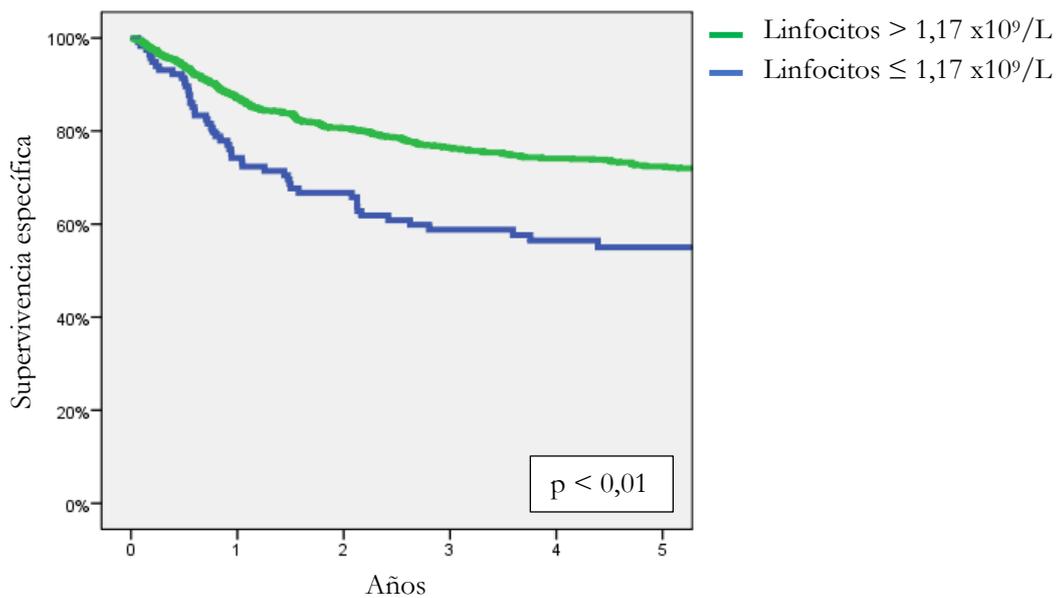


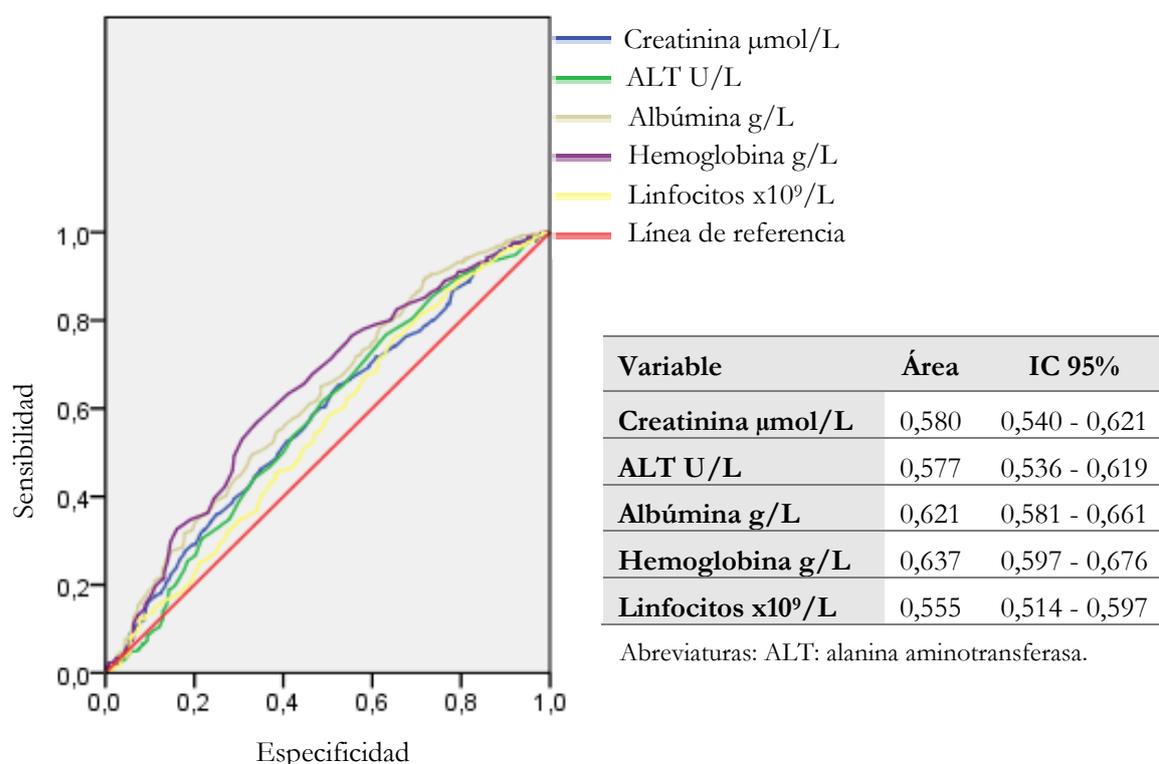
Figura 21. Curva de supervivencia específica en función de los 2 grupos de linfocitos obtenidos en el análisis de partición recursiva ($p=0,0001$).



4.2. Comparación de las capacidades pronósticas de los parámetros analíticos individuales

Las siguientes curvas ROC comparan la capacidad pronóstica de los parámetros que se relacionan de forma positiva con la supervivencia específica (el incremento de la variable supuso un aumento en la supervivencia).

Figura 22. Curva ROC con su tabla correspondiente comparando la capacidad pronóstica de los parámetros analíticos que se relacionan de manera positiva con la supervivencia.

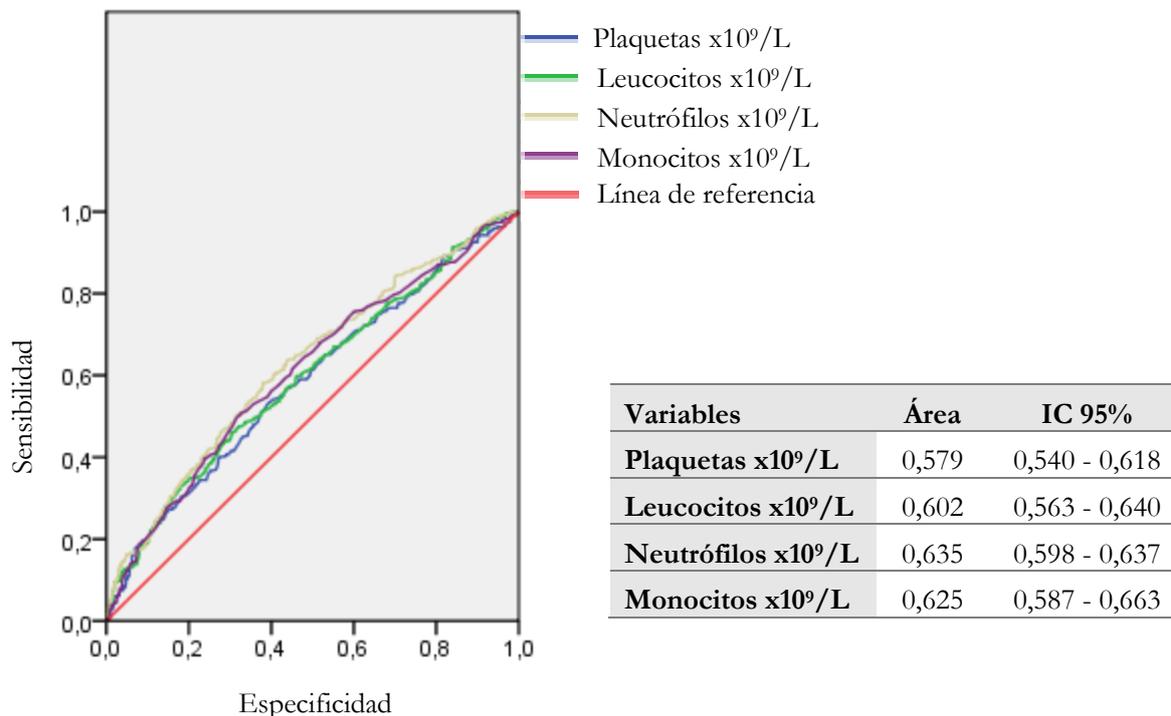


El parámetro que contó con una mayor capacidad pronóstica fue la hemoglobina, seguida de los niveles plasmáticos de albúmina.

Se muestran a continuación las curvas ROC de los parámetros analíticos que se relacionaron de forma inversa con la supervivencia específica (el incremento de la variable supuso una disminución en la supervivencia).

RESULTADOS

Figura 23. Curva ROC con su tabla correspondiente comparando la capacidad pronóstica de los parámetros analíticos que se relacionan de manera inversa con la supervivencia.



En este caso, el parámetro con una mayor capacidad pronóstica fue el número de neutrófilos, seguido por el número de monocitos.

De todos los parámetros individuales evaluados, el que contó con una mayor capacidad pronóstica fue el nivel de hemoglobina previo al inicio del tratamiento.

4.3. Capacidad pronóstica de los parámetros analíticos combinados

4.3.1. Neutrophil-to-lymphocyte ratio

Se observó una reducción progresiva en la supervivencia específica a medida que aumentaba el valor de la NLR ($p=0,0001$).

Figura 24. Análisis de partición recursiva en la que se obtuvieron 4 grupos según las diferentes supervivencias específicas dependiendo del valor de la NLR.

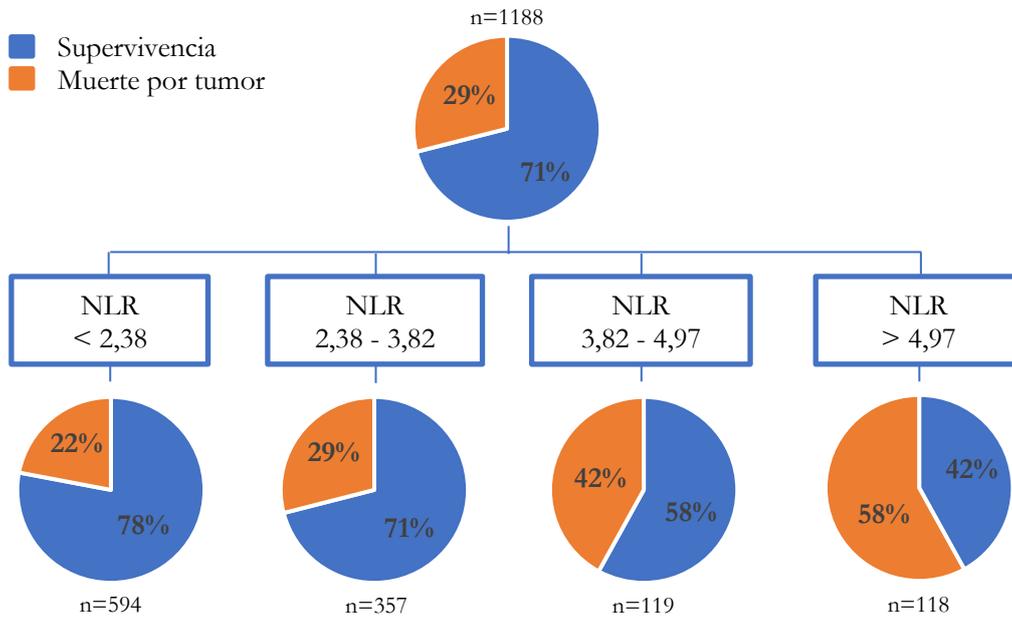
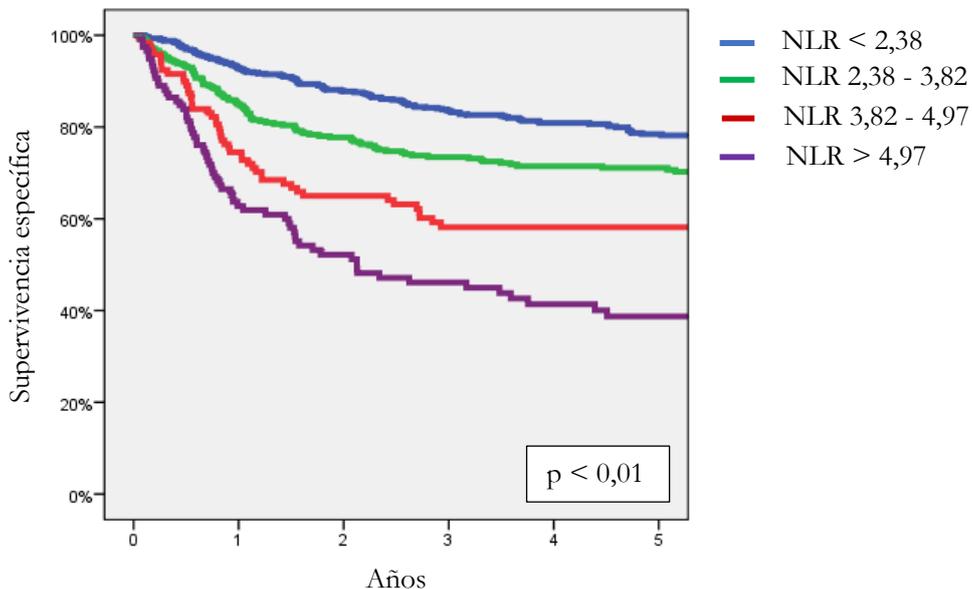


Figura 25. Curva de supervivencia específica en función de los 4 grupos de la NLR obtenidos en el análisis de partición recursiva ($p=0,0001$).



4.3.2. Systemic inflammation response index

También se produjo una reducción de la supervivencia específica con el aumento del valor del SIRI ($p=0,0001$).

Figura 26. Análisis de partición recursiva en la que se obtuvieron 4 grupos según las diferentes supervivencias específicas dependiendo del valor del SIRI.

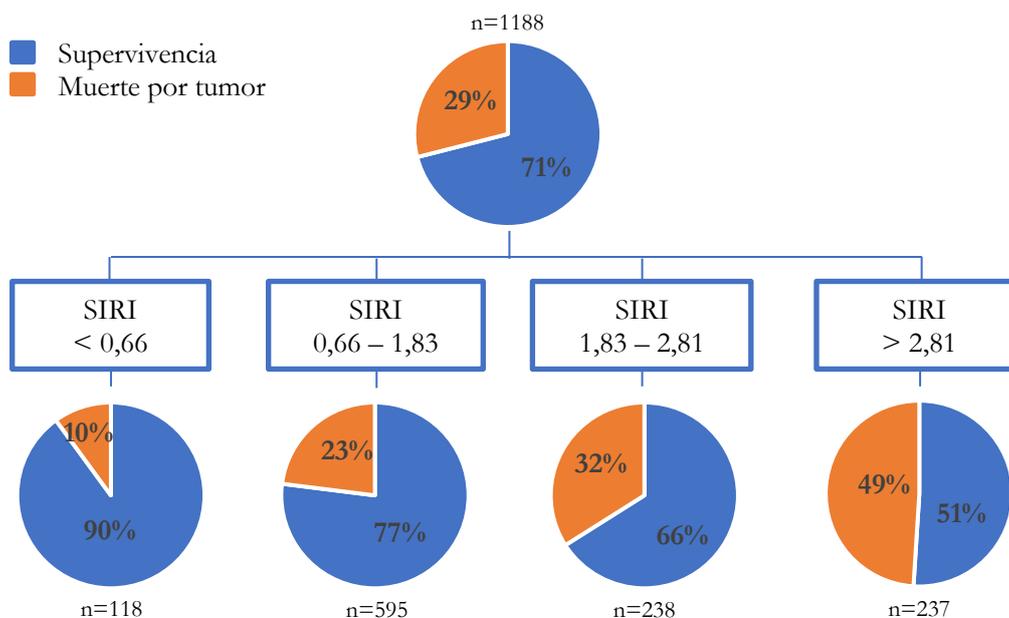
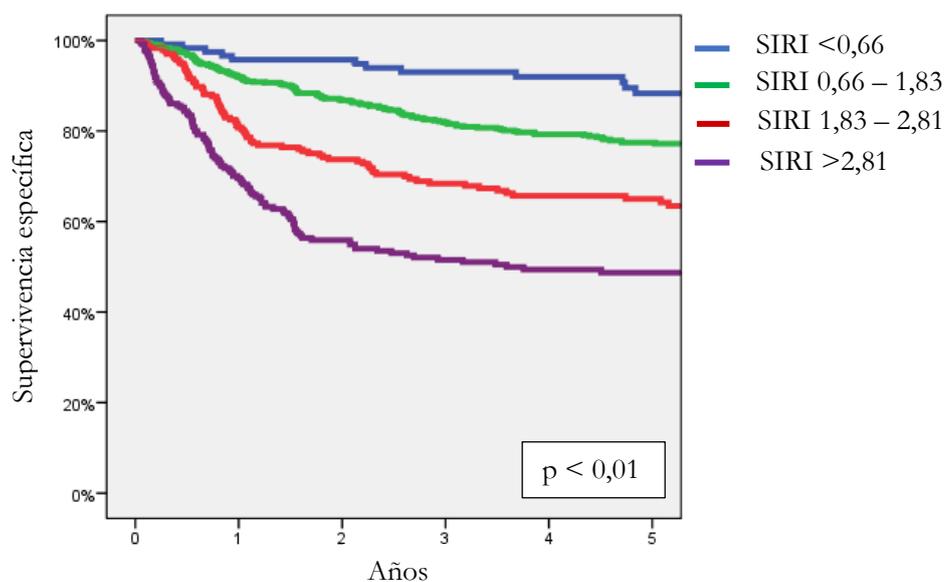


Figura 27. Curva de supervivencia específica en función de los 4 grupos del SIRI obtenidos en el análisis de partición recursiva ($p=0,0001$).



4.3.3. Platelet-to-lymphocyte ratio

Pudimos observar una reducción de la supervivencia específica en los pacientes con una PLR más aumentada ($p=0,0001$).

Figura 28. Análisis de partición recursiva en la que se obtuvieron 3 grupos según las diferentes supervivencias específicas dependiendo de la PLR.

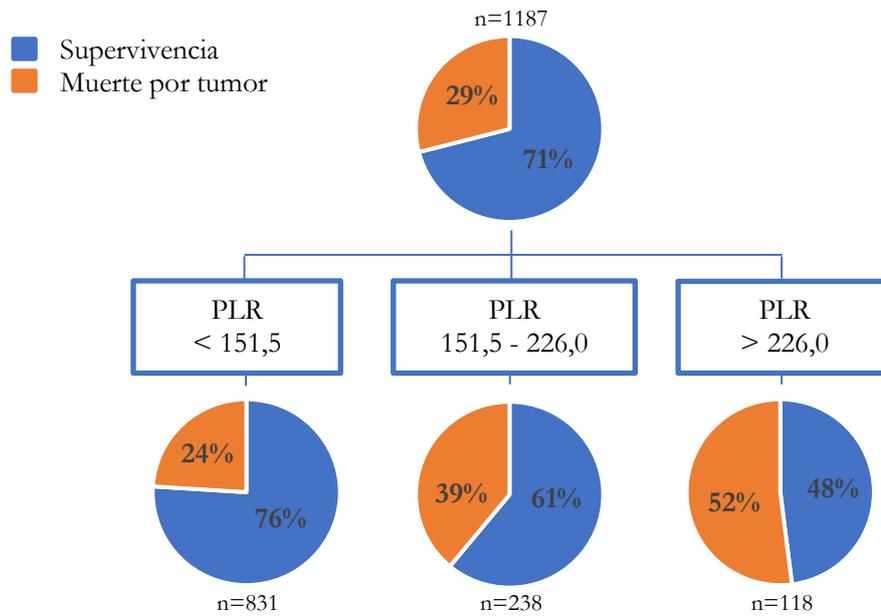
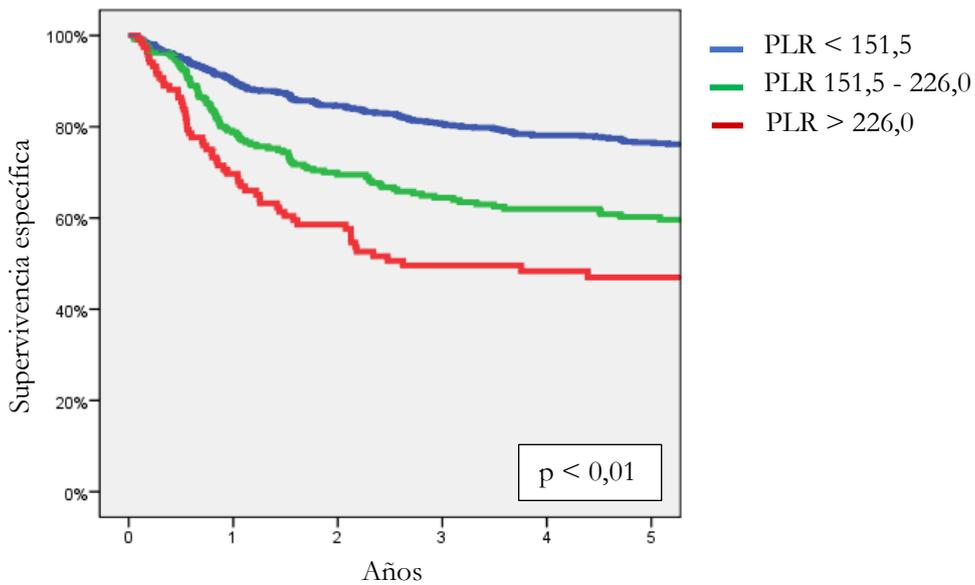


Figura 29. Curva de supervivencia específica en función de los 3 grupos de la PLR obtenidos en el análisis de partición recursiva ($p=0,0001$).



4.3.4. Ratio AST/ALT

Se discute en un siguiente apartado debido a que se realizó un subestudio más ampliado.

4.3.5. Parámetro de integración de los valores analíticos con capacidad de discriminación pronóstica

A continuación, se procedió a integrar en un único parámetro las determinaciones de aquellos valores analíticos que contaron con capacidad pronóstica. Del total de variables con capacidad pronóstica, se excluyó el valor absoluto de leucocitos por ser un parámetro con dependencia de otras variables incluidas en la fórmula y que mantenía un elevado coeficiente de correlación con alguna de ellas (el coeficiente de correlación R de Pearson con el valor absoluto de neutrófilos fue de 0,927; p=0,0001).

El parámetro integrado quedó conformado en el numerador por las variables en las que su aumento supuso una disminución de la supervivencia y en el denominador por las variables en las que su disminución supuso un descenso de la supervivencia.

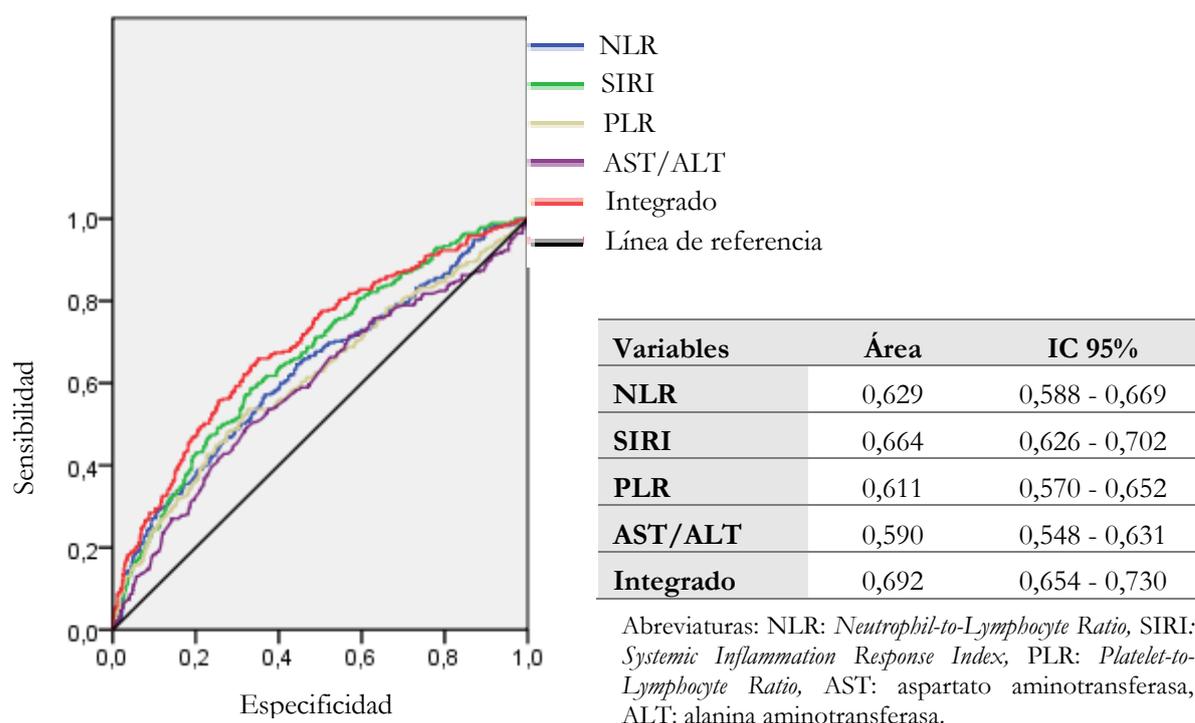
$$\text{Integrado} = \frac{\text{Plaquetas x Neutrófilos x Monocitos}}{\text{Creatinina x ALT x Albúmina x Hemoglobina x Linfocitos}} \times 10^6$$

El parámetro integrado se calculó en una cohorte de 858 pacientes, los cuales disponían de una determinación analítica de la totalidad de las variables incluidas en el parámetro.

