



# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**Facultat de Medicina i Odontologia**

**Departament de Medicina**

Programa de Doctorado en Medicina 3139

**ANÁLISIS DEL VALOR PRONÓSTICO Y PREDICTOR DE LOS ÍNDICES DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y DEL NOMOGRAMA DE MELL EN EL CARCINOMA EPIDERMOIDE DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADO TRATADO CON QUIMIORRADIOTERAPIA CON INTENCIÓN CURATIVA**

## **TESIS DOCTORAL**

Presentada por: Javier Caballero Daroqui

Directores:

Dr. José Gómez Codina

Dr. Miguel Pastor Borgoñón

Tutora: Dra. Ana Lluch Hernández

Febrero 2024

**Dr. D. JOSÉ GÓMEZ CODINA**, jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia. Profesor Asociado Médico del Departamento de Medicina de la Universitat de València,

**Dr. D. MIGUEL PASTOR BORGÑOÓN**, especialista en Oncología médica, Médico Adjunto del Servicio de Oncología médica del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia,

**Dra. Dña. ANA LLUCH HERNÁNDEZ**, catedrática emérita del Departamento de Medicina de la Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València,

**CERTIFICAN:**

Que la presente tesis, titulada **“Análisis del valor pronóstico y predictor de los índices de inflamación sistémica y del nomograma de Mell en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado tratado con quimiorradioterapia con intención curativa”** ha sido realizada bajo nuestra dirección por D. **JAVIER CABALLERO DAROQUI**, y reúne, a nuestro juicio, condiciones suficientes para ser evaluada por el tribunal correspondiente para poder optar al grado de **Doctor en Medicina por la Universitat de València**.

Y para que conste firman el presente certificado en Valencia, en febrero de 2024.

Fdo. Dr. José Gómez Codina

Fdo. Dr. Miguel Pastor Borgoñón

Fdo. Dra. Ana Lluch Hernández

## **AGRADECIMIENTOS**

A los pacientes con cáncer, sin cuya participación y ayuda, este trabajo no habría visto la luz. A pesar de las dificultades personales que implica el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, agradecer su enorme disposición a ayudar en la investigación contra el cáncer.

A todos los profesionales que participan en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, especialmente a los miembros del comité multidisciplinar de cáncer de cabeza y cuello del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, cuyo trabajo, dedicación y esfuerzo también se recoge en esta tesis.

Al Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, donde me he formado como médico y oncólogo, haciéndolo extensivo a todos los compañeros: auxiliares, enfermería, médicos y coordinadoras de ensayos e investigación.

A Ana Lluch, cuyas clases en la facultad fueron la motivación para dedicarme a la oncología.

A Miguel, por introducirme y motivarme en la investigación del cáncer de cabeza y cuello.

A Carmina y Pepe, por animarme para continuar con el proyecto.

A Gema, mi felicidad, guía y apoyo. A nuestros queridísimos hijos, Marcos y David, a los que este proyecto les ha quitado tiempo de estar con su padre.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>21</b>
<b>1.1. Epidemiología y factores de riesgo del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello</b> .....	<b>21</b>
1.1.1. Tabaco: cigarrillos .....	24
1.1.2. Tabaco: cigarro/pipa .....	26
1.1.3. Tabaco: cigarrillos electrónicos .....	26
1.1.4. Alcohol .....	28
1.1.5. Hoja de betel y nuez de areca .....	30
1.1.6. Higiene oral deficiente.....	31
1.1.7. Inmunosupresión.....	31
1.1.8. Virus del papiloma humano (VPH) .....	32
<b>1.2. Factores pronósticos y biomarcadores en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello</b> .....	<b>35</b>
1.2.1. Factores pronósticos clínicos.....	35
1.2.2. VPH: biomarcador con valor pronóstico y predictivo .....	36
1.2.3. Factores pronósticos y biomarcadores basados en biopsia líquida.....	40
<b>1.3. Inflamación y cáncer</b> .....	<b>43</b>
1.3.1. Papel de la inflamación en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	45
1.3.2. Biomarcadores e índices pronósticos basados en inflamación sistémica y su aplicación en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.....	50
<b>1.4. Nomogramas desarrollados para el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello</b> .....	<b>55</b>

1.4.1.	Nomogramas basados en características clínicas, anatomopatológicas analíticas y moleculares .....	62
1.4.2.	Nomograma de la Universidad de San Diego. Valor omega.....	70
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>76</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>80</b>
3.1.	<b>Objetivo principal .....</b>	<b>80</b>
3.2.	<b>Objetivos secundarios .....</b>	<b>81</b>
<b>4.</b>	<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>84</b>
4.1.	<b>Diseño del estudio .....</b>	<b>84</b>
4.2.	<b>Pacientes .....</b>	<b>84</b>
4.3.	<b>Criterios de inclusión y exclusión .....</b>	<b>85</b>
4.3.1.	Criterios de inclusión: .....	85
4.3.2.	Criterios de exclusión: .....	86
4.4.	<b>Variables de interés. Conceptos y definiciones.....</b>	<b>87</b>
4.4.1.	Datos demográficos.....	87
4.4.2.	Datos clínicos y anatomopatológicos .....	87
4.4.3.	Datos analíticos .....	92
4.4.4.	Datos referentes al tratamiento oncológico.....	94
4.5.	<b>Cálculo del valor omega y aplicación del nomograma de la Universidad de San Diego .....</b>	<b>101</b>

<b>4.6.</b>	<b>Identificación, recolección, almacenamiento y gestión de los datos</b>	
	<b>106</b>	
<b>4.7.</b>	<b>Análisis estadístico .....</b>	<b>108</b>
<b>4.8.</b>	<b>Aspectos éticos.....</b>	<b>112</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>115</b>
<b>5.1.</b>	<b>Análisis descriptivo de los pacientes del estudio.....</b>	<b>115</b>
5.1.1.	Datos demográficos.....	116
5.1.2.	Datos clínicos y anatomopatológicos. Valor omega. ....	117
<b>5.2.</b>	<b>Estudio descriptivo y analítico de los parámetros analíticos y los índices de inflamación sistémica. ....</b>	<b>119</b>
5.2.1.	Comparación de la capacidad discriminativa y calibración interna de los índices de inflamación sistémica.....	123
5.2.2.	Asociación de los índices de inflamación sistémica con las características clínicas y anatomopatológicas basales de los pacientes.....	124
<b>5.3.</b>	<b>Estudio descriptivo del tratamiento administrado .....</b>	<b>132</b>
5.3.1.	Tratamiento intensivo con intención radical. ....	132
5.3.2.	Tratamiento con intención radical de intensidad media. ....	140
<b>5.4.</b>	<b>Estudio descriptivo de los resultados oncológicos .....</b>	<b>144</b>
<b>5.5.</b>	<b>Evaluación de la correlación de los índices de inflamación sistémica con respuesta a tratamiento radical, progresión a tratamiento radical y tipo recidiva (locorregional o a distancia). ....</b>	<b>151</b>
<b>5.6.</b>	<b>Análisis de factores pronósticos relacionados con supervivencia</b>	
	<b>155</b>	

5.6.1.	Análisis univariante y multivariante de factores pronóstico para supervivencia libre de recidiva (SLR).....	155
5.6.2.	Análisis univariante y multivariante de factores pronóstico para supervivencia global (SG). .....	161
5.6.3.	Análisis univariante y multivariante de factores pronóstico para supervivencia cáncer-específica (SCE). .....	166
<b>5.7.</b>	<b>Validación del Nomograma de la Universidad de San Diego (Mell y Vitzthum)</b>	<b>171</b>
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>187</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>212</b>
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>217</b>

## Lista de abreviaturas, símbolos y siglas

ABVD, actividades basales de la vida diaria

ADN, ácido desoxirribonucleico

ATB, antibiótico

AUC, área bajo la curva;

AIC, criterio de información de Akaike

CECC, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

CDDP, cisplatino

CDKN2A, inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A

cfDNA, ácido desoxirribonucleico libre circulante

CI, c-índice, índice de concordancia o índice C de Harrel

COX-2, ciclooxigenasa-2

ctDNA, ácido desoxirribonucleico tumoral circulante

CTCs, células tumorales circulantes

DM2, diabetes mellitus 2

dNRL, ratio neutrófilo-linfocito derivado

ECOG PS, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

EE, enfermedad estable

EGFR, factor de crecimiento epidérmico

EMT, transición epitelio-mesénquima



ENE, *extranodal extensión*, extensión extracapsular

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

*et al., et alii* (lat.: 'y otros'; cf. y cols.)

FDA, *Food and Drug Administration*

GM-CSF, factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos

HR, *hazard ratio*

HTA, *hipertensión arterial*

IARC, Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer

ICC, índice de Comorbilidad de Charlson

IC95%, intervalo de confianza al 95%

IFN, interferones

IL-1, interleuquina 1

IL-6, interleuquina 6

IL-10, interleuquina 10

IL-23, interleuquina 23

IMC, índice de masa corporal

iv, intravenoso

LDH, lactato deshidrogenasa

LIN, límite inferior de la normalidad

LMR, ratio linfocito-monocito

LSN, límite superior de la normalidad

MDSCs, células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs)

MSKCC, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

ND, no disponible

NF- $\kappa$ B, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

NLR, ratio neutrófilo-linfocito

OR, *odds ratio*

PD-1, proteína de muerte programada 1

PDL-1, ligando de muerte programada 1

PE, progresión de enfermedad

P. Ej, por ejemplo

PET-TC, tomografía por emisión de positrones/tomografía computerizada

PI3K, fosfoinositol-3-quinasa

PNI, índice pronóstico nutricional.

pRB, proteína del retinoblastoma

QT, quimioterapia

QTI, quimioterapia de inducción

R2Nag, pseudoR2 de Nagelkerke.

RC, respuesta completa

RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*

RM, resonancia magnética

ROC, *Receiver Operating Curve*

RP, respuesta parcial;

RPA, análisis de partición recursiva

RT, radioterapia

RTQT, radioquimioterapia

SCE, supervivencia cáncer específica

SG, supervivencia global

SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirido

SIRI, índice de respuesta inflamatoria sistémica

SLR, supervivencia libre de recidiva

SLMD, supervivencia libre de metástasis a distancia,

TAMs, macrófagos asociados a tumor

TC, tomografía computerizada

TILS, linfocitos infiltrantes de tumor

TGF-beta, factor de crecimiento transformante beta

TNF-alfa, factor de necrosis tumoral alfa

TNM, *Tumor-Node-Metastases*

TPF, docetaxel-cisplatino-5-fluorouracilo

VEGF2, factor de crecimiento vascular-endotelial 2

VIH, virus de inmunodeficiencia humana

VPH, virus papiloma humano.

Zubrod PS, *performance status*, estado funcional

\* , estadísticamente significativo (p-valor <0,005)

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Lista de verificación para la evaluación de un nomograma.....	59
Tabla 2. Nomogramas pre/postquirúrgicos en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello .....	64
Tabla 3. Descripción del índice de masa corporal (IMC).....	88
Tabla 4. Escala Eastern Cooperative Oncolog Group Performance Status (ECOG PS) para evaluación del estado funcional .....	90
Tabla 5. Índice de Comorbilidad de Charlson modificado según la edad.....	91
Tabla 6. Rangos de normalidad de las variables de laboratorio (hemograma y bioquímica) utilizadas en el presente estudio. ....	93
Tabla 7. Definición de tratamiento intensivo .....	94
Tabla 8. Gradación de las toxicidades más relevantes en este estudio según los criterios CTCAE versión 4.03. ....	97
Tabla 9. Criterios RECIST 1.1 de evaluación de respuesta.....	98
Tabla 10. Descripción datos demográficos del total de la serie de pacientes. ....	116
Tabla 11. Descripción datos clínicos y anatomopatológicos del total de la serie de pacientes.....	118
Tabla 12 Descripción distribución parámetros analíticos en el total de la serie de pacientes.....	120
Tabla 13. Descripción de la distribución de los índices de inflamación sistémica en el total de la serie de pacientes. ....	120
Tabla 14. Comparación del punto de corte, capacidad discriminativa y calibración interna de los índices de inflamación sistémica para SG. ....	123

Tabla 15. Comparación de la capacidad discriminativa y calibración interna de los índices de inflamación sistémica para SLR. ....	123
Tabla 16. Asociación entre NLR y características basales de los pacientes .....	126
Tabla 17. Asociación entre dNLR y características basales de los pacientes...	127
Tabla 18. Asociación entre PLR y características basales de los pacientes. ....	128
Tabla 19. Asociación entre LMR y características basales de los pacientes.....	129
Tabla 20. Asociación entre SIRI y características basales de los pacientes. ....	130
Tabla 21. Asociación entre PNI y características basales de los pacientes. ....	131
Tabla 22. Características clínicas de los pacientes tratados con terapia intensiva en función del régimen de quimioterapia y la secuencia de tratamiento recibida. ....	133
Tabla 23. Características del tumor en los pacientes tratados con terapia intensiva en función del esquema de quimioterapia y la secuencia de tratamiento recibida. ....	134
Tabla 24. Descripción toxicidad aguda durante el tratamiento concomitante en los pacientes tratados con RT-CDDP. ....	137
Tabla 25. Descripción de la toxicidad tardía en los pacientes tratados con RT-CDDP. ....	137
Tabla 26. Descripción toxicidad aguda durante el tratamiento concomitante en pacientes que recibieron QTI+RT-CDDP. ....	138
Tabla 27. Descripción toxicidad tardía en pacientes que recibieron QTI+RT-CDDP. ....	138
Tabla 28. Descripción de la toxicidad aguda durante la concomitancia de los pacientes tratado con la secuencia QTI+BRT. ....	139
Tabla 29. Descripción de la toxicidad tardía de los pacientes tratados con la secuencia QTI+BRT. ....	139

Tabla 30. Características clínicas de los pacientes tratados con BRT con intención curativa - terapia de intensidad media.....	140
Tabla 31. Características del tumor en los pacientes tratados con BRT con intención curativa- terapia de intensidad media.....	141
Tabla 32. Descripción de la toxicidad aguda del tratamiento con BRT concomitante con cetuximab - tratamiento intensidad media .....	142
Tabla 33. Descripción de la toxicidad tardía del tratamiento con BRT concomitante con cetuximab - tratamiento intensidad media .....	143
Tabla 34. Respuesta máxima objetivada en la evaluación inicial (8-12 semanas) tras finalización del tratamiento radical .....	148
Tabla 35. Distribución del tipo de recidiva/progresión tras el tratamiento con intención radical .....	148
Tabla 36. Descripción del resultado anatomopatológico de la pieza de la cirugía de rescate inmediata tras tratamiento radical.....	150
Tabla 37. Descripción del resultado anatomopatológico de la pieza de la cirugía de rescate realizada por recidiva a lo largo del seguimiento del estudio. ....	150
Tabla 38. Correlación de los índices de inflamación sistémica con la respuesta al tratamiento radical .....	152
Tabla 39. Correlación de los índices de inflamación sistémica con la progresión a tratamiento radical. ....	153
Tabla 40. Correlación de los índices de inflamación sistémica con el tipo de progresión desarrollado (locorregional vs a distancia) .....	154
Tabla 41. Análisis univariante mediante regresión de Cox de potenciales factores pronósticos clínicos y del tumor para SLR. ....	159
Tabla 42. Análisis univariante mediante regresión de Cox del valor pronóstico de los índices de inflamación sistémica para SLR. ....	159

Tabla 43. Análisis multivariante mediante regresión de Cox (likelihood ratio) de potenciales factores pronósticos independientes para SLR. ....	160
Tabla 44. Análisis univariante mediante regresión de Cox de potenciales factores pronósticos clínicos y del tumor para SG. ....	162
Tabla 45. Análisis univariante mediante regresión de Cox del valor pronóstico de los índices de inflamación sistémica para SG. ....	162
Tabla 46. Análisis multivariante mediante regresión de Cox (likelihood ratio) de potenciales factores pronósticos independientes para SG. ....	165
Tabla 47. Análisis univariante mediante regresión de Cox de potenciales factores pronósticos clínicos y del tumor para SCE. ....	167
Tabla 48. Análisis univariante mediante regresión de Cox del valor pronóstico de los índices de inflamación sistémica para SCE. ....	167
Tabla 49. Análisis multivariante mediante regresión de Cox (likelihood ratio) de potenciales factores pronósticos independientes para SCE. ....	170
Tabla 50. Distribución del valor omega en la serie total de pacientes. ....	171
Tabla 51. Evaluación de la capacidad de discriminación, calibración interna y bondad de ajuste del Nomograma de la Universidad de San Diego en nuestra serie para SLR y SG. ....	173
Tabla 52. Porcentaje de clasificación correcta para los datos de recidiva en función del valor omega. ....	174
Tabla 53. Porcentaje de clasificación correcta para los datos de éxitus en función del valor omega. ....	175
Tabla 54. Análisis univariante mediante regresión de Cox del impacto del valor omega (<0,8 vs >=0,8) en SLR y SG. ....	178
Tabla 55: Estudios publicados sobre el valor pronóstico del NLR en CECC localmente avanzado tratado con RTQT radical. ....	194

Tabla 56: Estudios publicados sobre el valor pronóstico del PNI en CECC  
localmente avanzado tratado con RTQT radical.....201



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Tasas estimadas de incidencia y mortalidad por CECC (todas las localizaciones) para ambos sexos en Europa (GLOBOCAN 2020, World Health Organization) .....	22
Figura 2 Inflamación como seña de identidad del cáncer.....	44
Figura 3. Localizaciones de los tumores primarios en el CECC. ....	89
Figura 4. Nomograma de la Universidad de San Diego publicado por Mell <i>et al.</i> para predecir el riesgo relativo de recidiva de los pacientes elaborado en función de un modelo de regresión competitivo generalizado (GCE). ....	102
Figura 5. Nomograma de Vitzthum <i>et al.</i> en <a href="http://www.comogram.org">www.comogram.org</a> .....	104
Figura 6. Nomograma de Vitzthum <i>et al.</i> en <a href="http://www.comogram.org">www.comogram.org</a> . Imágenes de los formularios accesibles online para el cálculo automatizado del valor omega. ....	105
Figura 7. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio .....	115
Figura 8. Diagrama de cajas para NLR, dNLR, PLR, LMR.....	121
Figura 9. Diagrama de cajas para PNI y SIRI .....	122
Figura 10. Curva de SLR para la serie total de pacientes (N=290) .....	145
Figura 11. Curva de SG para la serie total de pacientes (N=290).....	146
Figura 12. Curva de supervivencia cáncer-específica para la serie total de pacientes .....	147
Figura 13. Distribución del tipo de recidiva/progresión tras el tratamiento radical .....	149
Figura 14. Curvas Kaplan-Meier para SLR en función de localización tumoral (A), estadio TNM (B), ECOG PS (C), estatus VPH (D) .....	156
Figura 15. Curva Kaplan-Meier para SLR en función de hábito tabáquico (E) .	157

Figura 16. Curvas Kaplan-Meier para SLR en función de los índices de inflamación sistémica significativos: NLR (F), dNLR (G), SIRI (H), PNI (I). .....	158
Figura 17. Curvas Kaplan-Meier para SG en función de localización de tumor primario (A), estadio TNM (B), ECOG PS (C), hábito tabáquico (D). .....	163
Figura 18. Curvas Kaplan-Meier para SG en función de los índices inflamación. ....	164
Figura 19. Curvas Kaplan-Meier para SCE en función de localización de tumor primario (A), estadio TNM (B), ECOG PS (C), hábito tabáquico (D). .....	168
Figura 20. Curvas Kaplan-Meier para SCE atendiendo a índices de inflamación sistémica.....	169
Figura 21. Diagrama de cajas para la distribución del valor omega (variable continua) en nuestra serie de pacientes.....	172
Figura 22. Curva ROC que evalúa el valor omega calculado según el nomograma de Mell y Vitzhum para SG. ....	173
Figura 23. Curva ROC que evalúa el valor omega calculado según el nomograma de Mell y Vitzhum para SLR.....	174
Figura 24. Valores pronosticados y curva de regresión ajustada para recidiva y éxitus en función de valor omega .....	176
Figura 25. Curva Kaplan-Meier para SLR en función del valor omega.....	178
Figura 26. Curva Kaplan-Meier para SG en función del valor omega. ....	179
Figura 27. Riesgo para el evento (recidiva o éxitus) en función del valor omega. ....	180
Figura 28. Interacción entre el tipo de tratamiento recibido (terapia intensiva o no) y el valor omega (población valor omega <0,80) para SLR. ....	182
Figura 29. Interacción entre el tipo de tratamiento recibido (terapia intensiva o no) y el valor omega (población valor omega $\geq 0,8$ ) para SLR. ....	183

Figura 30. Interacción entre el tipo de tratamiento recibido (terapia intensiva o no) y el valor omega (población valor omega  $\geq 0,8$ ) para SG .....184

Figura 31. Interacción entre el tipo de tratamiento recibido (terapia intensiva o no) y el valor omega (población valor omega  $\geq 0,8$ ) para SG .....185

# **INTRODUCCIÓN**

# **1. INTRODUCCIÓN**

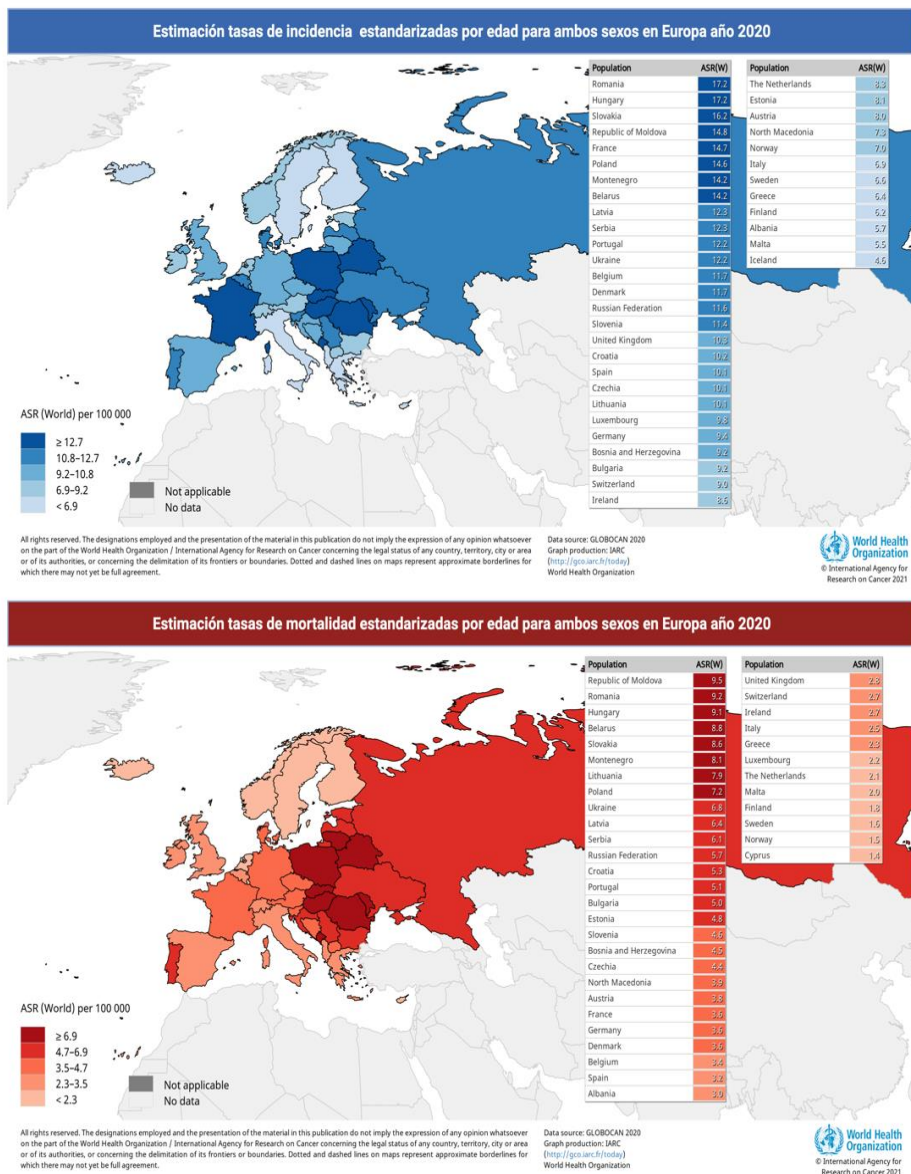
## **1.1. Epidemiología y factores de riesgo del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello**

El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) engloba un grupo heterogéneo de tumores malignos originados en diferentes estructuras de esta región anatómica, como son la cavidad oral, el labio, la orofaringe, la hipofaringe y la laringe. En conjunto, el CECC representa la séptima neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial.

Cada año se diagnostican unos 140.000 casos nuevos de CECC en Europa (1); esta cifra corresponde a alrededor del 4% de la totalidad de los cánceres en adultos (6% en hombres; 2% en mujeres), abarcando un amplio rango de incidencias en función de la localización geográfica estudiada (1). Las tasas estimadas de incidencia y mortalidad por países en Europa para ambos sexos en el año 2020 se representan en la Figura 1 (2).

En España, la estimación para el año 2020 fue de 9.832 nuevos diagnósticos y 3.433 muertes por CECC, con una prevalencia estimada de 29.988 casos (GLOBOCAN 2020) (2).

**Figura 1 Tasas estimadas de incidencia y mortalidad por CECC (todas las localizaciones) para ambos sexos en Europa (GLOBOCAN 2020, World Health Organization)**



La etiopatogenia del CECC es multifactorial, pudiendo participar diferentes carcinógenos químicos y biológicos. Los principales factores de riesgo se clasifican en dos grandes grupos: 1) la exposición al tabaco y el alcohol, carcinógenos químicos que históricamente han representado la principal causa de enfermedad, y 2) la infección por el virus del papiloma humano (VPH), una infección de transmisión sexual cuyo efecto en el desarrollo del CECC ha ido aumentando a lo largo de la última década, teniendo un mayor impacto en Norteamérica y Europa occidental. Tanto los CECC VPH negativos como los VPH positivos se caracterizan por ser más frecuentes en varones que en mujeres y presentar una mayor incidencia conforme avanza la edad. No obstante, presentan diferencias en su pronóstico, la tendencia de su incidencia y el perfil socioeconómico del paciente, que se analizarán con detalle en el epígrafe correspondiente.

Otros factores de riesgo reconocidos para el desarrollo del CECC son los siguientes: el consumo de hoja de betel o nuez de areca, las lesiones premalignas en cavidad oral incluyendo leucoplasias y eritroplasias, factores de inmunosupresión como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), factores dietéticos como la desnutrición o bajo consumo de folatos, una higiene oral deficiente, la exposición laboral a asbesto, la exposición solar, la anemia de Fanconi, el síndrome de Plummer-Vinson, el síndrome de Li-Fraumeni, y la disqueratosis congénita.

Seguidamente se analizan con detalle los factores de riesgo para CECC de mayor relevancia.

### **1.1.1. Tabaco: cigarrillos**

El tabaquismo es la primera causa de muerte prevenible en el mundo y la primera causa de muertes por cáncer a nivel mundial. Se ha demostrado una relación de causalidad directa entre el consumo de cigarrillos y el CECC, especialmente de cavidad oral, laringe y orofaringe (3). Así, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificó el tabaquismo activo y el tabaquismo pasivo como carcinógeno de grupo 1 para el CECC, definiéndose carcinógeno de grupo 1 como aquellos agentes que presentan una evidencia suficiente de poseer efecto carcinogénico en humanos (4).

En los países desarrollados, la mayor parte del tabaco se consume en forma de cigarrillos manufacturados cuya combustión a altas temperaturas genera humo que contiene más de 7000 compuestos que incluyen un amplio número de carcinógenos y toxinas, como el benceno, el arsénico, el polonio-210 o los compuestos de níquel y de berilio. Con todo, los principales agentes carcinógenos derivados del tabaco son las N-nitrosaminas, en especial la N-nitrosornicotina y la 4-(N-nitrosometilamino)-1-(3-piridil)-1.-butanona, por su indiscutible acción carcinogénica. Estas últimas se forman durante el proceso de curación del tabaco, y presentan concentraciones especialmente altas en el tabaco negro, lo que explica el incremento del riesgo de desarrollo de CECC entre los fumadores de tabaco negro con respecto a los de tabaco rubio (3).

Los cigarrillos con filtro disminuyen la exposición a los carcinógenos previamente mencionados, por lo que únicamente confieren un aumento del riesgo de desarrollo de CECC 1,5 veces superior a los no fumadores. En



contraposición, entre los consumidores de cigarrillos sin filtro el riesgo es 7,8 veces superior. De igual manera, el riesgo de desarrollo de CECC entre los consumidores de tabaco de liar es 8 veces superior a los no fumadores (5).

El riesgo de desarrollar un CECC debido al consumo de cigarrillos es dosis-dependiente, pero existe incluso con un consumo diario bajo. Datos del consorcio INHANCE (*International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*) han demostrado que, en comparación con los no fumadores, cualquier consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de CECC (0-3 cigarrillos/día: *odds ratio* (OR)=1,52, intervalo de confianza al 95%, (IC95%) = 1,21-1,90) mientras que el consumo de 5-10 cigarrillos/día implica casi triplicar el riesgo de desarrollar un CECC (OR 2,6, IC95% 2,0-3,4). Además, ciertas localizaciones de tumor primario, como la laringe y la hipofaringe son más susceptibles a una baja exposición diaria al humo del cigarrillo (6).

La duración de la exposición a los cigarrillos también influye significativamente en el riesgo de desarrollo de CECC. De hecho, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el riesgo observado con el consumo de 5-10 cigarrillos/día durante 20 años frente al consumo de 3-5 cigarrillos/día durante más de 20 año, duplicándose en ambas situaciones (6).

Por el contrario, el abandono del hábito tabáquico puede reducir el riesgo de CECC, habiéndose evidenciado una disminución del riesgo de desarrollar CECC con el tiempo transcurrido desde que se dejó de fumar (7).

### **1.1.2. Tabaco: cigarro/pipa**

El uso de pipa o cigarrillos puros es menos frecuente entre la población general que el consumo de cigarrillos. Sin embargo, su riesgo es mayor puesto que pueden contener dosis superiores de carcinógenos (3).

Wyss *et al.* (8) emplearon datos del consorcio INHANCE para evaluar el riesgo de cáncer asociado al uso de pipa y consumo de puros. En su estudio se objetivó que, comparado con no fumadores, el riesgo relativo de desarrollar un CECC era 2,54 (IC95% 1,93-3,34) para fumadores de puros y de 2,08 (IC95% 1,54-3,45) para fumadores en pipa. Al investigar el riesgo de fumar cigarrillos puros o en pipa en función de la localización del CECC, el cáncer de laringe presentó el riesgo más alto con un riesgo relativo de 6,31 para los cigarrillos y de 3,53 para la pipa, mientras que, en el resto de las localizaciones de tumor primario, los riesgos eran comparables al consumo de cigarrillos, con independencia del tipo de tabaco consumido (8).

### **1.1.3. Tabaco: cigarrillos electrónicos**

Vapear es un término acuñado recientemente que se refiere a la inhalación del vapor producido por cigarrillos electrónicos o vaporizadores de líquidos que contienen nicotina, saborizantes y una amplia variedad de otros ingredientes (9).

La popularidad del uso de estos dispositivos ha aumentado en gran medida en los últimos años, en parte por la variedad de sabores disponibles, que resultan atractivos para un público más joven, y en parte por agresivas campañas de publicidad para posicionar a los cigarrillos electrónicos como una

alternativa más saludable que el cigarrillo tradicional (10). También se ha convertido en una alternativa para aquellos fumadores que desean dejar de fumar debido a la similitud de los cigarrillos electrónicos con los tradicionales (11).

Debido a su reciente incorporación al mercado aún no disponemos de datos sobre las tendencias de su uso a gran escala. Sin embargo, un informe publicado con datos de una encuesta de consumo y hábitos de salud a nivel nacional de USA publicado en 2015 mostró que el 3,7% de los norteamericanos adultos eran consumidores habituales de cigarrillos electrónicos y más del 20% de adultos jóvenes entre 18-25 años los había probado al menos una vez (12).

A pesar de la percepción de que el vapor de los cigarrillos electrónicos es inocuo, la exposición a dicho vapor, con y sin nicotina añadida, ha demostrado ser citotóxico e inducir roturas en la cadena de ADN en estudios *in vitro* con diversas líneas celulares epiteliales (13,14). Por ello, los cigarrillos electrónicos y otros sistemas de liberación de nicotina electrónicos han sido regulados por la Food and Drug Administration (FDA), limitando su venta para público mayor de 18 años y exigiendo la incorporación de una advertencia sanitaria en los envases.

La utilización de los cigarrillos electrónicos como medio para el abandono del hábito tabáquico está muy cuestionada. Una revisión de la Cochrane (15) ha investigado la evidencia que respalda su uso para dejar de fumar analizando 3 ensayos clínicos aleatorizados y controlados y 21 estudios de cohortes prospectivos. La conclusión es que no hubo diferencias en el éxito de la

abstinencia tabáquica entre el uso de cigarrillos electrónicos, el parche de nicotina o el placebo.

Debido al tiempo de latencia de la enfermedad, es posible que la vinculación entre los cigarrillos electrónicos y el desarrollo del CECC no sea concluyente hasta dentro de varios años. No obstante, la evidencia actualmente disponible apunta a que el vapeo lleva a los jóvenes a iniciarse posteriormente en el tabaquismo, y, por tanto, debe evitarse su promoción y su consumo.

#### **1.1.4. Alcohol**

La ingesta de alcohol es un factor de riesgo bien establecido para la mayoría de las localizaciones de CECC (15). Por ello, el alcohol fue clasificado como carcinógeno del tracto aerodigestivo superior por la IARC desde 1988, enumerando específicamente la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe como las localizaciones de tumor primario de CECC más susceptibles a su toxicidad (16).

Existe un creciente cuerpo de evidencia que aclara la relación directa entre el riesgo de CECC y el consumo de alcohol. De hecho, los tumores que surgen en pacientes que nunca han fumado, pero con antecedentes de consumo de alcohol, tiene alteraciones genéticas distintas de los encontrados en fumadores (17).

Sin embargo, es difícil evaluar de forma aislada el papel del alcohol respecto al tabaquismo porque en la mayor parte de los casos son factores de riesgo coexistentes, y, por lo tanto, constituye un factor de confusión en el cálculo del riesgo estadístico. Con todo, las estimaciones tradicionales han establecido que el uso concomitante de tabaco y el alcohol confiere un riesgo 35 veces superior

de desarrollar CECC, frente a 5 veces para el tabaquismo en exclusiva y 9 veces para el alcoholismo de forma aislada (18).