4.4. Comparación de las capacidades pronósticas de los parámetros analíticos combinados

Las siguientes curvas ROC comparan la capacidad pronóstica de los parámetros obtenidos a partir de la combinación de distintos valores analíticos, incluido el parámetro integrado.

Figura 30. Curva ROC y su correspondiente tabla comparando la capacidad pronóstica de los parámetros analíticos combinados.



El parámetro que mostró un valor de área bajo la curva más elevado fue el parámetro integrado, que se consiguió a partir de la combinación de las determinaciones analíticas que contaron con capacidad pronóstica.

En estudios previos realizados en pacientes de nuestro centro, se había evaluado de forma individualizada la capacidad pronóstica de la ratio neutrófilos/linfocitos¹³, de la ratio plaquetas/linfocitos²² y del SIRI¹⁷⁴.

En el presente estudio, se amplía la evaluación de la capacidad pronóstica de la ratio AST/ALT (De Ritis ratio) y del parámetro integrado.

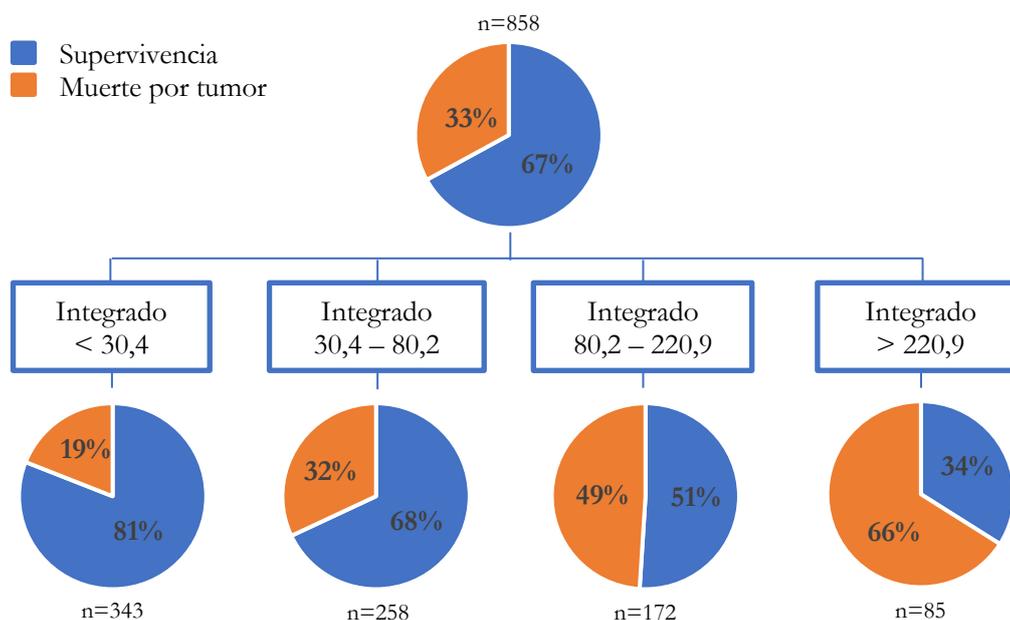
4.5. Parámetro integrado

Como se ha comentado anteriormente, el parámetro integrado se calculó a partir de la inclusión en una única variable de las determinaciones analíticas que de forma individual se asociaron significativamente a la supervivencia específica de la enfermedad.

En una comparación con el resto de los parámetros evaluados en el presente estudio mediante curvas ROC, el parámetro integrado fue el que mostró una capacidad pronóstica más elevada.

A partir del valor de este parámetro integrado, el análisis de partición recursiva clasificó a los pacientes en 4 categorías con una supervivencia específica diferenciada ($p=0,0001$).

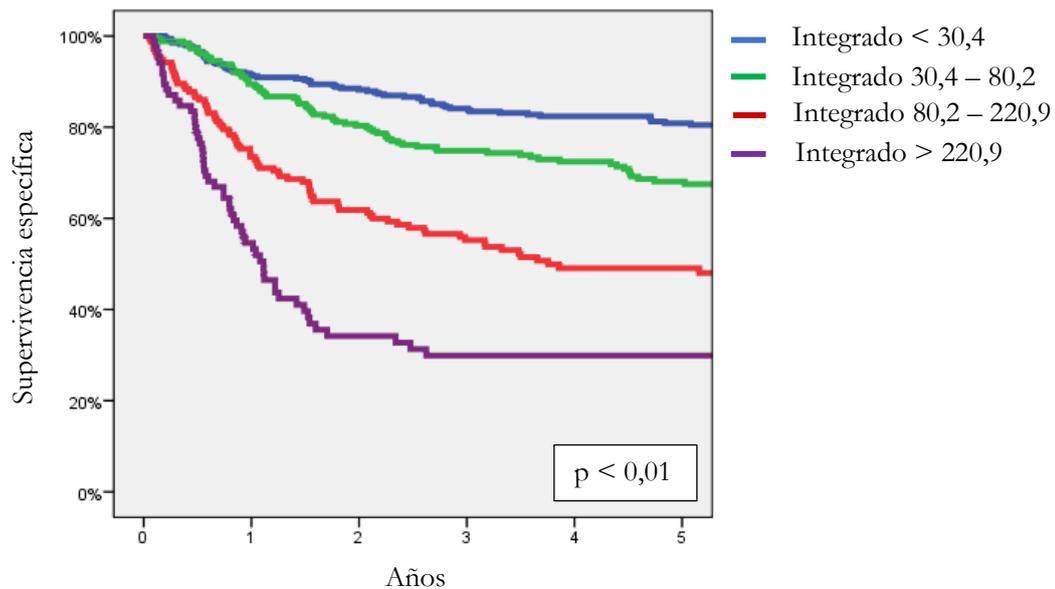
Figura 31. Análisis de partición recursiva en la que se obtuvieron 4 grupos según las diferentes supervivencias específicas dependiendo del valor del parámetro integrado.



La distribución de los pacientes incluidos en cada categoría mostró una disminución progresiva en el número de pacientes, con una reducción de un 10% del total de individuos en cada categoría sucesiva, pasando del 40% de pacientes incluidos en la categoría de pronóstico más favorable a un 10% en la categoría de peor pronóstico.

La siguiente Figura 32 muestra las curvas de supervivencia específica para los pacientes en los que se dispuso de información suficiente para realizar el cálculo de este parámetro integrado.

Figura 32. Curva de supervivencia específica en función de los 4 grupos del parámetro integrado obtenidos en el análisis de partición recursiva.



La siguiente Tabla 11 muestra los valores de supervivencia específica a los 5 años para los pacientes en función del valor del parámetro integrado.

Tabla 11. Supervivencia específica a los 5 años en función del valor del parámetro integrado.

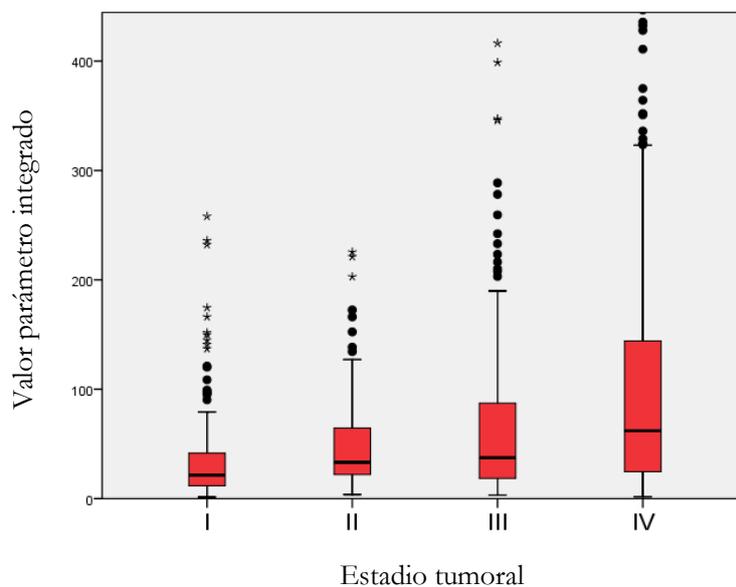
Parámetro integrado	n	Supervivencia específica (IC 95%)	p
Categoría 1 (<30,4)	343	80,9% (76,6–85,2%)	0,0001*
Categoría 2 (30,4-80,2)	258	68,1% (62,0–74,2%)	
Categoría 3 (80,2-220,9)	172	49,1% (41,3–56,9%)	
Categoría 4 (>220,9)	85	29,9% (19,5–40,3%)	

*Estadísticamente significativo $p < 0,05$

RESULTADOS

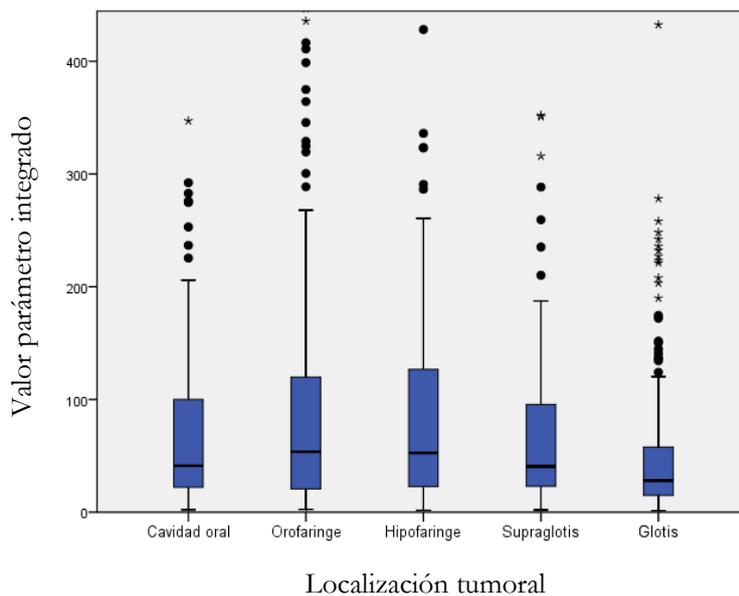
Existieron diferencias significativas en el valor del parámetro integrado dependiendo del estadio del tumor, con un incremento progresivo a medida que aumentaba el estadiaje ($p=0,0001$).

Figura 33. Distribución de los valores del parámetro integrado en función del estadio tumoral.



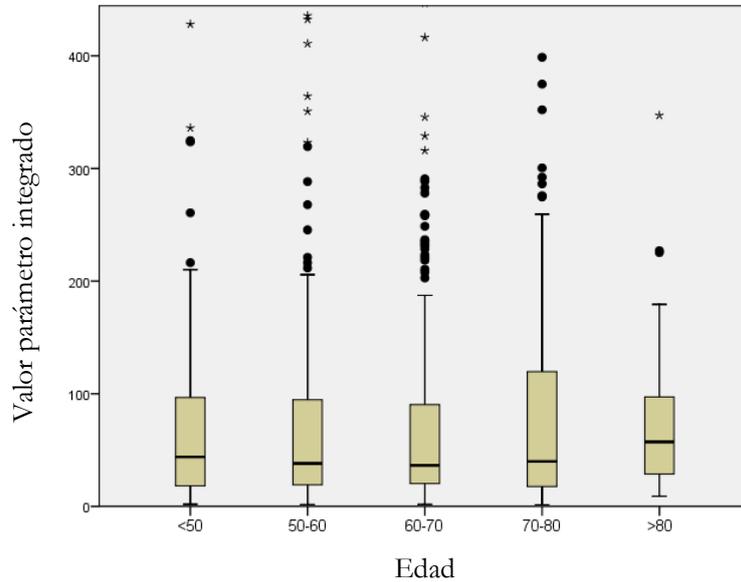
Igualmente, aparecieron diferencias significativas en el valor del parámetro integrado en función de la localización del tumor primario ($p=0,0001$), con unos valores inferiores para los pacientes con tumores ubicados en la glotis.

Figura 34. Distribución de los valores del parámetro integrado en función de la localización tumoral.



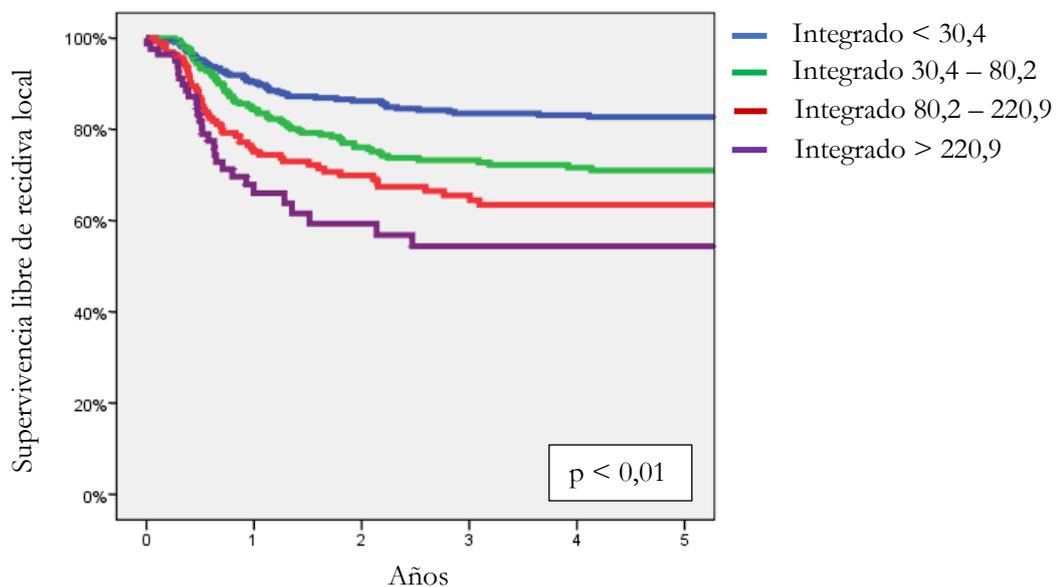
Por el contrario, no se observaron diferencias en el valor del parámetro integrado en función de la edad de los pacientes ($p=0,559$), tal como aparece en el siguiente gráfico.

Figura 35. Distribución de los valores del parámetro integrado en función de la edad.



Las categorías del valor del parámetro integrado contaron con capacidad pronóstica relacionada con la supervivencia libre de recidiva local ($p=0,0001$), de recidiva regional ($p=0,0001$) y de metástasis a distancia ($p=0,002$). Se pudo observar una disminución progresiva y ordenada en el control de la enfermedad a medida que se incrementaba la categoría en el valor del parámetro integrado.

Figura 36. Curva de supervivencia libre de recidiva local en función de las 4 categorías del parámetro integrado.



RESULTADOS

Figura 37. Curva de supervivencia libre de recidiva regional en función de las 4 categorías del parámetro integrado.

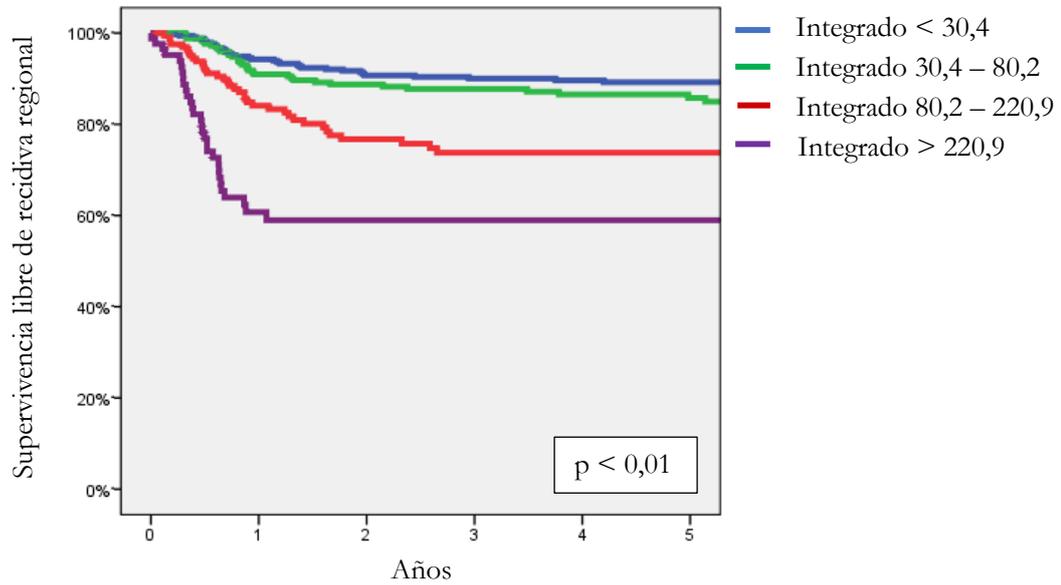
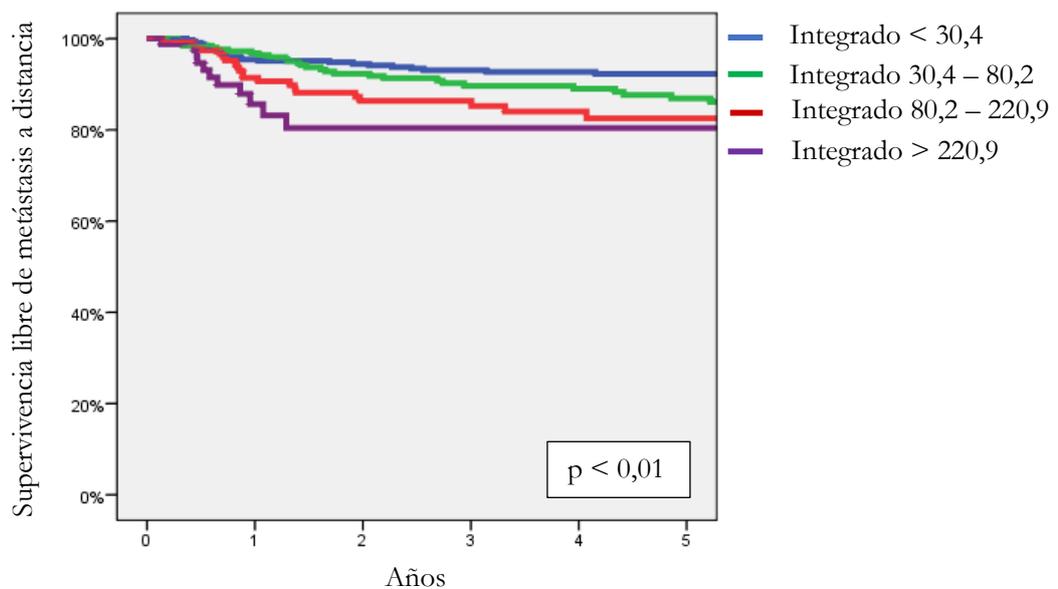


Figura 38. Curva de supervivencia libre de metástasis a distancia en función de las 4 categorías del parámetro integrado.



La siguiente Tabla 12 muestra los valores de supervivencia a los 5 años libre de recidiva local (rT), regional (rN) y a distancia (rM) de la enfermedad en función de la categoría en el valor del parámetro integrado.

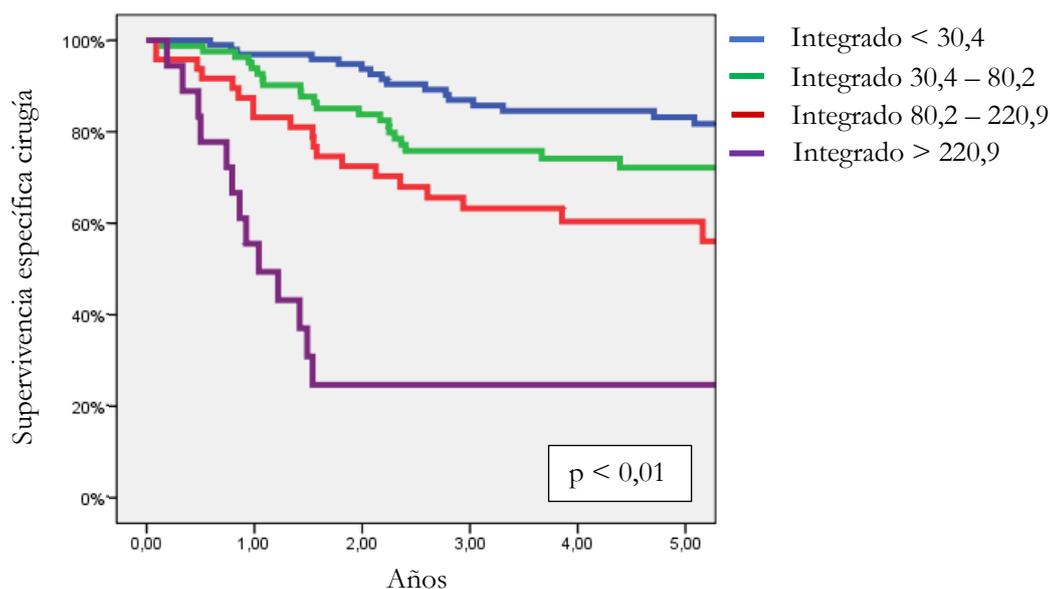
Tabla 12. Supervivencia libre de recidiva local (rT), regional (rN) y a distancia (rM) en función de la categoría del parámetro integrado.

Parámetro integrado	Supervivencia rT	p	Supervivencia rN	p	Supervivencia rM	p
Categoría 1 (<30,4)	82,7%	0,0001*	89,2%	0,0001*	92,3%	0,002*
Categoría 2 (30,4-80,2)	71,0%		85,8%		86,9%	
Categoría 3 (80,2-220,9)	63,5%		73,8%		82,5%	
Categoría 4 (>220,9)	54,4%		59,0%		80,4%	

* Estadísticamente significativo $p < 0,05$

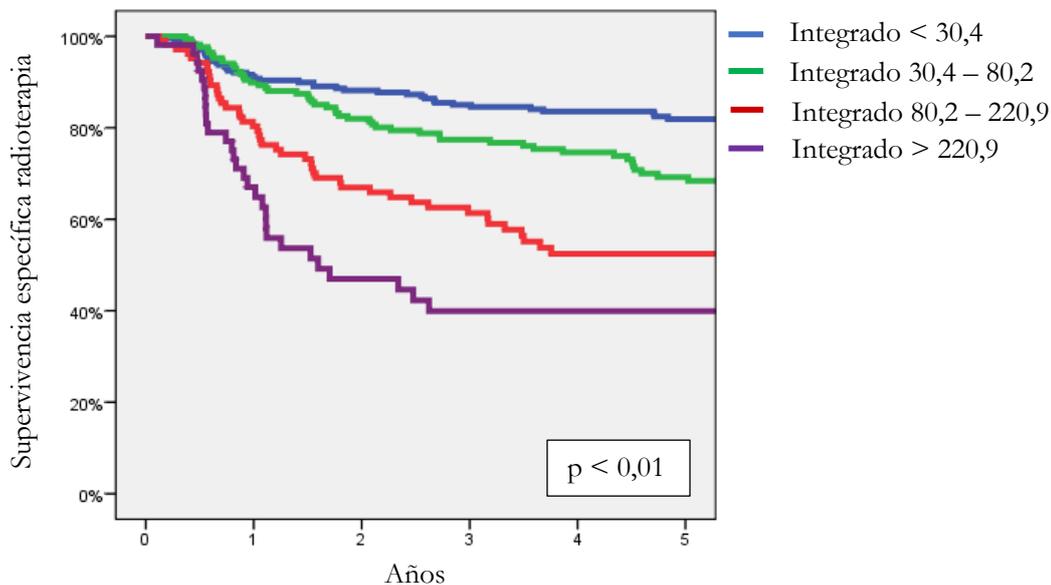
Se pudo comprobar como la capacidad pronóstica de este parámetro se mantuvo de forma independiente al tipo de tratamiento realizado. Las siguientes figuras muestran las curvas de supervivencia específica en función de las categorías del valor del parámetro integrado para los pacientes tratados con cirugía (\pm terapia adyuvante) y los tratados con radioterapia (\pm quimioterapia concomitante).

Figura 39. Curva de supervivencia específica en los pacientes tratados con cirugía (n=246) en función de las 4 categorías del parámetro integrado ($p=0,0001$).



RESULTADOS

Figura 40. Curva de supervivencia específica en los pacientes tratados con radioterapia (n=565) en función de las 4 categorías del parámetro integrado ($p=0,0001$).



Igualmente se pudo comprobar una disminución ordenada y progresiva en la supervivencia a medida que se incrementaba la categoría en el valor del parámetro integrado, tanto para los pacientes con tumores en estadios iniciales (I-II) como en estadios avanzados (III-IV).

Figura 41. Curva de supervivencia específica en los pacientes en estadios iniciales I-II (n=279) en función de las 4 categorías del parámetro integrado ($p=0,0001$).

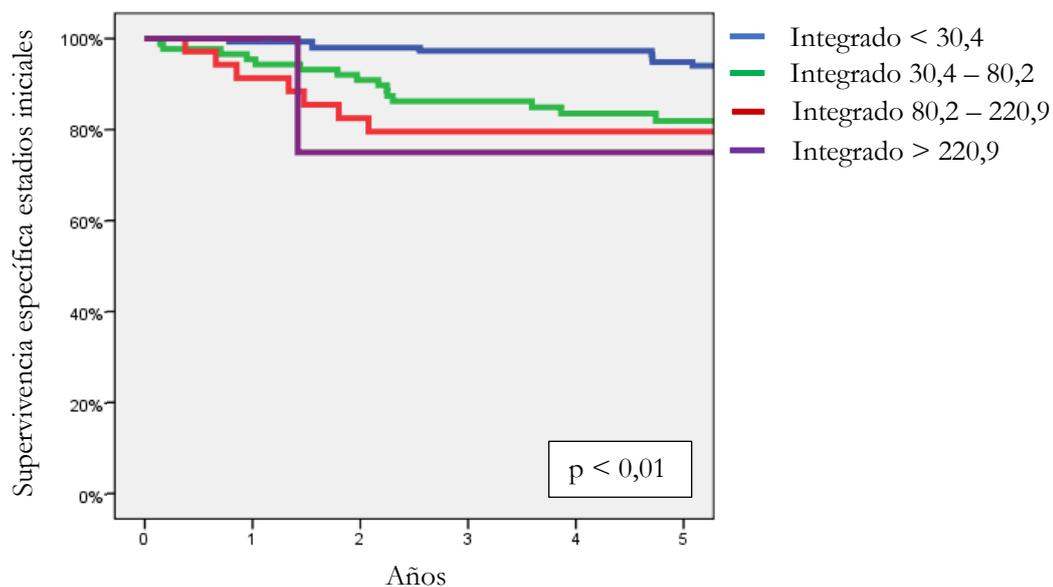
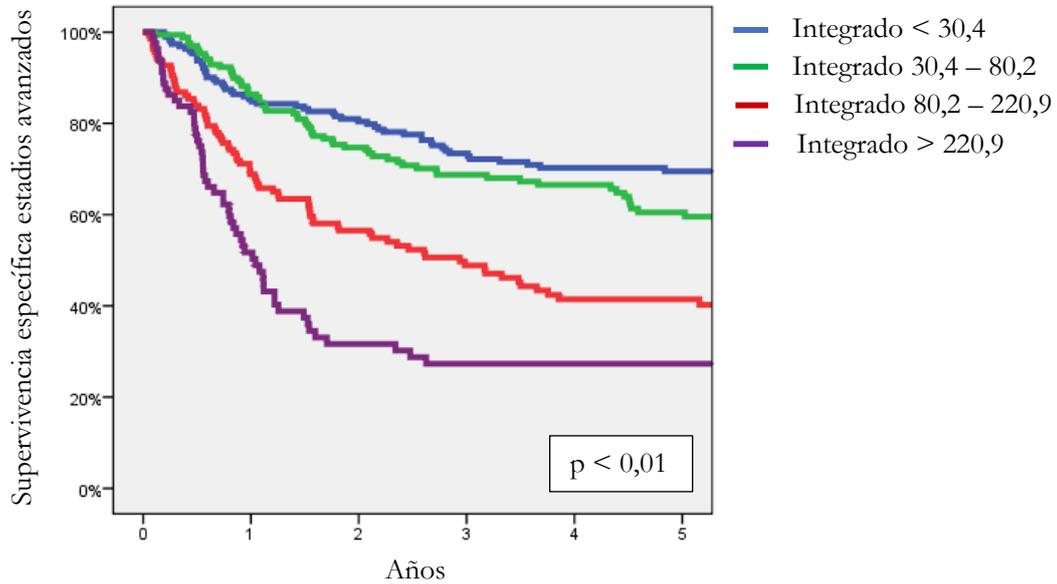


Figura 42. Curva de supervivencia específica en los pacientes en estadios avanzados III-IV (n=579) en función de las 4 categorías del parámetro integrado ($p=0,0001$).



Analizamos a continuación la capacidad pronóstica del parámetro integrado en función de la localización del tumor primario. La Tabla 13 de la siguiente página muestra los valores de supervivencia específica a los 5 años en función de la categoría en el valor del parámetro integrado dependiendo de la localización del tumor primario.

RESULTADOS

Tabla 13. Supervivencia específica a los 5 años en función de la categoría del parámetro integrado dependiendo de la localización tumoral

		n	Supervivencia específica (IC 95%)	p
Cavidad oral	Categoría 1	46	84,2% (73,4–95,0%)	0,0001*
	Categoría 2	45	54,8% (39,3–70,3%)	
	Categoría 3	12	35,9% (15,1–56,7%)	
	Categoría 4	13	9,2% (0,0–26,3%)	
Orofaringe	Categoría 1	86	74,8% (65,0–84,6%)	0,0001*
	Categoría 2	67	59,8% (47,5–72,1%)	
	Categoría 3	59	35,0% (22,1–47,9%)	
	Categoría 4	37	32,5% (17,0–48,0%)	
Hipofaringe	Categoría 1	30	61,7% (43,7–79,7%)	0,136
	Categoría 2	30	56,7% (39,1–74,3%)	
	Categoría 3	21	51,6% (29,8–73,4%)	
	Categoría 4	14	24,1% (0,6–47,6%)	
Supraglotis	Categoría 1	56	74,9% (62,9–86,9%)	0,0001*
	Categoría 2	51	71,5% (58,2–84,8%)	
	Categoría 3	41	44,2% (27,7–60,7%)	
	Categoría 4	8	29,2% (0,0–62,9%)	
Glottis	Categoría 1	125	90,7% (85,4–96,0%)	0,0001*
	Categoría 2	65	90,5% (83,2–97,8%)	
	Categoría 3	28	91,6% (80,4–100%)	
	Categoría 4	13	51,3% (22,7–79,9%)	

* Estadísticamente significativo $p < 0,05$

A mayor categoría de parámetro integrado se observó una reducción ordenada en la supervivencia específica para la totalidad de las localizaciones, a excepción de los pacientes con tumores a nivel glótico, para los cuales las tres primeras categorías contaron con una supervivencia muy similar. Se produjeron diferencias significativas en función del parámetro integrado para todas las localizaciones, a excepción de la hipofaringe, para la cual las diferencias en supervivencia no alcanzaron la significación estadística.

Se realizó un análisis multivariante considerando la supervivencia específica como la variable dependiente y el género, la localización del tumor primario, el antecedente de consumo de tóxicos, el estadiaje tumoral y la categoría en el valor del parámetro integrado como variables independientes.

Tabla 14. Análisis multivariante considerando la supervivencia específica como la variable dependiente y el género, la localización del tumor primario, el antecedente de consumo de tóxicos, el estadiaje tumoral y la categoría en el valor del parámetro integrado como variables independientes.

		n	HR (IC 95%)	p
Sexo	Masculino	734	1	
	Femenino	124	0,93 (0,66-1,32)	0,722
Localización	Cavidad oral	127	1	
	Orofaringe	249	0,60 (0,42-0,85)	0,004*
	Hipofaringe	95	0,56 (0,37-0,85)	0,008*
	Supraglotis	156	0,54 (0,36-0,81)	0,003*
	Glotis	231	0,36 (0,22-0,59)	0,0001*
	Consumo de tóxicos	No	82	1
	Moderado	112	0,88 (0,51-1,50)	0,646
	Severo	664	1,08 (0,69-1,68)	0,721
Estadio tumoral	I	153	1	
	II	126	2,41 (1,09-5,29)	0,028*
	III	183	3,74 (1,79-7,82)	0,0001*
	IV	396	7,55 (3,70-15,42)	0,0001*
Parámetro integrado	Categoría 1	343	1	
	Categoría 2	258	1,57 (1,13-2,19)	0,007*
	Categoría 3	172	2,55 (1,83-3,56)	0,0001*
	Categoría 4	85	4,01 (2,67-5,81)	0,0001*

* Estadísticamente significativo $p < 0,05$

De acuerdo con el resultado del análisis multivariante, el parámetro integrado contó con una capacidad pronóstica independiente. Considerando a los pacientes de la Categoría 1 como referencia, los pacientes incluidos en la Categoría 2 tuvieron un riesgo 1,57 veces superior de fallecer como consecuencia del tumor (IC 95%: 1,13–2,19; $p=0,007$), los pacientes de la Categoría 3 un riesgo 2,55 veces superior (IC 95%: 1,83–3,56; $p=0,0001$) y los de la Categoría 4 un riesgo 4,01 veces superior (IC 95%: 2,67–5,81; $p=0,0001$).

RESULTADOS

Finalmente, se realizó un análisis de partición recursiva considerando como variable dependiente la supervivencia específica y como variables independientes las categorías de extensión local (cT) y regional (cN) del tumor y el valor del parámetro integrado como una variable continua. El análisis (método CRT, *Classification and Regression Tree*) obtuvo un árbol de clasificación con 7 nodos terminales, con una primera partición dependiente de la categoría de extensión local del tumor, un segundo nivel de clasificación dependiente de la localización del tumor para los tumores iniciales (cT1-2) y la afectación ganglionar para los tumores localmente avanzados (cT3-4) y finalmente un tercer nivel de clasificación dependiendo del parámetro integrado.

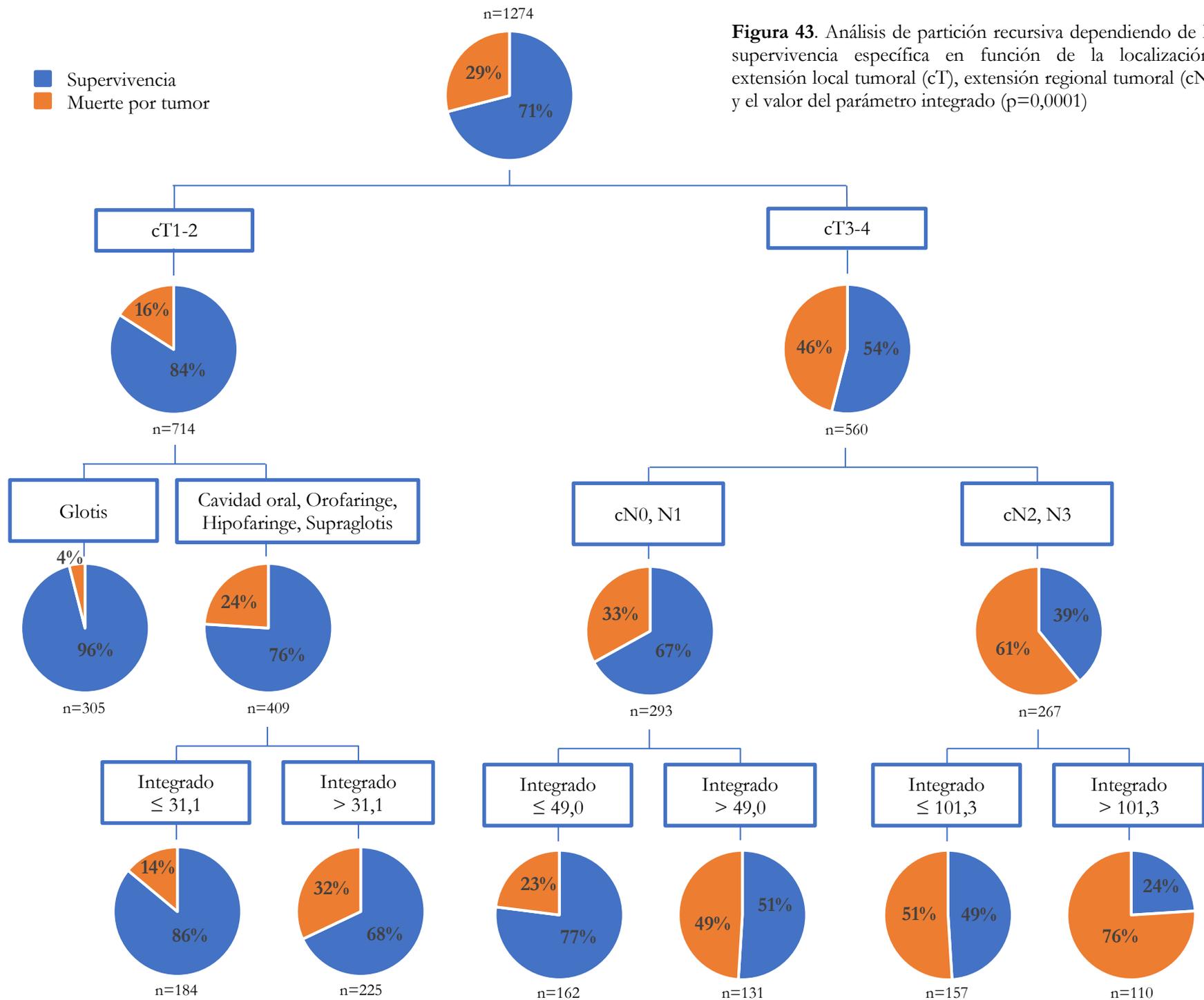


Figura 43. Análisis de partición recursiva dependiendo de la supervivencia específica en función de la localización, extensión local tumoral (cT), extensión regional tumoral (cN) y el valor del parámetro integrado (p=0,0001)

RESULTADOS

La siguiente Tabla 15 muestra las reglas de clasificación, así como la supervivencia específica a los 5 años correspondiente a cada uno de los nodos terminales.

Tabla 15. Supervivencia específica de cada nodo obtenido en el análisis de partición recursiva de la Figura 43.

Regla	n	Supervivencia específica 5 años (IC 95%)
cT1-2 / Glotis	305	95,9% (93,6-98,5%)
cT1-2 / No glotis / Integrado $\leq 31,1$	184	86,7% (80,7-91,3%)
cT1-2 / No glotis / Integrado $> 31,1$	225	67,7% (61,5-74,5%)
cT3-4 / cN0-1/ Integrado $\leq 49,0$	162	76,5% (70,1-83,9%)
cT3-4 / cN0-1/ Integrado $> 49,0$	131	51,4% (42,0-60,6%)
cT3-4 / cN2-3/ Integrado $\leq 101,3$	157	49,7% (40,8-57,2%)
cT3-4 / cN2-3/ Integrado $> 101,3$	110	23,7% (15,3-32,1%)

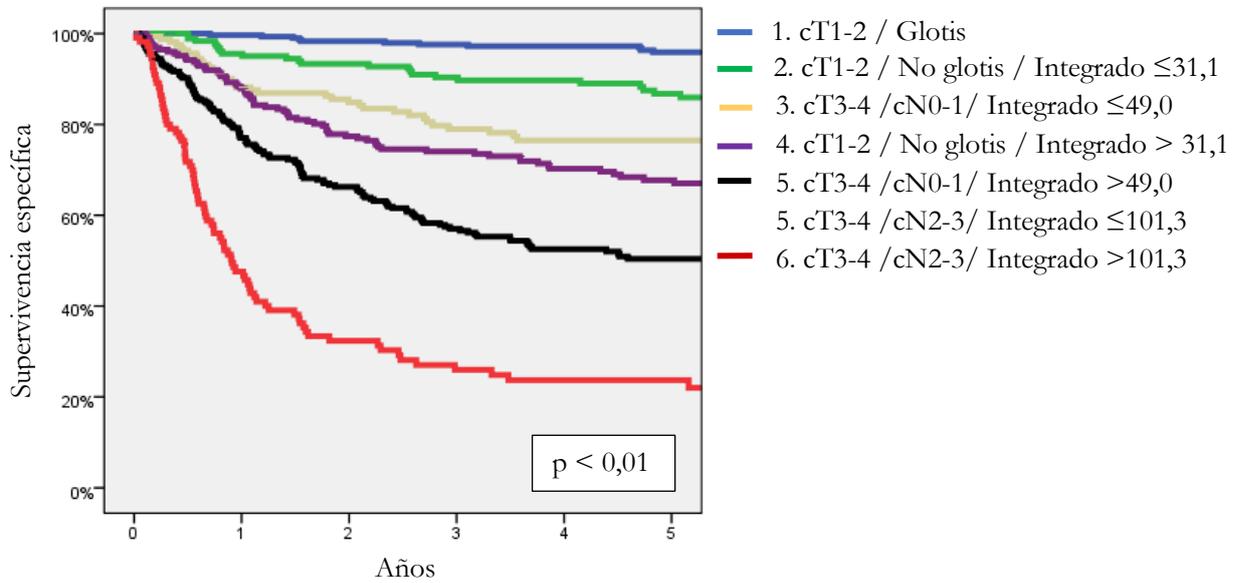
A partir de la unificación de dos nodos que contaron con una supervivencia similar, proponemos una clasificación pronóstica en la que se combina la extensión anatómica del tumor (cTNM) junto con los valores analíticos integrados en un único parámetro.

Tabla 16. Clasificación pronóstica según extensión anatómica tumoral y valor del parámetro integrado, obteniendo categorías dependiendo de la supervivencia específica.

Categoría	Regla	n	Supervivencia específica 5 años (IC 95%)
1	cT1-2 / Glotis	305	95,9% (93,6-98,5%)
2	cT1-2 / No glotis / Integrado $\leq 31,1$	184	86,7% (80,7-91,3%)
3	cT3-4 / cN0-1/ Integrado $\leq 49,0$	162	76,5% (70,1-83,9%)
4	cT1-2 / No glotis / Integrado $> 31,1$	225	67,7% (61,5-74,5%)
5	cT3-4 / cN0-1/ Integrado $> 49,0$ cT3-4 / cN2-3/ Integrado $\leq 101,3$	288	50,4% (44,1-56,7%)
6	cT3-4 / cN2-3/ Integrado $> 101,3$	110	23,7% (15,3-32,1%)

La siguiente Figura 44 muestra la supervivencia específica en función de las categorías obtenidas a partir de la clasificación pronóstica que combina la extensión anatómica del tumor (cTNM) y la localización junto con los valores analíticos integrados ($p=0,0001$).

Figura 44. Curva de supervivencia específica de las 6 categorías pronósticas establecidas según extensión tumoral y valor de parámetro integrado.



4.5.1. Carcinomas de orofaringe

Se dispuso de información relativa al estatus VPH para 151 pacientes, del total de 249 pacientes con carcinoma de orofaringe, para los cuales se pudo calcular el parámetro integrado.

La siguiente Figura 45 muestra la distribución del valor del parámetro integrado en función del estatus VPH para los pacientes con carcinoma de orofaringe.

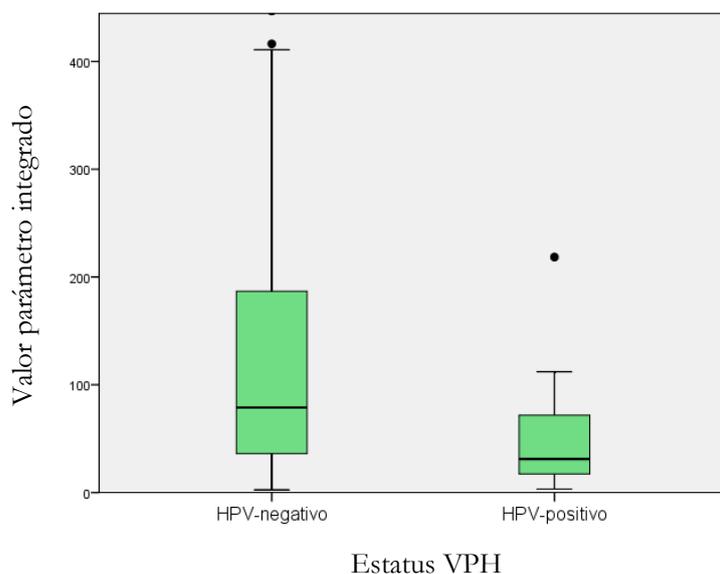


Figura 45. Distribución del valor del parámetro integrado en función del estatus de infección del VPH en los carcinomas de orofaringe.

RESULTADOS

Los pacientes con carcinomas de orofaringe VPH-positivos tuvieron unos valores del parámetro integrado significativamente inferiores a los obtenidos en los pacientes con tumores VPH-negativos.

Las categorías en el valor del parámetro integrado mantuvieron una capacidad pronóstica en función de la supervivencia específica para los pacientes con carcinomas de orofaringe VPH-negativos (n=111), agrupándose las categorías de los valores más bajos y la de los valores más elevados, tal como aparece en las siguientes curvas de supervivencia.

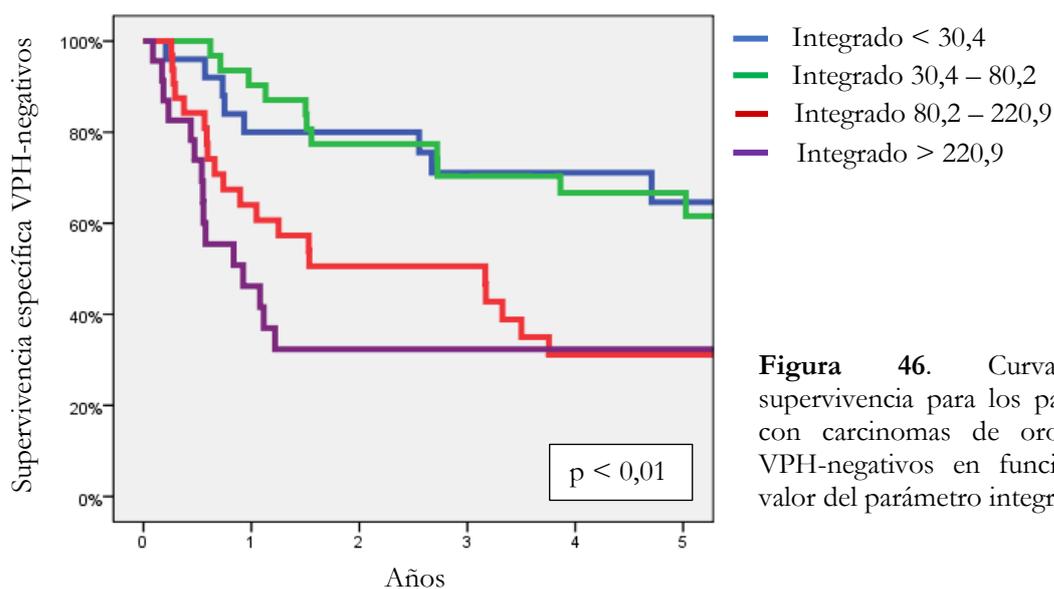


Figura 46. Curva de supervivencia para los pacientes con carcinomas de orofaringe VPH-negativos en función del valor del parámetro integrado.

Por el contrario, no aparecieron diferencias significativas para los pacientes con carcinomas de orofaringe VPH-positivos (n=40) en función del valor del parámetro integrado.

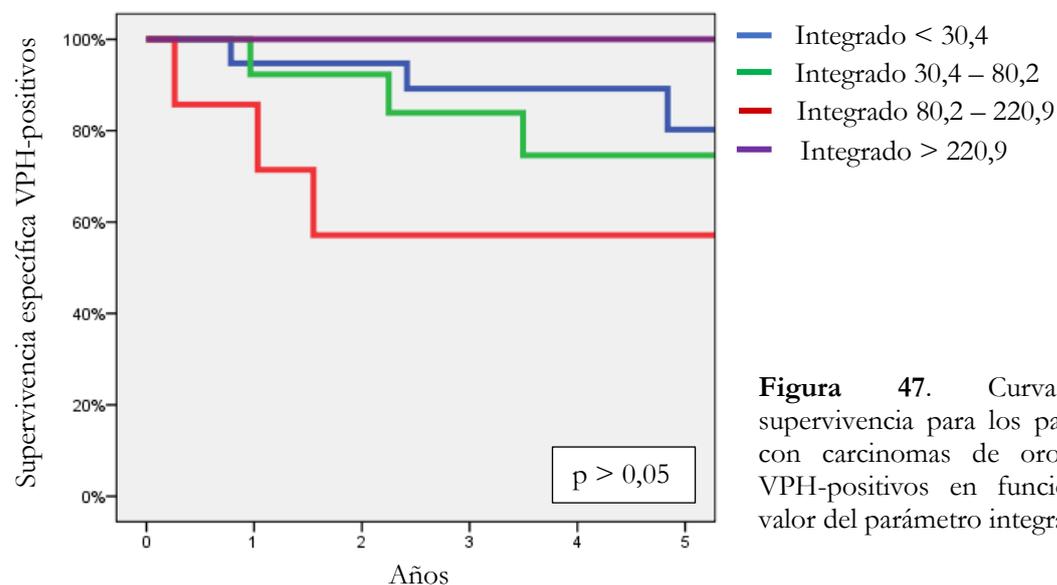


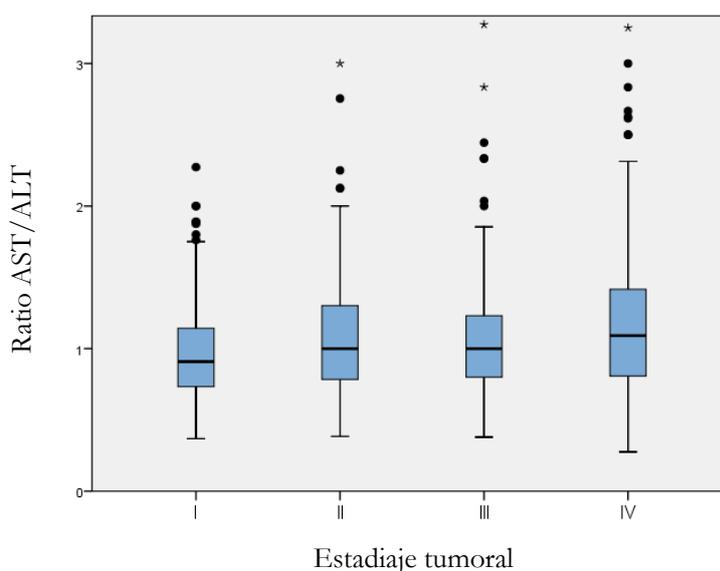
Figura 47. Curva de supervivencia para los pacientes con carcinomas de orofaringe VPH-positivos en función del valor del parámetro integrado.