Los estudios más recientes han caracterizado mejor este riesgo (18-20). En un análisis de 15 estudios de casos y controles se objetivó que los participantes no fumadores, pero con historia de ingesta de alcohol presentaban un incremento del riesgo de CECC, con independencia de la cuantía de la ingesta, frente a los pacientes no fumadores y sin antecedentes de alcoholismo (18,19). De hecho, la ingesta de tres o más bebidas alcohólicas al día duplicó el riesgo de CECC en comparación con aquellos que no bebieron alcohol (OR, 2,04; 95% CI, 1,29-3,21) Haga clic o pulse aquí para escribir texto.(18,19). El análisis de subgrupos por localización del tumor primario evidenció que el aumento de riesgo de cáncer de faringe se producía únicamente con el consumo de una o dos bebidas diarias (OR, 1,66; 95% IC, 1,18-2,34), frente a la necesidad de ingerir 5 o más bebidas alcohólicas al día para incrementar el riesgo de cáncer de laringe (OR, 2,98; 95%IC, 1,72-5,17) (20).

Por otra parte, Freedman *et al.* (21) evaluaron los factores de riesgo para CECC en la cohorte de población del estudio NIH-AARP Diet and Health Study (21) descubriendo diferencias por sexos. Se describió una mayor susceptibilidad de las mujeres a los efectos cancerígenos del alcohol que en sus homólogos masculinos, incluso al controlar por edad e historia de tabaquismo. También se demostró que la relación dosis-respuesta entre el aumento de consumo de alcohol y el aumento de riesgo para CECC presentaba una correlación más estrecha en mujeres que en varones (22)

### **1.1.5. Hoja de betel y nuez de areca**

Históricamente, la masticación de hojas de betel y nueces de areca ha sido un hábito socialmente aceptado en el sudeste de Asia y Pacífico, y comunidades emigradas de estas regiones en América del Norte, Europa y África. La prevalencia del consumo de hoja de betel se estima entre el 10% y el 20% de la población mundial, mientras que aproximadamente 600 millones de personas mastican nuez de areca (23).

El término “mucosa del mascarador de betel” se ha acuñado para describir los cambios característicos que presentan sus consumidores, resultado de la reacción química que se produce al mezclar betel con cal para preparar la pasta que será masticada posteriormente. Dichos cambios incluyen la tinción de la mucosa oral de color rojo-pardo, irregularidades de la superficie mucosa, y descamación de la mucosa afecta (24). Estas alteraciones suelen aparecer juntamente con leucoplasias, úlceras orales y fibrosis submucosa, teniendo potencial de transformación maligna (25). Por ello, ha sido clasificado como carcinógeno humano de la cavidad oral, faringe y esófago por la IARC. De hecho, mascar betel, asociado o no a tabaquismo, confiere un riesgo relativo de cáncer de cavidad oral superior al 50%, presentando el mayor riesgo en mucosa oral, encía alveolar y labio (23–25).

### **1.1.6. Higiene oral deficiente**

El incumplimiento de los hábitos básicos de higiene dental recomendados (p. ej. cepillado de dientes y uso de hilo dental), la ausencia de atención profesional por parte de odontólogos cualificados, la falta de dentición y otros marcadores de mala salud bucodental han demostrado de forma reiterada su papel como factor de riesgo independiente para desarrollo de CECC, especialmente en cavidad oral (26,27).

### **1.1.7. Inmunosupresión**

La inmunosupresión secundaria a infección por el virus de inmunodeficiencia humano (VIH)(28) o a un trasplante de órgano confiere un mayor riesgo de CECC. Tras el trasplante de órgano sólido, la incidencia de cáncer de labio se incrementa 10 veces o más, con aumentos más modestos de entre 2 y 5 veces en otras localizaciones de tumores primarios de CECC (29,30). De igual manera, los pacientes infectados por el VIH tienen un riesgo entre 2 y 5 veces superior de desarrollar un CECC, habiendo aumentado su incidencia tras la implementación de la terapia antirretroviral de gran actividad, a medida que los pacientes presentan una mayor supervivencia, y, por tanto, tienen la oportunidad de desarrollar neoplasias no definitivas del síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA), incluyendo el CECC (31–33)(34).

### **1.1.8. Virus del papiloma humano (VPH)**

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus con ADN bicatenario que se transmite mediante contacto directo, representando la infección de transmisión sexual más frecuente en países desarrollados, con una tendencia al alza en la última década. Así, según datos de Estados Unidos procedentes de la encuesta de examen de salud y nutrición de 2003 a 2006, la prevalencia de la infección por VPH osciló entre el 32,9% y el 53,8% entre los diferentes grupos de edad. La máxima prevalencia se encontró en la franja de edad entre los 20-24 años (datos recopilados exclusivamente en mujeres, pero equiparable en varones) (35). Por todo ello, se confirma como la enfermedad de transmisión sexual más común en la actualidad (36).

El VPH tiene más de 200 serotipos conocidos, muchos de los cuales causan lesiones epiteliales benignas, como la verruga común (37). Sin embargo, los serotipos de alto riesgo, como el 16, 18, 31, 33, 35 y 41 tienen un gran potencial carcinogénico y se ha demostrado su asociación causal con cáncer de cérvix, de ano y de orofaringe (38).

La historia natural del VPH se caracteriza por una regresión espontánea en el 70-93% de los casos en los primeros 2 años desde su detección, si bien, en ciertos casos no es eliminado y su persistencia puede llegar a inducir la carcinogénesis (39).

El mecanismo por el cual el VPH causa lesiones premalignas y malignas fue descubierto gracias al conocimiento adquirido con el estudio de la carcinogénesis del cáncer de cérvix. Tras un contacto sexual, el VPH infecta queratinocitos en la capa basal del epitelio escamoso y se replica dentro de su



núcleo (40). El genoma del VPH codifica seis proteínas tempranas (E1, E2, E4, E5, E6, E7) y dos proteínas tardías (L1, L2). Los estudios moleculares muestran que, en los serotipos de alto riesgo, E6 y E7 se comportan como oncoproteínas mediante la unión con las proteínas supresoras de tumores p53 y pRB respectivamente, promoviendo su degradación (41), lo que resulta en inestabilidad genómica, proliferación celular incontrolada y, finalmente, transformación a malignidad (41). Como supresor de tumores, el pRB inhibe el gen que codifica p16. En la presencia de una infección por VPH de alto riesgo, la ausencia de pRB conduce a la sobreexpresión de p16, que puede detectarse mediante inmunohistoquímica y ha sido ampliamente utilizado en los estudios de anatomía patológica como marcador subrogado de la positividad de VPH en el contexto del cáncer de orofaringe (42). Con todo, datos de estudios recientes muestran que la determinación en exclusiva de p16 es insuficiente para una correcta caracterización y se aboga por el genotipado del virus como técnica de elección (43).

La relación entre el VPH y el cáncer de orofaringe se describió por primera vez en un estudio de Gillison y colaboradores en el año 2000 (43). El estudio identificó el VPH en el 25% del total de las muestras de CECC, llegando hasta un 62% de positividad en los tumores de orofaringe. En las otras localizaciones de tumor primario su presencia fue muy inferior con un 19% en la laringe, un 12% en cavidad oral y un 10% en hipofaringe. El serotipo más frecuentemente encontrado en estos tumores fue el VPH16 (90%), seguido del VPH33 (5%), VPH18 (2%) y VPH31 (2%) (43). Además, se describieron importantes diferencias entre los CECC VPH positivos y negativos.

Los CECC VPH negativo son 2-3 veces más frecuentes en varones que en mujeres. Su edad de presentación ronda la mediana edad, entre finales de la década de los 50 y la década de los 60. La raza afroamericana presenta un peor pronóstico que el resto de las razas. Más del 90% de los CECC VPH negativo se asocian a hábito tabáquico, aumentando el riesgo de forma directamente proporcional al consumo de tabaco. El consumo de alcohol presenta un efecto sinérgico con el tabaco, contribuyendo al incremento del riesgo. Los hábitos sexuales no representan un factor de riesgo significativo. La localización del tumor primario más frecuente es la laringe y la cavidad oral. La sintomatología al diagnóstico es muy variada, abarcando desde disfonía hasta odinodisfagia. La tendencia actual es una incidencia a la baja. En cuanto al pronóstico, la tasa de supervivencia a 5 años es del 65%, con una tasa de recidiva a 5 años del 50% (43).

En contraposición, los CECC VPH positivos son 4-5 veces más frecuentes en el sexo masculino que en el femenino. Se presentan a una edad más joven, con un pico de incidencia entre la década de los 40 y 50. Suele aparecer en varones de raza blanca y alto nivel socioeconómico. En un 50-65% de los casos asocian también historia de tabaquismo activo, sin embargo, no suelen tener asociado el alcoholismo. El principal factor de riesgo es número de parejas sexuales con las que se practica sexo oral. La localización más frecuente es la orofaringe, en particular el tejido linfoide de las amígdalas y la amígdala lingual. La forma de presentación más frecuentes es un aumento de tamaño de adenopatías cervicales, pudiendo acompañarse también de dolor a nivel orofaríngeo, disfagia y otalgia refleja. Su tendencia actual es una incidencia al alza. Son tumores con un mejor pronóstico con una tasa de supervivencia a 5 años que oscila entre el 60-90% y una tasa de recidiva a 5 años entre el 10-15% (43).

## **1.2. Factores pronósticos y biomarcadores en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello**

### **1.2.1. Factores pronósticos clínicos**

Las guías clínicas europeas (44) y nacionales (45) para el manejo multidisciplinar de CECC siguen considerando vigentes los factores pronósticos clásicos como la localización y el tamaño del tumor primario, la afectación ganglionar, el grado histológico y la presencia de metástasis a distancia. Su importancia radica en que las indicaciones terapéuticas se sientan en base a su presencia o ausencia.

En la actualidad, la cirugía sigue teniendo un papel destacado en el tratamiento multimodal del CECC localmente avanzado (44,45). Además, tiene utilidad como factor pronóstico, puesto que tanto los CECC irresecables, como los CECC resecaos con márgenes de resección afectos presentan un pronóstico más desfavorable. Por lo tanto, el objetivo de la cirugía debe ser conseguir la resección completa del tumor a nivel microscópico incluyendo los márgenes de seguridad adecuados. De lo contrario, el tratamiento adyuvante indicado consiste en una radioquimioterapia (RTQT) concomitante. La adición de la quimioterapia a la radioterapia adyuvante aumenta la potencial toxicidad del tratamiento y puede influir negativamente en los resultados funcionales de los pacientes intervenidos (46).

Por tanto, la estratificación del riesgo de los pacientes tratados con cirugía de entrada se establece en base a los factores pronósticos independientes para

la supervivencia global del CECC (nivel de evidencia IIa) según la 7ª edición de la clasificación TNM (47). Por tanto, una situación de alto riesgo postoperatorio se define por la afectación del margen de resección (R1) del tumor primario, o la extensión extracapsular o extranodal (ENE) en alguno de los ganglios linfáticos, siendo indicación de RTQT adyuvante concomitante.

### **1.2.2. VPH: biomarcador con valor pronóstico y predictivo**

Tras el reconocimiento del valor pronóstico del estado del VPH, la estratificación de riesgo de los carcinomas orofaríngeos VPH positivos ha requerido una adaptación. Así, la situación de alto riesgo viene definida en la actualidad por la presencia de cinco o más metástasis en los ganglios del cuello, un tamaño tumoral del tumor primario correspondiente a T3/T4 o márgenes de resección positivos; sin embargo, la ENE o un estadio ganglionar avanzado no son predictivos de recidiva local (48).

Las modificaciones en la clasificación del riesgo para el CECC relacionado con el VPH han implicado un cambio de paradigma en su tratamiento y por su importancia se han constituido como una nueva entidad independiente en la 8ª edición de la clasificación TNM (49).

Con respecto al estatus del VPH, el histórico ensayo RTOG 012994 evidenció una reducción del 58% del riesgo de muerte (*hazard ratio*, [HR] 0,42; IC del 95% 0,27-0,66) en los pacientes con CECC VPH positivo en comparación con los con VPH negativo. El análisis de partición recursiva (RPA) reveló que el estado del VPH, el consumo de tabaco (por paquetes/año), y la afectación ganglionar eran mejores predictores para supervivencia global que únicamente el tamaño del tumor primario (descriptor T) en los tumores VPH negativos, estableciéndose

así las categorías de riesgo bajo, intermedio o alto en función de estos parámetros (50).

El mejor pronóstico de los CECC relacionados con el VPH se ha confirmado en múltiples estudios retrospectivos y prospectivos. El más relevante fue el ensayo de la Red Internacional de Colaboración en Cáncer de Orofaringe (ICON-S) (51) que sentó la base de la 8ª edición del TNM(49), actualmente vigente, en la que se estadifican los CECC VPH positivos de forma independiente.

En el ensayo promovido por la iniciativa ICON-S participaron 1907 pacientes con diagnóstico de cáncer de orofaríngeo VPH+ no metastásico procedentes de 7 centros de Estados Unidos, Canadá, los Países Bajos y Dinamarca (51). Al aplicar a estos pacientes la clasificación TNM-7 (47), los investigadores descubrieron que la supervivencia global a 5 años fue similar en los estadios iniciales, siendo del 88% para el estadio I [IC del 95%: 74-100]), 82% para el estadio II [IC del 95% 71-95]), 84% para el estadio III [IC del 95% 79-89]) y del 81% para el estadio IVA [IC del 95% 79-83], con una p-valor=0,25, mientras que fue significativamente menor para el estadio IVB con únicamente un 60% [IC del 95% 53-68];  $p < 0.0001$ . La supervivencia global a 5 años tampoco difirió entre los estadios N0 (80% [IC 95% 73-87]), N1-N2a (87% [83-90]) y N2b (83% [80-86]), pero fue menor para el estadio N3 (59% [51-69];  $p < 0.0001$ ).

Al utilizar los *hazard ratio* ajustados, se elaboró un nuevo sistema de clasificación de estadios específica para el cáncer de orofaringe VPH positivo, el denominado sistema de estadificación ICON-S, que se basaba en dichas tasas de supervivencia a 5 años. Así, se propuso: estadio I (T1-T2N0-N1), estadio II (T1-T2N2 o T3N0-N2), estadio III (T4 o N3) y estadio IV (M1) (51).

En base a los resultados de una cohorte de entrenamiento con 702 pacientes, en los estadios I y II la afectación ganglionar de las cadenas cervicales inferiores y la presencia de menos o más de 5 adenopatías patológicas no se consideraron factores pronósticos independientes para la supervivencia global (51).

En una validación retrospectiva con 15.116 pacientes de la base de datos nacional del cáncer de los Estados Unidos de América que fueron inicialmente evaluados según las directrices TNM-7 y posteriormente reestadificados según la clasificación TNM-8 (49), la estadificación clínica y la estadificación patológica cambió en el 91% de los casos hacia estadios más iniciales (*downstaging*) (52).

Esta reclasificación del cáncer de orofaringe VPH+ ha suscitado el interés para intentar adaptar la intensidad del tratamiento en estos pacientes de mejor pronóstico. En ellos, el objetivo es intentar reducir la toxicidad derivada del tratamiento, habiéndose promovido varios ensayos clínicos prospectivos de desescalada terapéutica que por el momento siguen en curso, o han resultado negativos (53).

Por ello la identificación de marcadores robustos de los CECC VPH+ que presentan un mejor pronóstico es de suma importancia clínica. La expresión de p16 (CDKN2A) evaluada mediante inmunohistoquímica puede utilizarse como marcador sustitutivo del carcinoma orofaríngeo relacionado con el VPH. Sin embargo, la combinación de la positividad del ADN del VPH y la sobreexpresión de p16 es más precisa que el VPH o el estado de p16 por sí solos para predecir la supervivencia sin recidiva (54).

Las oncoproteínas del VPH, las proteínas E6 y E7, que se encuentran en el suero sanguíneo de pacientes con CECC VPH positivos, están siendo evaluadas como biomarcadores potenciales. Así, la serología de la proteína E6 o E7 podría ser un marcador diagnóstico para la detección de carcinomas orofaríngeos VPH+(55), convirtiéndose una herramienta útil para identificar subgrupos de pacientes con un alto riesgo de enfermedad recurrente (56).

Así mismo, la medición cuantitativa del DNA del VPH 16 en enjuagues orales es una herramienta de cribado prometedora (57,58). Además, su persistencia tras el tratamiento radical también podría permitir la detección precoz de la recidiva en pacientes con carcinoma orofaríngeo VPH 16+ (57).

La precisión de la detección del ADN del VPH podría incluso aumentar con un análisis combinado en saliva y plasma. Sin embargo, falta demostrar si esta herramienta de vigilancia no invasiva permite identificar la recidiva local o regional de modo que posibilite el rescate quirúrgico y tenga impacto en la práctica clínica (59).

### **1.2.3. Factores pronósticos y biomarcadores basados en biopsia líquida**

La biopsia líquida se refiere a la toma de muestras y el análisis de varios fluidos biológicos (sangre, saliva, orina) para la identificación de biomarcadores moleculares, en contraposición a la biopsia clásica que analiza una muestra de tejido (60). Se trata de un método de detección rápido y mínimamente invasivo, que podría incorporarse en el manejo clínico de pacientes con CECC. Así, el desarrollo de la biopsia líquida podría predecir la aparición de metástasis, ayudar a la evaluación de la respuesta al tratamiento y la selección de tratamientos posteriores. Entre sus potenciales aplicaciones en el CECC también estaría la evaluación de la enfermedad residual en pacientes con enfermedad potencialmente curable sometidos a un tratamiento radical (60,61).

El análisis de partículas o células circulantes derivadas del tumor ha sido explorado en otros tumores sólidos, como cáncer de páncreas, melanoma, pulmón, colorrectal, mama y próstata. Esto incluye el análisis de ADN tumoral circulante (ctDNA), células tumorales circulantes (CTCs) y exosomas. Estas partículas o células pueden ser representativas del tumor primario y pueden obtenerse en muestras de sangre periférica (62).

Dentro del plasma sanguíneo se puede extraer una pequeña cantidad de ctDNA y una mayor cantidad de ADN libre circulante (cell-free DNA, cfDNA). El ctDNA deriva de la liberación al torrente sanguíneo de fragmentos de ADN secundarios a la necrosis tumoral, lisis de células tumorales circulantes o liberación de ADN en tejidos con fenotipo inflamatorio (63) Las líneas de investigación actuales sugieren que el ctDNA se caracteriza por tener fragmentos con mutaciones somáticas que han aparecido en la evolución del



tumor primario y/o metástasis, que permiten diferenciar el cfDNA del ctDNA y ayudan a comprender la biología tumoral y el perfil mutacional del tumor (64)

Algunos estudios recientes han logrado identificar ctDNA en CECC, tanto en saliva como en muestras de sangre. En una cohorte de 93 pacientes se identificaron mutaciones somáticas en TP53, PIK3CA, CDKN2A, HRAS, NRAS y FAT1. El ctDNA fue detectado en un 87% de los pacientes en sangre (n=47), siendo TP53, la mutación más frecuentemente detectada (86%) (65). Las observaciones de Wang *et al.*, se correlacionan con las mutaciones identificadas en el Atlas del Genoma del Cáncer (*The Cancer Genome Atlas (TCGA)*) de los CECC, en el que las mutaciones de TP53 (72%), PIK3CA (30%), FAT1(23%) y CDKN2A (22%) se identificaron como claves en los CECC (66)

Varios estudios investigaron el papel de las CTCs en el CECC, poniendo en valor su papel como factor pronóstico, puesto que su detección se ha correlacionado con un mayor riesgo de recidiva (local o a distancia) y una menor supervivencia, tanto SLP como SG (67,68)

En uno de los estudios las CTCs fueron detectadas mediante el sistema de detección semiautomatizado de CellSearch (Menarini-Silicon Biosystems, Bolonia, Italia)(68), mientras que en el otro estudio la detección se realizó mediante la reacción en cadena de la polimerasa de los transcritos del gen del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como marcador subrogado de las CTCs (67).

En consonancia con la evidencia previamente disponible en la literatura, ambos estudios mostraron una asociación significativa entre la presencia de CTCs y la progresión de la enfermedad (67,68). Con todo, la gran diversidad de procedimientos de enriquecimiento de las CTCs, la baja sensibilidad y especificidad de los ensayos de detección de CTCs utilizados en algunos estudios previos, el uso de diferentes definiciones de muestras positivas para CTCs, y la inclusión de cohortes de pacientes relativamente pequeñas y heterogéneas, conllevan que el valor pronóstico de las CTCs en el CECC en el momento actual aún no esté claramente establecido.

La optimización de las técnicas enriquecimiento de las CTCs que permitirán capturar una mayor población, incluyendo CTCs con potencial capacidad de diseminación metastásica (69), así como una caracterización más completa de su fenotipo (70), son estrategias que podrían incrementar su rendimiento como factor pronóstico/predictivo. Por ejemplo, un estudio de CTCs que permita evaluar la expresión de PD-L1 (70) sería de utilidad para predecir la eficacia de los tratamientos con anticuerpos monoclonales que bloquean el eje PD-1/PD-L1. No obstante, es necesario realizar más estudios prospectivos en poblaciones homogéneas para obtener datos concluyentes antes de implementar el análisis de las CTCs en la práctica clínica.

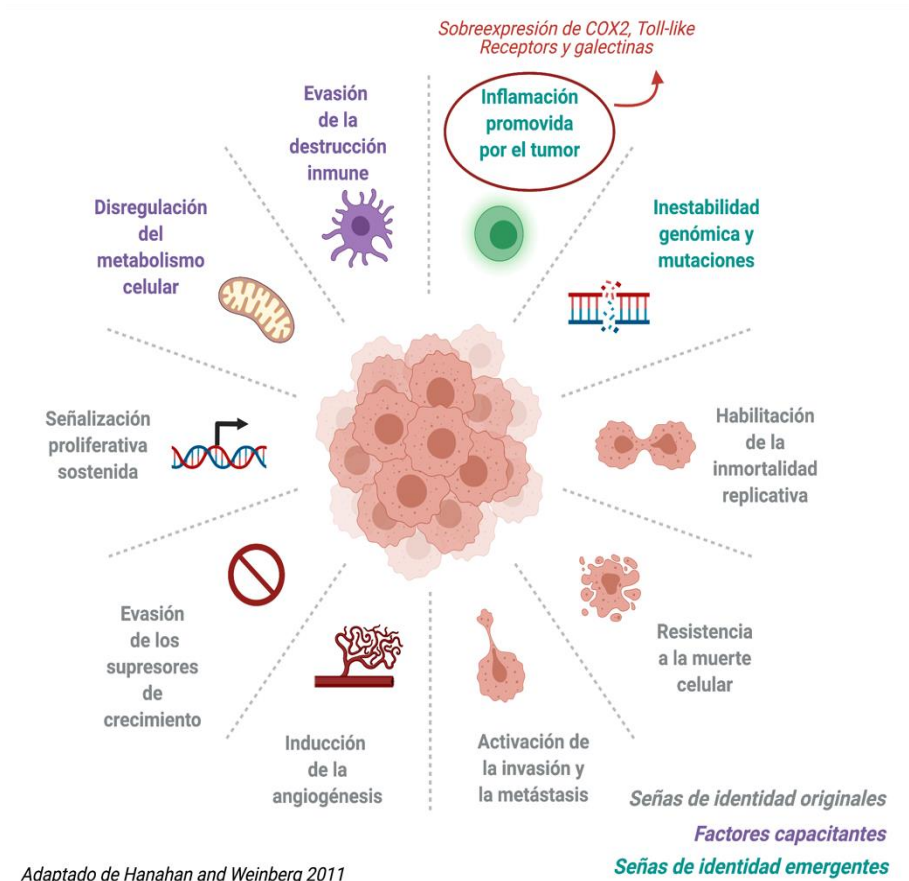
### **1.3. Inflamación y cáncer.**

La primera observación de la conexión entre la inflamación y la carcinogénesis fue realizada por Rudolf Virchow en el siglo XIX (71–73). Actualmente no sólo se ha constatado la importancia de la inflamación en las diferentes etapas de la carcinogénesis en diferentes tumores sólidos, sino que se conocen algunos de los diferentes mecanismos moleculares que subyacen en dicho proceso, que incluyen una pléyade de citoquinas como IL-6, IL-10, GM-CSF, IL1, IL-23, TGF-beta y TNF-alfa entre otras (74).

En 2011 la inflamación fue reconocida por Hanahan y Weinberg como una de las señas de identidad emergentes del cáncer, que están representadas en la Figura 2. Por este motivo, el estudio del papel de la inflamación en la carcinogénesis de los diferentes tipos tumorales así como los parámetros que analizaran el proceso inflamatorio y la respuesta del sistema inmune en el cáncer cobraron un nuevo auge (74).

Así mismo, recientemente se ha descubierto la implicación de varias de estas citoquinas en la polarización de diferentes células del sistema inmune (linfocitos T reguladores (Tregs), macrófagos asociados a tumor (TAMs), células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs) para la generación de un microambiente tumoral inmunosupresor, que facilita la progresión tumoral, siendo especialmente importante en el CECC, lo abre un campo para el desarrollo de nuevas estrategias de inmunoterapia como potenciales tratamientos en esta patología (75).

Figura 2 Inflamación como seña de identidad del cáncer.



### **1.3.1. Papel de la inflamación en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello**

El tabaquismo es el principal factor de riesgo para el desarrollo del CECC, contribuyendo a su iniciación y progresión mediante diferentes mecanismos. Varias toxinas presentes en el humo del tabaco tienen efectos inmunomoduladores. Por otra parte, el consumo de cigarrillos modifica la microbiota oral, y aporta trazas de lipopolisacáridos bacterianos. En conjunto, esto induce una inflamación crónica en la mucosa oral que modifica la respuesta del huésped a los antígenos exógenos, y favorece el desarrollo de lesiones premalignas que pueden favorecer a tumores invasivos mediante una secuencia patológica bien conocida (76).

Los eventos moleculares que sustentan dicho proceso incluyen un aumento de anomalías citogenéticas, la inactivación de genes supresores de tumores y cambios en las vías de señalización intracelular que inducen la inmortalización celular (77). Por otra parte, los efectos del tabaquismo sobre la inmunidad son de gran alcance y complejidad, pudiendo actuar tener una acción dual y antagónica, proinflamatoria o supresora de la inflamación. Así, el efecto neto del tabaquismo sobre la inmunidad va a depender de muchas variables, incluyendo la dosis y el tipo de tabaco, la vía y cronicidad de la exposición y la presencia de otros factores en el momento de la estimulación de las células inmunes como los receptores del ligando Toll u otros mediadores de inflamación (78).

Con todo, en líneas generales, el tabaquismo altera la inmunidad innata, modula la presentación antigénica y promueve la autoinmunidad. Además, altera la inmunidad en la cavidad oral promoviendo la enfermedad gingival y periodontal, procesos inflamatorios crónicos que también contribuyen al desarrollo del cáncer oral (78,79).

La infección por VPH es el otro gran factor de riesgo emergente para el CECC, en especial para el carcinoma de orofaringe, con una incidencia creciente en las últimas décadas en los países desarrollados. En estos tumores la inflamación y la inmunosupresión también tienen un rol esencial. Así, una posible explicación de la mayor supervivencia de los pacientes con tumores VPH+ puede ser la mayor abundancia de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) que confiere un efecto protector a través de una respuesta adaptativa del huésped dirigida contra antígenos virales (80). Además, se ha sugerido un modelo por el cual los TILs presentes en el cáncer de orofaringe VPH+ secretan IFN gamma y promueven la expresión de PD-L1 (81).

Existen varias alteraciones genéticas y vías moleculares asociadas con la inflamación crónica en el CECC. En el CECC se ha observado una sobreexpresión de ciclooxigenasa-2 (COX2) y prostaglandinas en tejido tumoral y el epitelio adyacente, pero no presente en el epitelio normal. También se ha demostrado una correlación entre la expresión de COX-2 y el tamaño tumoral y el pronóstico en el CECC, estando asociada la sobreexpresión de COX2 con un peor pronóstico (82). Los efectos de las prostaglandinas en la cascada de señalización posterior, como el aumento de la proliferación celular, la invasión celular, la neoangiogénesis y la inhibición de la apoptosis son esenciales en el desarrollo tumoral. El mecanismo por el cual los antiinflamatorios no esteroideos consiguen

inhibir el crecimiento tumoral in vitro no está esclarecido en su totalidad, aunque se cree que pueden actuar a través de la inhibición de COX2, y, en consecuencia, de la síntesis de prostaglandinas, evitando así sus efectos procancerígenos (83).

El factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- $\kappa$ B) es un factor de transcripción pleiotrópico que interviene tanto en la inmunidad innata como en la inmunidad adaptativa y es necesaria para la expresión de varios factores proinflamatorios. Se ha demostrado que el NF- $\kappa$ B y sus genes diana proinflamatorios están activados en líneas celulares y muestras tisulares de CECC. El bloqueo de la función NF- $\kappa$ B en el CECC reduce en gran medida el crecimiento tumoral y disminuye la expresión de IL-6 e IL-8 junto a otras citoquinas y quimioquinas asociadas con el estado proinflamatorio (84).

Las citoquinas son proteínas solubles que juegan un papel importante en la iniciación y mantenimiento de las respuestas inflamatorias e inmunes, así como en las vías de señalización intercelulares. Las citoquinas regulan la inmunidad, la inflamación y la hematopoyesis. Esta familia de proteínas comprende las interleucinas (IL), los interferones (IFN), los factores de necrosis tumoral, y los factores de crecimiento. Normalmente se dividen en dos categorías: proinflamatorias (por ejemplo, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) y antiinflamatorias (p. ej. IL-4, IL-10, TGF- $\beta$  y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)). Ejercen sus acciones al unirse a sus receptores, iniciando así las señales de transducción a través de segundos mensajeros. Se ha demostrado que los niveles altos de citoquinas y factores de crecimiento median el desarrollo de diferentes tumores (85). En el desarrollo del CECC en particular se ha observado

la sobreexpresión de IL-1a, IL-6, IL-8, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), VEGF y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) (86). Merece la pena señalar que además pueden tener papel pronóstico y predictor de respuesta, habiéndose observado una correlación entre niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y una peor respuesta al tratamiento de radioquimioterapia (RTQT) y pronóstico en pacientes con CECC (87).

Los mediadores inflamatorios pueden promover la transición epitelio mesénquima (EMT), un proceso por el cual las células epiteliales pierden su polaridad celular y su adhesión célula-célula y ganan propiedades migratorias e invasivas para convertirse en células mesenquimales, siendo esencial para que se produzca la diseminación tumoral. La e-cadherina es de gran importancia para la adhesión intercelular del epitelio, siendo su regulación a la baja un sello distintivo de la transición epitelio-mesénquima, que se asocia a mayor capacidad de invasión, metástasis y mal pronóstico. En el CECC, la inflamación mediada por COX2 induce también la promoción de la EMT al reprimir factores de la transcripción de e-cadherina (88). Además, la prostaglandina E2 derivada de COX-2 también puede promover el desarrollo de metástasis estimulando la EMT y la invasión celular (89). La EMT puede ser modulada por otros mediadores inflamatorios a parte de COX2 en el CECC. De hecho, en líneas celulares de CECC se evidenció que la IL-1 $\beta$  estimula Snail1 e inhibe la expresión de Cdh1 (90). Hay que destacar también la IL-32, que modula la expresión de diversas citoquinas y está regulada positivamente por TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 (86). En un estudio retrospectivo de 65 pacientes con CECC, se demostró que los pacientes con tumores que expresan altos niveles de IL32 alcanzaron una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global inferior en comparación con los



individuos con niveles bajos de IL32 (87). Además, los datos *in vitro* relacionaron la expresión de IL32 con el potencial metastásico (87).

En conclusión, la evidencia actualmente disponible, apoya el concepto de que la inflamación crónica promueve la iniciación, el desarrollo, y la progresión tumoral en el CECC. Dado que la inflamación es un proceso complejo que involucra muchas células efectoras y diversos mediadores, es probable que facilite la progresión tumoral a través de múltiples mecanismos, algunos de los cuales aún no se han comprendido completamente, por lo que hemos señalado los de mayor relevancia clínica y solidez.

### **1.3.2. Biomarcadores e índices pronósticos basados en inflamación sistémica y su aplicación en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello**

Existen seis clases de biomarcadores relacionados con la inflamación: citoquinas, efectores relacionados con el sistema inmunitario, proteínas de fase aguda, especies reactivas de oxígeno, prostaglandinas y factores relacionados con la ciclooxigenasa(19,71)

En este proyecto nos vamos a centrar en la segunda clase de biomarcadores relacionados con la inflamación, los efectores relacionados con el sistema inmunitario, concretamente en su papel en sangre periférica, donde desempeñan su acción a nivel sistémico.

Los leucocitos son un componente esencial tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa. Engloban diferentes poblaciones celulares como son los granulocitos (neutrófilos, basófilos, eosinófilos), monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos (células B y células T), que pueden ejercer funciones inmunoestimulantes o funciones inmunosupresoras (91). En los pacientes con cáncer, se activan diferentes vías para suprimir la respuesta inmune adaptativa eficaz con el fin de evitar la destrucción del tumor por parte de las células inmunes (92). Así mismo, la activación leucocitaria puede liberar citoquinas y factores de crecimiento que estimulen el crecimiento tumoral. Por otra parte, las actividades del sistema inmunológico conducen a un cambio de perfil de los leucocitos en sangre, que puede servir como marcador de la respuesta inflamatoria (93).

Basado en este principio, en los últimos años se han investigado diversos marcadores subrogados de inflamación sistémica basados en los cambios en el número o las proporciones de células inmunitarias y su aplicación en oncología. La utilidad de tales marcadores reside en que parecen reflejar la compleja interacción subyacente entre las respuestas inflamatorias sistémicas con el microambiente tumoral (94).

Actualmente se han descrito diferentes índices basados en inflamación como son la ratio neutrófilo-linfocito (NLR), la ratio neutrófilo-linfocito derivada (dNLR), la ratio plaqueta-linfocito (PLR), la ratio linfocito-monocito (LMR), el índice de respuesta inflamatoria sistémica (SIRI) y el índice pronóstico nutricional (PNI) que han demostrado su valor pronóstico en diferentes tumores sólidos y en diferentes situaciones de enfermedad.

La NLR, consistente en el cociente entre la cifra total de neutrófilos y la de linfocitos es el más ampliamente estudiado, habiéndose demostrado su capacidad para predecir el pronóstico en varios metaanálisis en diversos tipos tumorales, incluyendo cabeza y cuello (31–33,89,95–97). En el CECC, el metaanálisis más reciente que agrupa 33 cohortes con más de 10.000 pacientes concluye que una ratio NLR elevada pretratamiento es un factor de mal pronóstico, al asociarse con tasas inferiores de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, resalta como limitaciones la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios, la disparidad de los puntos de corte empleados y en ocasiones la escasa homogeneidad de las poblaciones estudiadas (89).