4.6. Capacidad pronóstica de la ratio AST/ALT (De Ritis ratio) en relación con el control local de la enfermedad

La relación AST/ALT, también denominada De Ritis ratio, resulta de dividir el valor plasmático de AST entre el de ALT. Tal como se citó en la introducción, se ha descrito como la ratio AST/ALT cuenta con capacidad pronóstica en diferentes modelos tumorales, incluyendo los pacientes con CECC. Se llevó a cabo una evaluación de la capacidad pronóstica de la ratio AST/ALT.

En primer lugar, se analizó la relación del cociente AST/ALT con el estadiaje de la enfermedad.

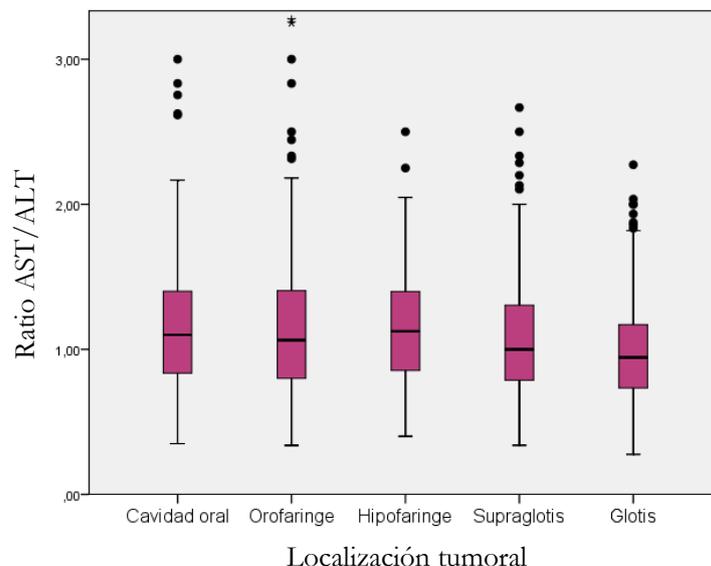
Figura 48. Distribución del valor de la ratio AST/ALT según el estadiaje tumoral.



Se apreciaron diferencias significativas en el valor de la ratio AST/ALT en función del estadio tumoral ($p=0,0001$). De acuerdo con un análisis comparativo entre los estadios realizado con el test de Bonferroni, las diferencias aparecieron entre los valores correspondientes a los estadios I y IV.

Igualmente, se apreciaron diferencias significativas en el valor de la relación AST/ALT en función de la localización del tumor primario ($p=0,0001$), con unos niveles inferiores en el caso de los pacientes con tumores localizados en la glotis.

Figura 49. Distribución del valor de la ratio AST/ALT según la localización tumoral.



Mediante un análisis de partición recursiva se pudo clasificar a los pacientes en función del valor de la ratio AST/ALT considerando la supervivencia específica como la variable dependiente.

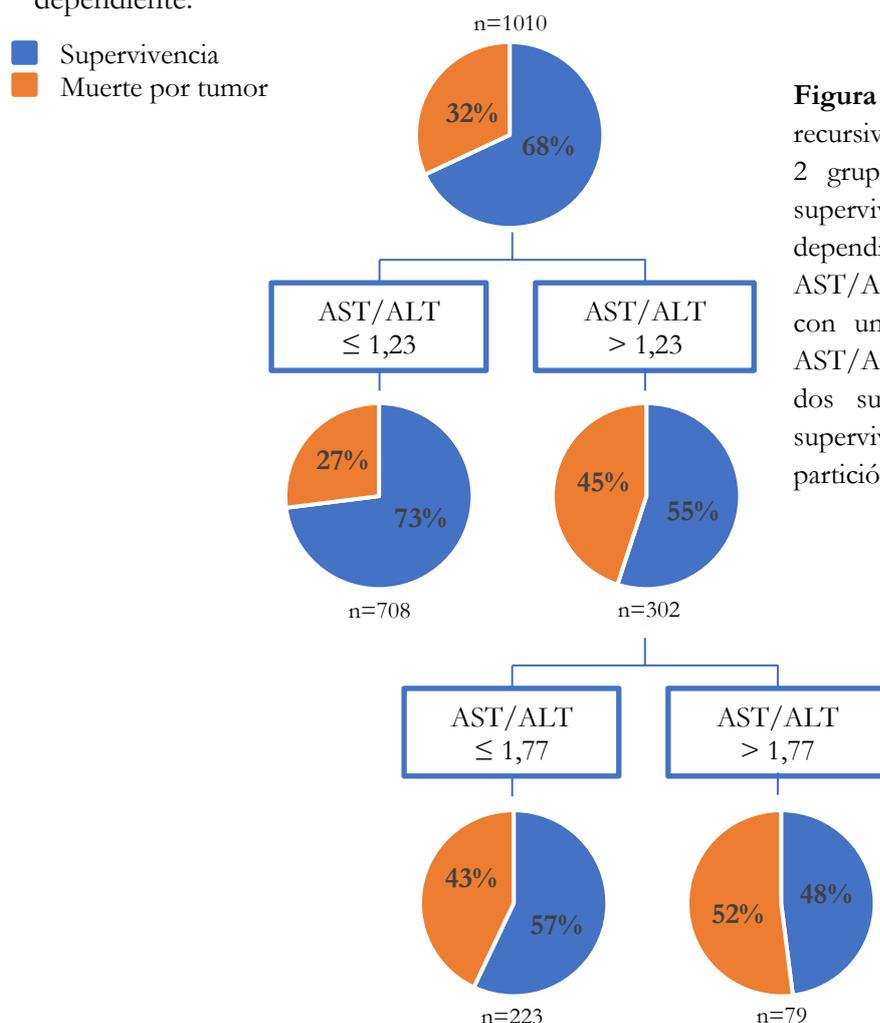
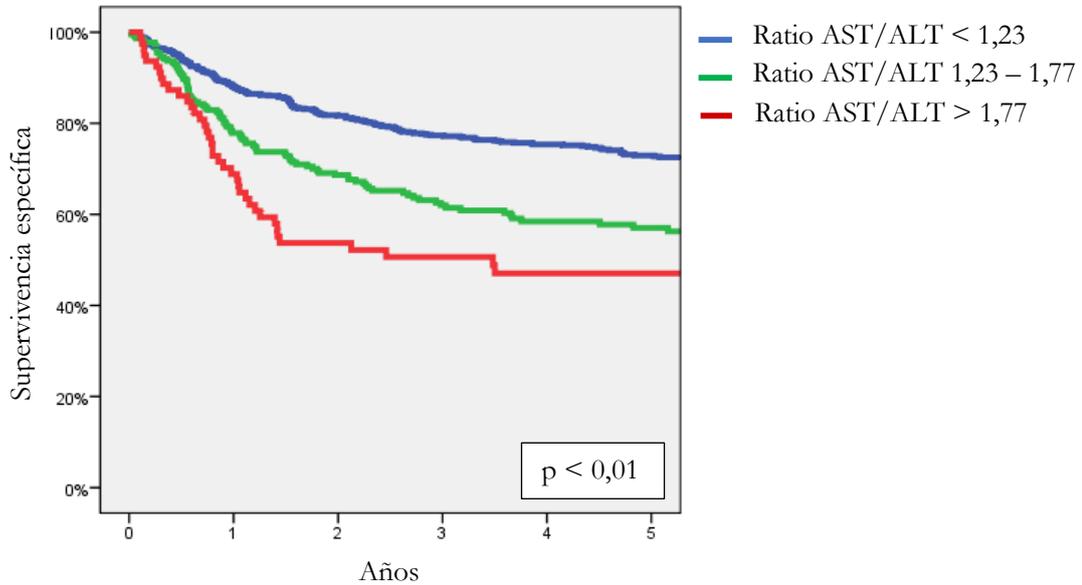


Figura 50. Análisis de partición recursiva en la que se obtuvieron 2 grupos según las diferentes supervivencias específicas dependiendo del valor de la ratio AST/ALT. Dentro del grupo con un valor más elevado de AST/ALT, se pudo diferenciar dos subgrupos con diferentes supervivencias según una nueva partición del valor de AST/ALT.

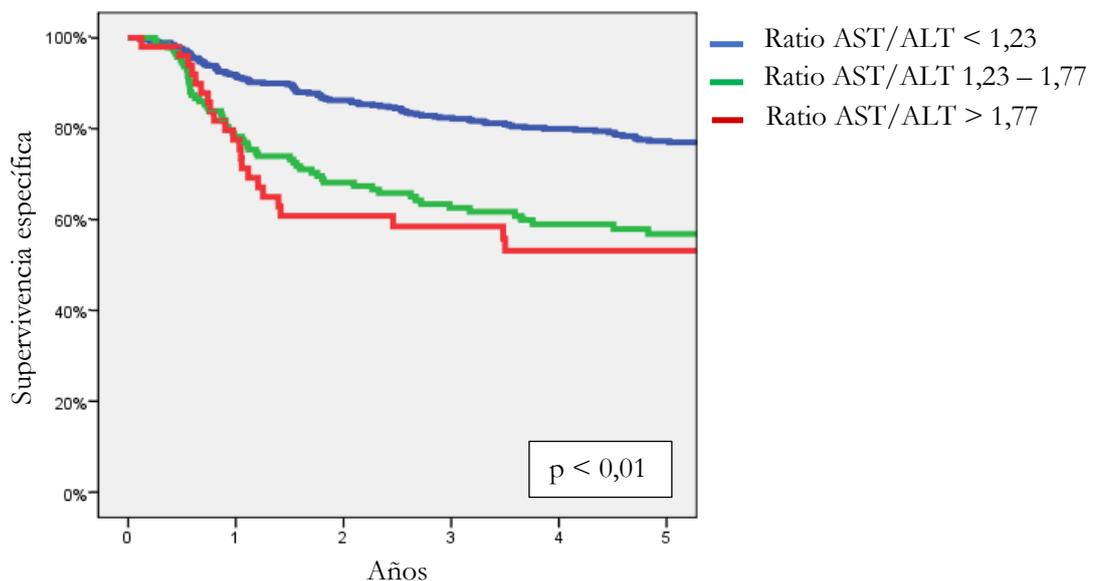
Existieron diferencias significativas en la supervivencia específica en función de la categoría en el valor del De Ritis ratio ($p=0,0004$).

Figura 51. Curva de supervivencia específica en función de los 3 grupos de AST/ALT obtenidos en el análisis de partición recursiva.



En primer lugar, se analizó la capacidad pronóstica de esta variable en función del tipo de tratamiento. Se pudo apreciar que para los pacientes tratados con radioterapia o quimio-radioterapia ($n=670$), el valor de la ratio AST/ALT contó con capacidad pronóstica ($p=0,0001$).

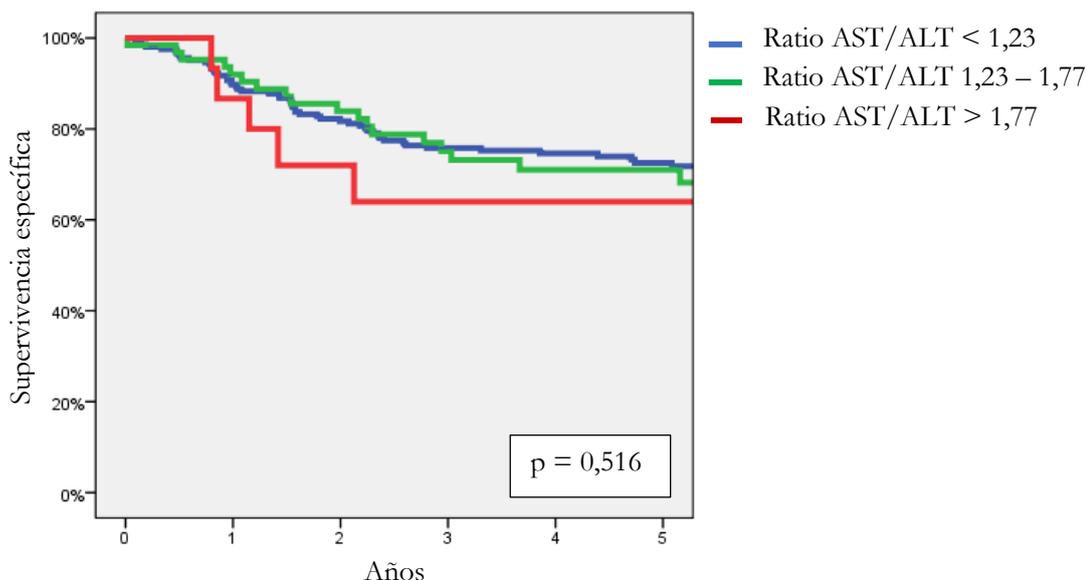
Figura 52. Curva de supervivencia específica en función del valor de la ratio AST/ALT en los pacientes tratados con radioterapia o quimio-radioterapia.



RESULTADOS

Por el contrario, al analizar los pacientes tratados con cirugía asociada o no a tratamiento adyuvante (n=285) no aparecieron diferencias significativas en función del valor de la ratio AST/ALT (p=0,516).

Figura 53. Curva de supervivencia específica en función del valor de la ratio AST/ALT en los pacientes tratados con cirugía.



A partir de este momento se analizó la capacidad pronóstica del valor de la relación AST/ALT sólo en el grupo de pacientes tratados con radioterapia (n=670). Se evaluó en primer lugar la capacidad predictiva del valor de la ratio AST/ALT en el control local (rT), regional (rN) y a distancia (rM) de la enfermedad mediante curvas ROC. Se pudo apreciar que el valor predictivo más elevado correspondía al control local de la enfermedad.

Tabla 17. Tabla representativa de la curva ROC comparando la capacidad predictiva de la ratio AST/ALT según el control local (rT), regional (rN) y a distancia (rM).

	AUC	IC 95%	p
rT	0,575	0,524-0,625	0,003*
rN	0,568	0,505-0,631	0,025*
rM	0,511	0,435-0,588	0,771

Abreviatura AUC: *area under the curve*.

* Estadísticamente significativo p<0,05

En función del resultado obtenido se realizó un subestudio analizando el valor de la ratio AST/ALT como un marcador pronóstico de control local tras un tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia.

La siguiente Tabla 18 muestra las características de los pacientes incluidos en esta parte del estudio.

Tabla 18. Características clínico-patológicas de los pacientes incluidos en el subestudio.

		n (%)
Edad: media (desviación estándar) años		62,0 (10,7) años
Sexo	Masculino	589 (87,9%)
	Femenino	81 (12,1%)
Tabaco	No	65 (9,7%)
	<20 cigarrillos/día	90 (13,4%)
	≥20 cigarrillos/día	515 (76,9%)
Alcohol	No	149 (22,2%)
	<80 g/día	293 (43,7%)
	≥80 g/día	228 (34,0%)
Localización	Cavidad oral	33 (4,9%)
	Orofaringe	232 (34,6%)
	Hipofaringe	86 (12,8%)
	Laringe	319 (47,6%)
cT	cT1-2	362 (54,6%)
	cT3-4	308 (46,0%)
cN	cN0	319 (47,6%)
	cN+	351 (52,4%)
Estadio tumoral	I-II	213 (31,8%)
	III-IV	457 (68,2%)
Grado histológico	Bien diferenciado	58 (8,7%)
	Moderadamente diferenciado	530 (79,1%)
	Mal diferenciado	82 (12,2%)
Tratamiento	Radioterapia	309 (46,1%)
	Quimio-Radioterapia	308 (43,0%)
	Bio-radioterapia	53 (7,9%)

RESULTADOS

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

Existieron diferencias en la técnica de planificación de la radioterapia a lo largo del periodo de estudio. Hasta el año 2010, la planificación se realizó mediante un procedimiento de radioterapia conformada 3D (definición de volúmenes a partir de una TC cervical) con una técnica de 7 campos coplanares (n=422; 63,0%) y a partir del año 2011 con una técnica de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) (n=248; 37,0%), utilizando en la totalidad de las ocasiones un acelerador lineal como fuente de irradiación.

La mayoría de los pacientes fueron tratados con un fraccionamiento estándar (2Gy/fracción, 1 fracción/día, 5 días/semana), excepto 82 pacientes (12,2%) que realizaron un régimen de hiperfraccionamiento (1,2Gy/fracción, 2 fracciones/día, 5 días/semana).

El tratamiento de quimioterapia consistió en la administración de 2 a 3 ciclos de cisplatino en dosis de 100mg/m² cada 21 días e iniciados de forma simultánea con la radioterapia (n=252; 37,6%) o carboplatino administrado semanalmente a dosis 1.5 AUC (n=56; 8,4%).

Los pacientes tratados con bio-radioterapia (n=53; 7,9%) recibieron 400mg/m² de cetuximab la semana previa al inicio del tratamiento con radioterapia y una dosis de 250mg/m² de cetuximab durante el tratamiento.

En 181 pacientes la secuencia terapéutica se inició con un tratamiento con quimioterapia de inducción, que consistió en la administración de 3 ciclos de cisplatino-5 fluoruracilo o cisplatino-5 fluoruracilo-docetaxel.

Se procedió en primer lugar a analizar los valores promedio del cociente AST/ALT en función de las características clínicas de los pacientes.

Tabla 19. Valores promedio de la ratio AST/ALT en función de las características clínicas de los pacientes.

		AST/ALT	p
Edad	<50 años	0,980	0,027*
	50-65 años	1,083	
	>65 años	1,154	
Sexo	Masculino	1,073	0,001*
	Femenino	1,267	
Tabaco	No	1,102	0,512
	≤20 cigarrillos/día	1,154	
	>20 cigarrillos/día	1,086	
Alcohol	No	1,058	0,0001*
	≤80 g/día	1,015	
	>80 g/día	1,227	
Localización	Cavidad oral	1,210	0,008*
	Orofaringe	1,158	
	Hipofaringe	1,148	
	Laringe	1,026	
Estadio tumoral	I	0,962	0,001*
	II	1,064	
	III	1,053	
	IV	1,177	
Grado histológico	Bien diferenciado	0,972	0,030*
	Moderadamente diferenciado	1,094	
	Mal diferenciado	1,204	
Tratamiento	Radioterapia	1,047	0,021*
	Quimio-radioterapia	1,139	

* Estadísticamente significativo $p < 0,05$

Se pudo apreciar un aumento en el valor promedio de la ratio AST/ALT a medida que se incrementaba la edad de los pacientes. Los pacientes con un consumo elevado de alcohol, de género femenino, con tumores mal diferenciados o que recibieron quimioterapia concomitante tuvieron unos valores promedios de la ratio AST/ALT más elevados. En relación con la localización tumoral, los pacientes con tumores ubicados en la laringe tuvieron un promedio de la ratio AST/ALT significativamente inferior. Finalmente, se apreció un incremento progresivo en el valor de la AST/ALT a medida que aumentaba el estadiaje del tumor.

RESULTADOS

El valor promedio de la ratio AST/ALT en los pacientes que tuvieron una recidiva local del tumor fue significativamente superior al de los pacientes en los que el tratamiento consiguió el control local de la enfermedad ($p=0,013$). La siguiente Figura 54 muestra la distribución en los valores de la ratio AST/ALT en función del control local del tumor.

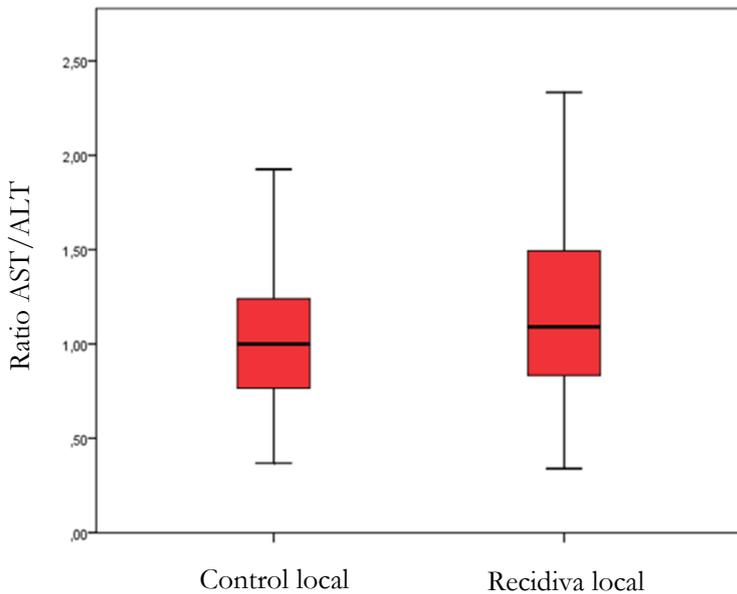
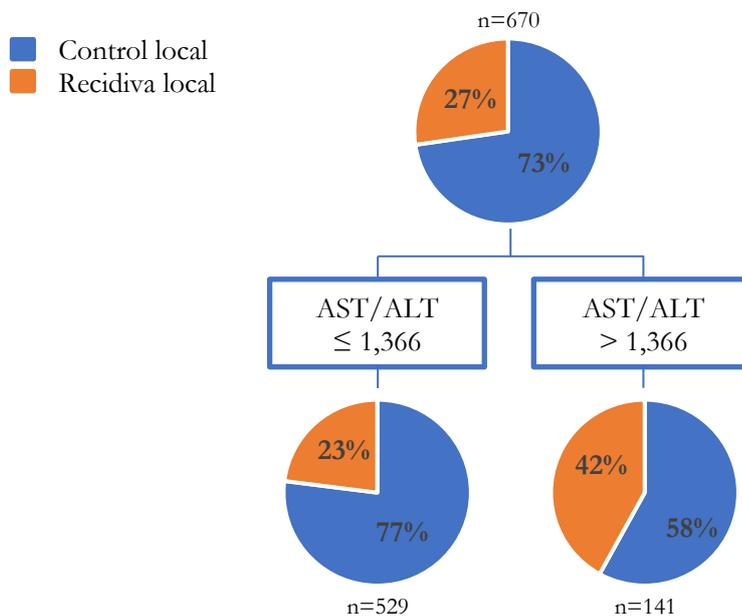


Figura 54. Distribución en el valor de la ratio AST/ALT en función del control local tras el tratamiento con radioterapia.

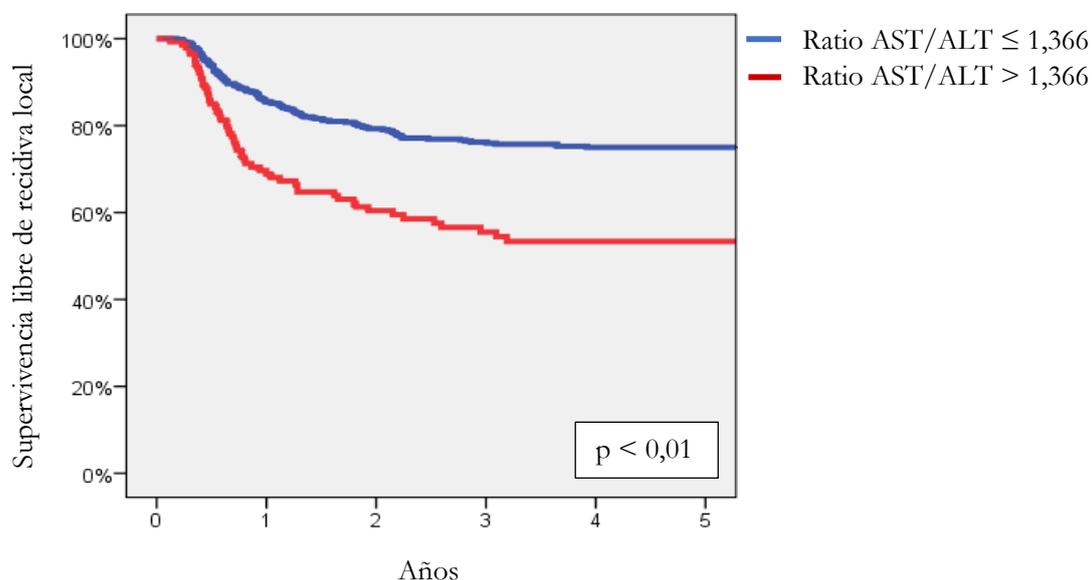
Considerando el control local de la enfermedad tras el tratamiento con radioterapia como la variable dependiente, el análisis de partición recursiva clasificó a los pacientes en dos grupos con un punto de corte en el valor de la ratio AST/ALT de 1,366.

Figura 55. Análisis de partición recursiva en la que se obtuvieron 2 grupos dependiendo del valor de la ratio AST/ALT, considerando el control de la enfermedad tras radioterapia como variable dependiente.



La siguiente Figura 56 muestra las curvas de supervivencia libre de recidiva local de la enfermedad en función de la categoría en el valor de la ratio AST/ALT. La supervivencia libre de recidiva local a los 5 años para los pacientes con unos valores bajos de AST/ALT (n=529; 79,0%) fue del 75,0% (IC 95%: 71,1-78,9%) y para los pacientes con unos valores elevados (n=141; 21,0%) fue del 53,4% (IC 95%: 44,4-62,4%). Existieron diferencias significativas en la supervivencia libre de recidiva local en función de la categoría en el valor de la ratio AST/ALT ($p=0,0001$).

Figura 56. Supervivencia libre de recidiva local en función de la categoría del valor de la ratio AST/ALT.



Estas diferencias en el control de la enfermedad tuvieron su reflejo en la supervivencia específica. La supervivencia específica a los 5 años de los pacientes con unos valores bajos de la ratio AST/ALT fue del 74,6% (IC 95%: 70,7-78,5%) y para los pacientes con unos valores elevados fue del 56,8% (IC 95%: 48,0-65,6%) ($p=0,0001$).

Para los pacientes tratados con radioterapia, el beneficio en el control local del tumor relacionado con la categoría en el valor de la ratio AST/ALT se mantuvo independientemente de la localización del tumor primario, del estadiaje tumoral o el tipo de tratamiento realizado (con radioterapia exclusiva o quimio-radioterapia). Sin embargo, las diferencias en la supervivencia libre de recidiva local no alcanzaron la significación

RESULTADOS

estadística para los pacientes con tumores localizados en cavidad oral o en hipofaringe y fue marginal para los pacientes con tumores en estadios iniciales ($p=0,055$). La siguiente Tabla 20 muestra la supervivencia libre de recidiva local de la enfermedad en función de la categoría en el valor de la ratio AST/ALT dependiendo de la localización primaria del tumor, su estadiaje o el tipo de tratamiento realizado.

Tabla 20. Supervivencia libre de recidiva local a los 5 años en función de la categoría en el valor de la ratio AST/ALT dependiendo de la localización del tumor primario, el estadiaje o el tipo de tratamiento realizado.

		AST/ALT	Sup 5 años (IC 95%)	p
Localización	Cavidad oral	$\leq 1,366$ (n=23)	54,1% (32,9-75,3%)	0,185
		$> 1,366$ (n=10)	0,0% (0%)	
	Orofaringe	$\leq 1,366$ (n=176)	79,2% (72,9-85,5%)	0,0001*
		$> 1,366$ (n=56)	56,3% (42,8-69,8%)	
	Hipofaringe	$\leq 1,366$ (n=65)	72,4% (60,6-84,2%)	0,305
		$> 1,366$ (n=21)	60,0% (36,5-83,5%)	
	Laringe	$\leq 1,366$ (n=265)	74,7% (69,4-80,0%)	0,001*
		$> 1,366$ (n=54)	52,6% (38,1-67,1%)	
Estadio tumoral	I-II	$\leq 1,366$ (n=178)	78,9% (72,8-85,0%)	0,055
		$> 1,366$ (n=35)	62,9% (46,0-79,8%)	
	III-IV	$\leq 1,366$ (n=351)	72,8% (67,9-77,7%)	0,0001*
		$> 1,366$ (n=106)	49,8% (39,2-60,4%)	
Tratamiento	Radioterapia	$\leq 1,366$ (n=250)	76,3% (70,8-81,8%)	0,002*
		$> 1,366$ (n=59)	52,2% (38,1-66,3%)	
	Quimio-bio-radioterapia	$\leq 1,366$ (n=279)	73,8% (68,3-79,3%)	0,0001*
		$> 1,366$ (n=82)	52,1% (40,5-63,7%)	

* Estadísticamente significativo $p < 0,05$

La Tabla 21 muestra el resultado de un estudio multivariante en el que se consideró la supervivencia libre de recidiva local como la variable dependiente. Las variables que se relacionaron de forma significativa con una disminución en el control local fueron la ausencia de consumo de alcohol, una categoría de extensión local avanzada de la enfermedad, el tratamiento exclusivo con radioterapia y el contar con un valor elevado en la relación AST/ALT. En comparación con los pacientes con un valor de la ratio AST/ALT $\leq 1,366$, los pacientes con un valor superior tuvieron prácticamente el doble de riesgo de tener una recidiva local del tumor (HR 1,97; IC 95%: 1,42-2,75; $p=0,0001$).

Tabla 21. Análisis multivariante considerando la supervivencia libre de recidiva local como variable dependiente.

		HR (IC 95%)	p
Edad	<50 años	1	
	50-65 años	0,86 (0,54-1,38)	0,511
	>65 años	0,90 (0,53-1,50)	0,688
Sexo	Masculino	1	
	Femenino	0,91 (0,56-1,50)	0,732
Tabaco	No	1	
	≤20 cigarrillos/día	0,88 (0,42-1,82)	0,734
	>20 cigarrillos/día	1,41 (0,72-2,75)	0,306
Alcohol	No	1	
	≤80 g/día	0,56 (0,36-0,87)	0,011*
	>80 g/día	0,58 (0,35-0,95)	0,031*
Localización	Cavidad oral	1	
	Orofaringe	0,64 (0,35-1,16)	0,142
	Hipofaringe	0,79 (0,40-1,56)	0,509
	Laringe	0,98 (0,52-1,83)	0,962
cT	cT1	1	
	cT2	1,53 (0,91-2,58)	0,104
	cT3	2,57 (1,52-4,35)	0,0001*
	cT4	6,34 (3,44-11,67)	0,0001*
cN	cN0	1	
	cN+	1,39 (0,96-2,00)	0,073
Grado histológico	Bien diferenciado	1	
	Moderadamente diferenciado	1,69 (0,85-3,35)	0,133
	Mal diferenciado	1,05 (0,44-2,48)	0,902
Tratamiento	Radioterapia	1	
	Quimio-radioterapia	0,66 (0,45-0,96)	0,033*
Ratio AST/ALT	≤1,366	1	
	>1,366	1,97 (1,42-2,75)	0,0001*

* Estadísticamente significativo $p < 0,05$

Se repitió el análisis multivariante considerando en este caso la supervivencia específica como la variable dependiente, tal y como muestra la Tabla 22.

RESULTADOS

Tabla 22. Análisis multivariante considerando la supervivencia específica como variable dependiente.

		HR (IC 95%)	p
Edad	<50 años	1	
	50-65 años	0,79 (0,51-1,22)	0,297
	>65 años	1,20 (0,74-1,93)	0,454
Sexo	Masculino	1	
	Femenino	1,01 (0,64-1,16)	0,933
Tabaco	No	1	
	≤20 cigarrillos/día	0,81 (0,39-1,65)	0,566
	>20 cigarrillos/día	1,23 (0,63-2,39)	0,534
Alcohol	No	1	
	≤80 g/día	0,64 (0,39-1,04)	0,075
	>80 g/día	0,89 (0,53-1,50)	0,672
Localización	Cavidad oral	1	
	Orofaringe	0,80 (0,46-1,40)	0,453
	Hipofaringe	1,08 (0,59-2,00)	0,786
	Laringe	0,56 (0,30-1,03)	0,066
cT	cT1	1	
	cT2	2,04 (1,06-3,93)	0,031*
	cT3	3,91 (2,04-7,51)	0,0001*
	cT4	7,30 (3,59-14,84)	0,0001*
cN	cN0	1	
	cN+	2,04 (1,39-2,98)	0,0001*
Grado histológico	Bien diferenciado	1	
	Moderadamente diferenciado	1,20 (0,58-2,50)	0,609
	Mal diferenciado	1,37 (0,61-3,08)	0,442
Tratamiento	Radioterapia	1	
	Quimio-radioterapia	0,698 (0,48-1,00)	0,055
Ratio AST/ALT	≤1,366	1	
	>1,366	1,57 (1,12-2,18)	0,007*

* Estadísticamente significativo $p < 0,05$

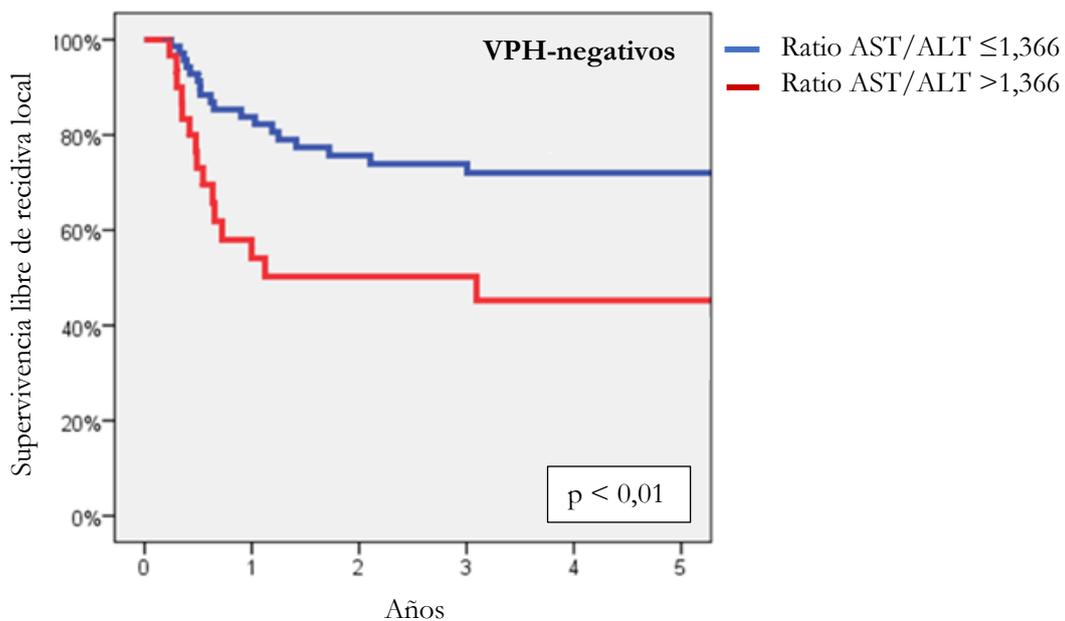
En comparación con los pacientes con un valor de la ratio AST/ALT $\leq 1,366$, los pacientes con un valor de la ratio más elevado tuvieron un riesgo de fallecer como consecuencia de la evolución de la enfermedad 1,57 veces superior (IC 95%: 1,12-2,18; $p=0,007$).

Se dispuso de información relativa al estatus VPH para 145 de los pacientes con carcinoma de orofaringe. Un total de 44 pacientes (30,3%) presentaron tumores VPH-positivos. No aparecieron diferencias significativas en el valor del cociente AST/ALT en función del estatus VPH ($p=0,740$).

Se analizó el control local de la enfermedad en función de la categoría del valor de la ratio AST/ALT dependiendo del estatus VPH. Los pacientes VPH-negativos con unos valores bajos de AST/ALT tuvieron un control local de la enfermedad significativamente superior que el de los pacientes con unos valores elevados de AST/ALT (72,0% versus 45,2%; $p=0,006$). Por el contrario, no aparecieron diferencias significativas en la supervivencia libre de recidiva local en función del valor de la ratio AST/ALT para los pacientes con carcinomas de orofaringe VPH-positivos (90,9% versus 85,7%; $p=0,559$).

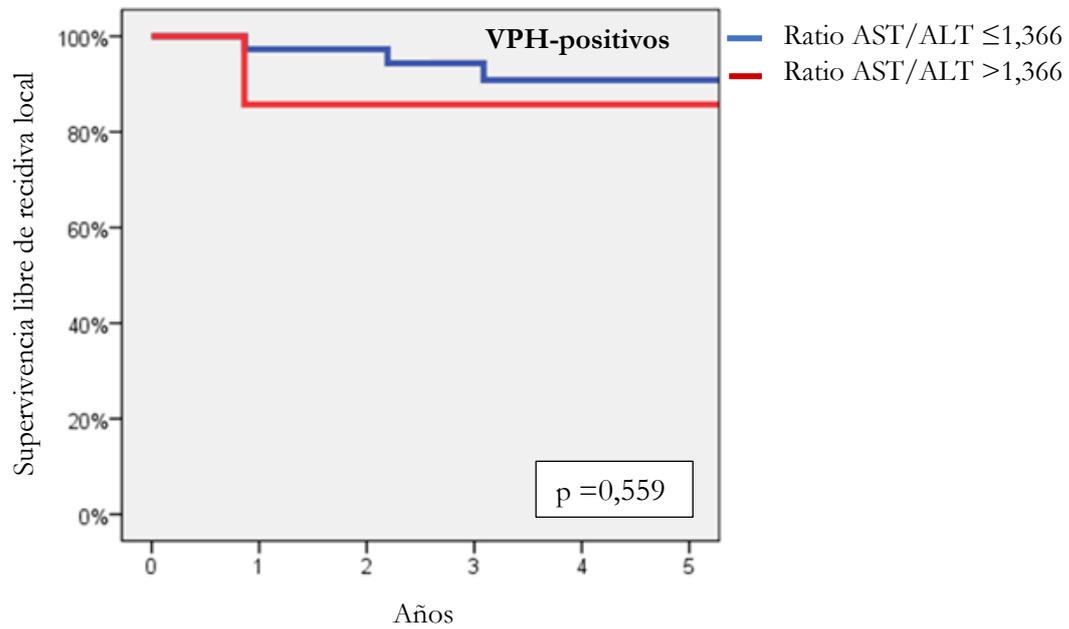
Las siguientes figuras muestran las curvas de supervivencia libre de recidiva local para los pacientes con carcinoma de orofaringe en función de la categoría del valor de la relación AST/ALT, dependiendo del estatus VPH.

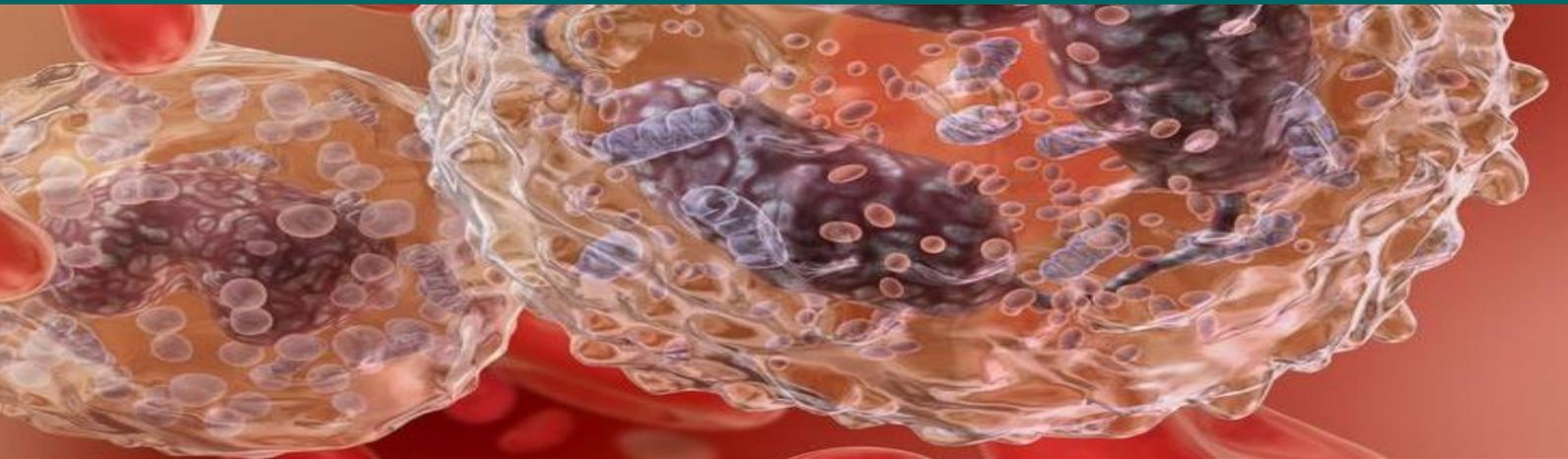
Figura 57. Curva de supervivencia libre de recidiva local en función de la ratio AST/ALT en pacientes con carcinomas de orofaringe VPH-negativos.



RESULTADOS

Figura 58. Curva de supervivencia libre de recidiva local en función de la ratio AST/ALT en pacientes con carcinomas de orofaringe VPH-positivos.





5. DISCUSIÓN

5.1. Parámetros analíticos individuales

5.1.1. Creatinina

5.1.2. Alanina aminotransferasa

5.1.3. Albúmina

5.1.4. Hemoglobina

5.1.5. Hematocrito

5.1.6. Plaquetas

5.1.7. Plaquetocrito

5.1.8. Volumen corpuscular medio y Red cell distribution width

5.1.9. Fórmula leucocitaria

5.2. Parámetros analíticos combinados

5.2.1. Neutrophil-to-lymphocyte ratio

5.2.2. Systemic inflammation response index

5.2.3. Platelet-to-lymphocyte ratio

5.2.4. Ratio AST/ALT (de Ritis Ratio)

5.3. Parámetro integrado

5.3.1. Virus papiloma humano

5. 4. Limitaciones del estudio

5. DISCUSIÓN

A pesar de los importantes avances en el diagnóstico y el tratamiento de los CECC, este tipo de tumor sigue teniendo una importante tasa de mortalidad, en parte debido a la enfermedad loco-regional no controlada. Se calcula que las tasas de supervivencia a los 5 años siguen siendo aproximadamente del 50%¹³⁰.

Una cuestión clave en la patogénesis del CECC es que las neoplasias se desarrollan dentro de amplios campos de cancerización¹⁰. En 1953, Slaughter propuso el término “campos de cancerización” para explicar la elevada frecuencia de recidivas locales y segundas neoplasias a nivel de cabeza y cuello¹⁸⁹. Este concepto se fundamenta en que los factores externos (como el tabaco o el alcohol) alteran todo el epitelio del tracto aerodigestivo superior, de manera que el epitelio puede tener un aspecto macroscópicamente sano pero sus células ya pueden haber adquirido alteraciones histológicas y/o genéticas¹⁹⁰. Frecuentemente, estos campos de cancerización, que a nivel macroscópico asemejan la mucosa sana, se extienden más allá de los márgenes quirúrgicos, siendo la causa de recidivas locales y segundos tumores primarios.

Por otro lado, cada vez existe más evidencia que la inflamación y la interacción del sistema inmunitario con las células cancerígenas desempeñan un papel fundamental en el proceso carcinogénico del CECC. El estado proinflamatorio puede contribuir a la progresión del tumor a través de los mediadores inflamatorios como las citoquinas, que a su vez actúan como parte de la regulación inmunitaria¹⁹¹. Estas alteraciones en la respuesta inmunitaria, producidas como consecuencia del efecto inmunosupresor del mismo microambiente tumoral, permiten a las células neoplásicas eludir su reconocimiento y en consecuencia su eliminación. A su vez, esta disregulación inmunitaria supone una nueva diana terapéutica, aún en investigación¹⁹².

En la actualidad, la localización del tumor primario y el estadiaje tumoral son los principales factores pronósticos del CECC. Los algoritmos actuales de tratamiento se basan en el TNM en el momento del diagnóstico. Teóricamente, los pacientes que se encuentran en un mismo estadio tumoral reciben la misma pauta terapéutica. La realidad es que dentro de un mismo estadiaje tumoral los resultados oncológicos no siempre son similares, poniendo de manifiesto la existencia de una heterogeneidad dentro de cada grupo²⁶. Este hecho sugiere

DISCUSIÓN

que la inclusión de factores relacionados con el paciente en el sistema de estadiaje tumoral, que hasta la fecha sólo contempla factores tumorales, aumentaría su fidelidad pronóstica al disminuir la heterogeneidad dentro de cada grupo.

Ante la ausencia de biomarcadores extensamente aceptados para su uso habitual en la práctica clínica, disponemos de marcadores con capacidad pronóstica a partir de un simple análisis de sangre periférica, que en la gran mayoría de pacientes diagnosticados de CECC se realiza de manera rutinaria antes de iniciar cualquier tratamiento. Por su fácil obtención y amplia disponibilidad los convierte en parámetros interesantes para una mejor evaluación individualizada del riesgo. Nuestra hipótesis defiende que estos marcadores periféricos reflejan la compleja interacción subyacente entre la respuesta inflamatoria sistémica y el microambiente tumoral. Consideramos que estos factores relativos al paciente son suficientemente importantes como para influir en el pronóstico oncológico, más allá del estadio tumoral.

Para que una variable pueda ser considerada como un indicador pronóstico de uso extendido, ésta debe ser universalmente evaluable, fácilmente disponible, reproducible, tener un bajo coste y ser fácil de estandarizar¹⁹³. Según la descripción del Grupo de Trabajo de Definiciones de Biomarcadores, un biomarcador es “una característica que se mide y se evalúa de manera objetiva como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica”. Los biomarcadores pueden ofrecer una visión de la enfermedad en muchos contextos, incluyendo el cribado y el diagnóstico, aportando información predictiva para modificar el tratamiento y el seguimiento o sirviendo como herramienta pronóstica mediante la estratificación del riesgo¹⁹⁴. Los parámetros en sangre periférica analizados en el presente estudio cumplen los criterios nombrados anteriormente (universalmente evaluables, disponibles, reproducibles, de bajo coste y fáciles de estandarizar) para poder ser considerados marcadores pronósticos.

Así pues, el objetivo de este trabajo es analizar los factores pronósticos relacionados con el paciente a partir de parámetros séricos periféricos, ya sean solos o en combinación, obtenidos a partir de un análisis de sangre periférica realizada de manera rutinaria pretratamiento en los pacientes diagnosticados de CECC.

5.1. Parámetros analíticos individuales

De todos los parámetros analíticos recogidos en este estudio, se encontró una relación significativa con el pronóstico oncológico en los siguientes: creatinina, ALT, albúmina, hemoglobina, hematocrito, hematíes, plaquetas, plaquetocrito, leucocitos, neutrófilos, monocitos y linfocitos.

De todos los parámetros analíticos individuales evaluados, el que contó con una mayor capacidad pronóstica fue el nivel de hemoglobina previo al inicio del tratamiento.

Los puntos de corte óptimos para cada variable se identificaron mediante un análisis de partición recursiva utilizando la supervivencia específica como variable dependiente.

5.1.1. Creatinina

A pesar de que en nuestro estudio se obtuvieron diferencias significativas en la supervivencia específica según el valor de la creatinina preoperatoria, es muy 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. Homma y col publicaron un artículo en 2016 en el que se observó que un aclaramiento de creatinina $<50\text{mL}/\text{min}$ (calculado con la creatinina sérica y la creatinina en orina) resultó ser un factor pronóstico desfavorable e independiente para la supervivencia global en el cáncer de orofaringe¹⁹⁵.

Una función renal deteriorada podría estar relacionada con un peor resultado oncológico debido a que estos pacientes no recibirían el tratamiento más indicado, sobre todo en el caso de la quimioterapia, por su nefrotoxicidad. En el caso concreto de los CECC, el cisplatino es uno de los fármacos quimioterápicos más usados y presenta una elevada toxicidad renal. Es posible que a los pacientes con una función renal alterada se les proponga un tratamiento menos agresivo, lo que implicaría menor nefrotoxicidad, pero a su vez empeoraría la supervivencia.

5.1.2. Alanina aminotransferasa

Se apreció una reducción en la supervivencia específica a medida que disminuían los niveles plasmáticos de ALT ($p=0,0001$). De la misma manera, se observó un incremento significativo de la ALT en el sexo masculino y conforme aumentaba el estadio tumoral, y por el contrario existió una disminución de sus cifras con la edad. En nuestro conocimiento, no existen estudios que analicen la capacidad pronóstica de la ALT como parámetro individual en los pacientes con CECC.

5.1.3. Albúmina

Como hemos comentado, la hipoalbuminemia es especialmente acentuada en los pacientes con CECC, debido a 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. Conforme la enfermedad oncológica progresa, la malnutrición y la respuesta inflamatoria reducen la síntesis de albúmina, disminuyendo de forma significativa sus niveles plasmáticos.

De acuerdo con nuestros resultados, pudimos observar una disminución ordenada en la supervivencia específica a medida que se reducía el valor de albúmina previo al tratamiento, coincidiendo con los resultados publicados hasta el momento^{53,54}. Se apreció una disminución significativa de los niveles de albúmina sérica a medida que aumentaba la edad del paciente y el estadio tumoral, datos igualmente reportados con anterioridad⁶¹. Se observaron unos valores más elevados de albúmina en los hombres y en los pacientes con tumores de localización glótica.

En un estudio previo de nuestro centro realizado por León y col, con una cohorte de 741 pacientes con CECC, nuestro grupo demostró que la capacidad pronóstica del nivel de albúmina pretratamiento se mantuvo independientemente del tipo de tratamiento realizado, así como al considerar el control local, regional o a distancia de la enfermedad como variables dependientes¹⁹⁶.