La dNLR, calculada en base a la siguiente fórmula:  $\text{cifra total de neutrófilos sérica} / \text{cifra total de leucocitos sérica} - \text{cifra total de neutrófilos sérica}$  ha sido escasamente explorada en el CECC, existiendo únicamente dos estudios disponibles de población diferente (pacientes laringectomizados frente a pacientes tratados con quimioterapia de inducción) con resultados contrapuestos, siendo uno de ellos el publicado por nuestro grupo (90,98).

Así, en nuestro trabajo previo en pacientes con CECC localmente avanzado tratados con quimioterapia de inducción, un nivel alto de dNLR pretratamiento se asoció con peor supervivencia global en la cohorte de entrenamiento, pero no se confirmó su significación estadística en la cohorte independiente de validación (90). Por el contrario, en el estudio de 137 pacientes laringectomizados, un valor de dNLR prequirúrgico elevado fue un factor independiente de menor supervivencia libre de recaída, si bien tampoco se evidenció una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia global (98).

La PLR se calcula como el cociente entre la cifra total de plaquetas y la de linfocitos. Disponemos de dos metaanálisis que han evaluado el valor de este marcador en CECC (99,100) recopilando datos de 4500 y 4096 pacientes respectivamente. Ambos concuerdan en concluir que una elevación de la PLR es un factor pronóstico deletéreo que se asocia de forma estadísticamente significativa con unos resultados inferiores tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de progresión. Con todo, nuevamente como principal debilidad se señala la gran heterogeneidad en las poblaciones y los puntos de corte utilizados.

También disponemos de un metaanálisis que ha evaluado el valor de la LMR en el CECC (101). Esta proporción se obtiene al dividir la cifra total de linfocitos entre la cifra total de monocitos. En dicho metaanálisis, que incluyó 4260 pacientes procedentes de 7 cohortes se objetivó que un nivel alto de LMR puede ser un factor pronóstico independiente favorable en CECC, si bien hay que tomar con cautela dichas conclusiones por estar basado en su totalidad en estudios retrospectivos y con población heterogénea, incluyendo también un amplio rango de puntos de corte.

El SIRI es uno de los índices más novedosos y menos estudiados en tumores sólidos en general y en el CECC en particular. Únicamente existen datos de dos estudios recientes, uno con población asiática (102) y otro del grupo del Hospital Clínic de Barcelona (103), centrados en pacientes candidatos a cirugía. Aunque difieren en los puntos de corte empleados y en los objetivos primarios (supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad respectivamente), ambos encuentran que es un factor de mal pronóstico independiente en esta patología. No obstante, entre sus debilidades se encuentra su naturaleza retrospectiva y la ausencia de cohorte de validación externa.

Por último, el PNI, calculado con la fórmula:  $\text{cifra albúmina sérica (g/dl)} \times 10 + 0,005 \times \text{cifra total de linfocitos sérica (/mm}^3\text{)}$  puede ser de especial utilidad en el CECC debido a su doble función como marcador subrogado tanto de la inflamación sistémica como del estado nutricional, que es un parámetro de gran interés en esta patología, al igual que en otros tumores digestivos (104–106).

El único trabajo al respecto en CECC es el publicado por nuestro grupo en 2018 (90), centrado en la población de CECC localmente avanzado tratados con quimioterapia de inducción. En este trabajo encontramos que el PNI era un factor pronóstico independiente para supervivencia global, siendo sus principales fortalezas la homogeneidad de la población y la validación externa en una cohorte independiente. Con todo, como puntos débiles había que señalar el tratarse de un estudio retrospectivo con un tamaño poblacional relativamente pequeño ( $n=145$ ).

#### **1.4. Nomogramas desarrollados para el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello**

Un nomograma consiste en una representación gráfica de una fórmula matemática compleja. En el ámbito médico en general, y en oncología en particular, los nomogramas utilizan variables clínicas y biológicas, como la edad del paciente o el grado tumoral, para describir gráficamente un modelo pronóstico estadístico que calcula una probabilidad para un evento clínico, ya sea recidiva tumoral o fallecimiento del individuo. (107-117)

En la actualidad existen dos formas principales de utilizar los nomogramas. La primera y más clásica es su aplicación gráfica, en la que cada variable se enumera por separado, con un número correspondiente a la puntuación asignada a una magnitud dada de la variable. Posteriormente la puntuación acumulada de todas las variables se compara con una escala de resultado. Como alternativa, están cobrando auge los nomogramas cuya fórmula está contenida en una calculadora basada en un software informático, al que en la mayoría de los casos se puede acceder online, ya sea mediante el ordenador o teléfono inteligente u otro dispositivo, donde se introducen las variables específicas y directamente se calcula la probabilidad del evento de forma automática (118).

El principal argumento para utilización de los nomogramas como herramientas para realizar estimaciones sobre el pronóstico en oncología radica en su capacidad de generar una probabilidad numérica individual de un evento clínico mediante la integración de diversas variables con valor

pronóstico, permiten cubrir nuestra necesidad de disponer de modelos integradores que nos permitan seleccionar pacientes y avanzar hacia la implementación de una medicina personalizada.

Actualmente, el método de elección para establecer el pronóstico en oncología sigue siendo la clasificación TNM. Esta se basa en el principio halstediano de que los tumores sólidos presentan una diseminación secuencial por estaciones, desde el tumor primario a los ganglios linfáticos y de ahí posteriormente a otros órganos a distancia, clasificando en consecuencia a los pacientes según su diseminación anatómica en base a la cual se estima su supervivencia.

Sin embargo, esta clasificación presenta varios inconvenientes. En primer lugar, está limitada por la necesidad de establecer una correlación entre la progresión de enfermedad en términos anatómicos y la progresión del estadio tumoral. Ello implica que pacientes con una diseminación anatómica equivalente, pero con diferentes factores (biológicos, histológicos, genómicos, moleculares...) que determinan el resultado final (ya sea recidiva o supervivencia) son clasificados en el mismo estadio TNM, lo que se traduce en aumento de la heterogeneidad dentro del mismo estadio y una menor precisión en la estimación. En segundo lugar, la clasificación TNM no puede incorporar los descriptores en los que se basa (tamaño del tumor primario, afectación ganglionar, presencia o ausencia de metástasis a distancia) como variables continuas, sino que necesariamente genera un sistema con un número finito de estadios lo que complica la predicción del pronóstico de un paciente individual.



Considerando las limitaciones de la clasificación TNM, los nomogramas surgen como herramientas más sencillas y sofisticadas, con numerosas ventajas. Una de sus principales fortalezas es su capacidad para estimar el riesgo individualizado según las características del paciente y la enfermedad. Así mismo, también hay que resaltar que los nomogramas pueden incorporar variables continuas y de gran relevancia para el pronóstico de la enfermedad. De igual manera, con el avance de la informática y las nuevas tecnologías, los nomogramas pueden emplearse a través de una interfaz digital, fácil de usar, que proporcione una mayor precisión y una mejor comprensión de la estimación pronóstica realizada, siendo superior en muchos casos al juicio clínico a la hora de predecir la evolución de la enfermedad y, por tanto, siendo de gran utilidad en la toma de decisiones clínica. Por último, centrándonos en oncología, los nomogramas pueden contribuir a responder cuestiones clínicas en cada uno de los escenarios de la enfermedad, teniendo un potencial impacto beneficioso a lo largo de todo el proceso del paciente oncológico. Así, los nomogramas de estimación de riesgo prequirúrgico pueden estimar el riesgo de márgenes quirúrgicos afectos o presencia de afectación ganglionar pudiendo ayudar a los cirujanos a planificar la extensión de la cirugía (107,119-121).

Por otra parte, los nomogramas postoperatorios se centran en predecir el riesgo de recidiva, la supervivencia cáncer específica, supervivencia global, beneficio de tratamiento adyuvante o el impacto del tratamiento oncológico en la calidad de vida del paciente, pudiendo ayudar tanto al oncólogo como al paciente en todos los aspectos de la toma de decisiones (122-124).

La construcción de un nomograma requiere considerar los predictores que pueden tener un efecto en el resultado que se pretende estimar. Además, es imprescindible controlar las posibles interacciones y los factores de confusión. Otros aspectos relevantes en la construcción del modelo son la calidad, cantidad y procedencia de los datos empleados. Se requiere un gran número de datos para que la potencia estadística sea adecuada y no se deteriore la exactitud del modelo. Los nomogramas desarrollados a partir de ensayos multicéntricos tienen más visos de resultar generalizables que aquellos desarrollados en conjuntos de datos procedentes de un único centro (107-117)

Entre las debilidades de los nomogramas hay que señalar que su correcta aplicación clínica requiere una comprensión profunda de la cuestión específica para la que el nomograma ha sido diseñado, la población de estudio en la que ha sido testado, el método de construcción y el resultado para poder evaluar claramente su aplicabilidad en el escenario clínico de un paciente concreto. Por tanto, la capacidad de interpretar el rendimiento del nomograma y evaluar sus limitaciones específicas es esencial para asesorar adecuadamente a los pacientes sobre el significado, la precisión y los supuestos incluidos en las estimaciones de riesgo del nomograma. Con el fin de ayudar al clínico a cumplir este último punto, la Tabla 1 presenta una serie de cuestiones clave para valorar la construcción, rendimiento y aplicabilidad de un nomograma.

**Tabla 1. Lista de verificación para la evaluación de un nomograma.**

Área a valorar	Cuestiones
<b>Construcción</b>	¿Qué pregunta clínica responde el nomograma?
	La cohorte test en la que se ha desarrollado, ¿es representativa de la población general de pacientes en los que se debe aplicar?
	¿Incluye todas las variables relevantes?
	¿Se ha elegido la prueba estadística apropiada para su construcción?
<b>Rendimiento</b>	¿Cuenta con validación interna y externa?
	¿Con qué frecuencia puede el nomograma discriminar los pacientes que presentan el evento (AUC o CI)?
	¿Qué precisión tienen las estimaciones del nomograma y cuáles son los intervalos de confianza en la probabilidad de predicción del paciente (gráfico de calibración)
<b>Aplicabilidad</b>	¿Se ha modificado el resultado del evento que queremos predecir desde la creación del nomograma?
	¿La aplicación del nomograma está prevista en el momento del diagnóstico inicial?
	¿Existe variabilidad en la medida de las variables incluidas?
	¿Se ha demostrado prospectivamente que las decisiones basadas en el nomograma tienen un impacto positivo en las decisiones clínicas?
	¿Se responde mejor a la pregunta de un paciente particular mediante un ensayo clínico?
	¿Se puede comunicar claramente a un paciente la estimación del nomograma y con ello ayudar a tomar una decisión informada?
	¿El nomograma supera el juicio clínico?

La discriminación de un nomograma es su capacidad para diferenciar entre los pacientes que van a experimentar un evento de aquellos que no. Normalmente medido por el índice de concordancia (CI), también denominado c-índice o índice C de Harrel, es el área bajo la curva (AUC) de una curva ROC (receiver operating curve) que traza la sensibilidad frente a la 1- especificidad del nomograma. Por lo tanto, el CI o AUC se miden en una escala de 0,5 (estimación de que ocurra el evento no mejor que el azar) a 1 (discriminación

perfecta). Es necesario puntualizar que el AUC no estima la precisión de la predicción. De hecho, para un nomograma dado aplicado en una población concreta, el AUC permanece constante con independencia de las estimaciones del nomograma para cada paciente individual. Por otra parte, también hay que destacar que cuando el nomograma se aplica a una población o cohorte diferente, el AUC puede variar (125).

La calibración de un nomograma proporciona información sobre lo cerca que está el riesgo estimado por el nomograma del riesgo observado en realidad, pudiendo representarse gráficamente mediante un gráfico de calibración. Por tanto, nos aporta información sobre la precisión del nomograma para la predicción del evento (118,126).

La validación es el proceso de probar el modelo en diferentes poblaciones para obtener estimaciones no sesgadas del rendimiento del modelo y juzgar su aplicabilidad a estas poblaciones. La validación externa, preferiblemente en conjuntos de datos múltiples y dispares, es el método de elección y debe obtenerse siempre que sea posible. Desafortunadamente, la mayoría de los nomogramas frecuentemente cuentan con validación interna en exclusiva. La validación cruzada y el *bootstrapping* son ejemplos de validación interna mediante los cuales el modelo se aplica iterativamente a conjuntos de muestras seleccionados al azar de la cohorte original. Estos métodos evitan la sobreinterpretación de los datos, pero no eliminan todo el sesgo debido al posible sobreajuste inherente a la selección de variables y umbrales, ni evalúan la precisión en diferentes poblaciones de pacientes (116,124).

Se espera que el rendimiento de un nomograma en el conjunto de validación sea ligeramente peor que en el conjunto de datos original. Si es sustancialmente inferior, la validación en una población más similar a la cohorte de prueba o desarrollo, así como la identificación de fuentes de sobreajuste disminuyendo el número de variables son posibles formas de optimización. Un rendimiento sustancialmente peor en datos externos no invalida necesariamente el nomograma. Si las métricas de rendimiento todavía se encuentran en el rango clínicamente aceptable, sería apropiado recomendar el nomograma para uso rutinario. Lo que constituye aceptable depende de que los médicos y los pacientes evalúen el desempeño de las herramientas de predicción disponibles para una enfermedad en particular, con el desempeño (discriminación, calibración y utilidad clínica) del nomograma en cuestión(122).

Sin embargo, todos los nomogramas antes de la aplicación clínica deben validarse en una cohorte de pacientes con características similares a la población en la que se aplicará el nomograma. El conocimiento de la discriminación y calibración del nomograma en esta cohorte de pacientes permitirá a los médicos y pacientes evaluar de manera integral la fiabilidad y precisión del rendimiento del nomograma. A pesar de este punto, cualquier diferencia importante en el rendimiento es una oportunidad para mejorar el modelo mediante el escrutinio del proceso de selección de las variables del modelo y las diferencias entre los conjuntos de datos de desarrollo y validación.

El último componente de la evaluación del rendimiento de un nomograma es la utilidad clínica, que evalúa si las decisiones asistidas por el nomograma mejoran los resultados de los pacientes. La respuesta definitiva a esta cuestión

requeriría de una evaluación prospectiva: aleatorizar a los pacientes a decisiones basadas en nomogramas o no y comparar los resultados (118,122).

Sin embargo, esto resulta impracticable, por lo que se han desarrollado otras herramientas, como las curvas de análisis de decisión que estiman la utilidad clínica de los modelos de predicción basados en el umbral de probabilidad, es decir, probabilidad a partir de la cual se desencadena una intervención médica por parte del clínico o del paciente. El umbral de probabilidad equivale a la probabilidad de que el daño de una intervención por un falso positivo exceda al daño de una ausencia de intervención por un falso negativo. La probabilidad umbral se utiliza para derivar el beneficio neto (definido como la fracción de verdaderos positivos restada por la fracción de falsos positivos ponderada por el daño relativo de un resultado falso positivo y falso negativo)(126).

#### **1.4.1. Nomogramas basados en características clínicas, anatomopatológicas analíticas y moleculares**

En los últimos años se han publicado diferentes nomogramas dedicados a los tumores de cabeza y cuello. Sin embargo, por diferentes razones, la gran mayoría no resulta aplicable a la población de nuestro estudio. Así, una gran parte se trata de nomogramas enfocados a cuestiones relacionadas con la cirugía, mientras que nuestra población se centra en pacientes que reciben tratamiento oncológico con intención radical. Otro motivo que impide una correcta aplicación del nomograma propuesto en la población de nuestro

estudio es su desarrollo en cohortes muy seleccionadas en función de un tipo concreto de localización del tumor primario y/o características biológicas específicas (por ejemplo, estatus de virus de papiloma humano) mientras que nuestro estudio recoge una población amplia sin dichas restricciones. Por último, tampoco resultan aplicables aquellos que incluyen entre sus factores predictores variables inmunológicas y/o genómicas muy específicas, que exceden el objetivo de nuestro trabajo.

La Tabla 2 compara los diferentes nomogramas que abordan las cuestiones de tipo quirúrgico (117-127). Pese a desarrollarse en el mismo escenario, la disparidad de los nomogramas analizados, tanto en las cuestiones clínicas que pretenden responder y objetivos evaluados, como en las predictores incluidos y las poblaciones en las que se han desarrollado y validado, no hacen sino reflejar la gran heterogeneidad de los tumores de cabeza y cuello. Así mismo, existe una gran variabilidad en cuanto a los criterios de calidad que reúnen los nomogramas, existiendo desde estudios retrospectivos con datos procedentes de una única institución que no aportan información sobre la calibración (112) o la validación (113), hasta nomogramas desarrollados en base a amplios estudios fase III multicéntricos randomizados (114), con un rendimiento adecuado tanto términos de capacidad discriminativa como de calibración, y diferentes métodos de validación (interna, con dos metodologías, y externa en una cohorte independiente de pacientes procedentes de otro ensayo clínico fase III). No obstante, en líneas generales, los diferentes nomogramas consiguen unos niveles de discriminación y calibración satisfactorios, con valores de c-índice que oscilan en torno a 0,68-0,77 y cuentan con al menos una validación interna (115).

## Introducción

**Tabla 2. Nomogramas pre/postquirúrgicos en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello**

Autor	Población y tipo estudio (N)	Cuestión clínica y objetivos	Variables Nomograma	Rendimiento	Validación
<b>Montero 2014</b> (107)	Cavidad oral MSKCC N=1617 Periodo (1985-2009) Retrospectivo	Pronóstico prequirúrgico SG, SCE, SLR a 5 años	SG: Edad, Comorbilidad, Tamaño tumor primario, Afectación ganglionar, Tabaquismo, Raza  SCE: Edad, Tamaño tumor primario, Afectación ganglionar, Localización tumor primario, invasión ósea  SLR: Tamaño tumor primario, Afectación ganglionar, localización tumor primario, Invasión ósea	CI SG: 0,67 CI SCE:0,66 CI: 0,60 Calibración: adecuada	Interna  Bootstrapping:

---



## Introducción

<b>Bobdey 2016</b> (108)	Cavidad oral  Población india  N=609	Pronóstico postquirúrgico  SG a 5,	Edad, Comorbilidad, Afectación ganglionar, Espesor tumoral, Estadio TNM Diferenciación tumoral, Invasión perineural	CI: 0,7263  Calibración: ND	Interna  Bootstrapping:
<b>Ju 2016</b> (109)	CECC  N=36179  Población china  Retrospectivo	Pronóstico postquirúrgico  SG a 5 y 8 años	Edad, raza, localización tumor primario, grado tumoral, cirugía, RT, estadio tnm	CI SLP: 0,719 CI SG: 0,746  Calibración adecuada  Buen rendimiento en validación	Interna:  Bootstrapping  Externa: N=219
<b>Fakhry 2017</b> (110)	Orofaringe  N=493  Ensayos fase III: RTOG 0129 y RTOG 0522  Prospectivo	Pronóstico población orofaringe  SG y SLP a 2 y 5 años	SG: Edad, estatus P16, Zubrod PS, T (TNM), N (TNM); Edad, Años/Paquete, Nivel educativo, Anemia  PFS: estatus P16, Zubrod PS, T (TNM), N (TNM); Edad, Años/Paquete, Nivel educativo, Pérdida de peso, Estado civi	CI SLP: 0,76 CI SG: 0,70  Calibración adecuada  Buen rendimiento en validación	Interna:  Bootstrapping y validación cruzada  Externa: N=153  RTOG 9003
<b>Li 2017</b> (111)	Lengua  N=7597  Retrospectivo	Pronóstico población cáncer de lengua  SG y SCE a 5 y 8 años	Edad, Sexo, Estado Civil, Raza, Grado tumoral, T (TNM), N (TNM), M (TNM), RT	CI SG: 0,709 CI SCE: 0,728  Calibración adecuada  Buen rendimiento en validación	Interna  Bootstrapping  Externa N=191

## Introducción

<b>Kao 2018</b> (122)	Cavidad oral N=613 Población asiática Retrospectivo	Pronóstico población cáncer de cavidad oral postquirúrgico SG a 3 y 5 años	Edad, sexo, estadio TNM, invasión perineural, diferenciación tumoral, ENE, margen quirúrgico, profundidad tumoral, score albúmina/NLR	CI SG: 0,750 Calibración adecuada	Validación: ND
<b>Heng 2019</b> (123)	Hipofaringe N=385 Retrospectivo	Pronóstico población cáncer de hipofaringe SG a 1 y 3 años	Tamaño tumoral, invasión esofágica, ENE, invasión tiroidea, número ganglios afectos	CI: 0,768 Calibración: adecuada	Interna Bootstrapping
<b>Chen 2019</b> (124)	Cavidad oral Población asiática N=1071 Prospectivo	Pronóstico y respuesta a tratamiento adyuvante SG a 3, 5, 10 años (RT, RTQT)	Edad, Tabaquismo, Afectación ganglionar Estadio TNM, Diferenciación tumoral, Comorbilidad, NLR	AUC/CI: ND Calibración: adecuada	Interna Cohorte test: n= 708 Cohorte validación: n=363
<b>Mattavelli 2019</b> (125)	Cavidad oral Población italiana N=182 Retrospectivo	Pronóstico en cáncer de cavidad oral intervenido SG, SCE, SLRL, SLMD, a 24 y 48 meses	pT(TNM), pN (TNM)/ extensión extracapsular, invasión perineural, NLR	CI SG: 0,68 CI SCE 0,73 CI SLRL: 0,68 CI SLMD: 0,76 Calibración adecuada	Interna Bootstrapping
<b>Tang 2020</b> (116)	Hipofaringe N=2021 Retrospectivo	Pronóstico en cáncer de hipofaringe SCE a 12, 36 y 60meses	Edad, raza, T (TNM); N (TNM), M (TNM), Cirugía, RT, QT	CI SCE 0,764 Calibración adecuada	Validación interna Se aleatorizó el total de los pacientes con una ratio 7:3 a la cohorte de prueba o la de validación

## Introducción

<b>Cui 2020</b> (117)	Laringe	Pronóstico en cáncer de laringe	Edad, años/paquete, anemia, albúmina, ratio afectación ganglionar, N	CI SG= 0,73 AUC SG =0,766	Validación interna Test N=261
	N=369	SG tras laringectomía a 1 3, y 5 años		Calibración adecuada Curvas Análisis de decisión: mayor beneficio neto que TNM	Validación N=108

---

Los dos nomogramas que incorporan firmas inmunológicas han sido publicados en 2020 por grupos chinos en base a datos procedentes del Atlas del Genoma Humano(127).

Los hallazgos en cáncer de laringe del valor de los niveles de CD3, CD8 y CD57 y la expresión de S100 en estroma como factores de buen pronóstico ( $p < 0,005$ ) pusieron de relevancia la importancia del microambiente tumoral y de las interacciones entre el tumor y el sistema inmunológico del huésped.

Con esta premisa Li *et al.* (128) analizaron de forma retrospectiva 462 pacientes con diagnóstico de CECC de la base de datos del Atlas del Genoma humano. Las características evaluadas fueron edad, sexo, estatus de VPH, invasión angiolinfática, invasión perineural, localización tumor primario, lateralidad, RT adyuvante, estadio TNM y los datos individuales sobre inmune score, que paradójicamente no aparecen detallados en la publicación, siendo todas ellas incluidas en el nomograma a excepción del estatus de VPH. Para ello, los pacientes se clasificaron en tres subgrupos en base a la puntuación del score inmune (bajo aquellos con una puntuación inferior a -189,1; intermedio, aquellos con una puntuación entre -189,1 y 1102,2; alto, los que presentaban una puntuación superior a 1102,2). Dicho nomograma obtuvo un c-índice de 0,723 para la predicción de supervivencia global, superior al 0,612 obtenido por la clasificación TNM para el mismo objetivo. Por otra parte, las curvas de calibración para SG a 3 y 5 años no mostraron desviaciones significativas entre la predicción realizada por el nomograma y la línea de referencia real. Por tanto,

se puede concluir que este novedoso nomograma alcanza un rendimiento adecuado que puede proporcionar una estimación individualizada de la probabilidad de supervivencia. Además, se identificaron como factores pronósticos independientes para SG en los pacientes con CECC los grupos alto e intermedio del *inmunoscore*. Con todo, la principal limitación del estudio es la dificultad para acceder a dicho *inmunoscore* en la práctica clínica habitual, sobre todo cuando no está claramente definido en la publicación, sino que se remite al material suplementario al que no hemos conseguido acceder mediante ninguna vía.

Por otra parte, la estrecha relación observada entre las alteraciones inmunológicas del microambiente y la progresión tumoral llevó a Qiu *et al* (129) a intentar identificar los genes clave relacionados con la inmunidad para conseguir una comprensión más profunda de los mecanismos moleculares que dan lugar a la progresión en el CECC (129). Por ello, tras analizar los perfiles transcriptómicos de los CECC de la base del TCGA han encontrado diferencias significativas en 400 genes con función inmunológica relacionados con el CECC. Su posterior correlación con el análisis funcional objetivó que FOXP3, SNAIL2 y STAT1 eran los genes clave para la regulación de los cambios inmunológicos en el CECC. Además, han desarrollado un modelo pronóstico basado en una firma de genes relacionados con la inmunidad que consigue predecir la supervivencia global de forma significativa, tanto en la cohorte de desarrollo como en la de validación. Por último, han elaborado un nomograma basado en este modelo pronóstico que presenta un buen rendimiento para predecir supervivencia global en CECC y parece una herramienta prometedora para la evaluación de riesgo y la selección de los pacientes (44,45). También se han comunicado

nomogramas que utilizan miRNA, pero su aplicación es aún más dificultosa por la inestabilidad de los miRNA y su difícil reproducibilidad y accesibilidad (130,131).

#### **1.4.2. Nomograma de la Universidad de San Diego. Valor omega.**

El nomograma desarrollado por el grupo de la Universidad de San Diego para CECC localmente avanzado candidatos a tratamiento con RTQT radical tiene un planteamiento novedoso debido a su objetivo principal, puesto que pretende predecir la eficacia y beneficio del tratamiento intensivo en este grupo de pacientes. Además, destaca por su amplia validación, realizada tanto en pacientes seleccionados para ensayo clínico en su versión original publicada por Mell *et al.* (132), como en pacientes procedentes de la práctica clínica diaria, en la modificación posterior publicada por Vitzthum *et al.* (133).

La eficacia de un tratamiento (134) se define como su capacidad para producir el efecto beneficioso deseado, que en oncología normalmente busca una mejora en la supervivencia. En este sentido, múltiples estudios han encontrado que una terapia intensiva para el CECC (definida como RTQT concomitante con cisplatino a altas dosis +/- quimioterapia de inducción) no es eficaz en pacientes de ancianos (135–137). La ausencia de beneficio en supervivencia en los pacientes ancianos con CECC se atribuye en gran medida al mayor riesgo de mortalidad competitiva por otras causas, junto a la morbilidad que los efectos dicha terapia intensiva provoca en esta población. Por ello, utilizar la edad biológica como único criterio para determinar la intensidad del tratamiento resulta problemático tanto en la práctica clínica

como de cara al diseño de ensayos clínicos, ya que existen grandes diferencias en el estado de salud y estado funcional de estos pacientes, la mayoría de las veces con independencia de la edad (138).

Otro problema en la práctica clínica actual es que la intensidad del tratamiento se determina en base a la previsión de supervivencia global (SG) o supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes, lo que conlleva que los pacientes con una peor SG o SLP predicha se orienten a recibir un tratamiento más intensivo, con la intención de mejorar los resultados oncológicos (110,139). Sin embargo, una edad avanzada, la presencia de comorbilidades, una marcada pérdida de peso, un bajo índice de masa corporal (IMC) o un estado funcional deteriorado son factores de mal pronóstico para la SG y la SLP pero que también implican una menor probabilidad de beneficiarse de la terapia intensiva (110).

Por lo tanto, con el enfoque típicamente utilizado para la estratificación de riesgo actual se produce la paradoja de colocar en el mismo grupo a aquellos pacientes con un mayor beneficio potencial derivado de un tratamiento intensivo, por presentar una enfermedad oncológica localmente más avanzada o de mayor riesgo, junto a aquellos pacientes con un menor beneficio a priori de la terapia intensiva por su mayor fragilidad, pero que presentan igualmente un riesgo elevado de mortalidad. En consecuencia, poblaciones con idéntica SG y SLP pueden tener probabilidades radicalmente diferentes de conseguir un beneficio derivado de un tratamiento intensivo. Por todo ello, actualmente la manera óptima de considerar todos estos factores para guiar la toma de decisiones sobre la intensidad de un tratamiento sigue siendo motivo de controversia (140,141).

Se han publicado varios estudios poblacionales y basados en la población procedente de ensayos clínicos que indican que el denominado valor  $\omega$  (que consiste en la razón del riesgo de los pacientes de eventos derivados del cáncer frente a eventos de mortalidad competitivo) podría ser un determinante más crítico del beneficio derivado de un tratamiento intensivo que la SG o SLP (142-146). Así el valor  $\omega$  representa la proporción del riesgo de evento general que es atribuible al cáncer. Este valor  $\omega$  tiene una interpretación clínica directa: un valor omega de 0,50 significa que el paciente tiene el mismo riesgo de un evento derivado del cáncer que de un evento competitivo. Los pacientes con un valor  $\omega$  más cercana a 1 (es decir, aquellos en los que el cáncer es el principal o único problema) obtendrá a priori el mayor beneficio del tratamiento del cáncer, por lo que serían los candidatos ideales a un tratamiento más intensivo.

Inicialmente se desarrollaron nomogramas para predecir los valores  $\omega$  para pacientes individuales utilizando modelos de clasificación supervisados basados en análisis de regresión de eventos competitivos generalizados (GCE) (145). Sin embargo, su aplicación en la práctica clínica ha sido limitada, condicionada en gran parte por la dificultad para su implementación de forma rápida y sencilla y por las dudas generadas en cuanto a su extrapolación.

En este sentido, en el CECC localmente avanzado destacan los trabajos del grupo de la Universidad de San Diego, que por una parte han superado estas limitaciones desarrollando una herramienta online que facilita su cálculo de forma inmediata y simple, y, por otra parte, mediante una modificación en su diseño han garantizado su generalización y extrapolación a la población de la práctica clínica habitual. Así, en el trabajo original publicado por Mell *et al.* (133) en el que se emplearon los datos agrupados de tres grandes ensayos clínicos



fase 3 aleatorizados con una población de 2688 pacientes con CECCLA (estadio III-IV) tratados con intención radical (RT o RTQT), se estableció que el tratamiento intensivo tenía impacto positivo en supervivencia global en aquellos pacientes con un valor omega  $\omega \geq 0,8$  (SG a 5 años 70% vs 56,6%; HR: 0,73 IC95% 0,57-0,94; p=0,016) mientras que los pacientes con un  $\omega < 0,8$  no presentaban beneficio (SG a 5 años 46,7% vs 45,3%; HR 1,02 IC95% 0,92-1,14; p=0,69). Por el contrario, la eficacia de la terapia intensiva no dependía del riesgo de progresión.

Además, se elaboró un nomograma para predecir el valor omega en base a características clínicas, demográficas y relacionadas con el tumor. Así, los factores predictores de un valor omega alto ( $\omega \geq 0,8$ ) fueron: edad joven, buen estado funcional, índice de masa corporal más alto, afectación ganglionar, estatus VPH negativo, y tumor primario de cavidad oral. En un segundo trabajo del mismo grupo, publicado por Vitzthum *et al.* (133) se modificaba ligeramente dicho nomograma para incorporar la valoración de la comorbilidad, testándolo en más de 7000 pacientes con CECC localmente avanzado tratados en la práctica clínica habitual procedentes de la base de datos VINCI, la base de datos nacional de los Estados Unidos del programa de Asuntos de Veteranos.

La conclusión de dicho estudio fue que el valor omega que incorporaba comorbilidad permitía estratificar a los pacientes con CECC y se correlacionaba con la intensidad del tratamiento administrado, por lo que podía ayudar a identificar aquellos pacientes que más probablemente se iban a beneficiar de un tratamiento intensivo.

# **HIPÓTESIS**



## 2. HIPÓTESIS

El tratamiento con RTQT concomitante precedida o no de quimioterapia de inducción es la única opción terapéutica con potencial curativo para los pacientes con CECC localmente avanzado irreseccable. Además, la RTQT concomitante con intención curativa representa una alternativa que permite la preservación íntegra de la laringe en casos seleccionados de pacientes reseccables pero que precisan una laringectomía total con las implicaciones que tiene una cirugía radical a nivel de fonación y calidad de vida en estos pacientes. Sin embargo, se trata de un tratamiento intensivo y no exento de morbimortalidad, para el que no disponemos de factores pronósticos y predictores de respuesta específicos que nos ayuden en la toma de decisiones y contribuyan a individualizar el tratamiento en aras de una medicina más personalizada que mejore los resultados oncológicos con una disminución de la yatrogenia causada.

En los últimos años se han propuesto diferentes índices de inflamación sistémica y un índice pronóstico nutricional con valor pronóstico en diferentes tumores sólidos, que hasta la fecha han sido escasamente explorados en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

De confirmarse su capacidad pronóstica en este escenario, su implementación podría contribuir a la selección de los pacientes candidatos a tratamiento intensivo y conseguir una mayor la personalización del tratamiento para optimizar los resultados con una menor yatrogenia.

Con este mismo objetivo de guiar la toma de decisiones e identificar los pacientes candidatos a tratamiento intensivo se ha elaborado un nomograma por parte del grupo de la Universidad de San Diego recientemente publicado por Mell *et al.* (132), y seguidamente modificado por Vitzthum *et al.* (133), para permitir su extrapolación a los pacientes de la práctica clínica habitual. Sin embargo, hasta la fecha dicho nomograma no ha sido validado en población europea.

## **OBJETIVOS**



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo principal

La tesis plantea un doble objetivo principal:

- Evaluar el valor pronóstico de los índices de inflamación sistémica (ratio neutrófilo-linfocito (*NRL*), ratio neutrófilo-linfocito derivado (*dNRL*), ratio plaqueta-linfocito (*PLR*), ratio linfocito-monocito (LMR), índice de respuesta inflamatoria sistémica, (*SIRI*)) y el índice pronóstico nutricional (*PNI*) en sangre periférica de pacientes con CECC localmente avanzado previo al inicio del tratamiento con RTQT con intención radical precedido o no de QT de inducción.
- Validar el nomograma de Mell (133) y Vitzthum (133) en nuestra serie de pacientes.



### **3.2. Objetivos secundarios**

- Analizar la relación entre los índices de inflamación sistémica y el índice pronóstico nutricional con las variables clínicas, y anatomopatológicas con valor pronóstico conocido en los pacientes con CECC localmente avanzado.
- Analizar el potencial valor predictivo de respuesta de los diferentes índices de inflamación sistémica en sangre periférica de los pacientes con CECC localmente avanzado al tratamiento con RTQT con intención radical.
- Comparar los diferentes índices de inflamación sistémica y el índice pronóstico nutricional en términos de calibración interna y capacidad de discriminación para supervivencia global y supervivencia libre de recidiva.
- Describir y analizar los resultados oncológicos de esta serie de pacientes con CECC localmente avanzado tratados con RTQT con intención radical con o sin QT de inducción.