En el presente estudio, considerando la supervivencia específica como variable dependiente, se clasificó los pacientes en cuatro categorías a partir de unos puntos de corte

situados en 35,8g/L, 38,4g/L y 44,5g/L. Los criterios de normalidad en las cifras de albúmina de nuestro laboratorio son de 34,0g/L a 48,0g/L. Esto supone que, de acuerdo con nuestros resultados, pacientes situados en el rango bajo de los valores considerados como normales (grupo con cifras de albúmina <35,8g/L) tendrían una supervivencia similar a la de los pacientes hipoalbuminémicos (cifras <34,0g/L). Este hallazgo tiene especial relevancia a la hora de seleccionar a los candidatos con mayor posibilidad de beneficiarse de los programas de prehabilitación previos al tratamiento.

La hipoalbuminemia también se ha asociado con la morbimortalidad postoperatoria. En un estudio retrospectivo realizado en más de 54.000 pacientes en los que se practicaron diferentes tipos de cirugía, Gibbs y col encontraron que el nivel preoperatorio de albúmina fue el mejor predictor de morbilidad y mortalidad postoperatoria¹⁹⁷. Varios trabajos llevados a cabo en pacientes con CECC tratados con resecciones quirúrgicas mayores señalan la existencia de una relación significativa entre la hipoalbuminemia preoperatoria y la aparición de complicaciones postoperatorias^{53,198-201}.

Los niveles de albúmina previos al tratamiento también forman parte de índices con capacidad pronóstica en pacientes con CECC, como son la ratio proteína C reactiva/albumina²⁰², el *Glasgow Prognostic Score*²⁰³ (combinación de albúmina y proteína C reactiva), el *Nutritional Risk Index*⁵⁵ (albúmina y peso), el *Prognostic Nutritional Index*²⁰⁴ (albúmina y recuento de linfocitos), el *Royal Marsden Hospital Prognostic Score*²⁰⁵ (albúmina, lactato deshidrogenasa y número de localizaciones con metástasis) o la ratio albúmina/globulina²⁰⁶. Todos ellos han demostrado una relación entre la reducción de las cifras de albúmina y un peor pronóstico. En el 2019 también se evaluó la capacidad pronóstica del índice ALI (*Advanced lung cancer inflammation index*: índice de masa corporal x albúmina / NLR) en los CECC. El análisis multivariante mostró que un ALI disminuido se asociaba de forma independiente a una reducción de la supervivencia libre de enfermedad ($p < 0,001$) y de la supervivencia global ($p = 0,02$)²⁰⁷. Un estudio multicéntrico publicado en 2021 con una cohorte de 223 pacientes también confirmó la capacidad diagnóstica de este índice en pacientes con CECC. Además, concluyó que la combinación de los índices ALI y *Prognostic Nutritional Index* mostró unos resultados más predictivos de la progresión y de la mortalidad que los dos índices por separado²⁰⁸.

DISCUSIÓN

Tal como indica el artículo publicado por León y col, el periodo comprendido entre el diagnóstico de un tumor maligno y el inicio del tratamiento representa una oportunidad única para preparar a los pacientes para el tratamiento¹⁹⁶. Esta fase de prehabilitación tiene como finalidad mejorar el estado general y disminuir la severidad de los efectos secundarios relacionados con el tratamiento, permitiendo por lo tanto completar la secuencia terapéutica adecuada y mejorar la supervivencia²⁰⁹. Los resultados de un metaanálisis llevado a cabo por Treanor y col muestran que los programas de prehabilitación cuentan con la capacidad de mejorar la calidad de vida y reducir la incidencia de complicaciones asociadas al tratamiento en diferentes modelos tumorales²¹⁰.

5.1.4. Hemoglobina

De acuerdo con la evidencia publicada hasta el momento, en nuestro estudio aparecieron diferencias significativas en la supervivencia en función de los niveles de hemoglobina pretratamiento, con una disminución de la supervivencia específica a medida que se reducían los niveles de hemoglobina ($p=0,0001$). Pudimos observar un descenso significativo en los valores de hemoglobina con el incremento de la edad y conforme aumentaba el estadio tumoral. Por el contrario, apreciamos unas cifras significativamente más altas de hemoglobina en la localización glótica y en pacientes con un consumo de tóxicos severo. Es muy posible que los valores más elevados de hemoglobina en pacientes con tumores glóticos se relacionen con un mejor estado general de éstos en el momento del diagnóstico. Por otra parte, la elevación de los niveles de hemoglobina en pacientes con antecedentes tóxicos se vincularía con la poliglobulia asociada al tabaquismo y la hipoxemia en pacientes fumadores²¹¹.

La anemia como factor pronóstico en el cáncer ha sido ampliamente estudiada. Numerosos estudios han demostrado que la presencia de anemia se asocia a un peor control local y menor supervivencia en múltiples tipos de cáncer, entre ellos el CECC²¹²⁻²¹⁴. Aunque no está clara la relación directa entre la anemia y la hipoxia tumoral, se conoce que la anemia provoca una disminución de la oxigenación celular y se ha demostrado que contribuye a la resistencia a la radiación y a la quimioterapia a través de la privación de oxígeno, un elemento clave para la acción citotóxica de estos tratamientos^{213,215,216}. Una conjetura sería

que la anemia predispondría a la hipoxia del tumor y, por tanto, a la resistencia a la radiación²¹⁷. Otra razón que justificaría un peor pronóstico podría ser que la anemia refleja la agresividad tumoral y el deterioro del estado general del paciente²¹⁷.

No obstante, la fisiopatología de los procesos neoplásicos es compleja y la verdadera relación entre la anemia y el pronóstico oncológico es probablemente un proceso multifactorial.

El tratamiento de la anemia en pacientes oncológicos con eritropoyetina parece ser una opción válida a priori. A pesar de esta inicial suposición, se realizó un ensayo clínico aleatorio que investigó el efecto de la eritropoyetina en el cáncer de cabeza y cuello, demostrando una menor supervivencia y un peor control tumoral a nivel loco-regional en los pacientes que recibieron eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO, epoetina) en comparación con placebo²¹⁸. Se ha sugerido que el aumento de la señalización de la eritropoyetina en ambientes hipóxicos podría haber promovido la progresión del cáncer y consecuentemente contribuido a un peor resultado oncológico.

Existe poca literatura sobre las cifras de hematíes y el pronóstico en el CECC, tal es así que en nuestro análisis de datos se incluyó sólo el valor de la hemoglobina dada la elevada correlación entre el valor de hemoglobina y el número de hematíes (correlación de Pearson $R=0,807$; $p=0,0001$).

5.1.5. Hematocrito

Según nuestro análisis, se observó una reducción progresiva en la supervivencia específica a medida que disminuía el valor de hematocrito. Como se ha comentado anteriormente, la literatura sobre el hematocrito como factor pronóstico en los CECC es muy escasa, básicamente como consecuencia de la elevada correlación entre el hematocrito y el valor de hemoglobina. Diferentes estudios han relacionado el descenso del hematocrito con la morbilidad postoperatoria¹⁰² y las complicaciones postquirúrgicas en la laringectomía total¹⁰³.

5.1.6. Plaquetas

Nuestro estudio mostró que los pacientes con cifras elevadas de plaquetas contaron con una reducción en la supervivencia específica ($p=0,0001$), como ya se ha demostrado anteriormente^{121,129,130,219}. Existieron diferencias significativas según el sexo, evidenciando una mayor cifra de plaquetas en las mujeres. Así mismo, se apreció un incremento de plaquetas con el aumento en el consumo de tóxicos y el estadio tumoral, así como en la hipofaringe y la orofaringe.

La trombocitosis se puede interpretar como parte de un síndrome paraneoplásico²²⁰. Esta trombocitosis paraneoplásica implica un mecanismo de retroalimentación: los tumores malignos producen citoquinas como la interleucina 6 que estimulan la trombocitosis²²¹ y, a su vez, las plaquetas promueven la progresión tumoral a través de su unión a las células inmunitarias, modulando así la respuesta inmunitaria y favoreciendo la angiogénesis^{222,223}.

En un estudio previo realizado en nuestro centro en 2017, en el que se analizaron un total de 824 pacientes con CECC considerando todas las localizaciones, el recuento de plaquetas no alcanzó la significación estadística en la supervivencia específica²². Coincidiendo con los resultados comunicados por otros autores^{22,129,131,224}, en el presente estudio se observó que el valor medio del recuento de plaquetas antes del tratamiento aumentaba progresivamente a medida que se incrementaba la categoría de la enfermedad local o regional. Así mismo, los pacientes con tumores localizados en orofaringe e hipofaringe contaron con un mayor recuento de plaquetas.

Como se ha comentado en la introducción, existe disparidad de resultados en la literatura que pone de manifiesto un posible sesgo de publicación, encontrando menos estudios de los esperados con una asociación negativa y una importante heterogeneidad de los artículos publicados.

Valero y col han propuesto que las cifras de plaquetas podrían actuar como factor pronóstico sólo en los valores extremos: los valores bajos se asociarían probablemente a un deterioro del estado general, mientras que los valores altos podrían asociarse a un estado proinflamatorio, ambos vinculados a peores resultados oncológicos⁷⁶.

5.1.7. Plaquetocrito

El plaquetocrito es un parámetro escasamente evaluado, dada la correlación existente con el número de plaquetas, que suele ser el valor analizado en la mayoría de los estudios. De acuerdo con nuestros resultados, se produjo una disminución progresiva en la supervivencia específica a medida que se incrementaba el plaquetocrito ($p=0,0001$).

5.1.8. Volumen corpuscular medio y Red cell distribution width

A pesar de que en nuestro estudio no hemos observado diferencias significativas en cuanto al valor del VCM y su relación con la supervivencia específica en los CECC, sí hemos encontrado diferencias significativas según la edad (disminución de la cifra de VCM a medida que aumenta edad), el consumo de tóxicos (incremento del valor del VCM con el consumo) y la localización tumoral (elevación del VCM en la hipofaringe y orofaringe). No obstante, el VCM se ha postulado como factor pronóstico en los CECC, concretamente en los pacientes no anémicos¹¹⁰. Una posible explicación de estos hallazgos podría ser que la deficiencia de folato y la macrocitososis son inducidas por el abuso de alcohol o el tabaquismo, que a su vez son factores de riesgo para este tipo de tumores.

Igualmente, en nuestro estudio tampoco se han objetivado diferencias significativas según el valor de la RDW, a pesar de que en la literatura sí se ha reportado como factor pronóstico en los CECC^{117,118}. El mecanismo exacto que relaciona la RDW y el pronóstico del cáncer aún no se ha dilucidado por completo, pero se especula que es debido a procesos inflamatorios impulsados por el tumor²²⁵. La inflamación inhibe la maduración de los glóbulos rojos al alterar la membrana de éstos, promoviendo una elevación de la RDW²²⁶. En un trabajo del 2016, se presentó un nuevo marcador pronóstico para el cáncer de esófago que consistía en la relación Hb/RDW²²⁷. Posteriormente se comprobó la significación estadística de esta misma relación en el CECC en un estudio realizado por Tham y col en 2018¹¹⁶.

5.1.9. Fórmula leucocitaria

En diferentes estudios realizados en pacientes con CECC, los recuentos periféricos elevados de neutrófilos^{13,228,229} o monocitos^{13,228,230} se han asociado con peores resultados oncológicos²³¹, coincidiendo con nuestros resultados en los que se ha observado una disminución de la supervivencia específica a medida que aumentaban los recuentos de leucocitos, neutrófilos y monocitos.

Por otro lado, la linfopenia, como reflejo del compromiso del sistema inmunitario para controlar la progresión del tumor, también se ha asociado a peores resultados oncológicos en los CECC^{228,229,232}, conclusión acorde con nuestro trabajo. Además, se ha demostrado que la infiltración de linfocitos en los tumores mejora el pronóstico y la respuesta al tratamiento²³³. No obstante, se han publicado artículos en los que el recuento absoluto de linfocitos no alcanzó la significación estadística en la supervivencia específica^{13,234}.

En nuestro análisis se evidenció una disminución significativa de todos los parámetros de la fórmula leucocitaria (leucocitos, neutrófilos, monocitos y linfocitos) a medida que avanzaba la edad del paciente, coincidiendo con publicaciones previas^{13,235}. Esta tendencia a la baja en el número de neutrófilos, monocitos y linfocitos con la edad podría representar una respuesta inmunitaria comprometida a causa del envejecimiento.

También se observaron diferencias significativas según el sexo, evidenciando un aumento de los leucocitos y los monocitos en el sexo masculino respecto al femenino, conclusión similar a la de otros autores^{13,131,165}.

En el mismo sentido, se constató un aumento significativo de todos los parámetros (leucocitos, neutrófilos, monocitos y linfocitos) con el consumo severo de tóxicos, como objetivan también otros estudios^{13,131,228}.

Igualmente se reportó una elevación significativa de leucocitos, neutrófilos y monocitos a medida que aumentaba el estadio tumoral. Estudios previos confirmaron un incremento de neutrófilos pretratamiento conforme aumentaba la extensión del tumor^{13,165,228,230,236} y también objetivaron una disminución del recuento de linfocitos antes del tratamiento en relación con la extensión^{13,165,230}. No obstante, en nuestro análisis el recuento linfocitario según el estadio tumoral no alcanzó la significación estadística.

En cuanto a la localización tumoral, a nivel de hipofaringe y orofaringe se observó un recuento más elevado de leucocitos, neutrófilos y monocitos ($p < 0,05$).

5.2. Parámetros analíticos combinados

5.2.1. Neutrophil-to-lymphocyte ratio

En el 2014 Templeton y col realizaron un metaanálisis con 100 artículos incluyendo 40.559 pacientes con tumores sólidos con el objetivo de evaluar la capacidad pronóstica de la NLR. Encontraron una asociación significativa entre el aumento de la NLR y el mal pronóstico oncológico¹⁹. Centrado en los pacientes con CECC, en el 2018, Tham y col publicaron un metaanálisis con una selección de 15 estudios, concluyendo que una elevada NLR previa al tratamiento predecía una peor supervivencia global (HR 1,51; IC 95%: 1,32-1,73) y una peor supervivencia específica (HR 1,50; IC 95%: 1,23-1,83) en los pacientes con CECC²⁰. En el mismo año, Mascarella y col publicaron otro metaanálisis que incluyó 24 artículos con 6.479 pacientes, llegando a la conclusión también que el aumento de la NLR estaba relacionado de manera significativa con el detrimento de la supervivencia global en estos pacientes¹⁶⁴. Finalmente, un metaanálisis con 19 artículos y 3.770 pacientes con CECC también afirmó el poder predictivo de la NLR como factor pronóstico¹⁶³. El valor predictivo de la NLR según nuestros resultados concuerda con la literatura aportada hasta el momento.

Únicamente en un estudio de Tsai y col²³⁰, que analizó pacientes con carcinomas de cavidad oral en estadios avanzados, el valor de la NLR careció de capacidad pronóstica.

Un mecanismo fisiopatológico propuesto para explicar los malos resultados oncológicos en pacientes con una elevada NLR es la activación sistémica de agregados de ADN extracelulares asociados a enzimas citotóxicas y proteolíticas producidas por los neutrófilos^{237,238}. A su vez, la neutrofilia inhibe la actividad citolítica de las células T y las células NK, importantes en los procesos de defensa frente agresiones como supone el desarrollo de un proceso tumoral²⁰.

A pesar de la clara evidencia de la NLR como factor pronóstico, uno de los retos es establecer los puntos de corte óptimos que permita su uso generalizado en la práctica clínica. En nuestro análisis de partición recursiva se identificaron tres grupos con distintas supervivencias específicas según el valor de la NLR y los puntos de corte que obtuvimos fueron: 2,38, 3,82 y 4,97. En general coinciden con los publicados hasta la fecha, que son entre 2 y 6¹⁹³, entre 2 y 3²⁰, entre 2,04 y 5¹⁶⁴, 3¹³⁰ y una mediana de 2,52¹⁶³.

5.2.2. Systemic inflammation response index

El índice SIRI integra el valor aportado por los neutrófilos, monocitos y linfocitos, lo que justifica que su capacidad pronóstica sea superior a la alcanzada por los parámetros individuales o por sus ratios (NLR y MLR), tal y como demuestran nuestros resultados, ya que se produjo una reducción de la supervivencia específica con el aumento del valor del SIRI ($p=0,0001$).

La capacidad pronóstica del SIRI en los CECC fue demostrada por primera vez en 2019 por Valero y col¹⁷⁴. Demostraron una asociación significativa entre el estado inflamatorio medido por el SIRI y la extensión de la enfermedad. No obstante, el SIRI mantuvo su capacidad pronóstica independientemente del estadio tumoral. Los pacientes con tumores localizados en la laringe y en la cavidad oral tenían valores del SIRI más bajos que los pacientes con neoplasias en la orofaringe y la hipofaringe, probablemente debido a que en el momento del diagnóstico de un tumor de glotis o cavidad oral la extensión tumoral fue menor. Además, se apreció que el SIRI era significativamente menor en los pacientes con carcinomas de orofaringe VPH-positivos en comparación con los pacientes con tumores VPH-negativos.

5.2.3. Platelet-to-lymphocyte ratio

En nuestro estudio pudimos observar una reducción de la supervivencia específica en los pacientes con una PLR elevada ($p=0,0001$). De la misma manera que sucede con el recuento absoluto de plaquetas, existe disparidad en cuanto a los resultados obtenidos según el valor de la PLR. En un trabajo realizado en tumores de cavidad oral, faringe y de labio, la PLR no demostró diferencias significativas, como sí lo hizo la NLR²¹. Takenaka y col²¹⁹, en el metaanálisis en el que se incluyeron 5.158 pacientes con CECC, concluyeron que la trombocitosis, ya sea en el recuento absoluto de plaquetas o dentro de la relación con los linfocitos (PLR), se asoció con un peor pronóstico en este tipo de pacientes, encontrando una reducción en la supervivencia global en el caso del recuento de plaquetas, y de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en el caso de la PLR.

5.2.4. Ratio AST/ALT (De Ritis Ratio)

Según nuestros resultados, la supervivencia específica disminuyó de manera progresiva a medida que aumentaba la ratio AST/ALT. Además, se apreciaron diferencias significativas en el valor de la relación AST/ALT en función del estadio tumoral ($p=0,0001$) y en función de la localización del tumor primario ($p=0,0001$), con unos niveles inferiores en el caso de los pacientes con carcinomas glóticos.

Nuestros resultados coinciden con un artículo publicado en 2019, de una recopilación de 18 estudios que incluían información de 9.400 pacientes con tumores en diferentes localizaciones, en el que afirmaba que los niveles elevados de la relación AST/ALT se asociaban de manera significativa con una reducción de la supervivencia específica, de la supervivencia libre de recidiva y de la supervivencia global²³⁹.

Hasta la fecha, se han publicado tres estudios que evalúan el cociente AST/ALT en pacientes con CECC, concretamente en la localización de la nasofaringe³⁷, la cavidad oral y la orofaringe³⁹ y el tercero donde se analizó la capacidad pronóstica de esta ratio en varias localizaciones de cabeza y cuello tratados preferentemente con radioterapia³⁸. En nuestro estudio, al analizar los pacientes según el tratamiento recibido, también pudimos apreciar que para los pacientes tratados con radioterapia o quimio-radioterapia el valor de la ratio AST/ALT contó con capacidad pronóstica ($p=0,0001$). Por el contrario, al estudiar los pacientes tratados con cirugía no aparecieron diferencias significativas ($p=0,516$). En los pacientes tratados con radioterapia, el cociente AST/ALT demostró capacidad predictiva sobre todo en el control local de la enfermedad ($p=0,003$), pero también en el control regional ($p=0,025$).

A partir de estos resultados, se publicó un artículo por nuestro grupo donde se observó que una ratio AST/ALT elevada antes del tratamiento con radioterapia en pacientes con CECC se asoció con un aumento significativo del riesgo de recidiva local, lo que condujo a una disminución de la supervivencia específica de la enfermedad. Los resultados de un análisis multivariable mostraron que los pacientes con una ratio AST/ALT elevada tenían prácticamente el doble de riesgo de desarrollar una recidiva local del tumor tras el tratamiento con radioterapia²⁴⁰.

DISCUSIÓN

Una hipótesis que explicaría por qué una relación AST/ALT elevada se asocia a un menor control local de la enfermedad en pacientes tratados con radioterapia sería su relación con el metabolismo de la glutamina. La glutaminólisis tiene lugar en todas las células que proliferan, especialmente en las células tumorales²⁴¹. Las células cancerosas aprovechan la glutaminólisis para reabastecer el ciclo del ácido tricarboxílico (ATC, ciclo de Krebs) con carbono en forma de α -cetoglutarato (α -KG). La glutaminasa cataliza la hidrólisis de la glutamina en glutamato²⁴². Existen tres vías de aminotransferencia a través de las cuales el glutamato puede transformarse en α -KG. Estas tres vías de catálisis son la ALT, la AST y la fosfoserina aminotransferasa 1, cada una de las cuales produce un subproducto aminoácido diferente además del α -KG. La ALT es crítica para la generación de α -KG y, por tanto, para la anaplerosis (reposición de factores intermedios del ciclo ATC) mediada por la glutamina/glutamato en las células de cáncer del colon^{243,244}. Es razonable suponer que los tumores en los que este proceso está más activado presentan niveles plasmáticos más altos de AST. Por otra parte, existen pruebas experimentales de líneas celulares en el carcinoma vesical que relacionan una reducción de los niveles de ALT con una mayor agresividad del tumor²⁴⁵.

El metabolismo hiperactivo de las células cancerosas favorece su extrema adaptabilidad y plasticidad, facilitando la resistencia a las terapias anticancerígenas habituales. La glutaminasa aumenta los niveles intracelulares de glutamato y la actividad enzimática de las aminotransferasas produce α -KG, lo que conduce a una mayor respiración mitocondrial y producción de adenosín trifosfato (ATP). Estas reacciones provocan un incremento del glutatión celular y, por tanto, una disminución de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS)²⁴⁶. La inhibición de las vías de glutaminólisis puede alterar la capacidad de nutrición de las células cancerosas al bloquear la síntesis de glutamato y evitar así que el α -KG alimente el ciclo del ATC. Cabe destacar que también puede disminuir el agotamiento de ROS derivado de la radiación ionizante y en consecuencia aumentar la radiosensibilidad²⁴⁷. De hecho, las estrategias terapéuticas actuales incluyen el aminoácido acetato, un inhibidor de la aminotransferasa, que actúa a través de la inhibición de la vía mTOR²⁴⁸.

En conclusión, según nuestros resultados, la ratio AST/ALT podría ser un potencial biomarcador con capacidad predictiva después del tratamiento con radioterapia.

5.3. Parámetro integrado

Debido al interés creciente para encontrar factores pronósticos en un análisis de sangre, por su fácil obtención y disponibilidad, han sido muchos los autores que han estudiado diferentes parámetros séricos, pero de manera individual o en grupos reducidos. Sin embargo, nuestro trabajo ha evaluado prácticamente todos los parámetros de la analítica general pretratamiento en un único estudio. Así pues, para ganar potencia predictiva, hemos integrado en un único parámetro las determinaciones de aquellos valores analíticos que contaron con capacidad pronóstica de manera individual.

Para crear un índice que se relacione de forma inversa con los resultados, en este caso con la supervivencia específica, incluimos en el numerador las variables con una correlación negativa con la supervivencia (plaquetas, neutrófilos y monocitos) y en el denominador las variables con una correlación positiva (creatinina, ALT, albúmina, hemoglobina y linfocitos).

$$\text{Integrado} = \frac{\text{Plaquetas} \times \text{Neutrófilos} \times \text{Monocitos}}{\text{Creatinina} \times \text{ALT} \times \text{Albúmina} \times \text{Hemoglobina} \times \text{Linfocitos}} \times 10^6$$

Mediante un análisis de partición recursiva, se clasificaron los pacientes en cuatro categorías según el valor del parámetro integrado (puntos de corte: 30,4 - 80,2 - 220,9) con una supervivencia específica diferenciada para cada grupo, observando un descenso en la supervivencia específica según aumentaba el valor del parámetro integrado y también una reducción constante de un 10% del total de pacientes en cada categoría sucesiva. Existieron diferencias significativas en el valor del parámetro integrado dependiendo del estadio del tumor y de la localización tumoral, con un incremento progresivo a medida que aumentaba el estadiaje, y con unos valores inferiores para los pacientes con tumores glóticos. Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en función de la edad de los pacientes.

DISCUSIÓN

Además de la supervivencia específica, el parámetro integrado también contó con capacidad pronóstica relacionada con la supervivencia libre de recidiva local ($p=0,0001$), supervivencia libre de recidiva regional ($p=0,0001$) y supervivencia libre de metástasis a distancia ($p=0,002$).

Se pudo comprobar como la capacidad predictiva de este parámetro se mantuvo de forma independiente al tipo de tratamiento realizado.

Igualmente se objetivó una disminución ordenada y progresiva en la supervivencia a medida que se incrementaba la categoría en el valor del parámetro integrado tanto para los pacientes con tumores en estadios iniciales (I-II) como en estadios avanzados (III-IV). Se observó una reducción ordenada en la supervivencia específica para la totalidad de las localizaciones, excepto para los tumores glóticos, donde las tres primeras categorías contaron con una supervivencia muy similar. Por otra parte, las diferencias en la supervivencia específica en función del parámetro integrado fueron significativas para todas las localizaciones, excepto a nivel de la hipofaringe.

De acuerdo con el resultado del análisis multivariante, el parámetro integrado contó con una capacidad pronóstica independiente respecto al género, la localización del tumor primario, el antecedente de consumo de tóxicos y el estadiaje tumoral.

Además, se realizó una comparación de la capacidad pronóstica del parámetro integrado con el resto de los parámetros combinados evaluados en el presente estudio (NLR, PLR, SIRI y AST/ALT) mediante curvas ROC. Se concluyó que el parámetro integrado fue el que mostró una capacidad pronóstica más elevada.

Finalmente, mediante el método *Classification and Regression Tree* se obtuvo un árbol de clasificación con 7 nodos terminales, con una primera partición dependiente de la categoría de extensión local del tumor, un segundo nivel de clasificación dependiente de la localización neoplásica para los tumores iniciales (cT1-2) y la afectación ganglionar para los tumores localmente avanzados (cT3-4) y, finalmente, un tercer nivel de clasificación dependiendo del parámetro integrado.

Pudimos observar que dentro de un mismo estadio tumoral (según la clasificación TNM), la supervivencia específica variaba según el valor del parámetro integrado, afirmando nuestra hipótesis de que los factores relacionados con el paciente también influían en el pronóstico más allá de los factores tumorales.

Por ejemplo, para los pacientes con carcinomas cT1-2N0 localizados fuera de la glotis, la supervivencia específica a los 5 años para los pacientes con un valor del parámetro integrado $\leq 31,1$ fue del 86%, mientras que para los pacientes con tumores de categoría de extensión loco-regional similar pero un valor del parámetro integrado $> 31,1$ la supervivencia específica disminuyó al 68%. Igualmente, para los pacientes con tumores cT3-4 cN2-3, la supervivencia específica a los 5 años en función del valor del parámetro integrado inferior o superior a 101,3 varió entre el 49% y el 24% respectivamente.

Es por este motivo que proponemos una clasificación pronóstica en la que se combina la extensión anatómica del tumor (cTNM) junto con los valores analíticos integrados en un único parámetro, como se puede observar en la Tabla 23.

Tabla 23. Clasificación pronóstica según extensión anatómica tumoral y valor del parámetro integrado.

Categoría 1	cT1-2 / Glotis
Categoría 2	cT1-2 / No glotis / Integrado $\leq 31,1$
Categoría 3	cT3-4 / cN0-1/ Integrado $\leq 49,0$
Categoría 4	cT1-2 / No glotis / Integrado $> 31,1$
Categoría 5	cT3-4 / cN0-1/ Integrado $> 49,0$
	cT3-4 / cN2-3/ Integrado $\leq 101,3$
Categoría 6	cT3-4 / cN2-3/ Integrado $> 101,3$

Es lógico suponer que los factores relativos al paciente no dependen únicamente de su interacción con el tumor. Muchos de estos factores son interdependientes e interactúan de forma compleja a la hora de influir en el pronóstico, no sólo directamente, sino también indirectamente, al afectar en las decisiones terapéuticas de los pacientes. Por lo tanto, cuantos más parámetros relativos al paciente se combinen en un único índice más precisa y fiable será la asociación de estos factores con el pronóstico^{249,250}.

DISCUSIÓN

Por este motivo, anteriormente ya se han descrito otros parámetros integrados combinando distintas variables con capacidad pronóstica. Uno de los primeros, en 2013, fue el ALI para el cáncer de pulmón (*Advanced lung cancer inflammation index*, combinación del nivel de albúmina, el IMC y la NLR)²⁴⁹, citado anteriormente, y que en 2019 se validó para los CECC²⁰⁷. Se han realizado otros intentos de combinar el estado nutricional e inmunitario del paciente y la inflamación en un índice. Chen y col²⁵⁰ en el 2015 crearon un índice para el carcinoma gástrico que combinaba el nivel de hemoglobina, el valor de albúmina, el recuento de linfocitos y el recuento de plaquetas (HALP). En cavidad oral, el equipo liderado por Valero describió el índice H en 2020, que consistía en la combinación de neutrófilos, monocitos, linfocitos, hemoglobina y albúmina, demostrando una estratificación de los pacientes mejor que el índice ALI, con un mayor equilibrio en el número de individuos incluidos en cada categoría⁷⁶.

En conclusión, disponer de un marcador pronóstico integrado, con una mayor potencia predictiva que los parámetros disponibles actualmente, obtenible a partir de un simple análisis de sangre periférica puede ser muy útil para individualizar el riesgo de cada paciente, además de su facilidad de uso y su disponibilidad en todos los entornos debido a su bajo coste.

5.3.1. Virus papiloma humano

Se considera una evidencia establecida que los tumores VPH-positivos forman un subgrupo diferenciado dentro de los CECC. El factor etiológico es distinto, los carcinomas son diferentes a nivel molecular y además cuentan con un pronóstico más favorable^{192,251}. Por este motivo, el estatus del VPH debería analizarse siempre en los tumores de orofaringe¹⁸⁴. Debido a la existencia de estos dos subgrupos bien diferenciados según la presencia del VPH, se están investigando terapias menos invasivas para los tumores VPH-positivos^{252,253}.

Estas diferencias de comportamiento según el estatus del VPH se pudieron comprobar en nuestro trabajo. Los pacientes con carcinomas de orofaringe VPH-positivos tuvieron unos valores del parámetro integrado significativamente inferiores a los obtenidos en los

pacientes con tumores VPH-negativos. Las categorías en el valor del parámetro integrado mantuvieron la capacidad pronóstica en función de la supervivencia específica para los pacientes con tumores VPH-negativos. Por el contrario, no aparecieron diferencias significativas para los pacientes con carcinomas de orofaringe VPH-positivos en función del valor del parámetro integrado.

En el subestudio sobre la ratio AST/ALT también se pudo observar que en los pacientes con carcinomas orofaríngeos la relación entre el valor de la ratio AST/ALT y la respuesta al tratamiento con radioterapia únicamente se mantenía en los pacientes con tumores VPH-negativos²⁴⁰. Este resultado coincide con el de Knittelfelder y col, que no encontraron relación entre el cociente AST/ALT y el control de la enfermedad en pacientes con tumores VPH-positivos³⁹.

5. 4. Limitaciones del estudio

Una de las principales limitaciones del presente estudio es su naturaleza retrospectiva. Además, no se dispuso de información sobre los antecedentes de inmunosupresión, neoplasias previas, enfermedades y/o tratamientos que pudieran modificar los niveles plasmáticos de los distintos parámetros, actuando así como factores de confusión. Para contrarrestar este hecho, uno de los principales puntos fuertes de este trabajo es la inclusión de un número relativamente grande de pacientes, con un seguimiento suficientemente largo, tratados en una única institución. La integración de diversos parámetros en un único índice también aumenta la potencia pronóstica y disminuye los posibles factores de confusión de cada parámetro por separado.

Consideramos otra limitación el no disponer de todos los parámetros séricos en la totalidad de los pacientes. Este hecho puede sugerir la existencia de sesgos en la obtención de las analíticas de sangre periférica, siendo posible que se hayan realizado unas analíticas más completas en pacientes con un mayor deterioro del estado general. Igualmente, otra limitación es que en nuestro estudio no se ha evaluado el papel de la proteína C reactiva en los CECC, dado que es un parámetro que no se recoge de manera rutinaria en las analíticas pretratamiento de los pacientes diagnosticados de CECC.

Idealmente, se requiere de estudios de validación externa para confirmar que los puntos de corte propuestos son los que cuentan con una mayor capacidad pronóstica.

Tal y como proponen diversos autores, existe variabilidad en los valores plasmáticos entre los distintos países^{14,76}, de manera que el presente estudio puede ser reproducible en nuestro medio, pero se requeriría de un estudio multicéntrico que incorpore cohortes de diferentes continentes, junto a sus variaciones geográficas, para desarrollar un modelo más extrapolable y generalizable para la población mundial.



Célula cancerosa

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Los parámetros analíticos individuales obtenidos de determinaciones realizadas pretratamiento que contaron con capacidad pronóstica en cuanto a la supervivencia específica en los CECC fueron los valores de creatinina, ALT, albúmina, hemoglobina, hematocrito, hematíes, plaquetas, plaquetocrito, leucocitos, neutrófilos, monocitos y linfocitos.
2. De todos los parámetros analíticos individuales evaluados, el que contó con una mayor capacidad pronóstica fue el nivel de hemoglobina.
3. Proponemos un parámetro analítico integrado a partir de la combinación de parámetros analíticos individuales. El parámetro propuesto es el resultante de un cociente donde en el numerador aparecen valores analíticos relacionados con un empeoramiento pronóstico (valores absolutos de plaquetas, neutrófilos y monocitos) y en el denominador valores analíticos que se relacionan con un mejor pronóstico de la enfermedad (creatinina, ALT, albúmina, hemoglobina y valor absoluto en el número de linfocitos). Además de tener capacidad pronóstica en relación con la supervivencia específica, el parámetro analítico integrado contó con capacidad de discriminar de forma significativa la supervivencia libre de recidiva local, regional y a distancia del tumor.
4. El parámetro analítico integrado presentó una capacidad pronóstica superior a la observada por otros parámetros propuestos obtenidos a partir de la combinación de valores analíticos individuales como son la relación neutrófilos-linfocitos (NLR), la relación plaquetas-linfocitos (PLR), el índice de respuesta inflamatoria sistémica (SIRI) o la De Ritis ratio (AST/ALT).
5. La información pronóstica derivada del parámetro analítico integrado ayudó a la clasificación pronóstica de los pacientes con CECC. A partir de un análisis de partición recursiva, proponemos una nueva clasificación de los pacientes en 6 categorías pronósticas en las que se combina la localización del tumor, su extensión anatómica (cTNM) y el valor del parámetro analítico integrado.
6. El valor de la relación AST/ALT (De Ritis ratio) cuenta con capacidad predictiva de respuesta a nivel local en pacientes con CECC tratados con radioterapia.



Vaso sanguíneo

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016;91:386–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.12.017>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:7–30.
3. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* [Internet]. 2018;30:381–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.06.001>
4. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015;51:2130–43.
5. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer – Surgery. *Oral Oncol* [Internet]. 2009;45:394–401. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.05.017>
6. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* [Internet]. 2009;45:309–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.06.002>
7. Talamini R, Bosetti C, Vecchia C La, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case – control study. *Cancer causes Control*. 2002;13:957–64.
8. Hashibe M, Brennan P, Chuang S chun, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev*. 2009;18:541–50.
9. Thavaraj S, Stokes A, Guerra E, Bible J, Halligan E, Long A, et al. Evaluation of human papillomavirus testing for squamous cell carcinoma of the tonsil in clinical practice. *J Clin Pathol*. 2011;64:308–12.
10. Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2011;11:9–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2982>
11. Pedruzzi PAG, Kowalski LP, Nishimoto IN, Oliveira B V., Tironi F, Ramos GHA. Analysis of Prognostic Factors in Patients With Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Treated With Radiotherapy Alone or in Combination With Systemic Chemotherapy. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2008;134:1196–204.
12. Peter F, Wittekindt C, Finkensieper M, Kiehntopf M, Guntinas-lichius O. Prognostic impact of pretherapeutic laboratory values in head and neck cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139:171–8.

BIBLIOGRAFÍA

13. Valero C, Pardo L, López M, García J, Camacho M, Quer M, et al. Pretreatment count of peripheral neutrophils , monocytes , and lymphocytes as independent prognostic factor in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2017;39:219–26.
14. Dolan RD, Lim J, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:1–31.
15. Holub K, Biete A. Impact of systemic inflammation biomarkers on the survival outcomes of cervical cancer patients. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019;21:836–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1991-4>
16. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454:436–44.
17. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity , Inflammation , and Cancer. *Cell* [Internet]. 2010;140:883–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
18. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* [Internet]. 2011;144:646–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
19. Templeton AJ, Mcnamara MG, Šeruga B, Vera-badillo FE, Aneja P, Ocaña A, 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.
20. Tham T, Bardash Y, Herman SW, Costantino PD. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2018;40:2546–57.
21. Yu W, Dou Y, Wang K, Liu Y, Sun J, Gao H, et al. Preoperative neutrophil lymphocyte ratio but not platelet lymphocyte ratio predicts survival and early relapse in patients with oral , pharyngeal , and lip cancer. *Head Neck*. 2019;41:1468–74.
22. Pardo L, Valero C, López M, García J, Camacho M, Quer M, et al. The prognostic value of pretreatment platelet count in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44:313–8.
23. Ayhan A, Günakan E, Alyazıcı İ, Haberal N, Altundağ Ö, Dursun P. The preoperative albumin level is an independent prognostic factor for optimally debulked epithelial ovarian cancer. *Arch Gynecol Obs*. 2017;296:989–95.
24. Hayes DF. Biomarker validation and testing. *Mol Oncol* [Internet]. 2015;9:960–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2014.10.004>
25. Guerra ENS, Rêgo DF, Elias ST, Coletta RD, Mezzomo LAM, Gozal D, et al. Diagnostic accuracy of serum biomarkers for head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;101:93–118.
26. Budach V, Tinhofer I. Novel prognostic clinical factors and biomarkers for outcome prediction in head and neck cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019;20:e313–26. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30177-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30177-9)

27. Zhang H, Li G, Zhu Z, Zheng Y, Wu Y, Zhang W, et al. Serum bilirubin level predicts post-operative overall survival in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2018;47:382–7.
28. Deng C cheng, Xu M, Li J, Luo X lin, Zhu Y jia, Jiang R, et al. Unconjugated bilirubin is a novel prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma and inhibits its metastasis via anti-oxidation activity. *Cancer Prev Res.* 2016;9:180–8.
29. Yao J jin, Kou J, Peng Q he, Dong J, Zhang W jian, Lawrence WR, et al. Prognostic value of serum bilirubin in southern Chinese patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Clin Chim Acta [Internet].* 2018;484:314–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.058>
30. 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.
31. Bezan A, Mrcic 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 [Internet].* 2015;194:30–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.083>
32. Liu C, Jia B sheng, Zou B wen, Du H, Yan L nan, Yang J yin, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and aspartate-to-alanine aminotransferase ratios predict hepatocellular carcinoma prognosis after transarterial embolization. *Med.* 2017;96:1–8.
33. Ha Y sok, Kim SW, Chun SY, Chung J wook, 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. *BMCurology.* 2019;19:1–8.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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

BIBLIOGRAFÍA

- Oropharyngeal Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:1–14.
40. Burren SA, Jacobs JR, Peppard SB, Al-Sarraf M. Significance of alkaline phosphatase and chemotherapy for head and neck carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1982;92:188–92.
 41. Bhattacharjee A, Giri S, Roy M, Chakraborty A. Correlation of serum lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase in different histological grades of head and neck squamous cell carcinoma and premalignant lesions. *J Cancer Res Ther*. 2021;14:934–40.
 42. Chen L, Zeng H, Yang J, Lu Y, Zhang D, Wang J, et al. Survival and prognostic analysis of preoperative inflammatory markers in patients undergoing surgical resection for laryngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2018;18:1–9.
 43. Wu J, You K, Jiang Y, Shen T, Song J, Chen C, et al. Prognostic role of pretreatment albumin-to-alkaline phosphatase ratio in locally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer: Retrospective cohort study. *J Cancer*. 2021;12:6182–8.
 44. Chan AWH, Chan SL, Mo FKF, Wong GLH, Wong VWS, Cheung Y sun, et al. Albumin-to-Alkaline Phosphatase Ratio: A Novel Prognostic Index for Hepatocellular Carcinoma. *Dis Markers*. 2015;2015:1–10.
 45. Whitfield JB. Gamma Glutamyl Transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2001;38:263–355.
 46. Fentiman IS. Gamma-glutamyl transferase: risk and prognosis of cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2012;106:1467–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.128>
 47. Kunutsor SK, Apekey TA, Hemelrijck M Van, Calori G, Perseghin G. Gamma glutamyltransferase, alanine aminotransferase and risk of cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2015;136:1162–70.
 48. Hernaez R, Yeh H chieh, Lazo M, Chung H ming, Hamilton JP, Koteish A, et al. Elevated ALT and GGT predict all-cause mortality and hepatocellular carcinoma in Taiwanese male: a case-cohort study. *Hepatol Int*. 2013;7:1040–9.
 49. Wang Q, Shu X, Dong Y, Zhou J, Teng R, Shen J, et al. Tumor and serum gamma-glutamyl transpeptidase , new prognostic and molecular interpretation of an old biomarker in gastric cancer. *Oncotarget*. 2017;8:36171–84.
 50. Huang H, Wang X ping, Li X hui, Chen H, Zheng X, Lin J hua, et al. Prognostic value of pretreatment serum alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT/AST) ratio and gamma glutamyltransferase (GGT) in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2017;17:1–11.
 51. Cho HM, Choi HM, Lee KE, Cho NP. Gamma-glutamyltransferase and the risk of head and neck cancer mortality. *J Oral Pathol Med*. 2021;50:803–11.
 52. 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.
 53. 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.
54. 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.
 55. 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* [Internet]. 2013;130:8–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2012.10.001>
 56. 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* [Internet]. 2016;1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.10.021>
 57. 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* [Internet]. 2019;1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.03.030>
 58. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia : Pathogenesis and Clinical Significance. *J Parenter Enter Nutr*. 2019;43:181–93.
 59. Barber MD, Ross JA, Fearon KCH. Changes in Nutritional , Functional , and Inflammatory Markers in Advanced Pancreatic Cancer. *Nutr Cancer*. 1999;35:106–10.
 60. 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.
 61. Kao H kai, Löfstrand J, Loh CY yung, Lao WW kai. 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.
 62. Moon H, Roh JL, Lee S wook, 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* [Internet]. 2016;118:330–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.10.029>
 63. Medow MA, Weed HG, Schuller DE. Simple Predictors of Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Arch Otorhinolaryngol Neck Surg*. 2002;128:1282–6.
 64. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448–54.
 65. Gallo O, Gori AM, Attanasio M, Martini F, Giusti B, Brunelli T, et al. Interleukin-6 and acute-phase proteins in head and neck cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 1995;252:159–62.
 66. Ghazi-khanloosani M, Bandegi AR, Kokhaei P, Barati M, Pakdel A. CRP and LOX-1: a Mechanism for Increasing the Tumorigenic Potential of Colorectal Cancer Carcinoma Cell Line. *Pathol Oncol Res*. 2019;25:1467–75.

BIBLIOGRAFÍA

67. Steffens S, Köhler A, Rudolph R, Eggers H, Seidel C, Janssen M, et al. Validation of CRP as prognostic marker for renal cell carcinoma in a large series of patients. *BMC Cancer*. 2012;12:1–7.
68. Huang Y, Feng JF, Liu JS, Chen QX. Prognostic role of serum C-reactive protein in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:89–94.
69. Shen S, Gong J, Yang Y, Qin S, Huang L, She S, et al. Molecular mechanism of C-reaction protein in promoting migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells in vitro. *Int J Oncol*. 2017;50:1289–98.
70. Chen Y, Cong R, Ji C, Ruan W. The prognostic role of C-reactive protein in patients with head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Cancer Med*. 2020;9:9541–53.
71. Graupp M, Schaffer K, Wolf A, Vasicek S, Weiland T, Pondorfer P, et al. C-reactive protein is an independent prognostic marker in patients with tongue carcinoma - A retrospective study. *Clin Otolaryngol*. 2018;43:1050–6.
72. Ko CA, Fang KH, Hsu CM, Lee YC, Chang GH, Huang EI, et al. The preoperative C-reactive protein – lymphocyte ratio and the prognosis of oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2021;43:2740–54.
73. Yu S tong, Zhou Z, Cai Q, Liang F, Han P, Chen R, et al. Prognostic value of the C-reactive protein/albumin ratio in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2017;10:879–84.
74. Fang KH, Lai C hsuan, Hsu C ming, Huang E, Tsai MS, Chang GH, et al. A retrospective study on the prognostic value of preoperative C-reactive protein to albumin ratio in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *PeerJ*. 2020;8:1–19.
75. Oblak I, Strojjan P, Zakotnik B, Budihna M, Smid L. Hemoglobin as a factor influencing the outcome in inoperable oropharyngeal carcinoma treated by concomitant radiochemotherapy. *Neoplasma*. 2003;50:452–8.
76. Valero C, Zanoni DK, Pillai A, Ganly I, Morris LGT, Shah JP, et al. Host Factors Independently Associated With Prognosis in Patients With Oral Cavity Cancer. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2020;146:699–707.
77. Nordmark M, Bentzen SM, Rudat V, Brizel D, Lartigau E, Stadler P, et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy . An international multi-center study. *Radiother Oncol*. 2005;77:18–24.
78. Vaupel P, Mayer A, Höckel M. Impact of Hemoglobin Levels on Tumor Oxygenation: the Higher, the Better ? *Strahlentherapie und Onkol*. 2006;182:63–71.
79. Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, Spencer HJ, Husain M, Grismer JT, et al. Prognostic Factors in Patients With Surgically Resected Stages I and II Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1168–71.
80. Li Z, Xu Z, Huang Y, Zhao R, Cui Y, Zhou Y, et al. Prognostic values of preoperative platelet-to-lymphocyte ratio , albumin and hemoglobin in patients with

- non-metastatic colon cancer. *Cancer Manag Res.* 2019;11:3265–74.
81. Franco P, Montagnani F, Arcadipane F, Casadei C, Andrikou K, Martini S, et al. The prognostic role of hemoglobin levels in patients undergoing concurrent chemoradiation for anal cancer. *Radiat Oncol.* 2018;13:1–10.
 82. Hoogsteen IJ, Marres HAM, Bussink J, Van Der Kogel AJ, Kaanders JHAM. Tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinomas: predictive value and clinical relevance of hypoxic markers. A review. *Head Neck.* 2007;29:591–604.
 83. Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer.* 1955;9:539–49.
 84. Harris AL. Hypoxia - a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:38–47.
 85. Kaufman B, Scharf O, Arbeit J, Ashcroft M, Brown JM, Bruick RK, et al. Proceedings of the Oxygen Homeostasis/Hypoxia Meeting. *Cancer Res.* 2004;64:3350–6.
 86. Durand ER. Keynote address: the influence of microenvironmental factors on the activity of radiation and drugs. *Int J Radiat Oncol - Biol - Phys.* 1991;20:253–8.
 87. Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, Scher RL, Dewhirst MW. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol - Biol - Phys.* 1997;38:285–9.
 88. Nordmark M, Overgaard M, Overgaard J. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol.* 1996;41:31–9.
 89. Nordmark M, Overgaard J. Tumor Hypoxia is Independent of Hemoglobin and Prognostic for Loco-regional Tumor Control after Primary Radiotherapy in Advanced Head and Neck Cancer. *Acta Oncol (Madr).* 2004;43:396–403.
 90. Stadler P, Becker A, Feldmann HJ, Hänsgen G, Dunst J, Würschmidt F, et al. Influence of the hypoxic subvolume on the survival of patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol - Biol - Phys.* 1999;44:749–54.
 91. Becker A, Hänsgen G, Bloching M, Weigel C, Lautenschläger C, Dunst J. Oxygenation of squamous cell carcinoma of the head and neck: comparison of primary tumors, neck node metastases, and normal tissue. *Int J Radiat Oncol - Biol - Phys.* 1998;42:35–41.
 92. Rudat V, Stadler P, Becker A, Vanselow B, Dietz A, Wannemacher M, et al. Predictive Value of the Tumor Oxygenation by Means of pO₂ Histography in Patients with Advanced Head and Neck Cancer. *Strahlentherapie und Onkol.* 2001;177:462–8.
 93. Clavo B, Pérez JL, López L, Suárez G, Lloret M, Morera J, et al. Influence of haemoglobin Concentration and peripheral muscle pO₂ on tumour oxygenation in advanced head and neck tumours. *Radiother Oncol.* 2003;66:71–4.
 94. Terris DJ, Dunphy EP. Oxygen Tension Measurements of Head and Neck Cancers.