# **METODOLOGIA**



## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1. Diseño del estudio**

Se trata de un estudio ambispectivo, observacional no intervencionista, descriptivo y analítico.

### **4.2. Pacientes**

Entre enero 2010 y septiembre 2020 un total de 463 pacientes con diagnóstico de tumor de cabeza y cuello fueron valorados como primera visita en el Servicio de Oncología médica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia, y capturados en su base de datos.

Tras revisión de la historia clínica finalmente en el presente estudio se incluyeron los 290 pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado candidatos a recibir tratamiento con intención curativa con RTQT concomitante precedida o no de quimioterapia de inducción entre enero 2010 y septiembre 2020 que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

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

Para su inclusión en el estudio, los pacientes que debían reunir los siguientes requisitos de elegibilidad:

#### **4.3.1. Criterios de inclusión:**

- Edad igual o mayor de 18 años.
- Diagnóstico anatomopatológico confirmado mediante biopsia de carcinoma escamoso de cabeza y cuello.
- Localización del tumor primario: cavidad oral, orofaringe, laringe, hipofaringe o cavidad nasal.
- Estadio al diagnóstico localmente avanzado (estadio TNM III-IVA-IVB) candidato a tratamiento con RTQT concomitante con intención radical con o sin quimioterapia de inducción según lo establecido en el Comité Multidisciplinar de Tumores de Cabeza y Cuello.
- Disponibilidad de analítica completa basal (hemograma con cifra de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, plaquetas y hemoglobina, así como bioquímica con cifra de lactato deshidrogenasa (LDH) y albúmina entre 1 y 30 días previo al inicio del tratamiento oncológico.
- Disponibilidad de peso y talla previo al inicio del tratamiento oncológico.

Fueron excluidos del estudio los pacientes que presentaban alguno de los siguientes criterios:

**4.3.2. Criterios de exclusión:**

- Ausencia de confirmación anatomopatológica de CECC o histología diferente.
- Localización del tumor primario: nasofaringe, glándulas salivares
- Estadio al diagnóstico localizado (estadio TNM I-II) o metastásico (estadio TNM IVc)
- Estadio al diagnóstico localmente avanzado (estadio TNM III-IVa-IVB) pero subsidiario de tratamiento quirúrgico según lo establecido en el Comité Multidisciplinar de Tumores de Cabeza y Cuello.
- Ausencia de analítica completa basal (hemograma con cifra de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, plaquetas y hemoglobina, así como bioquímica con cifra de lactato deshidrogenasa (LDH) y albúmina entre 1 y 30 días previo al inicio del tratamiento oncológico

#### **4.4. Variables de interés. Conceptos y definiciones.**

##### **4.4.1. Datos demográficos**

- Fecha nacimiento.
- Edad al diagnóstico.
- Sexo.
- Raza.
- Nivel de estudios: educación secundaria o inferior, estudios superiores.
- Actividad laboral: activo, desempleado.
- Estado civil.

##### **4.4.2. Datos clínicos y anatomopatológicos**

- Consumo de tabaco. Años/paquete.
- Consumo de alcohol.
- Peso (kg) y talla (cm).
- Índice de masa corporal (IMC) (Tabla 2).
- Exploración física y del área otorrinolaringológica.
- Localización tumor primario: cavidad oral, orofaringe, laringe, hipofaringe, cavidad nasal. Se excluyen por sus especiales particularidades los tumores de nasofaringe y los de glándulas salivales (Figura 3).
- Estado funcional (Eastern Cooperative Oncology Group Performance status, ECOG PS) (Tabla 3).
- Índice de comorbilidad de Charlson (Tabla 4).

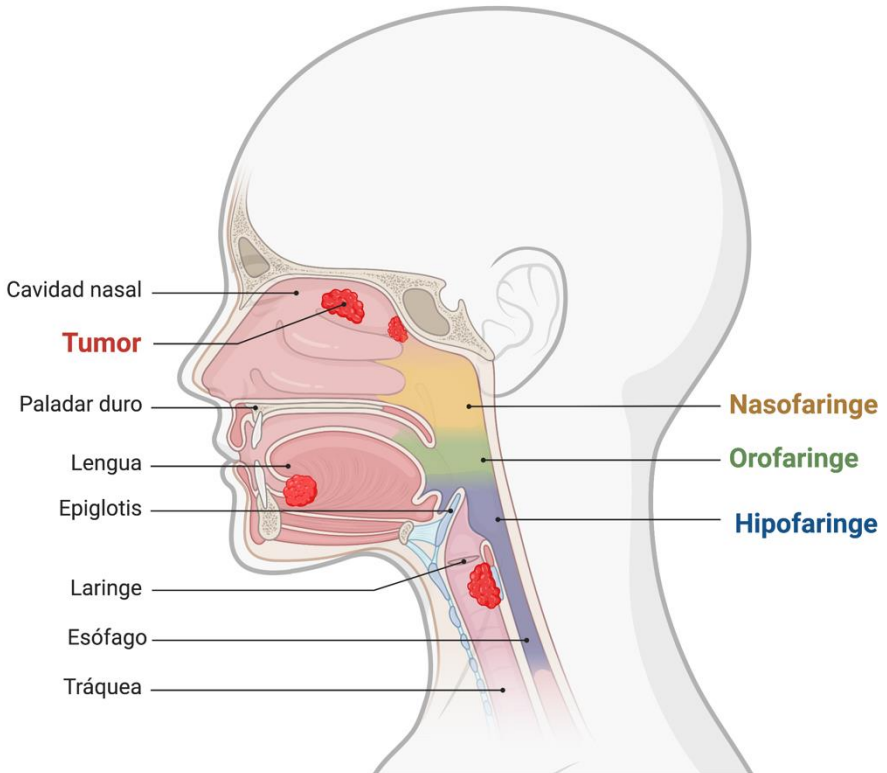
- Estadificación del tumor (estadificación TNM AJCC 7ª Edición) (referencia).
- Estatus del virus del papiloma humano (VPH).

**Tabla 3. Descripción del índice de masa corporal (IMC)**

<b>IMC</b>	<b>Descripción</b>
<b>&lt;18,5</b>	Peso insuficiente
<b>18,5-24,9</b>	Normopeso
<b>25-26,9</b>	Sobrepeso grado I
<b>27-29,9</b>	Sobrepeso grado II (preobesidad)
<b>30-34,9</b>	Obesidad de tipo I
<b>35-39,9</b>	Obesidad de tipo II
<b>40-49,9</b>	Obesidad de tipo III (mórbida)
<b>&gt;50</b>	Obesidad de tipo IV (extrema)



Figura 3. Localizaciones de los tumores primarios en el CECC.



**Tabla 4. Escala Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) para evaluación del estado funcional**

ECOG PS	Descripción
0	Completamente activo, capaz de realizar todas las actividades previas al inicio de la enfermedad sin restricciones
1	Limitado para actividad física extenuante, pero ambulatorio y con capacidad para realizar trabajos físicos ligeros o de naturaleza sedentaria (p.ej: tareas domésticas ligeras, trabajo de oficina)
2	Ambulatorio y capaz de realizar el autocuidado, pero incapaz para desempeñar otras actividades físicas o laborales. Permanece levantado más del 50% de las horas de vigilia.
3	Con limitaciones para realizar el autocuidado, confinado a cama o silla más del 50% de las horas de vigilia
4	Completamente dependiente. Incapaz para el autocuidado. Confiando a cama o silla el 100% del tiempo

**Tabla 5. Índice de Comorbilidad de Charlson modificado según la edad**

<b>Puntuación</b>	<b>Comorbilidades</b>	<b>Puntuación</b>	<b>Edad</b>
<b>1</b>	Cardiopatía isquémica, Insuficiencia cardiaca, Enfermedad vascular periférica, Enfermedad cardiovascular, Demencia, Enfermedad pulmonar crónica, Enfermedad del tejido conectivo, Úlcera, Enfermedad hepática leve, Diabetes	<b>0</b>	0-49 años
		<b>1</b>	50-59 años
<b>2</b>	Hemiplejía, Enfermedad renal moderada/severa, Diabetes con daño orgánico, Tumor sólido, Leucemia/Linfoma	<b>2</b>	60-69 años
		<b>3</b>	70-79 años
<b>3</b>	Enfermedad hepática moderada/severa	<b>4</b>	80-89 años
<b>6</b>	Tumor sólido con metástasis, SIDA	<b>5</b>	90-99 años

#### **4.4.3. Datos analíticos**

- Cifra basal de leucocitos
- Cifra basal de neutrófilos
- Cifra basal de linfocitos
- Cifra basal de monocitos
- Cifra basal de plaquetas
- Cifra basal de hemoglobina
- Cifra basal de albúmina
- Cifra basal de lactato deshidrogenasa (LDH)

Cálculo de los índices de inflamación sistémicos según las fórmulas siguientes:

- ratio neutrófilo-linfocito basal (NRL): cifra total de neutrófilos sérica (/mm<sup>3</sup>) / cifra total de linfocitos sérica (/mm<sup>3</sup>)
- ratio neutrófilo-linfocito derivado (dNRL): cifra total de neutrófilos sérica (/mm<sup>3</sup>) / cifra total de leucocitos sérica (/mm<sup>3</sup>)  
- cifra total de neutrófilos sérica (/mm<sup>3</sup>)
- ratio plaqueta-monocito (PLR): cifra total de plaquetas sérica (/mm<sup>3</sup>) / cifra total de monocitos sérica (/mm<sup>3</sup>)
- ratio linfocito-monocito (LMR): cifra total de linfocitos sérica (/mm<sup>3</sup>) / cifra total de monocitos sérica (/mm<sup>3</sup>)
- índice de respuesta inflamatoria sistémica (SIRI): cifra total de neutrófilos sérica (/mm<sup>3</sup>) x cifra total de monocitos sérica (/mm<sup>3</sup>) / cifra total de linfocitos sérica (/mm<sup>3</sup>).
- índice pronóstico nutricional (PNI): cifra albúmina sérica (g/dl) x10 + 0,005 x cifra total de linfocitos sérica (/mm<sup>3</sup>)(54)

En la Tabla 6 se recogen los valores de normalidad del laboratorio del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia para los parámetros del hemograma y bioquímica empleados en el presente estudio.

**Tabla 6. Rangos de normalidad de las variables de laboratorio (hemograma y bioquímica) utilizadas en el presente estudio.**

<b>Variable</b>	<b>Rango normalidad</b>
<b>Leucocitos (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	3,50-10,50
<b>Neutrófilos (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	1,90-7,30
<b>Linfocitos (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	1,0-3,0
<b>Monocitos (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	0,3-1,0
<b>Plaquetas (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	150-400
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	12,0-16,0
<b>Albúmina (g/dl)</b>	3,9-4,9
<b>Lactato deshidrogenasa (g/dl)</b>	230-460

#### 4.4.4. Datos referentes al tratamiento oncológico

- Tratamiento intensivo

Conforme a lo indicado en las publicaciones para la elaboración y validación del nomograma de la Universidad de San Diego (133,134), los siguientes regímenes o secuencias de tratamiento son definidas como terapia intensiva (Tabla 7).

Tabla 7. Definición de tratamiento intensivo

Secuencia o régimen de tratamiento	Consideraciones
1) Radioterapia concomitante con cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup>	Administración de CDDP días 1,22,43
2) Quimioterapia de inducción con esquema TPF (cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> + docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + 5-fluorouracilo 75 mg/m <sup>2</sup> /día) seguido de RT-CDDP	QTI: administración de CDDP y docetaxel día 1, 5-FU en infusión continua días 1-5. Requiere soporte con filgastrim pegilado 6mg subcutáneo en el día 6 y antibioterapia profiláctica con ciprofloxacino 500 mg c/12 horas vía oral durante 10 días. RT-CDDP igual que en punto 1.
3) Quimioterapia de inducción con esquema TPF (cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> + docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + 5-fluorouracilo) seguido de RT-cetuximab	QTI igual que en punto 2. Cetuximab dosis de carga 400 mg/m <sup>2</sup> 1 semana antes del inicio de la RT. Posteriormente administración semanal de 250 mg/m <sup>2</sup> . Profilaxis toxicidad cutánea

- **Tratamiento de intensidad media**

Se define tratamiento de intensidad media la administración de biorradioterapia concomitante con cetuximab, siguiendo el esquema de Bonner (referencia), consistente en Cetuximab dosis de carga  $400 \text{ mg/m}^2$  1 semana antes del inicio de la RT. Posteriormente administración de cetuximab semanal a dosis de  $250 \text{ mg/m}^2$ . Profilaxis de la toxicidad cutánea con la administración tópica de cremas emolientes y fotoprotección, valorándose de forma individualizada la adición de doxiciclina  $100 \text{ mg/día}$  por la noche.

- **Evaluación de toxicidad**

La monitorización de la toxicidad se realizó siguiendo el protocolo asistencial del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitari i Politènic La Fe de Valencia y las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica.

Así, los pacientes fueron valorados en consulta en Oncología Médica previamente a la administración de cada dosis de quimioterapia y, en función de las necesidades de los pacientes, también en el momento del nadir tras la administración de esta.

En cada visita se evaluó la toxicidad hematológica mediante la realización de un hemograma y la posible nefrotoxicidad o hepatotoxicidad mediante una bioquímica. Igualmente, en cada visita se realizó una anamnesis dirigida para identificar potenciales efectos adversos derivados del tratamiento (disfagia, toxicidad gastrointestinal, hipoacusia) y una exploración física para constatarlo (por ejemplo, toxicidad cutánea tipo rash, mucositis, osteonecrosis). Todo evento adverso detectado y su grado de severidad fueron registrados según los criterios del Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE versión 4.03) en la historia clínica del paciente, incluyéndose en la base de datos del proyecto el peor grado de toxicidad experimentado en cada caso (Tabla 8).



Tabla 8. Gradación de las toxicidades más relevantes en este estudio según los criterios CTCAE versión 4.03.

Toxicidad	Grado de severidad				
	0	1	2	3	4
<b>Mucositis oral</b>	No	Asintomática o síntomas ligeros. No precisa intervención.	Dolor moderado que no interfiere con la ingesta. No precisa adaptación de la dieta.	Dolor intenso que interfiere con la ingesta.	Consecuencias amenazantes para la vida. Requiere intervención urgente.
<b>Disfagia</b>	No	Síntomas ligeros, capaz de ingerir dieta habitual	Síntomas que interfieren con la deglución o la masticación, capaz de ingerir textura adaptada	Deglución e ingesta gravemente alteradas; indicación de sonda nasogástrica o de gastrostomía para asegurar nutrición	Consecuencias amenazantes para la vida. Requiere intervención urgente.
<b>Rash acneiforme</b>	No	Pápulas o pústulas cubriendo <10% superficie corporal asociado o no a síntomas como prurito	Pápulas o pústulas cubriendo 10-30% superficie corporal asociado o no a síntomas como prurito	Pápulas o pústulas cubriendo >30% superficie corporal asociado o no a síntomas como prurito, sobreinfección local que requiere ATB tópico y limitación ABVD	Pápulas o pústulas cubriendo >30% superficie corporal asociado o no a síntomas como prurito, sobreinfección local extensa que requiere ATB iv y amenaza la vida
<b>Neutropenia</b>	No	<LIN - 1500/mm <sup>3</sup> ;	<1500 - 1000/mm <sup>3</sup> ;	<1000 - 500/mm <sup>3</sup> ;	<500/mm <sup>3</sup> ;
<b>Trombopenia</b>	No	<LIN - 75,000/mm <sup>3</sup> ;	<75,000 - 50,000/mm <sup>3</sup> ;	<50,000 - 25,000/mm <sup>3</sup> ;	<25,000/mm <sup>3</sup> ;

- **Evaluación de respuesta**

La evaluación de respuesta alcanzada se realizó según la práctica clínica habitual. Así, según establecen las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica y el protocolo asistencial los pacientes se sometieron a una exploración clínica y pruebas de imagen a las 6 semanas (TC o RM) y 12 semanas (PET-TC). La respuesta se catalogó conforme a los criterios Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1 que se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 9. Criterios RECIST 1.1 de evaluación de respuesta**

<b>Respuesta</b>	<b>RECIST 1.1</b>
<b>Respuesta completa</b>	Desaparición de todas las lesiones diana, adenopatías eje corto inferior a 10mm
<b>Respuesta parcial</b>	Reducción igual o superior al 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana con respecto a la suma de los diámetros basal
<b>Progresión de enfermedad</b>	Incremento igual o superior al 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana con respecto a la suma de los diámetros basal
<b>Enfermedad estable</b>	No cumple los criterios indicados previamente
<b>No evaluable</b>	No se ha podido realizar la evaluación de enfermedad

- **Seguimiento de los pacientes**

Visitas de seguimiento: el seguimiento fue realizado de forma conjunta por parte del equipo de especialistas en oncología médica, oncología radioterápica, otorrinolaringología y cirugía maxilofacial integrantes del Comité Multidisciplinar de Tumores de Cabeza y Cuello siguiendo el protocolo aprobado por el mismo y conforme a las guías de práctica clínica nacionales e internacionales (133).

Las visitas de control en oncología tuvieron una periodicidad trimestral durante los dos primeros años, semestral hasta el quinto y anual a partir de entonces hasta alcanzar los 10 años tras el final del tratamiento. Cada visita de seguimiento consta de anamnesis, exploración física y analítica completa. Las exploraciones de imagen complementarias solicitadas fueron las siguientes:

- TC maxilofacial y cuello o RM cuello en función de la localización del tumor primario con la misma periodicidad señalada en las visitas de seguimiento.
- TC torácico semestral durante los primeros 5 años y posteriormente anual hasta completar 10 años.

En caso de exploraciones no concluyentes puede valorarse la opción de solicitar una tomografía por emisión de positrones (PET-TC).

En las revisiones realizadas por el equipo de Otorrinolaringología y/o Cirugía Maxilofacial se realiza en la misma consulta una fibrolaringoscopia como parte de la exploración física completa para descartar recidivas locales o

locorregionales, inicialmente cada 3 meses, posteriormente cada 6 meses y después anual.

- Recidiva: Las recidivas locales, locorregionales y/o sistémicas quedaron recogidas tanto en la historia clínica como en la base de datos del proyecto
- Recidiva local: definida como aquella lesión que aparece en el lecho del tumor primario, objetivada en las exploraciones de imagen y/o en la exploración física, asociando o no sintomatología y con/sin confirmación histológica.
- Recidiva locorregional: definida como la aparición de lesión sugestiva de enfermedad bien sea en tumor primario o en cadenas cervicales ganglionares, objetivada en las exploraciones de imagen y/o en la exploración física, asociando o no sintomatología y con/sin confirmación histológica
- Recidiva a distancia: definida como la aparición de lesiones sugestivas de metástasis en cadenas ganglionares más allá de los ganglios cervicales o en otros órganos y sistemas, evidenciadas mediante las exploraciones radiológicas y/o en la exploración física, asociando o no sintomatología.

#### **4.5. Cálculo del valor omega y aplicación del nomograma de la Universidad de San Diego**

Uno de los objetivos del presente estudio es validar el nomograma de la Universidad de San Diego, publicado por Mell *et al.* (132) y Vitzthum *et al.* (133) en nuestra serie de pacientes.

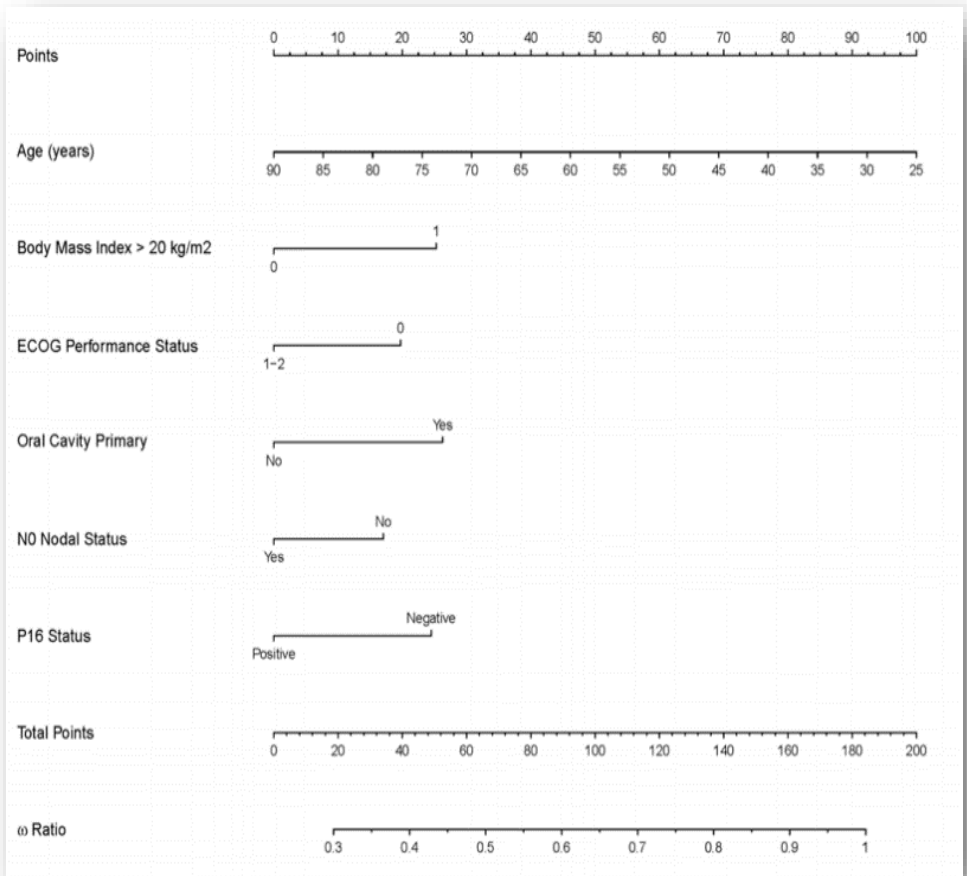
Para la elaboración del nomograma de la Universidad de San Diego se definió el valor omega como la relación entre el riesgo de un evento de tipo k y el riesgo de todos los eventos, conforme a la siguiente fórmula:

$$\omega_k(t) = \lambda_k(t)/\lambda(t)$$

Y se realizó una estimación del valor omega predicho en función de la siguiente fórmula:

$$\hat{\omega}_k(t|\mathbf{d}) = \hat{\omega}_k + (t|\mathbf{d}) / (1 + \hat{\omega}_k + (t|\mathbf{d}))$$

Figura 4. Nomograma de la Universidad de San Diego publicado por Mell *et al.* para predecir el riesgo relativo de recidiva de los pacientes elaborado en función de un modelo de regresión competitivo generalizado (GCE).



Sin embargo, conforme a lo señalado posteriormente en la publicación de Vitzthum *et al.* (133) del mismo grupo de la Universidad de San Diego, una de las principales limitaciones de dicho nomograma era no considerar la carga de comorbilidad de los pacientes, lo cual dificultaba su extrapolación para la

población general fuera de ensayo clínico, motivo por el cual realizaron una modificación del nomograma original para facilitar su implementación en la práctica clínica habitual.

Por ello, considerando las características de los pacientes incluidos en nuestro estudio procedentes de la práctica clínica habitual, nos centraremos en la validación de esta última versión del nomograma que incluye la comorbilidad.

Así pues, los valores omega individuales se calcularon utilizando el nomograma descrito previamente, desarrollado con el conjunto de datos del Metaanálisis de Radioterapia en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (MARCH) y validado en el conjunto de datos del Metaanálisis de quimioterapia en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (MACHNC). Este nomograma predice el riesgo de progresión de los pacientes de forma competitiva a la mortalidad, que a su vez se correlaciona con el efecto de una terapia intensiva.

El nomograma está disponible en [www.comogram.org](http://www.comogram.org) (Figuras 5 y 6) y la fórmula que se emplea es la siguiente:

$$\begin{aligned} \text{GCE Risk Score (RS)} = & [-0.391 * ((\text{edad} - 59.3) / 10.07) + 0.052 * ((\text{mujer} - \\ & 0.174) / 0.379) - 0.099 * ((\text{ECOG1} - 0.337) / 0.473) - 0.078 * ((\text{ECOG} \geq 2 - \\ & 0.0485) / 0.215) + 0.198 * ((\text{cavidad oral} - 0.128) / 0.334) - 0.001 * ((\text{orofaringe} - \\ & 0.435) / 0.496) - 0.087 * ((\text{laringe} - 0.335) / 0.472) + 0.063 * ((\text{N1} - 0.168) / 0.374) + \\ & 0.166 * ((\text{N2} - 0.307) / 0.461) + 0.113 * ((\text{N3} - 0.077) / 0.266) + 0.132 * ((\text{T2} - \\ & 0.307) / 0.461) + 0.132 * ((\text{T3} - 0.331) / 0.471) + 0.169 * ((\text{T4} - 0.252) / 0.434) - 0.086 * \\ & ((\text{P16 positivo} - 0.0553) / 0.229) - 0.028 * ((\text{fumador activo} - 0.303) / 0.460) - 0.039 \\ & * ((\text{años\_paquete} \geq 10 - 0.232) / 0.422)] \end{aligned}$$

$$\omega^+ \text{ ratio} = e^{RS}$$

$$\omega \text{ score} = 5.24 * \omega^+ / 1 + 5.24 * \omega^+$$

Hay que considerar que el valor 5,34 representa la media basal del  $\omega^+$  ratio para la muestra de prueba (*training sample*).

Figura 5. Nomograma de Vitzthum et al. en [www.comogram.org](http://www.comogram.org)

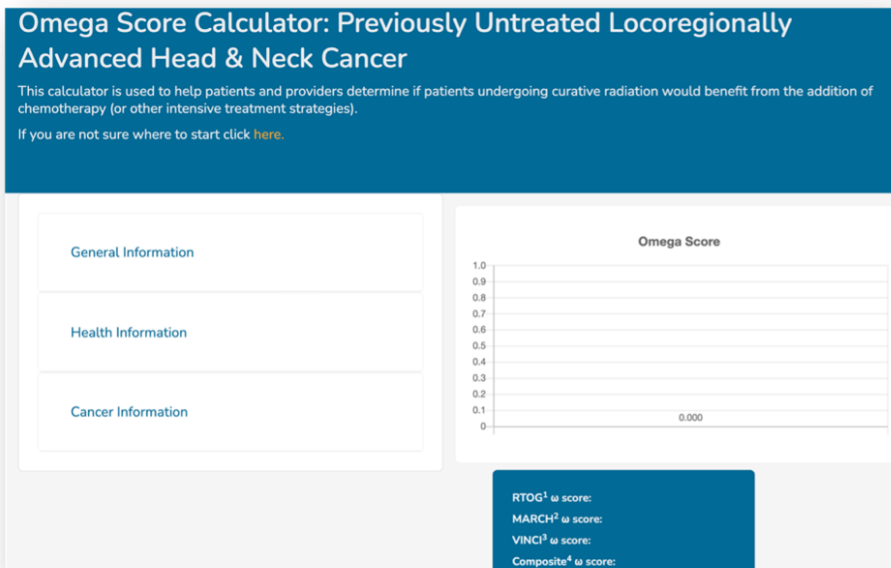





Figura 6. Nomograma de Vitzthum et al. en [www.comogram.org](http://www.comogram.org). Imágenes de los formularios accesibles online para el cálculo automatizado del valor omega.

General Information <b>A</b>	Health Information <b>B</b>
<p>Age (in years)</p> <input type="text" value="Type Age"/>	<p>BMI</p> <input type="text" value="Type BMI"/>
<p>Gender</p> <input type="text" value="Nothing selected"/>	<p>Smoking Status</p> <input type="text" value="Nothing selected"/>
<p>Marital Status</p> <input type="text" value="Nothing selected"/>	<p>Tobacco History</p> <input type="text" value="Nothing selected"/>
<p>Race</p> <input type="text" value="Nothing selected"/>	<p><input type="checkbox"/> Anemia</p>
<p>Socioeconomic Status</p> <input type="text" value="Nothing selected"/>	<p><b>Cancer Information <b>C</b></b></p>
<p>Employment Status</p> <input type="text" value="Nothing selected"/>	<p>ECOG</p> <input type="text" value="Nothing selected"/>
	<p>Primary Site</p> <input type="text" value="Nothing selected"/>
	<p>AJCC 7 Tumor Stage</p> <input type="text" value="Nothing selected"/>
	<p>AJCC 7 Nodal Stage</p> <input type="text" value="Nothing selected"/>
	<p>p16 Status</p> <input type="text" value="Nothing selected"/>
	<p><input type="checkbox"/> CCI &gt;= 2</p> <p><input type="checkbox"/> ACE-27 &gt;= 2 </p>

#### **4.6. Identificación, recolección, almacenamiento y gestión de los datos**

La información para la identificación de los pacientes participantes en este estudio se ha obtenido a partir de la base de datos del Servicio de Oncología médica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia que tiene como soporte el software informático Velázquez®. Dicha base de datos tiene un mantenimiento prospectivo y en ella se recogen y codifican según el código CIE10 todos los pacientes diagnosticados de tumores sólidos valorados como primera visita en el Servicio de Oncología médica.

Una vez identificados los pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad del estudio, fueron incluidos en una base de datos de Microsoft Access® expresamente diseñada para el proyecto, debidamente anonimizada y encriptada, que recoge mediante diferentes formularios la totalidad de variables de interés del estudio.

Los datos fueron sistemáticamente introducidos y periódicamente actualizados hasta el 31 de diciembre de 2020. La inclusión de los datos fue retrospectiva para el periodo comprendido entre 2010-2017 y prospectiva para periodo comprendido entre 2017 y 2020. La obtención de los datos de interés implicó una revisión pormenorizada de las historias clínicas electrónicas de cada uno de los pacientes de este estudio mediante Orion Clinic®, iGestLab®, y FARMIS®.

Finalmente, los datos considerados de interés para el presente estudio fueron seleccionados mediante una consulta SQL y exportados al software estadístico IBM Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS versión 23; Chicago, III, USA) para su análisis.

## 4.7. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables con potencial valor pronóstico. Las variables cuantitativas se han descrito mediante estadísticos descriptivos (mediana y rango) y las variables categóricas mediante estadísticos de frecuencias (número de casos (n) y porcentaje). Las variables categóricas se compararon mediante el método Chi-cuadrado o test exacto de Fisher y para las variables continuas se utilizó la prueba T de Student en el caso de variables normales o la prueba U de Mann-Whitney en aquellas que no seguían la distribución normal.

En el estudio de supervivencia se tuvieron en cuenta las siguientes definiciones:

- La supervivencia libre de recidiva (SLR): se calculó como el tiempo transcurrido desde la fecha del tratamiento de RTQT con intención curativa hasta el momento de detectar una recidiva local/locorregional y/o a distancia del CECC o la muerte del paciente por cualquier causa, cualquiera de los eventos que aconteciera antes. Los pacientes que estaban vivos y libres de enfermedad fueron censurados en el momento de la última visita de seguimiento.
- La supervivencia cáncer específica (SCE): se calculó como el tiempo transcurrido desde la fecha del tratamiento de RTQT con intención radical hasta la fecha de muerte por progresión de enfermedad. Los pacientes que estaban vivos o habían fallecido por otra causa,

fueron censurados en el momento de la última visita de seguimiento.

- La supervivencia global (SG): se calculó como el tiempo transcurrido desde la fecha del tratamiento de RTQT con intención radical hasta la fecha de la muerte por cualquier causa. Los pacientes que estaban vivos fueron censurados en el momento de la última visita de seguimiento.

Para evaluar el impacto que tenían en la supervivencia (SLR, SCE, SG) las diferentes variables con potencial valor pronóstico se emplearon curvas de Kaplan-Meier realizando la comparación entre los grupos mediante la prueba de *log-rank*.

Para el análisis univariante, la diferencia entre las funciones de supervivencia se calculó utilizando el modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox univariante, obteniendo la *hazard ratio* (HR), con el intervalo de confianza al 95% (IC95%) correspondiente y el valor de la p, estableciendo la significación estadística en aquellos valores con  $p \leq 0,05$ .

Se usaron modelos de regresión de riesgos proporcionales multivariantes de Cox para el análisis multivariante. El método utilizado fue de selección por pasos hacia delante (razón de verosimilitud, *likelihood ratio*), incluyéndose todas las variables con una significación  $p < 0,05$  en el análisis univariante. Este método se inicia sin variables en el modelo, probando la adición una a una de las variables con mayor significación estadística comprobando que mejoren el modelo. Las variables que en el modelo ajustado no alcanzaron la significación

estadística ( $p > 0.05$ ) se retiraron del modelo, hasta identificar los factores de riesgo independientes para recaída (locorregional y/o a distancia) o muerte. Fueron determinadas la HR de cada variable independiente, sus intervalos de confianza del 95% y el valor de p.

La comparación de la capacidad de discriminación entre los diferentes índices pronósticos de inflamación sistémica y el nomograma de Mell y Vitzthum se realizó mediante curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) obteniendo el área bajo la curva (AUC), así como el índice C de Harrel o *c-index* (rango de 0,5 a 1, siendo mejor cuanto más próximo a 1). Así mismo se evaluó su calibración interna mediante el criterio de Akaike (AIC) (mejor cuanto más bajo).

El punto de corte para la dicotomización de los diferentes índices pronósticos de inflamación sistémica se obtuvo mediante el cálculo del índice de Youden, es decir, el punto que maximiza la sensibilidad y especificidad en la curva ROC a excepción de la NLR y el PNI, en los que empleamos los puntos de corte previamente ya calculados con la misma metodología por nuestro grupo en un trabajo previo(133) que contaba con cohorte de validación y que además eran consistentes con los publicados en la literatura.

Por último, la validación del nomograma de Mell (132) y Vitzthum(133) de la Universidad de San Diego en nuestra serie de pacientes se realizó en dos pasos:

en primer lugar, determinamos en nuestra población, tanto para SLR como para SG, la capacidad de discriminación mediante el cálculo del área bajo la curva (AUC) de la curva ROC y el c-índice, su calibración interna mediante el criterio de información de Akaike (AIC) y la bondad de ajuste mediante el índice pseudoR<sup>2</sup> de Nagelkerke de regresión logística (de 0 a 1, mejor cuanto más próximo a 1). También se evaluó la bondad de ajuste y validación externa mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. En un segundo paso, aplicamos el nomograma en nuestra población para estos dos supuestos (SLR y SG), realizando un análisis mediante curvas Kaplan-Meier (test log-rank y funciones de riesgo) y un análisis de regresión de Cox univariante. Por último, valoramos la interacción entre el tipo de tratamiento (intensivo o no intensivo) y el valor omega ( $<0,8$  o  $\geq 0,8$ ) en ambos escenarios (SLR y SG).

#### **4.8. Aspectos éticos**

El Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IISLAFE) autorizó la realización de este proyecto de investigación, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la Declaración de Helsinki (junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones posteriores, y en la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO y los acuerdos del Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999) así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica y bioética.

Al tratarse de un estudio descriptivo, observacional, de naturaleza ambispectiva, no se solicitó consentimiento informado a los pacientes evaluados de forma retrospectiva, aunque de acuerdo con normativa actualmente vigente en materia de protección de datos (Ley Orgánica 03/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales), se respetó la confidencialidad de todos los pacientes mediante la anonimización y encriptación de la base de datos con un número, así como la utilización únicamente de los datos clínicos relevantes para el presente estudio.



# RESULTADOS



## 5. RESULTADOS

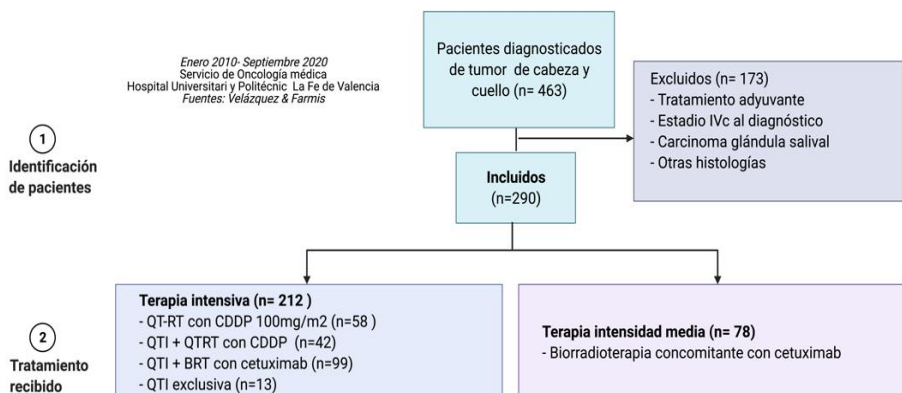
### 5.1. Análisis descriptivo de los pacientes del estudio

Entre enero de 2010 y septiembre de 2020, 463 pacientes con diagnóstico de tumor de cabeza y cuello fueron valorados como primera visita en el Servicio de Oncología médica del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

En el presente estudio se incluyeron de forma consecutiva los 290 pacientes con diagnóstico definitivo de CECC localmente avanzado, candidatos a tratamiento con intención radical, que reunieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

La Figura 7 muestra el diagrama de flujo de los pacientes, detallando el tipo de tratamiento recibido.

Figura 7. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio



### 5.1.1. Datos demográficos

Los datos demográficos de la totalidad de la serie se recogen de forma pormenorizada en la Tabla 10. La mediana de edad al diagnóstico de los pacientes incluidos en el estudio fue de 61,4 años con un rango comprendido entre los 35,3 años y los 86,4 años. Hubo un predominio de varones, que representaban el 88% del total, siendo la mayoría población no activa en el momento del diagnóstico (desempleado o paro) y habiendo cursado únicamente hasta estudios secundarios (Tabla 10).

Tabla 10. Descripción datos demográficos del total de la serie de pacientes.

Datos demográficos	N=290 (%)
<b>Sexo</b>	
- Varón	255 (87,9)
- Mujer	35 (12,1)
<b>Edad (años), mediana (rango)</b>	61,4 (36,3-86,4)
<b>Edad (años)</b>	
- < 70	225 (77,6)
- ≥ 70	65 (22,4)
<b>Edad (años)</b>	
- < 75	263 (90,7)
- ≥ 75	27 (9,3)
<b>Nivel de estudios</b>	
- Hasta educación secundaria	212 (73,1)
- Estudios superiores	78 (26,9)
<b>Actividad laboral</b>	
- Población no activa	177 (61,0)
- Población activa	113 (39,0)
<b>Estado civil</b>	
- Casado	70 (24,1)
- Soltero	220 (75,9)

### **5.1.2. Datos clínicos y anatomopatológicos. Valor omega.**

Los parámetros clínicos y del tumor de la serie total de pacientes están descritos en la Tabla 11. Prácticamente la totalidad de los pacientes (285 pacientes, 98,3%) presentaban un buen estado funcional al diagnóstico (ECOG PS 0-1), si bien presentaban una carga de comorbilidades no desdeñable, puesto que más de dos tercios de los pacientes se encuadraban en la categoría 4 del Índice de Comorbilidad Charlson (ICC).

Por orden de frecuencia, las comorbilidades más significativas fueron la hipertensión arterial (HTA) presente en 59 pacientes, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en 53 pacientes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en 40 pacientes, y la hepatopatía presente en 24 pacientes. La mediana de peso al diagnóstico fue de 66,5 kilogramos (kg) (rango 22 - 120 kg) y la estatura mediana fue de 166 centímetros (cm), con un rango comprendido entre los 158 y los 186cm. Así la mediana del IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) al diagnóstico fue de 22,6 (rango 13,2-37,7). si bien la mayoría de los pacientes (204, 71,4%) se encontraban en normopeso.

El hábito tabáquico estaba presente en la práctica totalidad de los pacientes ( $n=273$ , 94,1%) con una carga importante de consumo de tabaco con 270 (93,1%) con una historia igual o superior a 10 años/paquete. Además 165 pacientes (56,9%) también admitían consumo de alcohol. La localización de tumor primario más frecuente fue la laringe ( $n=113$ , 39%) seguida de la cavidad oral ( $n=106$ , 36,6%). Predominaron los tumores avanzados, mayoritariamente estadios IVA ( $n=162$ , 55,9%). Únicamente 36 pacientes (11%) presentaron un tumor relacionado con el VPH. Considerando todo lo anterior, el valor omega calculado fue igual o superior a 0,8 en 170 pacientes (58,6%).

Tabla 11. Descripción datos clínicos y anatomopatológicos del total de la serie de pacientes.

Datos clínicos y anatomopatológicos	N=290 (%)
<b>ECOG PS</b>	
- 0	19 (6,6)
- 1	266 (91,7)
- 2	5 (1,7)
<b>Categorías ICC</b>	
- 1 (0-2 puntos)	31 (10,7)
- 2 (3 o más puntos)	259 (89,3)
<b>Comorbilidades</b>	
- HTA	59 (27)
- DM2	53 (18,3)
- Cardiopatía	1 (0,3)
- EPOC	40 (13,8)
- Hepatopatía	24 (8,3)
- ACV	2 (0,7)
- Vasculopatía periférica	10 (3,4)
<b>IMC</b>	
- Bajo peso	12 (4,1)
- Normopeso	207 (71,4)
- Sobrepeso	19 (6,6)
- Obesidad	52 (17,9)
<b>Tabaquismo</b>	
- No	15 (5,2)
- Sí	273 (94,1)
- No responde	2 (0,7)
<b>Tabaquismo (Años/paquete)</b>	
- <10 años/paq	18 (6,2)
- ≥ 10 años/paq	270 (93,1)
<b>Alcoholismo</b>	
- No	121 (41,7)
- Sí	165 (56,9)
- No responde	4 (1,4)
<b>Localización tumor primario</b>	
- Laringe	113 (39,0)
- Orofaringe	54 (18,6)
- Hipofaringe	12 (4,1)
- Cavityad oral	106 (36,6)
- Cavityad nasal	5 (1,7)
<b>Estadio TNM</b>	
- III	69 (23,8)
- IVA	162 (55,9)
- IVB	59 (20,3)
<b>Estatus VPH</b>	
- Negativo	107 (36,9)
- Positivo	32 (11,0)
- No evaluado	151 (52,1)

## **5.2. Estudio descriptivo y analítico de los parámetros analíticos y los índices de inflamación sistémica.**

La información acerca de los parámetros analíticos previos al inicio del tratamiento y los índices de inflamación sistémica que se calculan en base a ellos están disponibles para todos los pacientes del estudio (N=290), quedando recogidos en las Tabla 12 y 13 respectivamente.

Los estadísticos de los índices de inflamación sistémica y su distribución se representan gráficamente mediante diagrama de cajas en las Figuras 8 y 9. La mediana de la RNL fue de 3,4 con un rango de 1,0-18,8 (asimetría de 3,3 y curtosis 17,1). La mediana de la dNLR fue de 1,4 con un rango entre 0,6 y 17,7 (asimetría de -0,02 y curtosis de 11,8). Para las PLR y la LMR las medianas fueron de 138,8 (rango 44-1751) y 2,7 (rango 0,7-10) respectivamente, con una asimetría de 7,7 y 1,3 y una curtosis de 84,5 y 3,3.

Resultados

Tabla 12 Descripción distribución parámetros analíticos en el total de la serie de pacientes.

Hemograma	Mediana (Extremos)	Asimetría/Curtosis	p25-p50-p75
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	13,8 (7,3-16,7)	16,0 266,2	12,5-13,8-14,8
<b>Cifra de leucocitos (/mm<sup>3</sup>)</b>	8150 (3430-25150)	1,6 3,8	6695-8150-10285
<b>Cifra de neutrófilos (/mm<sup>3</sup>)</b>	4920 (980-16900)	1,6 3,6	3737-4920-6160
<b>Cifra de linfocitos (/mm<sup>3</sup>)</b>	1950 (590-5300)	0,9 1,6	1510-1950-2522
<b>Cifra de monocitos (/mm<sup>3</sup>)</b>	1380 (270-1650)	0,9 0,5	550-695-890
<b>Cifra de plaquetas (/mm<sup>3</sup>)</b>	266500 (88000-623000)	0,8 1,0	203000-266500-321250
<b>Cifra de LDH (g/dl)</b>	358 (199-1805)	5,5 57,0	304-358-419
<b>Cifra de albúmina (mg/dl)</b>	4,1 (2,1-5)	-0,8 0,7	3,7-4,1-4,3

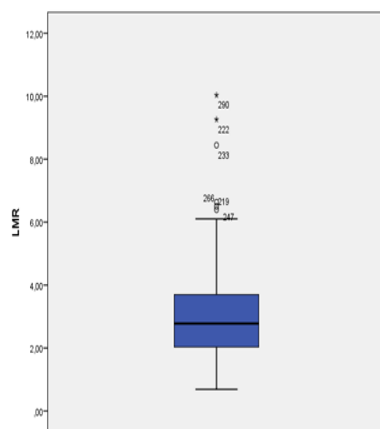
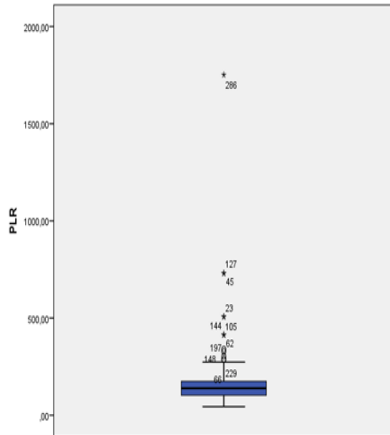
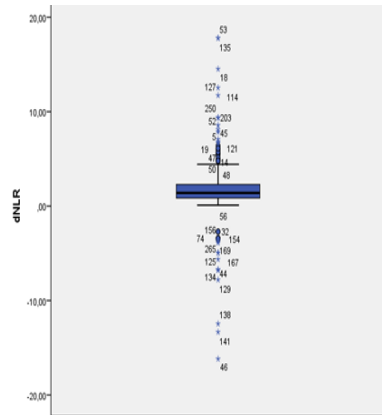
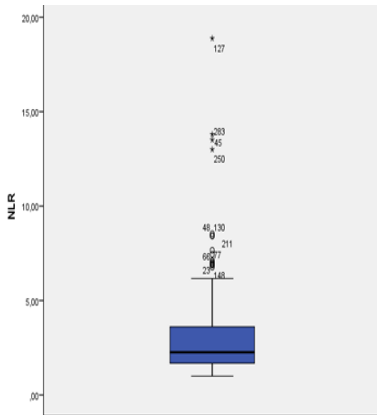
Tabla 13. Descripción de la distribución de los índices de inflamación sistémica en el total de la serie de pacientes.

Índices de inflamación sistémica	Mediana (Extremos)	Asimetría/ Curtosis	p25-p50-p75
<b>NLR</b>	3,4 (1,0-18,8)	3,3 17,1	1,6-2,3-3,6
<b>dNLR</b>	1,4 (0,6-17,7)	-0,02 11,8	0,8-1,4-2,3
<b>PLR</b>	138,8 (44,0 - 1751,3)	7,7 84,5	102,2-138,8-174,9
<b>LMR</b>	2,7 (0,7-10)	1,3 3,3	2,0-2,7-3,7
<b>SIRI</b>	1669,5 (407,6- 12385,8)	2,7 9,0	1116,7-1669,5-2714,0
<b>PNI</b>	48,5 (27,1- 75,5)	0,1 -0,1	41,6-48,0-53,2



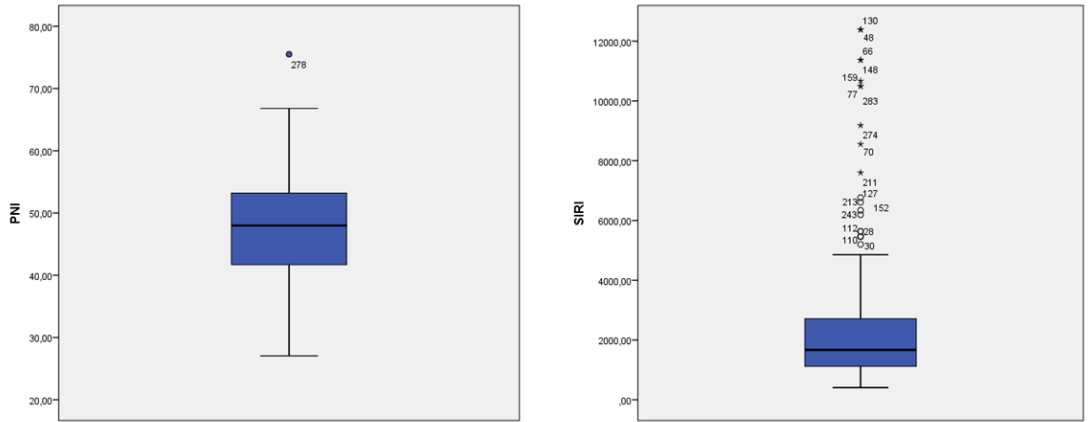
# Resultados

Figura 8. Diagrama de cajas para NLR, dNLR, PLR, LMR



# Resultados

Figura 9. Diagrama de cajas para PNI y SIRI



### 5.2.1. Comparación de la capacidad discriminativa y calibración interna de los índices de inflamación sistémica.

En las Tablas 14 y 15 se realiza la comparativa entre los diferentes índices de inflamación sistémica atendiendo a su capacidad discriminativa (evaluada mediante el AUC de la curva ROC y el índice C de Harrel's (c-índice)) así como su calibración interna evaluada mediante el criterio de información de Akaike (AIC), tanto para supervivencia global (SG) (Tabla 14), como para supervivencia libre de recidiva (SLR) (Tabla 15).

Tabla 14. Comparación del punto de corte, capacidad discriminativa y calibración interna de los índices de inflamación sistémica para SG.

	NLR	dNLR	PLR	LMR	SIRI	PNI
<b>AUC</b>	0,72	0,73	0,553	0,504	0,612	0,70
<b>Punto de corte</b>	2,6	1,7	163,8	2,04	1242	45
<b>c-índice</b>	0,7936	0,7081	0,4883	0,3809	0,7499	0,758
<b>AIC</b>	1112,4	1191,2	1035,1	994,7	1020,1	1199,1

Tabla 15. Comparación de la capacidad discriminativa y calibración interna de los índices de inflamación sistémica para SLR.

	NLR	dNLR	PLR	LMR	SIRI	PNI
<b>c-índice</b>	0,6791	0,6279	0,4851	0,4539	0,6492	0,608
<b>AIC</b>	1161,3	1244,2	1093,8	1054,5	1080,8	1245,2

### **5.2.2. Asociación de los índices de inflamación sistémica con las características clínicas y anatomopatológicas basales de los pacientes.**

Se analizó la serie total de pacientes para determinar la asociación de las características basales clínicas y anatomopatológicas e interés con los diferentes índices de inflamación sistémica.

#### **- NLR**

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre una mayor NLR y una peor puntuación en la valoración de estado funcional (ECOG PS 2), un estadio tumoral más avanzado (IVB) y una mayor frecuencia de tabaquismo y alcoholismo. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en NLR entre el sexo, la edad, las categorías del Índice de Comorbilidad de Charlson, el IMC, el valor omega, la localización del tumor primario o el estatus de VPH (Tabla 17).

#### **- dNLR**

La Tabla 18 ilustra las asociaciones entre las características basales de los pacientes y la dNLR. Únicamente se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre una dNLR baja y una edad más joven (<70 años), un mejor estado funcional (ECOG PS 0) y un estadio TNM más inicial (estadio III).

- **PLR**

En la Tabla 19 se detallan las asociaciones entre las características basales y la PLR, no encontrándose ninguna estadísticamente significativa.

- **LMR**

Se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre una LMR alta y el sexo varón, así como la positividad para el estatus de VPH (Tabla 20).

- **SIRI**

En la Tabla 21 se muestra la asociación entre SIRI y las características basales de los pacientes. Las únicas que alcanzaron la significación estadística fueron la asociación de un SIRI alto con un mayor hábito tabáquico y consumo de alcohol.

- **PNI**

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre un PNI alto y una menor frecuencia de tabaquismo, localización en laringe y cavidad nasal y un estadio al diagnóstico menos avanzado (estadio TNM III) (Tabla 22)

Resultados

Tabla 16. Asociación entre NLR y características basales de los pacientes

Variable	NLR<2,6	NLR≥2,6	p-valor
<b>Sexo</b>			0,587
- Varón	146	109	
- Mujer	22	13	
<b>Edad</b>			
- <70	137	88	0,065
- ≥70	31	34	
<b>ECOG PS</b>			<b>0,014**</b>
- 0	16	3	
- 1	151	115	
- 2	1	4	
<b>Categorías ICC</b>			0,848
- 1 (0-2puntos)	19	12	
- 2 (3 o más puntos)	149	110	
<b>IMC</b>			0,374
- Bajo peso	6	6	
- Normopeso	126	81	
- Sobrepeso	11	8	
- Obesidad	25	27	
<b>Tabaquismo</b>			<b>0,031**</b>
- No	13	2	
- Sí	120	153	
- No responde	2	0	
<b>Alcoholismo</b>			<b>0,042**</b>
- No	77	44	
- Sí	78	87	
- No responde	4	0	
<b>Valor omega</b>			0,905
- <0.80	69	51	
- ≥0.80	99	71	
<b>Localización</b>			0,461
- Laringe	67	46	
- Orofaringe	34	20	
- Hipofaringe	8	4	
- Cavidad oral	55	51	
- Cavidad nasal	4	1	
<b>Estadio TNM</b>			<b>0,002**</b>
- III	48	21	
- IVA	97	65	
- IVB	23	36	
<b>Estatus VPH</b>			0,846
- Negativo	62	45	
- Positivo	20	12	
- No evaluado	86	65	

Resultados

Tabla 17. Asociación entre dNLR y características basales de los pacientes.

Variable	dNLR<1,7	DNLR≥ 1,7	p-valor
<b>Sexo</b>			0,581
- Varón	159	96	
- Mujer	20	15	
<b>Edad</b>			<b>0,043**</b>
- <70	146	79	
- ≥70	33	32	
<b>ECOG PS</b>			<b>0,036**</b>
- 0	17	2	
- 1	159	107	
- 2	3	2	
<b>Categorías ICC</b>			0,559
- 1 (0-2puntos)	21	10	
- 2 (3 o más puntos)	158	101	
<b>IMC</b>			0,537
- Bajo peso	7	5	
- Normopeso	132	75	
- Sobrepeso	9	10	
- Obesidad	31	21	
<b>Tabaquismo</b>			0,604
- No	11	4	
- Sí	167	106	
- No responde	1	1	
<b>Alcoholismo</b>			0,800
- No	76	45	
- Sí	100	65	
- No responde	3	1	
<b>Valor omega</b>			0,540
- <0.80	77	43	
- ≥0.80	102	68	
<b>Localización</b>			0,249
- Laringe	70	43	
- Orofaringe	35	19	
- Hipofaringe	9	3	
- Cavidad oral	60	46	
- Cavidad nasal	5	0	
<b>Estadio TNM</b>			<b>0,001**</b>
- III	53	16	
- IVA	105	57	
- IVB	21	38	
<b>Estatus VPH</b>			0,614
- Negativo	64	43	
- Positivo	18	14	
- No evaluado	97	54	

Resultados

Tabla 18. Asociación entre PLR y características basales de los pacientes.

Variable	PLR<163,8	PLR≥ 163,8	p-valor
<b>Sexo</b>			0,543
- Varón	158	69	
- Mujer	20	11	
<b>Edad</b>			0,539
- <70	131	62	
- ≥70	47	18	
<b>ECOG PS</b>			0,724
- 0	13	4	
- 1	162	74	
- 2	3	2	
<b>Categorías ICC</b>			0,609
- 1 (0-2puntos)	12	7	
- 2 (3 o más puntos)	166	73	
<b>IMC</b>			0,062
- Bajo peso	7	2	
- Normopeso	136	53	
- Sobrepeso	30	17	
- Obesidad	5	8	
<b>Tabaquismo</b>			0,476
- No	6	5	
- Sí	171	74	
- No responde	1	1	
<b>Alcoholismo</b>			0,568
- No	74	58	
- Sí	101	51	
- No responde	3	1	
<b>Valor omega</b>			0,788
- <0.80	79	34	
- ≥0.80	99	46	
<b>Localización</b>			0,570
- Laringe	69	33	
- Orofaringe	31	16	
- Hipofaringe	7	1	
- Cavidad oral	68	30	
- Cavidad nasal	3	0	
<b>Estadio TNM</b>			0,053
- III	43	20	
- IVA	102	35	
- IVB	33	25	
<b>Estatus VPH</b>			0,513
- Negativo	72	28	
- Positivo	17	11	
- No evaluado	89	41	



Resultados

Tabla 19. Asociación entre LMR y características basales de los pacientes

Variable	LMR<2,04	LMR≥2,04	p-valor
<b>Sexo</b>			<b>0,029**</b>
- Varón	63	164	
- Mujer	3	28	
<b>Edad</b>			0,255
- <70	53	140	
- ≥70	13	52	
<b>ECOG PS</b>			0,156
- 0	2	15	
- 1	64	172	
- 2	0	5	
<b>Categorías ICC</b>			0,276
- 1 (0-2puntos)	7	12	
- 2 (3 o más puntos)	59	180	
<b>IMC</b>			0,971
- Bajo peso	2	7	
- Normopeso	48	141	
- Sobrepeso	4	9	
- Obesidad	12	35	
<b>Tabaquismo</b>			0,095
- No	0	11	
- Sí	66	179	
- No responde	0	2	
<b>Alcoholismo</b>			0,074
- No	16	86	
- Sí	50	102	
- No responde	0	4	
<b>Valor omega</b>			0,314
- <0.80	25	88	
- ≥0.80	41	104	
<b>Localización</b>			0,101
- Laringe	35	67	
- Orofaringe	9	38	
- Hipofaringe	1	7	
- Cavidad oral	21	77	
- Cavidad nasal	0	3	
<b>Estadio TNM</b>			0,081
- III	10	53	
- IVA	42	95	
- IVB	14	44	
<b>Estatus VPH</b>			<b>0,001**</b>
- Negativo	18	82	
- Positivo	2	26	
- No evaluado	46	84	

Resultados

Tabla 20. Asociación entre SIRI y características basales de los pacientes.

Variable	SIRI<1242	SIRI≥ 1242	p-valor
<b>Sexo</b>			0,407
- Varón	68	159	
- Mujer	12	19	
<b>Edad</b>			
- <70	60	133	0,989
- ≥70	20	45	
<b>ECOG PS</b>			0,298
- 0	8	9	
- 1	71	165	
- 2	1	4	
<b>Categorías ICC</b>			0,569
- 1 (0-2puntos)	6	13	
- 2 (3 o más puntos)	74	165	
<b>IMC</b>			0,367
- Bajo peso	5	4	
- Normopeso	59	130	
- Sobrepeso	3	10	
- Obesidad	13	34	
<b>Tabaquismo</b>			<b>0,014**</b>
- No	9	5	
- Sí	71	171	
- No responde	1	2	
<b>Alcoholismo</b>			<b>0,007**</b>
- No	40	6	
- Sí	37	115	
- No responde	3	1	
<b>Valor omega</b>			0,591
- <0.80	33	80	
- ≥0.80	47	98	
<b>Localización</b>			0,570
- Laringe	69	33	
- Orofaringe	31	16	
- Hipofaringe	7	1	
- Cavidad oral	68	30	
- Cavidad nasal	3	0	
<b>Estadio TNM</b>			0,075
- III	26	37	
- IVA	41	96	
- IVB	13	45	
<b>Estatus VPH</b>			0,502
- Negativo	34	66	
- Positivo	10	18	
- No evaluado	36	94	

Resultados

Tabla 21. Asociación entre PNI y características basales de los pacientes.

Variable	PNI<45	PNI≥ 45	p-valor
<b>Sexo</b>			0,997
- Varón	104	151	
- Mujer	14	21	
<b>Edad</b>			0,775
- <70	93	132	
- ≥70	25	40	
<b>ECOG PS</b>			0,089
- 0	5	14	
- 1	109	157	
- 2	4	1	
<b>Categorías ICC</b>			0,440
- 1 (0-2puntos)	15	16	
- 2 (3 o más puntos)	103	156	
<b>IMC</b>			0,661
- Bajo peso	6	6	
- Normopeso	85	122	
- Sobrepeso	9	10	
- Obesidad	18	34	
<b>Tabaquismo</b>			0,011**
- No	1	14	
- Sí	156	117	
- No responde	0	2	
<b>Alcoholismo</b>			0,088
- No	44	77	
- Sí	94	75	
- No responde	4	0	
<b>Valor omega</b>			0,396
- <0.80	45	75	
- ≥0.80	73	97	
<b>Localización</b>			0,021**
- Laringe	44	69	
- Orofaringe	15	39	
- Hipofaringe	6	6	
- Cavidad oral	53	53	
- Cavidad nasal	0	5	
<b>Estadio TNM</b>			0,001**
- III	19	50	
- IVA	64	98	
- IVB	35	24	
<b>Estatus VPH</b>			0,438
- Negativo	47	60	
- Positivo	10	22	
- No evaluado	61	90	

### **5.3. Estudio descriptivo del tratamiento administrado**

#### **5.3.1. Tratamiento intensivo con intención radical.**

Se administró terapia intensiva con intención curativa en 212 pacientes que representan el 73,6% del total de la serie. De estos, 154 (72,6%) recibieron QTI previa al tratamiento con RTQT concomitante. En 13 pacientes únicamente pudo administrarse la QTI, no recibiendo el tratamiento concomitante debido a: deterioro clínico secundario a progresión de la enfermedad (n=6, 46,2%), toxicidad inaceptable (n=3, 23,1%) y rechazo del paciente (n=3, 23,1%), solicitando un paciente (7,7%) traslado a otro centro por cambio de domicilio.

La respuesta alcanzada tras la QTI fue de respuesta completa en 3 casos (23,1%), respuesta parcial en 3 casos (23,1%), estabilización de enfermedad en 1 caso (7,7%) y progresión de enfermedad en 6 casos (46,2%).

En las Tabla 23 y 24 se describen las características clínicas y del tumor en función del esquema de quimioterapia y la secuencia de tratamiento recibida por los pacientes.

Tabla 22. Características clínicas de los pacientes tratados con terapia intensiva en función del régimen de quimioterapia y la secuencia de tratamiento recibida.

Características clínicas	RT-CDDP N=58 (%)	QTI+RT-CDDP N=42 (%)	QTI+BRT N=99 (%)
<b>Sexo masculino</b>	50 (86,2)	41 (97,6)	87 (87,9%)
<b>Edad (años), mediana (rango)</b>	60,6 (44,3-72,1)	58,8 (43,1-77,1)	59,4 (35,3-77,5)
<b>Edad ≥ 70 años</b>	6 (10,3)	6 (14,3)	9 (9,1)
<b>Edad ≥ 75 años</b>	0	2 (4,8)	1 (1,0)
<b>Tabaquismo</b>	53 (93,1)	38 (90,5)	92 (92,9)
<b>Alcoholismo</b>	34 (58,6)	19 (45,2)	68 (68,7)
<b>Inmunosupresión</b>	0	0	1 (1,0)
<b>ECOG PS</b>			
- 0	1 (1,7)	4 (9,5)	12 (12,1)
- 1	57 (98,3)	37 (88,1)	87 (87,9)
- 2	0	1 (2,4)	0
<b>ICC</b>			
- 1 (0 - 2 puntos)	6 (10,3)	9 (21,4)	14 (14,1)
- 2 (3 o más puntos)	52 (89,7)	33 (78,6)	85 (85,9)
<b>Comorbilidades</b>			
- HTA	6 (10,3)	11 (26,2)	16 (16,2)
- DM2	2 (3,4)	9 (21,4)	15 (15,2)
- EPOC	2 (3,4)	1 (2,4)	12 (12,1)
- Hepatopatía	0	4 (9,5)	7 (7,1)
- ACV	0	0	2 (2,6)
- Vasculopatía periférica	0	1 (2,4)	4 (4,1)
<b>Valor omega ≥ 0.8</b>	34 (58,6)	31 (73,8)	75 (75,8)
<b>Peso (kg), mediana (rango)</b>	71,1 (44-120)	65 (43-105)	61,5 (44-114)
<b>Talla (cm), mediana (rango)</b>	168,5 (156-180)	166,0 (148-186)	165,5 (156-185)
<b>IMC, (mediana (rango))</b>	23,6	22,9 (17,6-34,7)	22 (17-36)
- Bajo peso	4 (6,9)	2 (4,8)	3 (3,0)
- Normopeso	30 (51,7)	32 (76,2)	82 (82,8)
- Sobrepeso	6 (10,3)	2 (4,8)	7 (7,1)
- Obesidad	18 (31,0)	6 (14,3)	7 (7,1)

Tabla 23. Características del tumor en los pacientes tratados con terapia intensiva en función del esquema de quimioterapia y la secuencia de tratamiento recibida.

Características anatomopatológicas	RT-CDDP N=58 (%)	QTI+RT-CDDP N=42 (%)	QTI+BRT N=99 (%)
<b>Localización tumor primario</b>			
- Laringe	28 (48,3)	19 (45,2)	28 (28,3)
- Orofaringe	14 (24,1)	7 (16,7)	17 (17,2)
- Hipofaringe	0	4 (9,4)	6 (6,1)
- Cavidad oral	16 (27,6)	9 (21,4)	48 (48,5)
- Cavidad nasal	0	3 (7,1)	0
<b>Estadio TNM</b>			
- III	26 (44,8)	5 (11,9)	16 (16,2)
- IVA	24 (41,4)	32 (76,2)	60 (60,2)
- IVB	8 (13,8)	5 (11,9)	23 (23,2)
<b>T (TNM)</b>			
- T2	5 (8,6)	3 (7,2)	6 (6,1)
- T3	25 (43,1)	13 (31)	21 (21,2)
- T4	26 (44,8)	25 (59,4)	68 (68,7)
- Tx	2 (3,4)	1 (2,4)	4 (4,0)
<b>N (TNM)</b>			
- N0 /N1	36 (62,0)	12 (28,5)	30 (30,3)
- N2a /N2b	22 (37,9)	15 (35,7)	34 (34,3)
- N2c/N3	6 (10,3)	15 (35,8)	35 (35,4)

#### ▪ Cumplimentación del tratamiento

En los 58 pacientes tratados con RT-CDDP concomitante con intención radical se administró una mediana de 3 dosis de CDDP durante la concomitancia (rango 1-3). Se observaron 22 (37,9%) retrasos durante la concomitancia.

Para los 42 pacientes tratados con la secuencia QTI+RT-CDDP la dosis mediana de cisplatino acumulada durante la concomitancia con RT fue de 160mg (rango 70-300). Este grupo de pacientes recibió una mediana de 3 ciclos de QTI (rango 2-3) y una mediana de 3 dosis de CDDP durante la RT (rango 1-3). Hubo 14 (33,3%) retrasos durante el tratamiento concomitante.

## Resultados

La secuencia de tratamiento QTI+BRT se administró en 99 pacientes, recibiendo una mediana de 8 dosis de cetuximab (rango 2-11). Se objetivaron retrasos durante la concomitancia en 22 (22,2%) pacientes y en 21 (21,2%) pacientes se realizó ajuste de dosis de cetuximab.

- **Efectos adversos relacionados con el tratamiento**

La toxicidad aguda y tardía reportada por los 58 pacientes que recibieron tratamiento con RT-CDDP se detalla en las Tablas 24 y 25. Se requirió ingreso debido a toxicidad relacionada con el tratamiento en 10 casos (17,2%). Con el fin de garantizar los requerimientos nutricionales, en 28 pacientes (48,3%) se indicó colocación de sonda de gastrostomía (sin diferenciar entre su colocación profiláctica o durante el tratamiento).

En las Tablas 26 y 27 se muestran los efectos adversos agudos y tardíos observados durante la concomitancia de los pacientes tratados con la secuencia QTI+RT-CDDP. De los 42 pacientes que recibieron esta secuencia, 4 (9,5%) precisaron ingreso por toxicidad. En 17 pacientes (40,5%) se colocó sonda de gastrostomía para asegurar nutrición durante la concomitancia.

Las Tablas 28 y 29 describen la toxicidad aguda y tardía experimentada por los 99 pacientes que recibieron la secuencia de tratamiento QTI+BRT. En 22 pacientes (22,2%) se requirió hospitalización por toxicidad derivada del tratamiento. En 69 pacientes (69,7%) se realizó soporte nutricional mediante sonda de gastrostomía durante la BRT (colocación profiláctica o con el tratamiento en curso).



Tabla 24. Descripción toxicidad aguda durante el tratamiento concomitante en los pacientes tratados con RT-CDDP.

Toxicidad Aguda	Grado 1 N=58 (%)	Grado 2 N=58 (%)	Grado 3 N=58 (%)	Grado 4 N=58 (%)
<b>Alopecia</b>	-	-	-	-
<b>Neurotoxicidad</b>	6 (10,3)	-	-	-
<b>Anemia</b>	20 (34,5)	-	-	-
<b>Neutropenia</b>	10 (17,2)	8 (13,8)	8 (13,8)	-
<b>Linfopenia</b>	-	-	-	-
<b>Trombopenia</b>	-	-	-	-
<b>Emesis</b>	12 (20,7)	4 (6,9)	-	-
<b>Toxicidad GI</b>	-	-	-	-
<b>Toxicidad renal</b>	-	2 (3,4)	-	-
<b>Mucositis</b>	12 (20,7)	38 (65,5)	8 (13,8)	-
<b>Disfagia</b>	18 (31,0)	16 (27,6)	22 (37,9)	-
<b>Toxicidad cutánea</b>	2 (3,4)	-	-	-
<b>Radio dermatitis</b>	12 (28,6)	15 (35,7)	2 (4,8)	-
<b>Ototoxicidad</b>	22 (37,9)	24 (41,4)	2 (3,4)	-

Tabla 25. Descripción de la toxicidad tardía en los pacientes tratados con RT-CDDP.