- Arch Otolaryngol Neck Surg. 1994;120:283–7.
95. Adam MF, Gabalski EC, Bloch DA, Oehlert JW, Brown JM, Elsaid AA, et al. Tissue oxygen distribution in head and neck cancer patients. *Head Neck*. 1999;21:146–53.
 96. Rudat V, Vanselow B, Wollensack P, Bettscheider C, Osman-ahmet S, Eble MJ, et al. Repeatability and prognostic impact of the pretreatment pO₂ histography in patients with advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2000;57:31–7.
 97. Becker A, Stadler P, Lavey RS, Hänsgen G, Kuhnt T, Lautenschläger C, et al. Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol - Biol - Phys*. 2000;46:459–66.
 98. Lutterbach JO, Guttenberger RO. Anemia is associated with decreased local control of surgically treated squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *Int J Radiat Oncol - Biol - Phys*. 2000;48:1345–50.
 99. Prosnitz RG, Yao B, Farrell CL, Clough R, Brizel DM. Pretreatment anemia is correlated with the reduced effectiveness of radiation and concurrent chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol - Biol - Phys*. 2005;61:1087–95.
 100. Glaser CM, Millesi W, Kornek G V., Lang S, Schüll B, Watzinger F, et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol - Biol - Phys*. 2001;50:705–15.
 101. Melo-alvim C, Miguel-semedo P, Pavia SR, Lobo-martins S, Luna-pais H, Costa A lucia, et al. Pretreatment hemoglobin level as a prognostic factor in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Reports Pract Oncol Radiother* [Internet]. 2020;25:768–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2020.07.002>
 102. Abt NB, Tarabanis C, Miller AL, Puram S V, Varvares MA. Preoperative anemia displays a dose-dependent effect on complications in head and neck oncologic surgery. *Head Neck*. 2019;41:3033–40.
 103. Helman SN, Brant JA, Kadakia SK, Newman JG, Cannady SB, Chai RL. Factors associated with complications in total laryngectomy without microvascular reconstruction. *Head Neck*. 2018;40:2409–15.
 104. Huang P, Liu C, Li B, Zheng Y, ZOU R, HUANG J, et al. Preoperative mean corpuscular hemoglobin affecting long - term outcomes of hepatectomized patients with hepatocellular carcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2016;4:229–36.
 105. Qu X, Zhang T, Ma H, Sui P, Du J. Lower mean corpuscular hemoglobin concentration is associated with unfavorable prognosis of resected lung cancer. *Futur Oncol*. 2014;10:2149–59.
 106. Kong W, Zheng J, Chen L, Zuo X, Wang H, Wang X, et al. Mean corpuscular hemoglobin concentration correlates with prognosis of resected hepatocellular carcinoma. *Biomark Med*. 2020;14:259–70.
 107. Nagai H, Yuasa N, Takeuchi E, Miyake H, Yoshioka Y, Miyata K. The mean corpuscular volume as a prognostic factor for colorectal cancer. *Surg Today*.

- 2018;48:186–94.
108. Zheng Y zhen, Dai S qin, Li W, Cao X, Li Y, Zhang L jun, et al. Prognostic value of preoperative mean corpuscular volume in esophageal squamous cell carcinoma. *Worl J Gastroenterol*. 2013;19:2811–7.
 109. Yoon H jin, Kim K, Nam Y seon, Yun J moon, Park M. Mean corpuscular volume levels and all-cause and liver cancer mortality. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:1247–57.
 110. Borsetto D, Polesel J, Tirelli G, Menegaldo A, Baggio V, Gava A, et al. Pretreatment High MCV as Adverse Prognostic Marker in Nonanemic Patients with Head and Neck Cancer. *Laryngoscope*. 2021;131:836–45.
 111. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 2008;117:163–9.
 112. 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 Cardio-Thoracic Surg*. 2014;45:108–13.
 113. Seretis C, Seretis F, Lagoudianakis E, Gemenetzis 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.
 114. Wang F ming, Xu G, Zhang Y, Ma L lin. Red Cell Distribution Width Is Associated with Presence , Stage , and Grade in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Dis Markers*. 2014;2014:1–7.
 115. 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 [Internet]*. 2018;39:453–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.04.013>
 116. 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 Oto-Rhino-Laryngology [Internet]*. 2018;275:2869–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-018-5144-8>
 117. 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-Laryngology*. 2017;274:535–42.
 118. 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*. 2019;85:357–64.
 119. Lippi G, Salvagno GL, Guidi GC. Red blood cell distribution width is significantly associated with aging and gender. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:197–9.
 120. Salvagno GL, Sanchis-gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52:86–105.

BIBLIOGRAFÍA

121. 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 Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274:3985–92.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. Yang H bo, Xing M, Ma L na, Feng L xin, Yu Z. Prognostic significance of neutrophil–lymphocyteratio/platelet–lymphocyteratioin lung cancers: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7:76769–78.
126. Xu Z, Xu W, Cheng H, Shen W, Ying J, Cheng F, et al. The Prognostic Role of the Platelet- Lymphocytes Ratio in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11:1–11.
127. 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;94:1–11.
128. 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;10:1–12.
129. 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.
130. 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.
131. 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;7:1–7.
132. 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.
133. 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;29:81–6.
134. 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.
135. 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.
 136. 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.
 137. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean Platelet Volume: A Link Between Thrombosis and Inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17:47–58.
 138. Li J ying, Li Y, Jiang Z, Wang R tao, Wang X shan. Elevated Mean Platelet Volume is Associated with Presence of Colon Cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014;15:10501–4.
 139. Gu M, Zhai Z, Huang L, Zheng W, Zhou Y, Zhu R, et al. Pre-treatment mean platelet volume associates with worse clinicopathologic features and prognosis of patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer.* 2016;23:752–60.
 140. Shen X ming, Xia Y you, Lian L, Zhou C, Li X li, Han S guang, et al. Mean platelet volume provides beneficial diagnostic and prognostic information for patients with resectable gastric cancer. *Oncol Lett.* 2016;12:2501–6.
 141. Shen W, Cui M ming, Wang X, Wang R tao. Reduced mean platelet volume is associated with poor prognosis in esophageal cancer. *Cancer Biomarkers.* 2018;22:559–63.
 142. Pyo J soo, Sohn JH, Kang G. Diagnostic and prognostic roles of the mean platelet volume in malignant tumors: a systematic review and meta-analysis. *Platelets.* 2016;27:722–8.
 143. 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.
 144. 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;13:8495–509.
 145. 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.
 146. 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.
 147. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001;357:539–45.
 148. 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.
149. Gabrilovich DI, Ostrand-rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2012;12:253–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3175>
 150. Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2011;11:85–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2981>
 151. Torisu H, Ono M, Kiryu H, Furue M, Ohmoto Y, Nakayama J, et al. Macrophage infiltration correlates with tumor stage and angiogenesis in human malignant melanoma: possible involvement of TNF alfa and IL-1 alfa. *Int J Cancer*. 2000;85:182–8.
 152. Díaz-Valdés N, Basagoiti M, Dotor J, Aranda F, Monreal I, Riezu-Boj JI, et al. Induction of Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Interleukin-10 by TGFb1 in Melanoma Enhances Tumor Infiltration and Immunosuppression. *Cancer Res*. 2011;71:812–21.
 153. Ferris RL. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:3293–304.
 154. 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;10:3755–62.
 155. Shen M, Hu P, Donskov F, Wang G, Liu Q, Du J. Tumor-Associated Neutrophils as a New Prognostic Factor in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9:e98259.
 156. Zhao X, Qu J, Sun Y, Wang J, Liu X, Wang F, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in breast cancer: a meta-analysis of the literature. *Oncotarget*. 2017;8:30576–86.
 157. Wu P, Wu D, Zhao L, Huang L, Chen G, Shen G, et al. Inverse role of distinct subsets and distribution of macrophage in lung cancer prognosis: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7:40451–60.
 158. Yin S, Huang J, Li Z, Zhang J, Luo J, Lu C, et al. The Prognostic and Clinicopathological Significance of Tumor-Associated Macrophages in Patients with Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12:1–14.
 159. Ruiter EJ De, Ooft ML, Devriese LA, Willems SM. The prognostic role of tumor infiltrating T-lymphocytes in squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review and meta- analysis. *Oncoimmunology*. 2017;6:1–34.
 160. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, Mcmillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil – lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol / Hematol* [Internet]. 2013;88:218–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010>
 161. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes

- after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol* [Internet]. 2014;23:31–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2013.12.001>
162. Rosculet N, Zhou XC, Ha P, Tang M, Levine MA, Neuner G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: Prognostic indicator for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2017;39:662–7.
 163. Takenaka Y, Oya R, Kitamiura T, Ashida N, Shimizu K, Takemura K, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer: A meta-analysis. *Head Neck*. 2018;40:647–55.
 164. Mascarella MA, Mannard E, Wurzba DSS, Zeitouni A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2018;40:1091–110.
 165. He J rong, Shen G ping, Ren Z fang, Qin H, Cui C, Zhang Y, et al. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and lymphocytes as independent prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2012;34:1769–76.
 166. Nakashima H, Matsuoka Y, Yoshida R, Nagata M, Hirose A, Kawahara K. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio predicts the chemoradiotherapy outcome and survival in patients with oral squamous cell carcinoma: a retrospective study. *BMC Cancer* [Internet]. 2016;16:1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2079-6>
 167. Charles KA, Harris BDW, Haddad CR, Clarke SJ, Guminski A, Stevens M, et al. Systemic inflammation is an independent predictive marker of clinical outcomes in mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck in oropharyngeal and non-oropharyngeal patients. *BMC Cancer* [Internet]. 2016;16:1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2089-4>
 168. Nakahira M, Sugasawa M, Matsumura S, Kuba K, Ohba S, Hayashi T, et al. Prognostic role of the combination of platelet count and neutrophil – lymphocyte ratio in patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273:3863–7.
 169. Qi Q, 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;122:2158–67.
 170. Li S, Lan X, Gao H, Li Z, Chen L, Wang W, et al. Systemic Inflammation Response Index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143:2455–68.
 171. Geng Y, Zhu D, Wu C, Wu J, Wang Q, Li R, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018;65:503–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.10.002>
 172. Chen Z, Wang K, Xue D, Fan M, Zhuang Q, Yin S, et al. Systemic inflammation response index predicts prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Cancer Manag Res*. 2019;18:909–19.
 173. Chen Y, Jiang W, Xi D, Chen J, Xu G, Yin W, et al. Development and validation of

- nomogram based on SIRI for predicting the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinomas. *J Investig Med*. 2019;67:691–8.
174. Valero C, Pardo L, Sansa A, Garcia-Lorenzo J, López M, Quer M, et al. Prognostic capacity of Systemic Inflammation Response Index (SIRI) in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2020;42:336–43.
 175. Cihan YB, Arslan A, Cetindag MF, Mutlu H. Lack of Prognostic Value of Blood Parameters in Patients Receiving Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014;15:4225–31.
 176. Holub K, Biete A. New pre-treatment eosinophil-related ratios as prognostic biomarkers for survival outcomes in endometrial cancer. *BMC Cancer*. 2018;18:1–9.
 177. Grimm M, Rieth J, Hoefert S, Krimmel M, Rieth S, Teriete P, et al. Standardized pretreatment inflammatory laboratory markers and calculated ratios in patients with oral squamous cell carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273:3371–84.
 178. Wei Y, Zhang X, Wang G, Zhou Y, Luo M, Wang S, et al. The impacts of pretreatment circulating eosinophils and basophils on prognosis of stage I – III colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;14:243–51.
 179. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus–Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33:3235–42.
 180. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:709–20.
 181. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks to Humans*. 2007;90:1–636.
 182. Chaturvedi AK, D’Souza G, Gillison ML, Katki HA. Burden of HPV-positive oropharynx cancers among ever and never smokers in the U.S. population. *Oral Oncol* [Internet]. 2016;60:61–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.06.006>
 183. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved Survival of Patients With Human Papillomavirus – Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in a Prospective Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:261–9.
 184. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-tân PF, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:24–35.
 185. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide Trends in Incidence Rates for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. *J Clin Oncol*. 2013;31:4550–9.
 186. Lehtinen M, Dillner J. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2013;10:400–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.84>

187. Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2014;2:406–14. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70237-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70237-2)
188. León X, Orús C, Quer M. Diseño, mantenimiento y explotación de una base de datos oncológica para pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2002;53:185–90.
189. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. “Field cancerization” in oral stratified squamous epithelium. *Cancer*. 1953;6:963–8.
190. Tabor MP, Brakenhoff RH, Van Houten VMM, Kummer JA, Snel MHJ, Snijders PJF, et al. Persistence of Genetically Altered Fields in Head and Neck Cancer Patients: Biological and Clinical Implications. *Clin cancer Res*. 2001;7:1523–32.
191. Ye J, Liao B, Jiang X, Dong Z, Hu S, Liu Y, et al. Prognosis Value of Platelet Counts, Albumin and Neutrophil-Lymphocyte Ratio of Locoregional Recurrence in Patients with Operable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2020;12:731–41.
192. Solomon B, Young RJ, Rischin D. Head and neck squamous cell carcinoma: Genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2018;52:228–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.01.008>
193. Cho J keun, Kim MW, Choi IS, Moon UY, Kim M ji, Sohn I, et al. Optimal cutoff of pretreatment neutrophil- to-lymphocyte ratio in head and neck cancer patients: a meta-analysis and validation study. *BMC Cancer*. 2018;18:1–9.
194. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89–95.
195. Homma A, Hayashi R, Kawabata K, Fujii T, Iwae S, Hasegawa Y, et al. Association of impaired renal function and poor prognosis in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38:1495–500.
196. León X, Pardo L, Sansa A, Puig R, Serrano C, Quer M, et al. Significado pronóstico de los niveles de albúmina previos al tratamiento en los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol (English Ed)* [Internet]. 2020;71:204–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.06.002>
197. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative Serum Albumin Level as a Predictor of Operative Mortality and Morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg*. 1999;134:36–42.
198. Son HJ, Roh JL, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Nutritional and hematologic markers as predictors of risk of surgical site infection in patients with head and neck cancer undergoing major oncologic surgery. *Head Neck*. 2018;40:596–604.
199. Leung JSL, Seto A, Li GKH. Association Between Preoperative Nutritional Status and Postoperative Outcome in Head and Neck Cancer Patients. *Nutr Cancer* [Internet]. 2017;69:464–9. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2017.1285406>
200. Tsai M hsien, Chuang H ching, Lin Y tsai, Lu H, Chen W chih, Fang F min, et al. Clinical impact of albumin in advanced head and neck cancer patients with free flap reconstruction — a retrospective study. *PeerJ*. 2018;6:1–11.
 201. Lee J i, Kwon M, Roh J l, Choi JW, Choi S h, Nam SY, et al. Postoperative hypoalbuminemia as a risk factor for surgical site infection after oral cancer surgery. *Oral Dis*. 2015;21:178–84.
 202. Kuboki A, Kanaya H, Nakayama T, Konno W, Goto K, Nakajima I, et al. Prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio for patients with hypopharyngeal and laryngeal cancer undergoing invasive surgery involving laryngectomy. *Head Neck*. 2019;41:1342–50.
 203. Hanai N, Sawabe M, Kimura T, Suzuki H, Ozawa T, Hirakawa H, et al. The high-sensitivity modified Glasgow prognostic score is superior to the modified Glasgow prognostic score as a prognostic predictor for head and neck cancer. *Oncotarget*. 2018;9:37008–16.
 204. Fu Y, Chen SW, Chen SQ, Ou-Yang D, Liu WW, Song M, et al. A Preoperative Nutritional Index for Predicting Cancer-Specific and Overall Survival in Chinese Patients With Laryngeal Cancer. A Retrospective Study. *Med*. 2016;95:1–8.
 205. Garrido-laguna I, Janku F, Vaklavas C, Falchook GS, Fu S, Hong DS, et al. Validation of the Royal Marsden Hospital Prognostic Score in Patients Treated in the Phase I Clinical Trials Program at the MD Anderson Cancer Center. *Cancer*. 2012;118:1422–8.
 206. Zhou T, Yu S tong, Chen W zhi, Xie R, Yu J chun. Pretreatment albumin globulin ratio has a superior prognostic value in laryngeal squamous cell carcinoma patients: a comparison study. *J Cancer*. 2019;10:594–601.
 207. Jank BJ, Kadletz L, Schnöll J, Selzer E, Perisanidis C, Heiduschka G. Prognostic value of advanced lung cancer inflammation index in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2019;276:1487–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-019-05381-0>
 208. Gaudio P, Borsetto D, Tirelli G, Tofanelli M, Cragnolini F, Menegaldo A, et al. Advanced lung cancer inflammation index and its prognostic value in HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma: a multicentre study. *Support Care Cancer*. 2021;29:4683–91.
 209. Silver JK, Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013;92:715–27.
 210. Treanor C, Kyaw T, Donnelly M. An international review and meta-analysis of prehabilitation compared to usual care for cancer patients. *J Cancer Surviv Res pactice*. 2018;12:64–73.
 211. Nordenberg D, Yip R, Binkin NJ. The Effect of Cigarette Smoking on Hemoglobin Levels and Anemia Screening. *JAMA*. 1990;264:1556–9.
 212. Rades D, Stoehr M, Kazic N, Hakim SG, Walz A, Schild SE, et al. Locally advanced

- stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck: impact of pre-radiotherapy hemoglobin level and interruptions during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol - Biol - Phys.* 2008;70:1108–14.
213. Pehlivan B, Zouhair A, Luthi F, Bron L, Pasche P, Dragusanu D, et al. Decrease in Hemoglobin Levels Following Surgery Influences the Outcome in Head and Neck Cancer Patients Treated with Accelerated Postoperative Radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1331–6.
 214. Narayanaswamy RK, Potharaju M, Vaidhyswaran AN, Perumal K. Pre-radiotherapy Haemoglobin Level is A Prognosticator in Locally Advanced Head and Neck Cancers Treated with Concurrent Chemoradiation. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9:14–8.
 215. Su N wen, Liu CJ, Leu Y shing, Lee J chuan, Chen Y jen, Chang YF. Prolonged radiation time and low nadir hemoglobin during postoperative concurrent chemoradiotherapy are both poor prognostic factors with synergistic effect on locally advanced head and neck cancer patients. *Onco Targets Ther.* 2015;8:251–8.
 216. Hoff CM, Lassen P, Eriksen JG, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, et al. Does transfusion improve the outcome for HNSCC patients treated with radiotherapy? – Results from the randomized DAHANCA 5 and 7 trials. *Acta Oncol (Madr).* 2011;50:1006–14.
 217. Dubray B, Mosseri V, Brunin F, Jaulerry C, Poncet P, Rodriguez J, et al. Anemia Is Associated with lower local-regional control and Survival after radiation therapy for head and neck Cancer: A Prospective Study. *Radiology.* 1996;201:553–8.
 218. Henke M, Laszig R, Rube C, Schäfer U, Haase K dieter, Schilcher B, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;362:1255–60.
 219. Takenaka Y, Oya R, Kitamiura T, Ashida N, Shimizu K, Takemura K, et al. Platelet count and platelet-lymphocyte ratio as prognostic markers for head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Head Neck.* 2018;40:2714–23.
 220. Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: Diagnostic Evaluation, Thrombotic Risk Stratification, and Risk-Based Management Strategies. *Thrombosis.* 2011;2011:1–16.
 221. Naugler WE, Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol Med.* 2008;14:109–19.
 222. Semple JW, Italiano JR JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:264–74.
 223. Sharma D, Brummel-ziedins KE, Bouchard BA, Holmes CE. Platelets in Tumor Progression: A Host Factor That Offers Multiple Potential Targets in the Treatment of Cancer. *J Cell Physiol.* 2014;229:1005–15.
 224. Gao J, Zhang H yan, Xia Y fei. Increased platelet count is an indicator of metastasis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Tumour Biol.* 2013;34:39–45.
 225. Hu L, Li M, Ding Y, Pu L, Liu J, Xie J, et al. Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8:16027–35.

BIBLIOGRAFÍA

226. Demirkol S, Balta S, Cakar M, Unlu M, Arslan Z, Kucuk U. Red cell distribution width: A novel inflammatory marker in clinical practice. *Cardiol J*. 2013;20:209.
227. Sun P, Zhang F, Chen C, Bi X, Yang H, An X, et al. The ratio of hemoglobin to red cell distribution width as a novel prognostic parameter in esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study from southern China. *Oncotarget*. 7:42650–60.
228. Huang SH, Waldron JN, Milosevic M, Shen X, Ringash J, Su J, et al. Prognostic Value of Pretreatment Circulating Neutrophils, Monocytes, and Lymphocytes in Oropharyngeal Cancer Stratified by Human Papillomavirus Status. *Cancer*. 2015;121:545–55.
229. Rachidi S, Wallace K, Wrangle JM, Day TA, Alberg AJ, Li Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and overall survival in all sites of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:1068–74.
230. Tsai Y duan, Wang C ping, Chen C yu, Lin L wen, Hwang T zen, Lu L fen, et al. Pretreatment circulating monocyte count associated with poor prognosis in patients with oral cavity cancer. *Head Neck*. 2014;36:947–53.
231. Hsueh C, Tao L, Zhang M, Cao W, Gong H, Zhou J. The prognostic value of preoperative neutrophils , platelets , lymphocytes , monocytes and calculated ratios in patients with laryngeal squamous cell cancer. *Oncotarget*. 2017;8:60514–27.
232. Campian JL, Sarai G, Ye X, Marur S, Grossman SA. Association between severe treatment-related lymphopenia and progression-free survival in patients with newly diagnosed squamous cell head and neck cancer. *Head Neck*. 2014;36:1747–53.
233. Gooden MJM, Bock GH De, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2011;105:93–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.189>
234. Valero C, Zanoni DK, Mcgill MR, Ganly I, Morris LGT, Quer M, et al. Pretreatment Peripheral Blood Leukocytes Are Independent Predictors of Survival in Oral Cavity Cancer. *Cancer*. 2020;126:994–1003.
235. Valiathan R, Ashman M, Asthana D. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. *Scand J Immunol*. 2016;83:255–66.
236. Trellakis S, Bruderek K, Dumitru CA, Gholaman H, Gu X, Bankfalvi A, et al. Polymorphonuclear granulocytes in human head and neck cancer: enhanced inflammatory activity , modulation by cancer cells and expansion in advanced disease. *Int Immunopharmacol*. 2011;129:2183–93.
237. Cools-lartigue J, Spicer J, Mcdonald B, Gowing S, Chow S, Giannias B, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis. *J Clin Invest*. 2013;123:3446–58.
238. Park J, Wysocki RW, Amoozgar Z, Maiorino L, Fein MR, Jorns J, et al. Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps. *Sci Transl Med*. 2016;8:1–12.
239. Wu J, Chen L, Wang Y, Tan W, Huang Z. Prognostic value of aspartate transaminase to alanine transaminase (De Ritis) ratio in solid tumors: a pooled

- analysis of 9,400 patients. *Onco Targets Ther.* 2019;12:5201–13.
240. Sansa A, Venegas M del P, Valero C, Pardo L, Avilés FX, Terra X, et al. The aspartate aminotransaminase/alanine aminotransaminase (De Ritis) ratio predicts sensitivity to radiotherapy in head and neck carcinoma patients. *Head Neck.* 2021;43:2091–100.
 241. Fernandez-de-Cossio-Diaz J, Vazquez A. Limits of aerobic metabolism in cancer cells. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-14071-y>
 242. Cluntun AA, Lukey MJ, Cerione RA, Locasale JW. Glutamine Metabolism in Cancer: Understanding the Heterogeneity. *Trends in cancer.* 2017;3:169–80.
 243. Smith B, Schafer XL, Ambeskovic A, Spencer CM, Land H, Munger J. Addiction to Coupling of the Warburg Effect with Glutamine Catabolism in Cancer Cells. *Cell Rep.* 2016;17(3):821–36.
 244. Hao Y, Samuels Y, Li Q, Krokowski D, Guan B jhih, Wang C, et al. Oncogenic PIK3CA mutations reprogram glutamine metabolism in colorectal cancer. *Nat Commun* [Internet]. 2016;7:1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms11971>
 245. Conde VR, Oliveira PF, Nunes AR, Rocha CS, Ramalhosa E, Pereira JA, et al. The progression from a lower to a Higher invasive stage of bladder Cancer Is associated with severe alterations in glucose and pyruvate metabolism. *Exp Cell Res* [Internet]. 2015;335:91–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.04.007>
 246. Wise DR, DeBerardinis RJ, Mancuso A, Sayed N, Zhang X yong, Pfeiffer HK, et al. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:18782–7.
 247. Xiang L, Xie G, Liu C, Zhou J, Chen J, Yu S, et al. Knock-down of glutaminase 2 expression decreases glutathione, NADH, and sensitizes cervical cancer to ionizing radiation. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1833:1996–3005.
 248. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, et al. Targeting glutamine metabolism and the focal adhesion kinase additively inhibits the mammalian target of the rapamycin pathway in spheroid cancer stem-like properties of ovarian clear cell carcinoma in vitro. *Int J Oncol.* 2017;50:1431–8.
 249. Jafri SH, Shi R, Mills G. Advance lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a retrospective review. *BMC Cancer.* 2013;13:1–7.
 250. Chen X long, Xue L, Wang W, Chen H ning, Zhang W han, Liu K, et al. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin , albumin , lymphocyte and platelet in patients with gastric carcinoma: a retrospective cohort study. *Oncotarget.* 2015;6:41370–82.
 251. Ragin CCR, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007;121:1813–20.
 252. Chen AM, Felix C, Wang P chieh, Hsu S, Basehart V, Garst J, et al. Reduced-dose

BIBLIOGRAFÍA

- radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous-cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;18:803–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30246-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30246-2)
253. Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, Zhao WJ, Ferris RL, et al. E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx—ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol*. 2017;35:490–7.

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN

Tutor / Director 1: XAVIER LEÓN VINTRÓ

Director 2: JACINTO GARCÍA LORENZO

Director 3: CÉSAR ORÚS DOTU

Certifican,

Que la tesis titulada: “Capacidad pronóstica de los parámetros analíticos pretratamiento en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello”, de la que es autora Aina Sansa ha sido realizada bajo nuestra dirección y está en condiciones de ser presentada para lectura y defensa delante del tribunal correspondiente para la obtención del grado de Doctora.

Barcelona, 30 de mayo de 2022



Xavier León Vintó



Jacinto García Lorenzo



César Orús Dotu



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Programa de doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques
Departament de Cirurgia