Toxicidad Tardía	Grado 1 N=58 (%)	Grado 2 N=58 (%)	Grado 3 N=78 (%)	Grado 4 N=58 (%)
<b>Ototoxicidad</b>	16 (27,5)	10 (17,2)	-	-
<b>Neurotoxicidad</b>	6 (10,3)	-	-	-
<b>Hipotiroidismo</b>	12 (20,7)	10 (17,2)	-	-
<b>Xerostomía</b>	22 (37,9)	26 (44,8)	-	-
<b>Disfagia</b>	22 (37,9)	18 (31,0)	4 (6,9)	-
<b>Osteonecrosis</b>	-	-	-	-

Tabla 26. Descripción toxicidad aguda durante el tratamiento concomitante en pacientes que recibieron QTI+RT-CDDP.

Toxicidad Aguda	Grado 1 N=42 (%)	Grado 2 N=42 (%)	Grado 3 N=42 (%)	Grado 4 N=42 (%)
<b>Alopecia</b>	4 (9,5)	1 (2,4)	-	-
<b>Neurotoxicidad</b>	7 (16,3)	2 (4,8)	-	-
<b>Anemia</b>	15 (35,7)	11 (26,2)	2 (4,8)	-
<b>Neutropenia</b>	8 (19,0)	7 (16,7)	1 (2,4)	2 (4,8)
<b>Linfopenia</b>	3 (7,1)	-	-	-
<b>Trombopenia</b>	10 (23,8)	1 (2,4)	1 (2,4)	1 (2,4)
<b>Emesis</b>	4 (9,5)	1 (2,4)	-	-
<b>Toxicidad GI</b>	1 (2,4)	-	-	-
<b>Toxicidad renal</b>	1 (2,4)	2 (4,8)	-	-
<b>Mucositis</b>	9 (21,4)	19 (45,2)	8 (19,0)	1 (2,4)
<b>Disfagia</b>	5 (11,9)	14 (33,3)	9 (21,4)	-
<b>Toxicidad cutánea</b>	5 (11,9)	4 (9,5)	1 (2,4)	-
<b>Radiodermitis</b>	12 (28,6)	15 (35,7)	2 (4,8)	-
<b>Ototoxicidad</b>	3 (7,1)	2 (4,8)	-	-

Tabla 27. Descripción toxicidad tardía en pacientes que recibieron QTI+RT-CDDP.

Toxicidad Tardía	Grado 1 N=42 (%)	Grado 2 N=42 (%)	Grado 3 N=42 (%)	Grado 4 N=42 (%)
<b>Ototoxicidad</b>	16 (20,5)	6 (7,7)	-	-
<b>Neurotoxicidad</b>	6 (14,3)	3 (7,1)	-	-
<b>Hipotiroidismo</b>	3 (7,1)	4 (9,5)	-	-
<b>Xerostomía</b>	12 (28,6)	11 (28,2)	1 (2,4)	-
<b>Disfagia</b>	9 (21,4)	3 (7,1)	1 (2,4)	-
<b>Osteonecrosis</b>	-	-	1 (2,4)	-

Tabla 28. Descripción de la toxicidad aguda durante la concomitancia de los pacientes tratado con la secuencia QTI+BRT.

Toxicidad Aguda	Grado 1 N=99 (%)	Grado 2 N=99 (%)	Grado 3 N=99 (%)	Grado 4 N=99 (%)
<b>Alopecia</b>	1 (1,0)	-	-	-
<b>Neurotoxicidad</b>	6 (6,1)	-	-	-
<b>Anemia</b>	5 (5,1)	3 (3,0)	-	-
<b>Neutropenia</b>	4 (4,0)	-	1 (1,0)	-
<b>Linfopenia</b>	-	-	-	-
<b>Trombopenia</b>	-	-	-	-
<b>Emesis</b>	1 (1,0)	-	-	-
<b>Toxicidad GI</b>	21 (21,2)	3 (3,0)	-	-
<b>Hipomagnesemia</b>	4 (4,0)	-	-	-
<b>Toxicidad renal</b>	1 (1,0)	-	-	-
<b>Mucositis</b>	2 (2,0)	36 (36,4)	55 (55,6)	3 (3,0)
<b>Disfagia</b>	2 (2,0)	33 (33,3)	50 (50,5)	-
<b>Toxicidad cutánea</b>	26 (26,3)	56 (56,6)	7 (7,1)	1 (1,0)
<b>Radiodermatitis</b>	12 (28,6)	15 (35,7)	2 (4,8)	-
<b>Ototoxicidad</b>	15 (15,2)	-	-	-

Tabla 29. Descripción de la toxicidad tardía de los pacientes tratados con la secuencia QTI+BRT.

Toxicidad Tardía	Grado 1 N=99 (%)	Grado 2 N=99 (%)	Grado 3 N=99 (%)	Grado 4 N=99 (%)
<b>Ototoxicidad</b>	13 (13,1)	8 (8,1)	-	-
<b>Neurotoxicidad</b>	6 (6,1)	-	-	-
<b>Hipotiroidismo</b>	11 (11,1)	19 (19,2)	-	-
<b>Xerostomía</b>	42 (42,4)	26 (26,3)	6 (6,1)	-
<b>Disfagia</b>	33 (33,3)	12 (12,1)	2 (2,0)	-
<b>Osteonecrosis</b>	-	-	5 (5,1)	-

### 5.3.2. Tratamiento con intención radical de intensidad media.

El 26,9% del total de la serie (78 pacientes) recibieron un tratamiento de intensidad media con intención curativa, consistente en BRT concomitante con cetuximab semanal (400 / 250 mg/m<sup>2</sup>). Las características clínicas y del tumor de los pacientes que recibieron dicho tratamiento se detallan en las Tablas 30 y 31.

Tabla 30. Características clínicas de los pacientes tratados con BRT con intención curativa - terapia de intensidad media

Características clínicas	N=78 (%)
<b>Sexo masculino</b>	66 (84,6%)
<b>Edad (años), mediana (rango)</b>	71 (54,5-86,4)
<b>Edad ≥ 70 años</b>	44 (56,4)
<b>Edad ≥ 75 años</b>	24 (30,8)
<b>Hábito tabáquico</b>	76 (97,4)
<b>Alcoholismo</b>	38 (48,7)
<b>Inmunosupresión</b>	2 (2,6)
<b>ECOG PS</b>	
- 0	1 (1,3)
- 1	73 (93,6)
- 2	4 (5,1)
<b>Índice de comorbilidad de Charlson</b>	
- Categoría 1 (0 – 2 puntos)	0 (0)
- Categoría 2 (3 o más puntos)	78 (100)
<b>Comorbilidades</b>	
- HTA	22 (28,2)
- DM2	24 (30,8)
- EPOC	24 (30,8)
- Hepatopatía	13 (16,7)
- ACV	2 (2,6)
- Vasculopatía periférica	4 (5,1)
<b>Valor omega ≥ 0.8</b>	20 (25,6)
<b>Peso (kg), mediana (rango)</b>	67 (22-89)
<b>Talla (cm), mediana (rango)</b>	165 (158-182)
<b>IMC, (mediana (rango)</b>	
- Bajo peso	2 (2,6)
- Normopeso	55 (70,5)
- Sobrepeso	3 (3,8)
- Obesidad	18 (23,1)

**Tabla 31. Características del tumor en los pacientes tratados con BRT con intención curativa-terapia de intensidad media**

Características anatomopatológicas		N=78 (%)
<b>Localización tumor primario</b>		
-	Laringe	30 (38,5)
-	Orofaringe	16 (20,5)
-	Cavidad oral	30 (38,5)
-	Cavidad nasal	2 (2,6)
<b>Estadio TNM</b>		
-	III	18 (23,1)
-	IVA	40 (51,3)
-	IVB	20 (25,6)
<b>T (TNM)</b>		
-	T2	7 (9,0)
-	T3	23 (29,5)
-	T4	44 (56,4)
-	Tx	4 (5,1)
<b>N (TNM)</b>		
-	N0 /N1	30 (38,5) /8 (10,3)
-	N2a /N2b	8 (10,3) / 14 (17,9)
-	N2c/N3	14 (17,9) / 4 (5,1)
<b>Estatus VPH</b>		
-	No	32 (41,0)
-	Sí	8 (10,3)
-	No evaluado	38 (48,7)

### ▪ **Cumplimentación del tratamiento**

La mediana de la dosis total acumulada de cetuximab fue de 2050 mg (rango 1500-2550 mg). La mediana del número de dosis de cetuximab administrados fue de 8 (rango 2-10). Se produjeron retrasos en el tratamiento en 36 (46,2%) pacientes. Hubo una reducción de un nivel de dosis de cetuximab en 38 (48,7%) de los pacientes.

### ▪ **Efectos adversos relacionados con el tratamiento**

La toxicidad aguda y tardía derivada del tratamiento se muestra en las Tablas 32 y 33, gradada conforme a la escala CTCAE v4.3. Como mediana, el ciclo 7 fue en el que se reportó la máxima toxicidad (rango 1-9). Se produjeron 22 episodios de hospitalización debido a algún tipo de toxicidad o necesidad de ajuste de tratamiento de soporte. En 44 pacientes (56,4%) se colocó sonda de gastrostomía, bien fuera de forma profiláctica o bien por aparición de necesidad para mantener requerimientos nutricionales durante el tratamiento.

**Tabla 32. Descripción de la toxicidad aguda del tratamiento con BRT concomitante con cetuximab - tratamiento intensidad media**

<b>Toxicidad Aguda</b>	<b>Grado 1 N=78 (%)</b>	<b>Grado 2 N=78 (%)</b>	<b>Grado 3 N=78 (%)</b>	<b>Grado 4 N=78 (%)</b>
<b>Anemia</b>	4 (5,1)	-	-	-
<b>Trombopenia</b>	2 (2,6)	-	-	-
<b>Emesis</b>	2 (2,6)	-	-	-
<b>Hipomagnesemia</b>	4 (5,1)	-	-	-
<b>Toxicidad renal</b>	4 (5,1)	-	-	-
<b>Mucositis</b>	6 (7,7)	34 (43,6)	38 (48,7)	-
<b>Disfagia</b>	11 (14,1)	30 (38,5)	34 (43,6)	-
<b>Toxicidad cutánea</b>	40 (51,3)	23 (30,8)	10 (12,8)	-
<b>Radiodermitis</b>	22 (28,2)	25 (44,9)	18 (23,1)	-
<b>Ototoxicidad</b>	8 (10,3)	-	-	-

**Tabla 33. Descripción de la toxicidad tardía del tratamiento con BRT concomitante con cetuximab - tratamiento intensidad media**

<b>Toxicidad Tardía</b>	<b>Grado 1 N=78 (%)</b>	<b>Grado 2 N=78 (%)</b>	<b>Grado 3 N=78 (%)</b>	<b>Grado 4 N=78 (%)</b>
<b>Ototoxicidad</b>	16 (20,5)	6 (7,7)	-	-
<b>Hipotiroidismo</b>	6 (7,7)	20 (25,6)	-	-
<b>Xerostomía</b>	20 (25,6)	46 (59)	2 (2,6)	-
<b>Disfagia</b>	32 (41)	24 (30,8)	4 (5,1)	-
<b>Osteonecrosis</b>	-	-	2 (2,6)	-

#### **5.4. Estudio descriptivo de los resultados oncológicos**

Con una mediana de tiempo de seguimiento del estudio de 24,2 meses (rango de 0,5 a 128,5 meses), la mediana de SLR fue de 32,4 meses (IC95% 21,9-42,9, meses), la mediana de SG fue de 50,1 meses (IC95% 31,9-68,2 meses) y la mediana de SCE fue de 67,6 meses (IC95% 37,6-97,7 meses).

La estimación de la tasa a 5 años de SLR, SG y SCE fue del 35%, 46,5% y 52% respectivamente (Figuras 10, 11 y 12). En el momento del presente análisis, 106 (36,6%) pacientes se encontraban vivos libres de enfermedad, 43 (14,8%) pacientes estaban vivos con enfermedad activa, 108 (37,2%) pacientes habían fallecido por su enfermedad oncológica, 9 (3,1%) pacientes habían fallecido debido a toxicidad relacionada con el tratamiento oncológico y 24 (8,3%) pacientes había fallecido por causas no relacionadas con el proceso oncológico.



Figura 10. Curva de SLR para la serie total de pacientes (N=290)

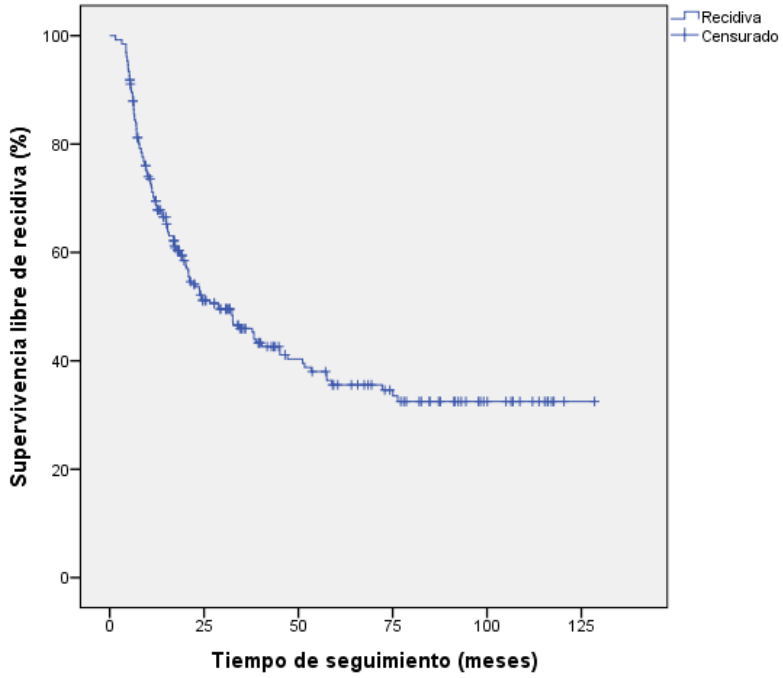


Figura 11. Curva de SG para la serie total de pacientes (N=290).

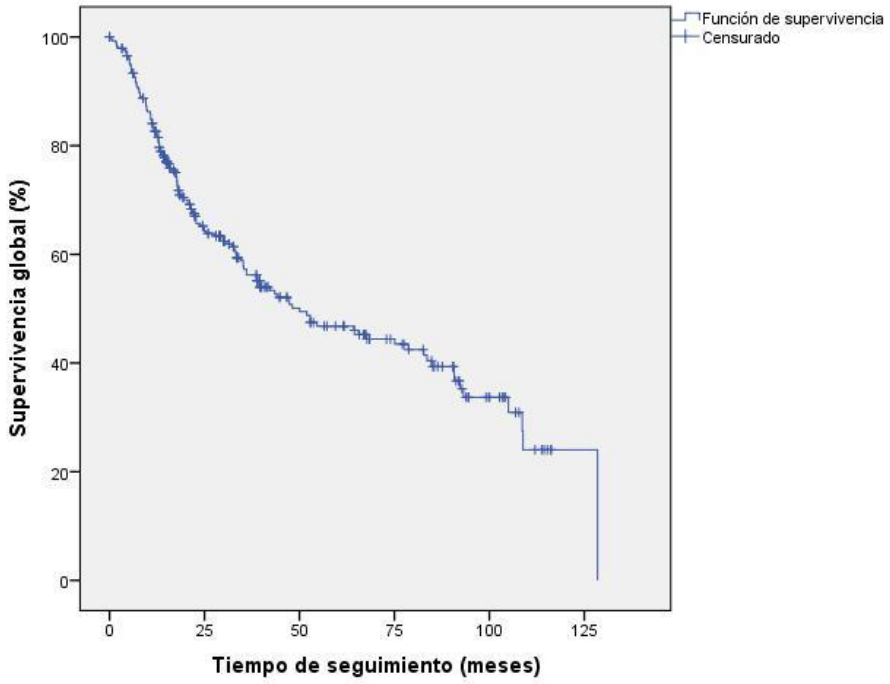
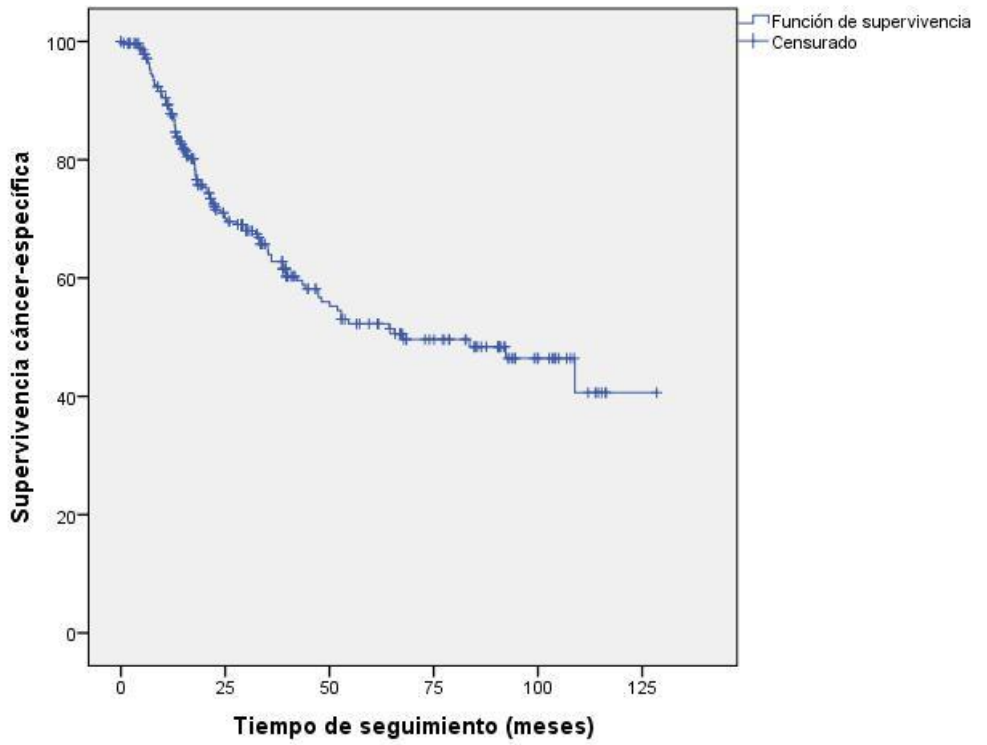


Figura 12. Curva de supervivencia cáncer-específica para la serie total de pacientes



La máxima respuesta alcanzada por los pacientes en la evaluación inicial que contempla el protocolo, realizada transcurridas 8-12 semanas tras el fin del tratamiento con intención curativa, se describe en la Tabla 34, existiendo únicamente 18 (6,2%) pacientes no evaluables.

**Tabla 34. Respuesta máxima objetivada en la evaluación inicial (8-12 semanas) tras finalización del tratamiento radical**

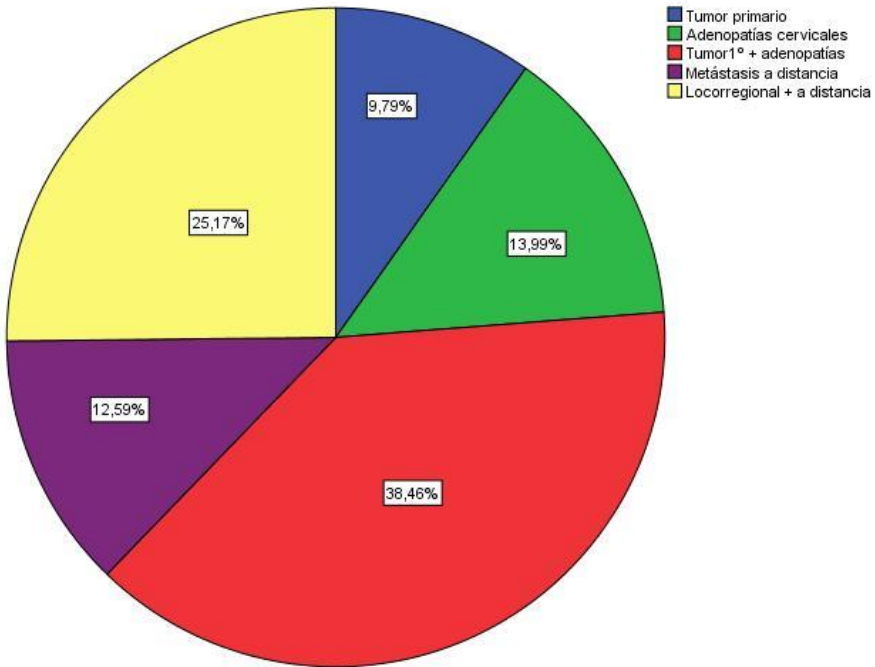
<b>Respuesta al tratamiento radical</b>	<b>N (%)</b>
Respuesta completa	152 (52,4)
Respuesta parcial	73 (25,2)
Enfermedad estable	4 (1,4)
Progresión de enfermedad	43 (14,8)
No evaluable	18 (6,2)

La mediana de duración de la respuesta fue de 11,6 meses, con un rango comprendido entre los 0 y los 119,4 meses. Posteriormente, a lo largo de todo el seguimiento del estudio, un total de 143 (49,3%) pacientes presentaron recidiva de la enfermedad en algún momento tras la finalización del tratamiento con intención radical. La Tabla 35 y la Figura 13 muestran la distribución en función del tipo de recidiva/progresión objetivada.

**Tabla 35. Distribución del tipo de recidiva/progresión tras el tratamiento con intención radical**

<b>Localización recidiva/progresión</b>	<b>N (%)</b>
<b>Tumor primario</b>	14 (9,8)
<b>Adenopatías cervicales</b>	20 (14)
<b>Tumor primario + adenopatías cervicales</b>	55 (38,5)
<b>Metástasis a distancia</b>	18 (12,6)
<b>Locorregional + metástasis a distancia</b>	36 (25,2)
<b>Total</b>	143 (100)

Figura 13. Distribución del tipo de recidiva/progresión tras el tratamiento radical



Se realizaron un total de 36 cirugías de rescate. En 21 casos estas intervenciones se realizaron de forma inmediatamente posterior al tratamiento radical por ser alguno de los 77 pacientes que alcanzaron respuesta parcial o enfermedad estable en la evaluación inicial. Los resultados del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica de estos pacientes se describen en la Tabla 36, destacando que únicamente hubo un caso en el que no se encontró tumor viable, siendo por tanto un falso positivo para enfermedad de las exploraciones de imagen.

**Tabla 36. Descripción del resultado anatomopatológico de la pieza de la cirugía de rescate inmediata tras tratamiento radical**

<b>Análisis anatomopatológico de la pieza de rescate quirúrgico inmediato (pacientes con RP/EE)</b>	<b>N (%)</b>
<b>Negativo para tumor</b>	1 (4,8)
<b>Tumor viable en tumor primario</b>	6 (28,6)
<b>Tumor viable en adenopatías cervicales</b>	10 (47,6)
<b>Tumor viable en tumor primario y adenopatías</b>	4 (19)
<b>Total</b>	21 (100)

Las 15 cirugías de rescate restantes corresponden a pacientes que en la evaluación inicial obtuvieron una valoración de respuesta completa pero que recidivaron a lo largo del seguimiento del estudio. En estos casos el resultado del estudio anatomopatológico definitivo se resume en la Tabla 37, no existiendo ningún caso de ausencia de tumor viable.

**Tabla 37. Descripción del resultado anatomopatológico de la pieza de la cirugía de rescate realizada por recidiva a lo largo del seguimiento del estudio.**

<b>Análisis anatomopatológico de la pieza de rescate quirúrgico a lo largo del estudio</b>	<b>N (%)</b>
<b>Tumor viable en tumor primario</b>	2 (13,3)
<b>Tumor viable en adenopatías cervicales</b>	9 (60)
<b>Tumor viable en tumor primario y adenopatías</b>	4 (26,7)

### **5.5. Evaluación de la correlación de los índices de inflamación sistémica con respuesta a tratamiento radical, progresión a tratamiento radical y tipo recidiva (locorregional o a distancia).**

La NLR, la dNLR y el PNI mostraron una asociación estadísticamente significativa con la respuesta alcanzada tras el tratamiento radical. Para realizar dicho análisis se excluyeron los pacientes no evaluables, por lo que el número de pacientes válidos fue un total de 272. Los resultados para cada índice de inflamación sistémica se detallan en la Tabla 38.

También se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre la NLR y el PNI y el desarrollo de progresión tras el tratamiento radical mientras que en el resto de los índices de inflamación sistémica no alcanzaron la significación estadística al explorarse esta correlación. (Tabla 39).

Por último, ninguno de los índices de inflamación sistémica analizados mostró una asociación estadísticamente significativa con el tipo de recidiva desarrollado por los pacientes en el momento de la progresión (locorregional vs aparición de metástasis a distancia). (Tabla 40).

Resultados

Tabla 38. Correlación de los índices de inflamación sistémica con la respuesta al tratamiento radical

ÍNDICE INFLAMACIÓN SISTÉMICA	Respuesta a tratamiento radical N=272			p-valor
	RC/RP	EE	PE	
<b>NLR</b>				<0,001*
< 2,6	150	3	12	
≥ 2,6	75	1	31	
<b>dNLR</b>				0,037*
< 1,7	150	2	20	
≥ 1,7	75	2	23	
<b>PLR</b>				0,231
< 163,8	143	4	24	
≥ 163,8	61	0	15	
<b>LMR</b>				0,203
< 2,04	47	2	13	
≥ 2,04	157	2	26	
<b>SIRI</b>				0,055
< 1242	71	1	6	
≥ 1242	133	3	33	
<b>PNI</b>				<0,001*
< 45	76	2	31	
≥ 45	149	2	12	



Tabla 39. Correlación de los índices de inflamación sistémica con la progresión a tratamiento radical.

ÍNDICE INFLAMACIÓN SISTÉMICA	PROGRESION A RTQT		p-valor
	NO	SI	
<b>NLR</b>			0,032*
< 2,6	75	74	
≥ 2,6	40	69	
<b>dNLR</b>			0,203
< 1,7	75	82	
≥ 1,7	40	61	
<b>PLR</b>			0,589
< 163,8	77	101	
≥ 163,8	38	32	
<b>LMR</b>			0,774
< 2,04	28	38	
≥ 2,04	87	105	
<b>SIRI</b>			0,279
< 1242	40	40	
≥ 1242	75	103	
<b>PNI</b>			0,001*
< 45	33	71	
≥ 45	82	72	

**Tabla 40. Correlación de los índices de inflamación sistémica con el tipo de progresión desarrollado (locorregional vs a distancia)**

ÍNDICE INFLAMACIÓN SISTÉMICA	TIPO DE PROGRESIÓN N=143		p-valor
	LOCORREGIONAL	A DISTANCIA	
<b>NLR</b>			0,301
< 2,6	50	25	
≥ 2,6	39	29	
<b>dNLR</b>			0,605
< 1,7	52	29	
≥ 1,7	37	25	
<b>PLR</b>			0,345
< 163,8	60	41	
≥ 163,8	29	13	
<b>LMR</b>			0,436
< 2,04	26	12	
≥ 2,04	29	42	
<b>SIRI</b>			0,128
< 1242	29	11	
≥ 1242	60	43	
<b>PNI</b>			0,980
< 45	44	26	
≥ 45	82	28	

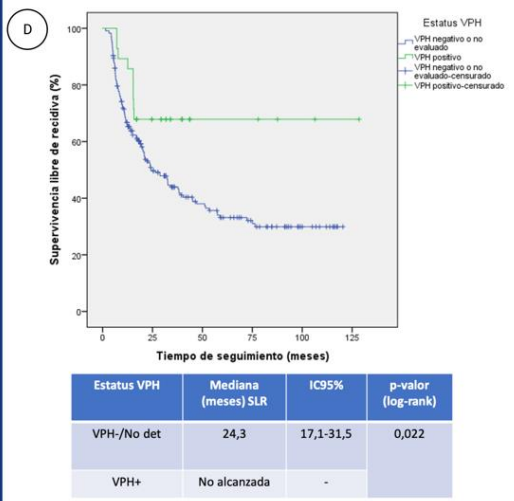
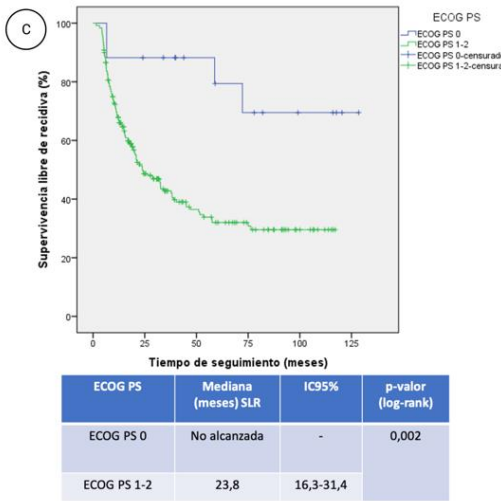
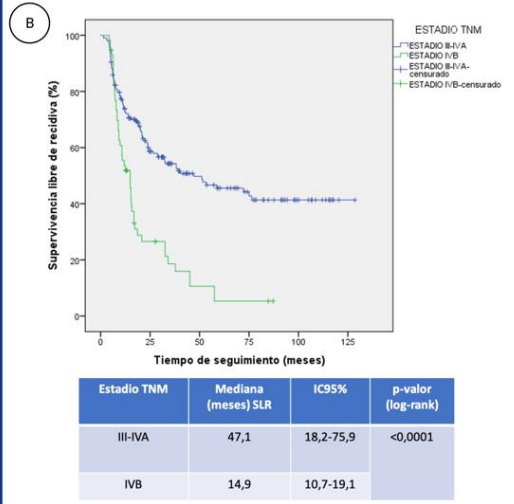
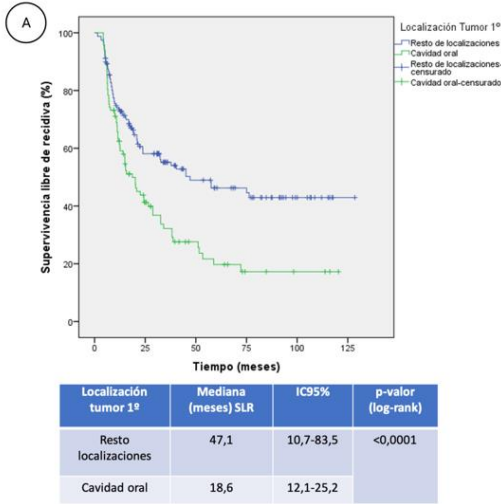
## **5.6. Análisis de factores pronósticos relacionados con supervivencia**

### **5.6.1. Análisis univariante y multivariante de factores pronóstico para supervivencia libre de recidiva (SLR)**

Las Tablas 41 y 42 resumen los resultados del análisis univariante de las variables clínicas, del tumor y los índices de inflamación sistémica con potencial valor pronóstico evaluadas en este trabajo para SLR. En la Figura 14, 15 y 16 se muestran de forma comparativa las curvas Kaplan-Meier para SLR atendiendo a cada factor pronóstico estadísticamente significativo.

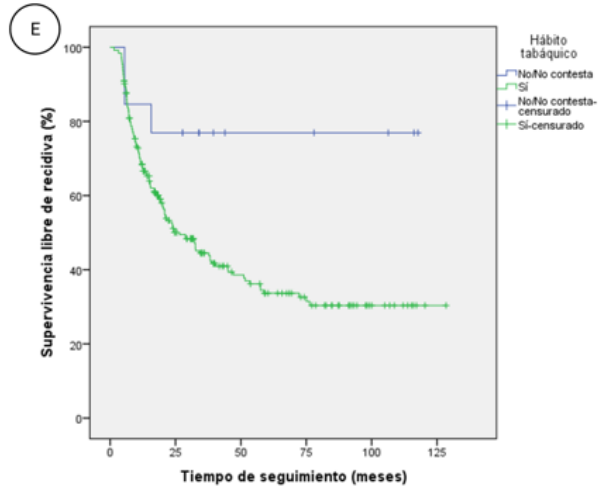
Como resultado de dicho análisis se evidenció una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre la SLR y las siguientes variables: ECOG PS (1-2 vs 0), hábito tabáquico (sí vs no), localización del tumor primario (cavidad oral vs resto localizaciones), estadio TNM (IVB vs III-IVA), estatus VPH (negativo/no determinado vs positivo), NLR ( $\geq 2,6$  vs  $< 2,6$ ), dNLR ( $\geq 1,7$  vs  $< 1,7$ ), SIRI ( $\geq 1242$  vs  $< 1242$ ) y PNI ( $\geq 45$  vs  $< 45$ ).

Figura 14. Curvas Kaplan-Meier para SLR en función de localización tumoral (A), estadio TNM (B), ECOG PS (C), estatus VPH (D)



## Resultados

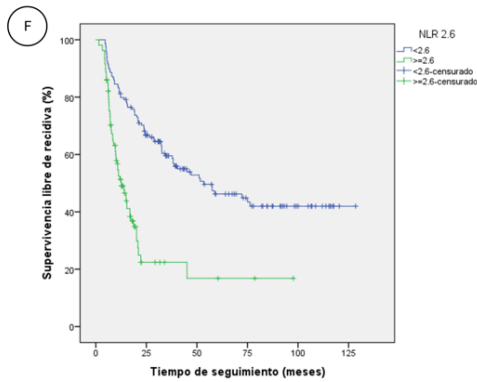
Figura 15. Curva Kaplan-Meier para SLR en función de hábito tabáquico (E)



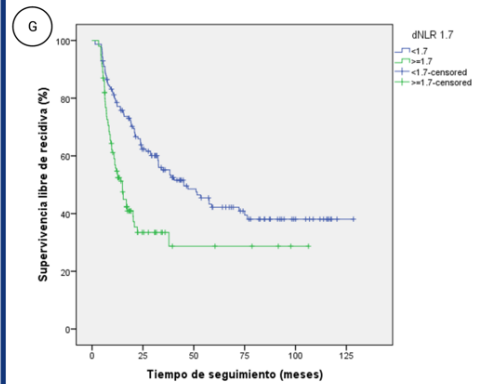
Hábito tabáquico	Mediana (meses) SLR	IC95%	p-valor (log-rank)
No	No alcanzada	-	0,027
Sí	26,6	18,7-34,4	

## Resultados

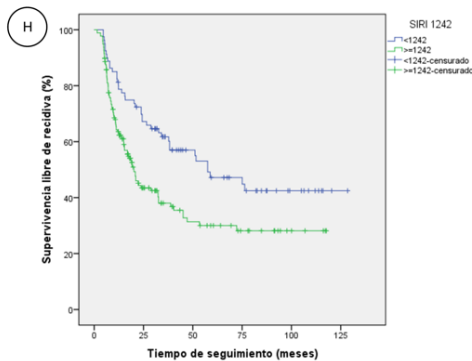
Figura 16. Curvas Kaplan-Meier para SLR en función de los índices de inflamación sistémica significativos: NLR (F), dNLR (G), SIRI (H), PNI (I).



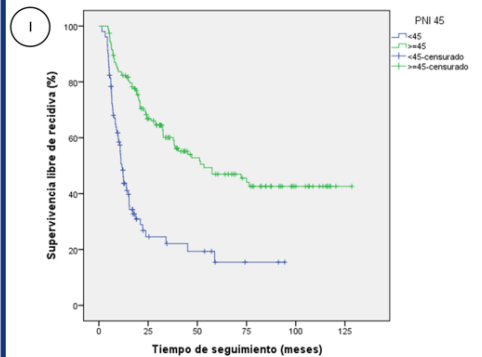
NLR	Mediana (meses) SLR	IC95%	p-valor (log-rank)
NLR <2,6	53,4	26,7-80,02	<0,0001
NLR ≥ 2,6	12,6	9,3-15,9	



dNLR	Mediana (meses) SLR	IC95%	p-valor (log-rank)
dNLR <1,7	45,1	28,3-61,9	<0,0001
dNLR ≥ 1,7	14,9	11,4-18,5	



SIRI	Mediana (meses) SLR	IC95%	p-valor (log-rank)
SIRI <1242	57,5	29,3-85,7	0,002
SIRI ≥ 1242	20,1	16,1-24,1	



PNI	Mediana (meses) SLR	IC95%	p-valor (log-rank)
PNI <45	11,7	10,0-13,2	<0,0001
PNI ≥ 45	53,3	24,9-81,7	

Tabla 41. Análisis univariante mediante regresión de Cox de potenciales factores pronósticos clínicos y del tumor para SLR.

Variable	HR	IC95%	P-valor
<b>Sexo</b> Mujer vs Hombre	1,35	0,83-2,18	0,228
<b>Edad</b> ≥70 vs <70	0,89	0,60-1,33	0,597
<b>ECOG PS</b> 1-2 vs 0	4,15	1,53-11,27	0,005*
<b>ICC</b> 3 o más vs 0-2 puntos	0,986	0,55-1,74	0,961
<b>Hábito alcohólico</b> Sí vs No	1,13	0,81-1,59	0,454
<b>Hábito tabáquico</b> Sí vs No	3,37	1,07-10,5	0,038*
<b>Localización tumor primario</b> Cavidad oral vs otras localizaciones	1,82	1,30-2,53	<0,001*
<b>Estadio TNM</b> IVB vs III-IVB	2,52	1,76-3,60	<0,001*
<b>Estatus VPH</b> Negativo/No evaluado vs Positivo	2,15	1,09-4,23	0,026*

Tabla 42. Análisis univariante mediante regresión de Cox del valor pronóstico de los índices de inflamación sistémica para SLR.

Variable	HR	IC95%	P-valor
<b>NLR</b> ≥ 2,6 vs < 2,6	3,106	2,2-4,5	<0,001*
<b>DNLR</b> ≥ 1,7 vs < 1,7	2,078	1,5-2,9	<0,001*
<b>PLR</b> ≥ 163,8 vs < 163,8	0,964	0,6-1,4	0,845
<b>LMR</b> ≥ 2,04 vs < 2,04	0,785	0,5-1,1	0,221
<b>SIRI</b> ≥ 1242 vs < 1242	1,8	1,2-2,6	0,001*
<b>PNI</b> ≥ 45 vs < 45	0,318	0,2-0,4	<0,001*

En el análisis multivariante se incluyeron todas las variables previamente indicadas como estadísticamente significativas. Así se objetivó que una puntuación de estado funcional alta (ECOG PS=1-2), la localización del tumor primario en cavidad oral, el estadio TNM más avanzado (IVB), y una ratio neutrófilo-linfocito basal elevada ( $\geq 2,6$ ) eran factores de riesgo independientes para recidiva mientras que un índice pronóstico nutricional alto era un factor protector independiente para recidiva (Tabla 43). El resto de las variables no alcanzaron la significación estadística tras su introducción en el modelo, por lo que fueron excluidas.

**Tabla 43. Análisis multivariante mediante regresión de Cox (*likelihood ratio*) de potenciales factores pronósticos independientes para SLR.**

Variable	HR	IC95%	P-valor
<b>ECOG PS</b> 1-2 vs 0	3,30	1,21-9,03	0,020*
<b>Localización tumor primario</b> Cavidad oral vs resto localizaciones	1,62	1,15-2,27	0,005*
<b>Estadio TNM</b> IVB vs III-IVA	1,72	1,19-2,49	0,004*
<b>NLR</b> $\geq 2,6$ vs $< 2,6$	2,06	1,37-3,11	0,001*
<b>PNI</b> $\geq 45$ vs $< 45$	0,435	0,31-0,66	$<0,001^*$



### **5.6.2. Análisis univariante y multivariante de factores pronóstico para supervivencia global (SG).**

El estado funcional ECOG PS (1-2 vs 0), el consumo de tabaco (sí vs no), la localización del tumor primario (cavidad oral vs resto localizaciones) y el estadio TNM (IVB vs III-IVA) fueron las variables clínicas o del tumor que mostraron una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con SG en el análisis univariante mientras que el estatus de VPH (negativo/no determinado vs positivo) no alcanzó la significación estadística. (Tabla 44).

Por lo que respecta a los índices de inflamación sistémica, la PLR ( $\geq 163,8$  vs  $< 163,8$ ), fue la única variable para la que no se objetivó asociación estadísticamente significativa con SG. (Tabla 45).

La representación gráfica de las curvas Kaplan-Meier atendiendo a cada factor pronóstico que alcanzó la significación estadística se muestran en las Figuras 17 y 18.

Tabla 44. Análisis univariante mediante regresión de Cox de potenciales factores pronósticos clínicos y del tumor para SG.

Variable	HR	IC95%	P-valor
<b>Sexo</b> Mujer vs Hombre	1,28	0,79-2,08	0,314
<b>Edad</b> ≥70 vs <70	0,86	0,56-1,32	0,504
<b>ECOG PS</b> 1-2 vs 0	4,00	1,47-10,85	0,006*
<b>ICC</b> 3 o más vs 0-2 puntos	0,809	0,49-1,33	0,404
<b>Hábito alcohólico</b> Sí vs No	1,20	0,86-1,69	0,270
<b>Hábito tabáquico</b> Sí vs No	2,63	1,07-6,44	0,034*
<b>Localización tumor primario</b> Cavidad oral vs otras localizaciones	1,80	1,29-2,52	0,001*
<b>Estadio TNM</b> IVB vs III-IVB	1,88	1,26-2,79	0,002*
<b>Estatus VPH</b> Positivo vs Negativo/No evaluado	0,716	0,39-1,29	0,269

Tabla 45. Análisis univariante mediante regresión de Cox del valor pronóstico de los índices de inflamación sistémica para SG.

Variable	HR	IC95%	P-valor
<b>NLR</b> ≥ 2,6 vs < 2,6	15,53	9,44-25,52	<0,001*
<b>DNLR</b> ≥ 1,7 vs < 1,7	4,43	3,06-6,40	<0,001*
<b>PLR</b> ≥ 163,8 vs < 163,8	0,778	0,50-1,19	0,247
<b>LMR</b> ≥ 2,04 vs < 2,04	0,649	0,42-0,98	0,044*
<b>SIRI</b> ≥ 1242 vs < 1242	2,70	1,72-4,17	<0,001*
<b>PNI</b> ≥ 45 vs < 45	0,262	0,18-0,37	<0,001*

Figura 17. Curvas Kaplan-Meier para SG en función de localización de tumor primario (A), estadio TNM (B), ECOG PS (C), hábito tabáquico (D).

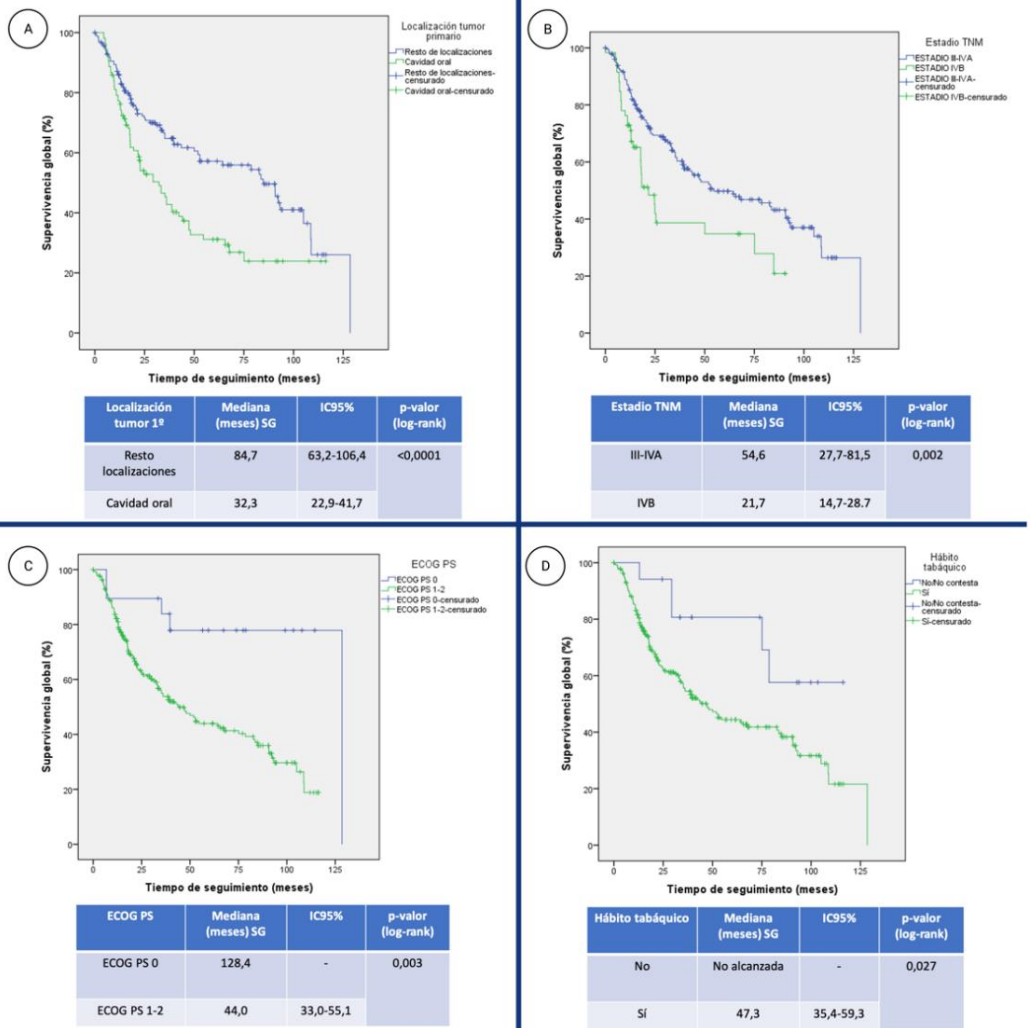
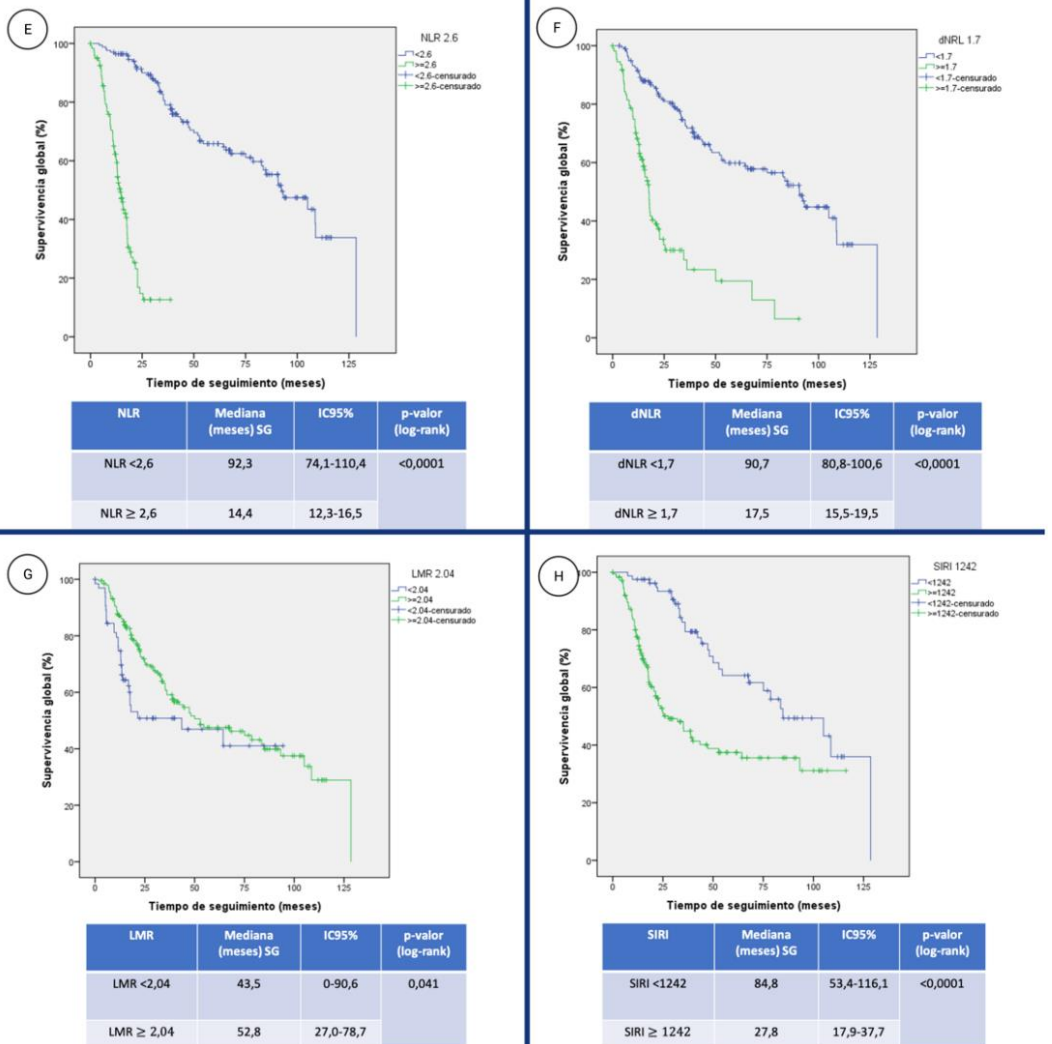
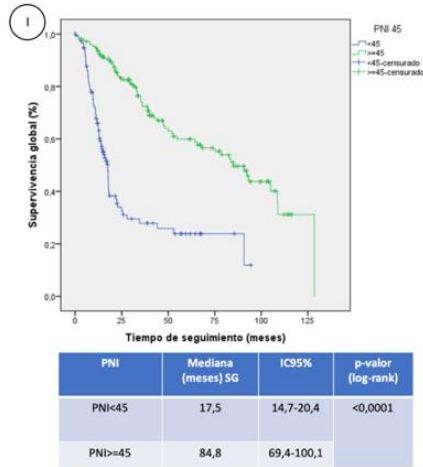


Figura 18. Curvas Kaplan-Meier para SG en función de los índices inflamación.



## Resultados



En el análisis multivariante para SG se identificaron como factores de mal pronóstico independientes ( $p < 0,005$ ) una puntuación alta en el ECOG PS (ECOG PS 1-2), la localización del tumor primario en cavidad oral, y una NLR elevada (igual o mayor de 2,6) mientras que un índice pronóstico nutricional alto (igual o mayor a 45) se identificó como el único factor de buen pronóstico independiente. (Tabla 46)

Tabla 46. Análisis multivariante mediante regresión de Cox (likelihood ratio) de potenciales factores pronósticos independientes para SG.

Variable	HR	IC95%	P-valor
<b>ECOG PS</b> 1-2 vs 0	3,44	1,08-10,99	0,037*
<b>Localización tumor primario</b> Cavidad oral vs otras localizaciones	1,64	1,13-2,39	0,009*
<b>NLR</b> ≥ 2,6 vs < 2,6	11,4	6,43-20,37	<0,001*
<b>PNI</b> ≥ 45 vs < 45	0,46	0,30-0,70	<0,001*

### **5.6.3. Análisis univariante y multivariante de factores pronóstico para supervivencia cáncer-específica (SCE).**

Los resultados del análisis univariante para SCE se detallan en las Tablas 47 y 48. En cuanto a factores pronósticos clínicos y del tumor, se encontró asociación estadísticamente significativa con SCE y el estado funcional ECOG PS (1-2 vs 0), el hábito tabáquico (sí vs no), la localización del tumor primario (cavidad oral vs resto localizaciones), y el estadio TNM (IVB vs III-IVA). No se encontró correlación estadísticamente significativa entre el estatus VPH y la SCE.

Las curvas Kaplan-Meier para SCE atendiendo a cada factor pronóstico con diferencias estadísticamente significativas se muestran en las Figuras 19 y 20. El único índice de inflamación sistémica que no mostró una asociación estadísticamente significativa con SCE fue la LMR, alcanzando el resto (NLR, dNLR, PLR, SIRI y PNI) la significación estadística.

Tabla 47. Análisis univariante mediante regresión de Cox de potenciales factores pronósticos clínicos y del tumor para SCE.

Variable	HR	IC95%	P-valor
<b>Sexo</b> Mujer vs Hombre	1,21	0,69-2,13	0,491
<b>Edad</b> ≥70 vs <70	0,99	0,63-1,59	0,982
<b>ECOG PS</b> 1-2 vs 0	2,99	1,10-8,15	0,032*
<b>ICC</b> 3 o más vs 0-2 puntos	0,813	0,46-1,42	0,471
<b>Hábito alcohólico</b> Sí vs No	1,02	0,69-1,49	0,910
<b>Hábito tabáquico</b> Sí vs No	3,36	1,06-10,61	0,038*
<b>Localización tumor primario</b> Cavidad oral vs otras localizaciones	2,46	1,68-3,60	<0,001*
<b>Estadio TNM</b> IVB vs III-IVB	2,19	1,42-3,38	<0,001*
<b>Estatus VPH</b> Positivo vs Negativo/No evaluado	0,678	0,343-1,34	0,266

Tabla 48. Análisis univariante mediante regresión de Cox del valor pronóstico de los índices de inflamación sistémica para SCE.

Variable	HR	IC95%	P-valor
<b>NLR</b> ≥ 2,6 vs < 2,6	13,83	8,08-23,67	<0,001*
<b>DNLR</b> ≥ 1,7 vs < 1,7	3,82	2,53-5,75	<0,001*
<b>PLR</b> ≥ 163,8 vs < 163,8	0,568	0,34-0,95	0,031*
<b>LMR</b> ≥ 2,04 vs < 2,04	0,679	0,42-1,08	0,103
<b>SIRI</b> ≥ 1242 vs < 1242	2,89	1,77-4,72	<0,001*
<b>PNI</b> ≥ 45 vs < 45	0,236	0,15-0,3	<0,001*

Figura 19. Curvas Kaplan-Meier para SCE en función de localización de tumor primario (A), estadio TNM (B), ECOG PS (C), hábito tabáquico (D).

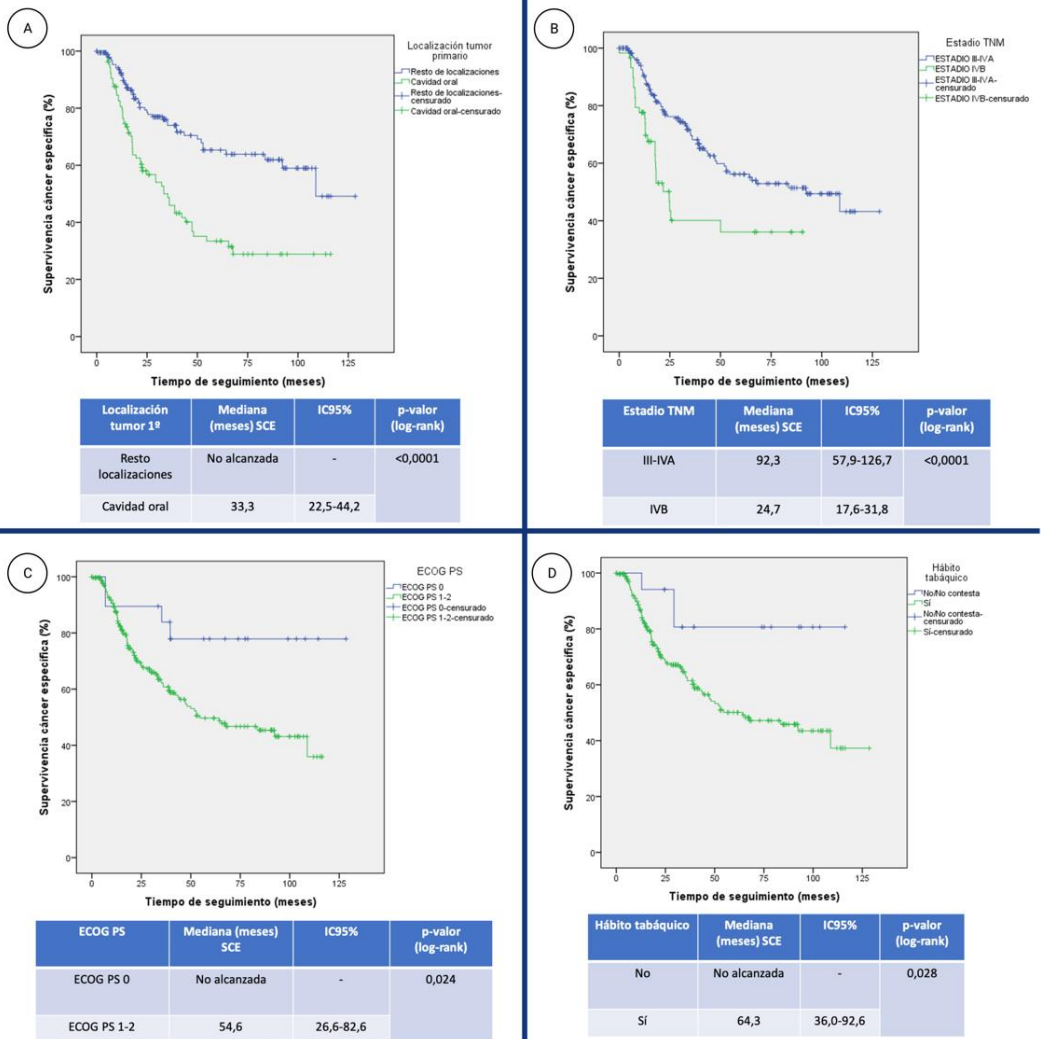
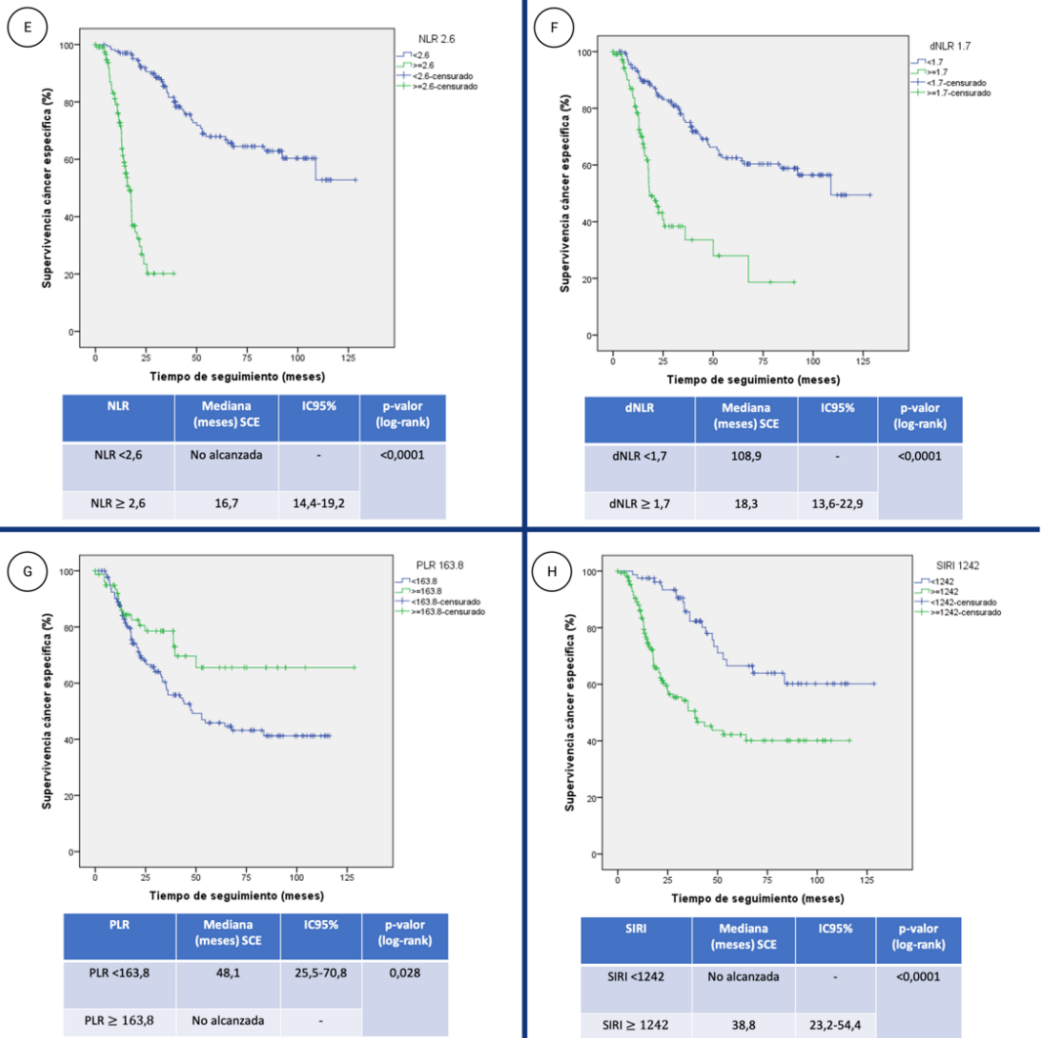
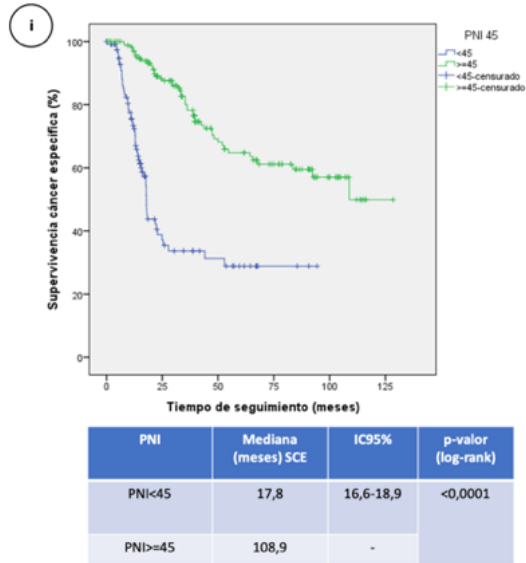




Figura 20. Curvas Kaplan-Meier para SCE atendiendo a índices de inflamación sistémica.



## Resultados



En el análisis multivariante únicamente se identificaron tres variables como factores pronósticos independientes ( $p < 0,005$ ) para SCE. La localización del tumor primario en cavidad oral, y una NLR elevada (igual o mayor de 2,6) como factores negativos y un índice pronóstico nutricional alto (igual o mayor a 45) como factor positivo (Tabla 49).

Tabla 49. Análisis multivariante mediante regresión de Cox (likelihood ratio) de potenciales factores pronósticos independientes para SCE.

Variable	HR	IC95%	P-valor
<b>Localización tumor primario</b> Cavidad oral vs otras localizaciones	2,034	1,33-3,08	0,001*
<b>NLR</b> ≥ 2,6 vs < 2,6	9,18	4,98-16,9	<0,001*
<b>PNI</b> ≥45 vs < 45	0,39	0,24-0,62	<0,001*

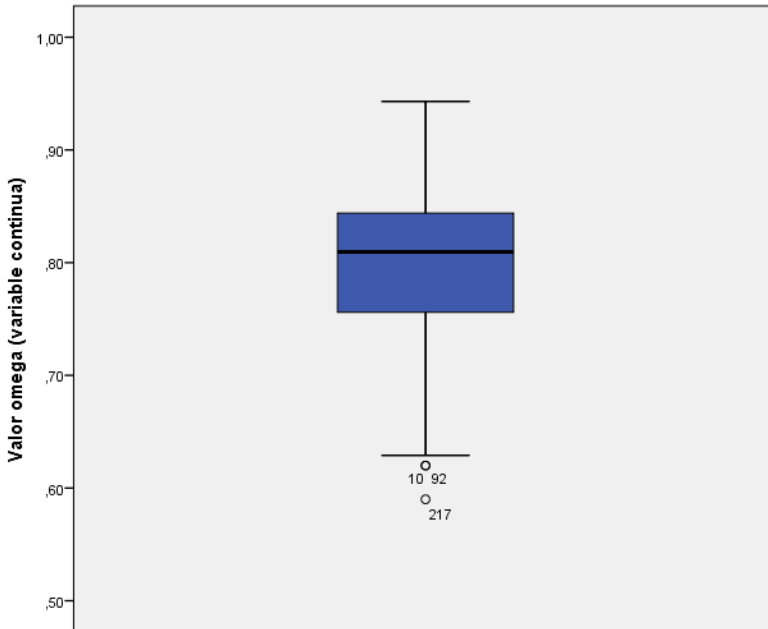
## 5.7. Validación del Nomograma de la Universidad de San Diego (Mell y Vitzthum)

La distribución del valor omega calculado según el nomograma de Mell y Vitzthum analizado tanto como variable continua como dicotomizado en función del punto de corte establecido por los autores (0,8) para el total de nuestra población (N=290), se refleja en la Tabla 50 y se representa gráficamente mediante un diagrama de cajas en la Figura 21.

Tabla 50. Distribución del valor omega en la serie total de pacientes.

Variable	N (%)
<b>Valor omega (continuo)</b>	
<b>Mediana (rango)</b>	<b>0,80 (0,59-0,94)</b>
<b>Curtosis / asimetría</b>	0,05 / -0,56
<b>p25; p50; p75</b>	0,75; 0,80; 0,84
<b>Valor omega (dicotomizado)</b>	
<0.80	120 (41,4)
≥0.80	170 (58,6)

Figura 21. Diagrama de cajas para la distribución del valor omega (variable continua) en nuestra serie de pacientes.



Como primer paso para la validación del nomograma de la Universidad de San Diego en nuestra población, determinamos la capacidad de discriminación, la calibración y la bondad de ajuste del valor omega calculado conforme a dicho nomograma, tanto para supervivencia libre de recidiva como para supervivencia global. De forma general obtuvimos un rendimiento moderado, con áreas bajo la curva superiores a 0,65 (0,653 y 0,676 para SLR y SG respectivamente) y unos índices C de Harrel concordantes en ambos escenarios (0,645 y 0,670) así como unos valores de información de Akaike inferiores a 350 y unos estadísticos pseudoR2 de Nagelkerke superiores a 0,8 en ambos casos, siendo globalmente el rendimiento de todos los parámetros discretamente superior para SG (Tabla 51) (Figuras 22 y 23).

Tabla 51. Evaluación de la capacidad de discriminación, calibración interna y bondad de ajuste del Nomograma de la Universidad de San Diego en nuestra serie para SLR y SG.

	AUC	C-ÍNDEX	AIC	R2Nag
<b>SLR</b>	0,653	0,645	276,968	0,813
<b>SG</b>	0,676	0,670	332,036	0,844

Figura 22. Curva ROC que evalúa el valor omega calculado según el nomograma de Mell y Vitzhum para SG.

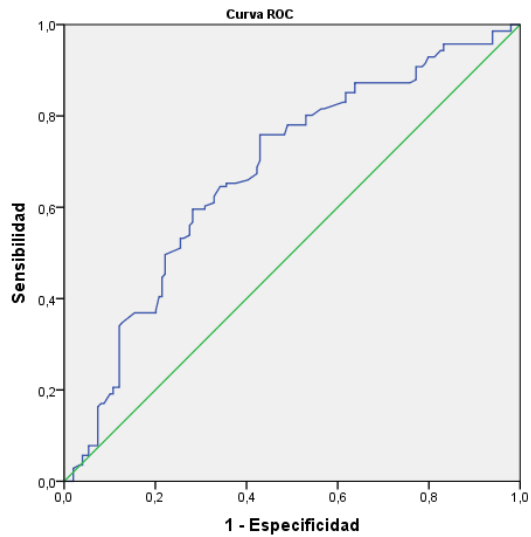
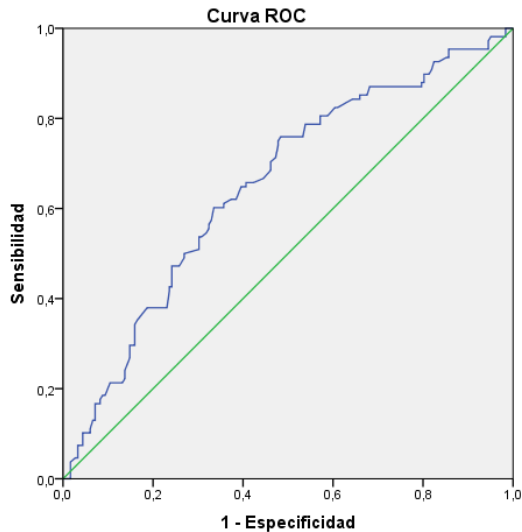


Figura 23. Curva ROC que evalúa el valor omega calculado según el nomograma de Mell y Vitzhum para SLR



Además, al evaluar la bondad de ajuste para validación externa mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow objetivamos una adecuada correlación entre los valores pronosticados y los observados, tanto para SLR como para SG. (Tablas 52 y 53, Figura 24)

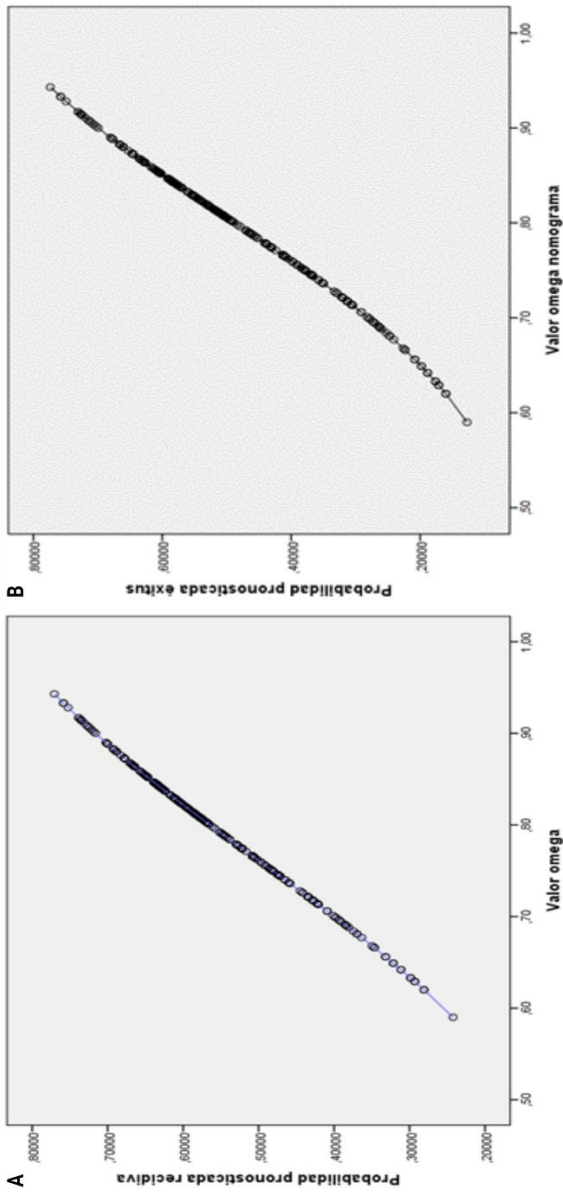
Tabla 52. Porcentaje de clasificación correcta para los datos de recidiva en función del valor omega.

Observado		Pronosticado		
		Recidiva		Corrección %
		No	Sí	
Recidiva	No	47	68	40,9
	Sí	27	116	81,1
		% global		63,2
Test de Hosmer-Leshmshow			0.671	

Tabla 53. Porcentaje de clasificación correcta para los datos de éxitos en función del valor omega.

Observado		Pronosticado		
		Recidiva		Corrección %
		No	Sí	
<b>Exitus</b>	<b>No</b>	85	35	70,8
	<b>Sí</b>	64	106	62,4
	<b>% global</b>			65,9
<b>Test de Hosmer-Leshmshow</b>			0.710	

Figura 24. Valores pronosticados y curva de regresión ajustada para recidiva y éxitus en función de valor omega





En un segundo paso aplicamos el nomograma para evaluar la influencia del valor omega tanto en SLR y SG en el total de nuestra serie. Para ello se realizó un análisis de regresión de Cox univariante y la determinación de la mediana de SLR y SG (*log-rank test*) así como un análisis de riesgo mediante curvas Kaplan-Meier. En la Tabla 55 y las Figuras 25 a 27 se muestran los resultados de forma pormenorizada.

Se evidenció que un valor omega igual superior al punto de corte (0,8) es un factor de riesgo independiente estadísticamente significativo tanto para SLR (HR 1,54, p-valor 0,014) como para SG (HR 2,058, p-valor <0,001), teniendo un mayor impacto en SG. Como se observa en las Figuras 25 y 26, tanto la SLR como la SG difieren de forma significativa entre los grupos de riesgo definidos por el valor omega. Así, la estimación de la mediana de SLR para la población con un valor omega inferior a 0,8 fue de 45,1 meses, mientras que para la población con un valor omega igual o superior a 0,8 fue de 23,8 meses con una p-valor de 0,013. Por lo que respecta a la mediana de SG, para el subgrupo de pacientes con un valor omega bajo fue de 105 meses (IC95% 71,3-138,7) mientras que para aquellos con un valor omega alto fue de únicamente 35,3 meses (IC95% 24,5-46,0) con una p-valor <0,001.

Resultados

Tabla 54. Análisis univariante mediante regresión de Cox del impacto del valor omega (<0,8 vs >=0,8) en SLR y SG.

	HR	IC95%	p-valor
SLR	1,547	1,09-2,19	0,014
SG	2,058	1,40-3,02	<0,001

Figura 25. Curva Kaplan-Meier para SLR en función del valor omega.

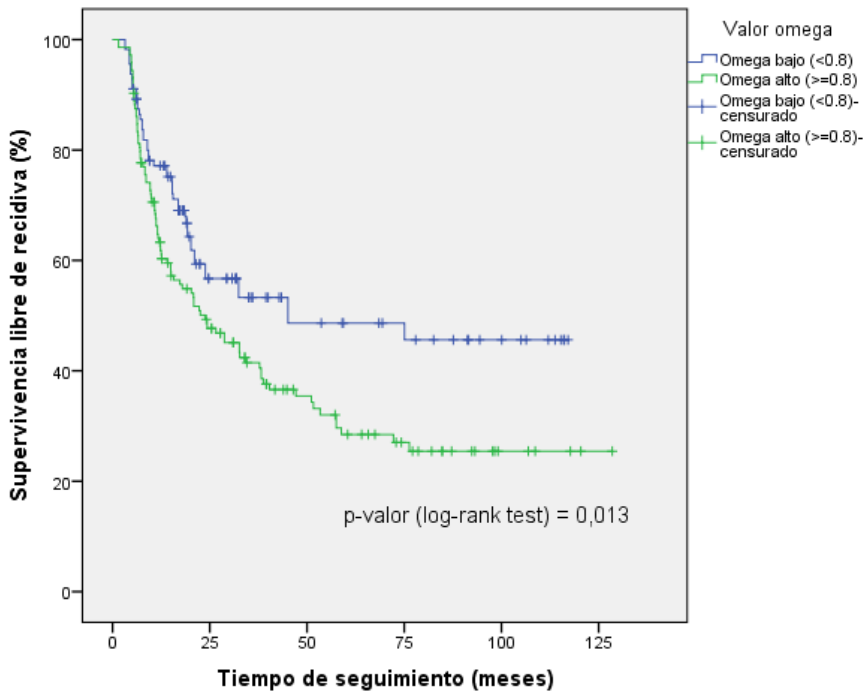


Figura 26. Curva Kaplan-Meier para SG en función del valor omega.

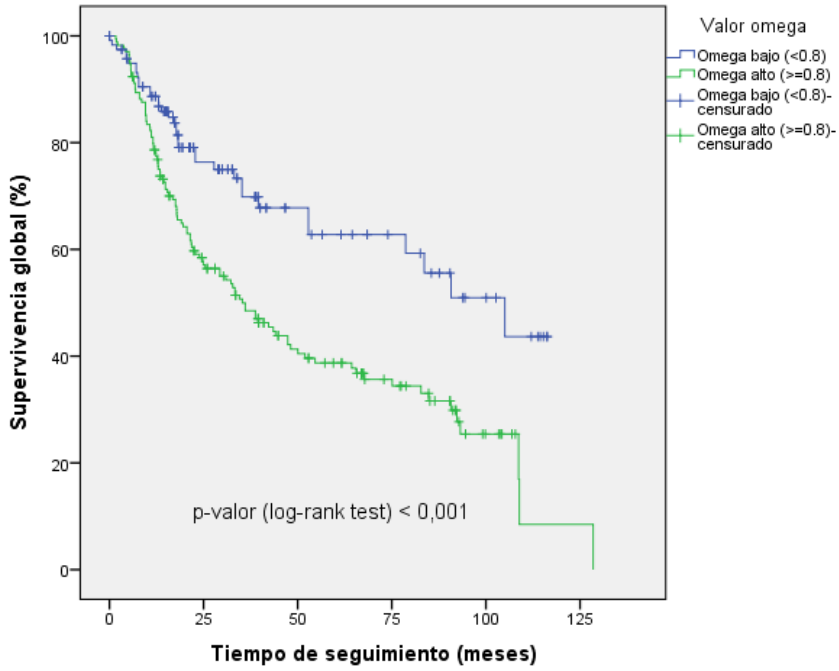
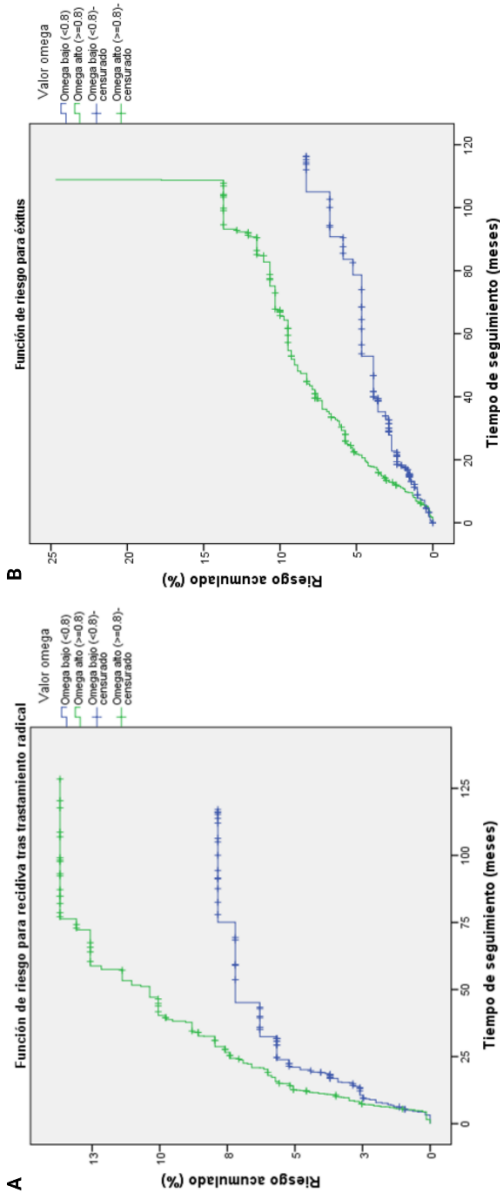


Figura 27. Riesgo para el evento (recidiva o éxitus) en función del valor omega.



También se encontraron diferencias estadísticamente significativas atendiendo al tipo de tratamiento recibido (intensivo o no) en función del valor omega, tanto en términos de SLR como para SG. Sin embargo, en nuestra serie únicamente se confirma el mayor beneficio de la terapia intensiva en los pacientes con un valor omega alto ( $\geq 0,8$ ) para SG.

Así en la población con un valor omega bajo ( $< 0,8$ ) la mediana de SLR para los pacientes que no recibieron tratamiento intensivo fue de 20,1 meses (IC95% 15,8-24,4) mientras que para aquellos tratados con terapia intensiva la mediana aún no se ha alcanzado. Por el contrario, en la población con un valor omega alto ( $\geq 0,8$ ), la SLR mediana fue de 28,7 meses (IC95% 22,5-34,9) para los no tratados de forma intensiva y de 20,8 meses (IC95% 8,2-33,5) para aquellos que recibieron terapia intensiva, todo ello con una p-valor=0,014. (Figuras 28 y 29).

Por lo que respecta a la SG, en la población con un valor omega bajo ( $< 0,8$ ), los pacientes tratados con terapia intensiva no habían alcanzado la mediana, mientras que los tratados de forma no intensiva tenían una median estimada de 52,4 meses (Figura 30). En cambio, en la población con un valor omega alto ( $\geq 0,8$ ), la mediana de SG fue de 33,3 meses (IC95% 2,7-66,3) en los pacientes sin tratamiento intensivo, frente a 36,4 meses (IC95% 22,8-49,3) en aquellos pacientes tratados con terapia intensiva, lo cual alcanzó la significación estadística (p-valor=0,005) (Figura 31).

Figura 28. Interacción entre el tipo de tratamiento recibido (terapia intensiva o no) y el valor omega (población valor omega <0,80) para SLR.

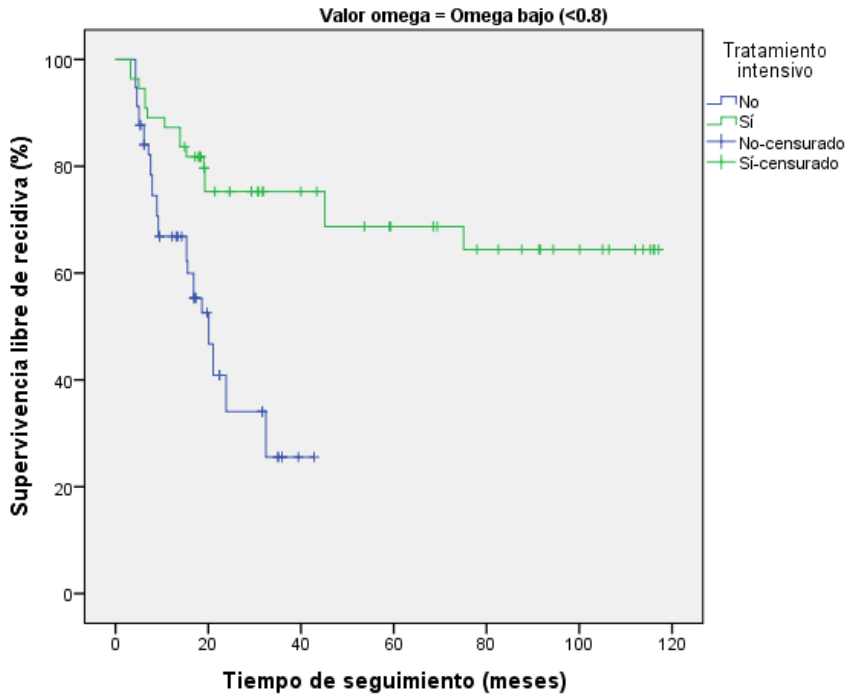


Figura 29. Interacción entre el tipo de tratamiento recibido (terapia intensiva o no) y el valor omega (población valor omega  $\geq 0,8$ ) para SLR.

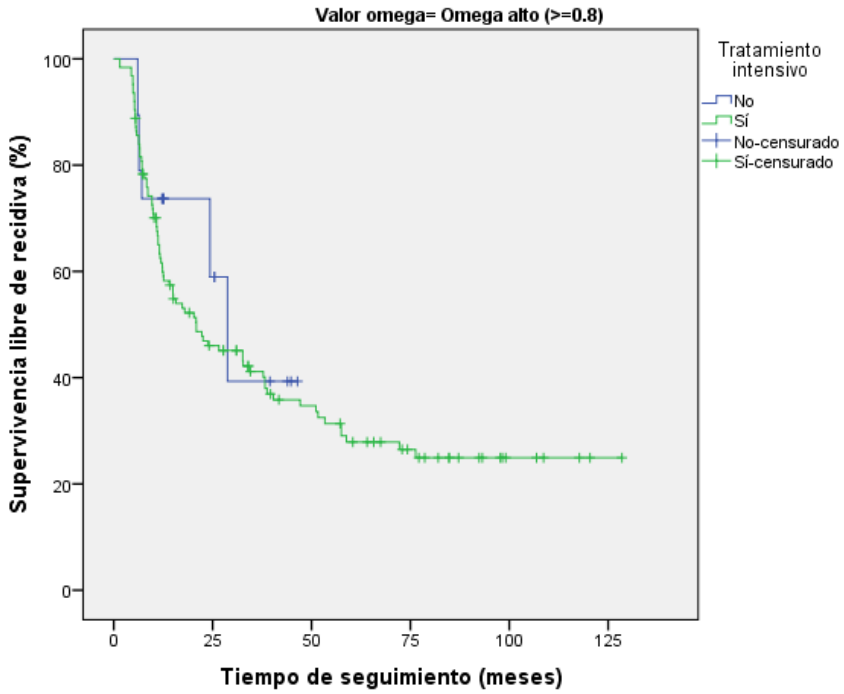


Figura 30. Interacción entre el tipo de tratamiento recibido (terapia intensiva o no) y el valor omega (población valor omega < 0,8) para SG

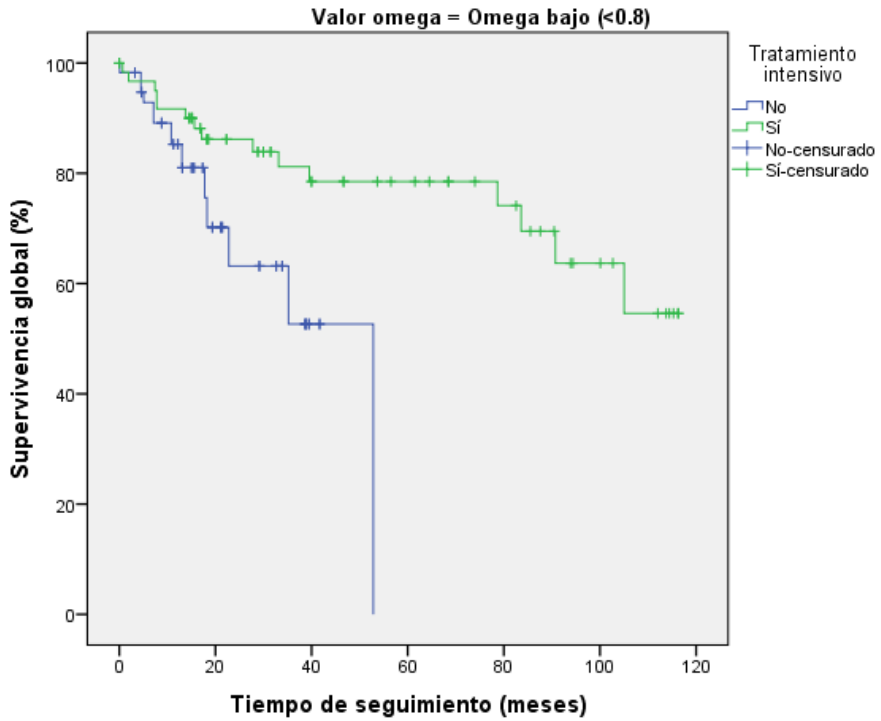
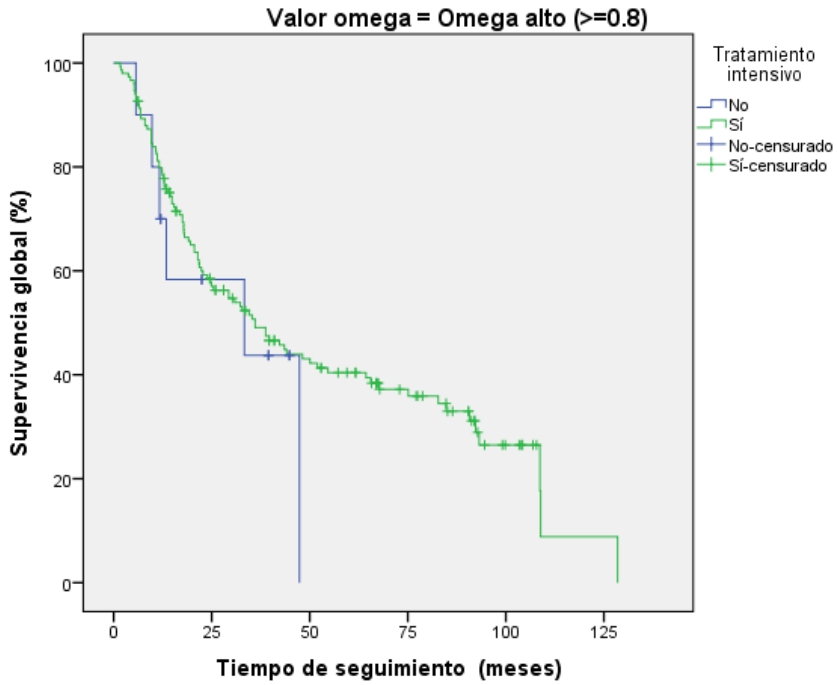




Figura 31. Interacción entre el tipo de tratamiento recibido (terapia intensiva o no) y el valor omega (población valor omega  $\geq 0,8$ ) para SG



## **DISCUSIÓN**

## 6. DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral analizamos de forma exhaustiva los factores pronósticos del CECC localmente avanzado sometido a tratamiento de RTQT con o sin QTI con intención radical. Nos centramos en los biomarcadores basados en inflamación sistémica, debido a su especial interés tanto a nivel teórico, por su relevancia en la carcinogénesis y en la alteración de la respuesta inmune frente al cáncer, como en el ámbito práctico, por su alta reproducibilidad, bajo coste e inocuidad para el paciente, lo que facilita su potencial implementación posterior. Además, con el fin de complementar la optimización de la selección de los pacientes candidatos al tratamiento oncológico con intención curativa se realizó la validación del nomograma de la Universidad de San Diego en nuestra serie de pacientes.

Se trata de un estudio retrospectivo realizado a partir de una serie 290 pacientes diagnosticados de CECC localmente avanzado irreseccable durante un período de 10 años en un hospital terciario de referencia que cuenta con un Comité Multidisciplinar de Tumores de Cabeza y Cuello que se reúne con una periodicidad semanal y en el que están representadas todas las especialidades implicadas en el diagnóstico y tratamiento de esta patología en todas sus vertientes (Otorrinolaringología, Cirugía Maxilofacial, Diagnóstico por la imagen, Anatomía patológica, Oncología Médica y Oncología Radioterápica). La totalidad de los pacientes recién diagnosticados y gran parte de las recidivas subsidiarias de tratamiento local o locorregional con intención radical son presentados en dicho comité para definir la estrategia terapéutica de forma consensuada tras revisar las particularidades de cada caso, consiguiendo así individualizar las

indicaciones y garantizar la máxima calidad asistencial de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes en cada momento.

Pese al marco temporal de 10 años que abarca el estudio, globalmente el manejo de estos tumores no se ha modificado, puesto que el punto clave lo constituyen los criterios de irreseccabilidad, que no han variado de forma sustancial pese a las mejoras en las técnicas quirúrgicas y la implementación de una nueva versión del sistema de estadificación (TNM) en vigor desde 2017 (49). Sí hay que reseñar que ha habido avances puntuales en algunos tratamientos, como las mejoras en las técnicas de planificación de radioterapia con la incorporación de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) que ha permitido aumentar la precisión del tratamiento y reducir las toxicidades derivadas del mismo protegiendo los órganos de riesgo. Por otra parte, aunque en esta década no se han incorporado nuevos agentes para el tratamiento sistémico concomitante a la radioterapia, a parte de los ya clásicamente empleados, como son el cisplatino y el cetuximab, si se ha visto una tendencia a la baja en cuanto al uso de la quimioterapia de inducción con unas indicaciones más restrictivas para su empleo, quedando reservada, por su perfil de toxicidad y ausencia de impacto supervivencia global, para tumores muy voluminosos (T4b y/o N3) o con necesidad de rápida respuesta por síntomas amenazantes para la vida (sangrado/disnea) en pacientes jóvenes y con buen estado funcional (ECOG PS 0-1) (44)

El trabajo se ha planteado en tres partes que abarcan el objetivo principal y los cinco objetivos secundarios establecidos.

En la primera parte, se describen las características clínicas y anatomopatológicas de la serie junto a los resultados del tratamiento oncológico: tanto su eficacia, en términos de tasa de respuesta y supervivencia (SLR, SG, SCE), como su tolerancia, detallando la incidencia y gravedad de los diferentes tipos de toxicidad aguda y tardía, con lo que cubrimos el cuarto objetivo secundario que nos habíamos marcado. En la segunda parte se evalúan de forma comparativa todos los aspectos referentes a los índices de inflamación sistémica. Para finalizar, en la tercera y última parte, nos focalizamos en la aplicación y validación del nomograma de la Universidad de San Diego publicado por Mell (132) y Vitzthum (133) en nuestra serie de pacientes, lo que constituye en último objetivo de nuestro trabajo.

De entre las características demográficas, clínicas y anatomopatológicas de la serie creemos de interés comentar en profundidad algunos detalles:

Por lo que respecta a la localización del tumor primario, la distribución en nuestra cohorte de pacientes por orden de frecuencia es: 1º cáncer de cavidad oral, 2º cáncer de laringe y 3º cáncer de orofaringe, representando esta última el 18% del total de la serie. Ello parece concordar con los datos poblacionales que disponemos, puesto que, según datos de 2021, por orden de incidencia a nivel mundial, las localizaciones de tumor primario de cabeza y cuello son: la cavidad oral, la laringe, la nasofaringe, y la orofaringe (2). Hay que considerar que en nuestro análisis se excluyeron los pacientes con carcinoma de nasofaringe por habernos centrado exclusivamente en la histología escamosa y ser predominantemente tumores indiferenciados relacionados con el virus de Epstein-Barr, que constituyen otra entidad con unas características moleculares, pronóstico y tratamiento particulares.

En cuanto a la incidencia de cáncer de orofaringe relacionado con HPV, en nuestra serie tenemos una positividad del 11% que se encuentra en línea con los datos publicados de nuestro país (147). Así en este estudio epidemiológico de Cataluña, la prevalencia ajustada de casos relacionados con el VPH en 864 pacientes con un resultado de ADN-VPH válido fue del 9,7%, considerándose la doble positividad de ADN-VPH/p16INK4. El análisis de tendencia temporal mostró un riesgo creciente de cáncer de orofaringe relacionado con el VPH en los períodos más recientes (aumento del 30% en el período de 5 años). Este aumento fue mayor y con una clara tendencia creciente solo en los años más recientes (2012-2016). No obstante, hemos de mencionar que en nuestro estudio la doble valoración mediante la inmunohistoquímica de p16 y el genotipado de VPH está limitada a los últimos 5 años, por lo que la prevalencia real de nuestra serie pueda ser algo inferior. Ello no resulta sorprendente si consideramos que la gran mayoría de nuestros pacientes son varones fumadores y/o bebedores, mientras que el cáncer de orofaringe relacionado con VPH es más frecuente en mujeres no fumadoras, como también se confirma en este reciente estudio catalán (148).

Por lo que respecta a los resultados oncológicos de nuestros pacientes, en general son consistentes con lo publicado en la literatura. Así, la eficacia en términos de SLR y SG a 5 años fue del 35% y del 46,5% respectivamente para el conjunto del total de los pacientes, lo que se encuentra en línea con lo publicado en los ensayos clínicos pivotaes de Bonner con RT-cetuximab (SG 49%) (137), el ensayo de la RTOG0129 (SG 48%) (148) que evaluaba RT-cisplatino con diferente fraccionamiento de RT, y el ensayo de Vermorken que estableció el esquema TPF como estándar de quimioterapia de inducción(149), confirmándose

también con resultados equiparables en la última actualización del meta-análisis del grupo francés MACH-NC/MARCH (150).

Igualmente, el perfil de toxicidad aguda g3-4 observada en nuestra serie de pacientes es también bastante similar al publicado en la literatura en función del tipo de tratamiento recibido.

Así, los pacientes que recibieron tratamiento con RT-cetuximab en nuestra serie no presentaron ningún efecto adverso g4 y desarrollaron un 48,7% de mucositis g3, un 43,6% de disfagia g3 y un 23,1% de toxicidad cutánea con un 12,8% de rash acneiforme, que resulta bastante comparable a la reportada en el estudio de Bonner (137) con una tasa de mucositis g3-4 51,9%, disfagia g3-4 29,7%, toxicidad cutánea g3-4 21,2% y rash g3-4 2% respectivamente, siendo destacable que además nuestra población no es población de ensayo seleccionada. En el mismo sentido, los pacientes tratados con RT-cisplatino presentaron como principales toxicidades agudas severas: mucositis g3 13,7%, disfagia g3 37,9%, radiodermatitis g3 4,8, ototoxicidad g3 3,4% y neutropenia 13,8%, siendo algo superior, pero en líneas generales similar a la encontrada en los ensayos de la RTOG 0129 (148) y RTOG 0522 (151) , lo que se explica nuevamente al tratarse de pacientes de la práctica clínica diaria.

Nuestras tasas de toxicidad en los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción son superiores a las reportadas en el ensayo de Vermorken (149), dado que hemos recogido la toxicidad de forma global, de la totalidad de la secuencia de quimioterapia de inducción seguida de biorradioterapia con cetuximab, y no únicamente la derivada de los 3 ciclos de inducción como se describe en el NEJM de Vermorken (149), no siendo por tanto comparables.

## **Valor pronóstico y predictor de respuesta de los índices de inflamación sistémicos y el índice pronóstico nutricional**

En el momento de plantear el presente proyecto ya contábamos con evidencia en la literatura acerca del valor pronóstico de los índices de inflamación sistémica y índice pronóstico nutricional en el CECC localmente avanzado, tanto por lo publicado en diversos trabajos originales, de diferentes grupos como por los resultados confirmatorios de varios metaanálisis (31,89,96,97,99,101,152,153).

Sin embargo, en los estudios disponibles hasta la fecha se estudiaban 1 o 2 parámetros de forma aislada, cada autor seleccionaba una variable dependiente diferente (SG, SLR, SCE), existiendo además una gran disparidad en cuanto a los puntos de corte óptimos de cada índice.

Por todo ello, consideramos pertinente abordar esta cuestión de forma exhaustiva e integradora, siendo nuestro trabajo el primero en nuestro conocimiento que evalúa de forma conjunta la capacidad pronóstica de la totalidad de los índices de inflamación sistémica y el índice pronóstico nutricional para SLR, SG y SCE.

Como punto de partida, en los trabajos que exploran el valor pronóstico de los índices basados en inflamación y el PNI en CECC localmente avanzado de cabeza y cuello publicados previamente a nuestro estudio, había quedado establecido que son indicadores de pronóstico desfavorable: NLR alto, dNLR alto, PLR alto, LMR alto, SIRI alto, PNI bajo.



Sin embargo, al evaluar en nuestro trabajo de forma comparativa los diferentes índices de inflamación sistémica y el PNI con los puntos de corte seleccionados en términos de capacidad discriminativa (AUC- c-índice), y calibración interna (AIC) (ver Tabla 14) en nuestro trabajo obtuvimos que el NLR con punto de corte 2,6 era el índice con más equilibrado en ambos ámbitos, consiguiendo una alta capacidad discriminativa que supera el umbral 0,7 en los dos ítems (AUC=0,72, c-index=0,79) y adecuada calibración (AIC=1112,4). En segundo lugar, se evidenció también un rendimiento moderado del PNI tanto para discriminación (AUC=0,75, c-índice=0,75) como calibración (AIC=1199).

Probablemente este mejor rendimiento influyó directamente en que de entre todos los índices de inflamación sistémica evaluados únicamente el NLR alto y el PNI bajo permanecieron como factores pronósticos independientes para SLR, SG y SCE. Ello, unido a que ambos (junto al dNLR) fueron los únicos demostraron una asociación estadísticamente significativa con la máxima respuesta alcanzada tras el tratamiento de RTQT definitiva hace que nos centremos en analizarlos de forma más pormenorizada. El NLR es el parámetro más ampliamente estudiado, puesto que es un marcador rápido, accesible y coste-efectivo que además proporciona información del equilibrio entre el estado inflamatorio protumoral y el estado inmune antitumoral.

En síntesis, la totalidad de los trabajos que han examinado la capacidad predictiva del NLR en pacientes con CECC localmente avanzado subsidiario de RTQT han descubierto una asociación entre su elevación y un control deficiente de la enfermedad, así como un impacto negativo en supervivencia (95, 152-162) (Tabla 55).

**Tabla 55: Estudios publicados sobre el valor pronóstico del NLR en CECC localmente avanzado tratado con RTQT radical.**

Autor	Localización	N	Terapia	Punto de Corte	Resultados
<b>Rachidi</b> (154)	CECC	543	IQ, RT, RTQT	Terciles	Relación de N, L y NLR con SG
<b>Young</b> (155)	Orofaringe	249	RTQT	5	Relación con control local, locorregional, a distancia, y con SLP y SG
<b>Rassouli</b> (156)	CECC	273	IQ, RT, RTQT	4,27	Relación con SCE
<b>Haddad</b> (95)	CECC	46	RTQT	5	Relación con SG
<b>Zeng</b> (157)	Laringe	125	RTQT	3,02	Asociación con SLR y SG
<b>Abelardo</b> (158)	CECC	147	RTQT	2,85	Relación con SG
<b>Nakashima</b> (159)	Orofaringe	124	RTQT	No disponible	Relación con SLR
<b>Kuo</b> (160)	Hipofaringe	120	RTQT	4	Relación con SG y SLR
<b>Chandrasekara</b> (161)	CECC	185	RTQT	4	Relación con SG y SLR
<b>Rosculet</b> (162)	CECC	123	RTQT	Mediana	Relación con SG y SLR
<b>Bojaxhiu</b> (163)	CECC	186	RTQT	3,28	Relación con SG
<b>Ma</b> (164)	CECC	496	RTQT	5,71	Relación con SG y SCE

Para finalizar este apartado, cabe destacar que se han publicado 2 nuevos metaanálisis en 2022 (165) y 2023 (166) con nuevos resultados confirmatorios de todo lo previamente expuesto sobre el valor pronóstico negativo para

supervivencia de un NLR alto, tanto de forma genérica incluyendo todas las localizaciones (165), como centrándose exclusivamente en orofaringe (166).

En el metaanálisis de 2022 que testa el valor pronóstico del NLR en CECC finalmente se incluyeron 19 trabajos con un total de 7525 pacientes. El análisis reveló que un valor más alto de NLR previo al tratamiento se correlaciona con una disminución estadísticamente significativa de la SG (CRI, 1,56; IC del 95 %: [1,35, 1,80];  $p < 0,00001$ ) y una SLR más baja (CRI, 1,64; 95 % IC: [1,30, 2,07];  $p < 0,0001$ ) en pacientes con CEEE (165).

En el metaanálisis dedicado a cáncer de orofaringe (166), se analizaron un total de 14 de 492 artículos, incluidos 7.647 pacientes. Los resultados mostraron un peor pronóstico para los pacientes con un NLR elevado: los índices de riesgo combinados (HR) para la supervivencia general (SG) en pacientes con un NLR elevado fue de 1,56 (intervalo de confianza (IC) del 95 %: 1,21–2,02;  $p = 0,0006$ ), para la supervivencia libre de enfermedad fue de 1,52 (IC 95%: 1,34-1,73;  $p < 0,00001$ ) y para la supervivencia libre de recurrencia fue de 1,86 (IC 95%: 1,50-2,30;  $p < 0,00001$ ). El resultado más llamativo de este metaanálisis es que aparentemente el peor pronóstico del NLR alto fue exclusivo de los pacientes con VPH positivo: el HR para la SG en el subgrupo con VPH positivo fue de 4,05 (IC del 95 %: 1,90–8,62 ( $p = 0,0003$ ), y en el subgrupo con VPH negativo de 0,92 (IC del 95 % 0,47–1,80;  $p = 0,82$ ) Como era esperable, el pronóstico de NLR no se vio influenciado por el tratamiento: el HR para la SG para pacientes tratados con radioterapia o quimiorradioterapia (RT/CRT) fue de 1,48 (IC 95% 1,09–2,01;  $p = 0,01$ ), y para los pacientes tratados con cirugía ( $\pm$ RT/CRT) fue 1,72 (IC 95% 1,08-2,72;  $p = 0,02$ ). En conclusión, un NLR elevado está asociado con peores resultados oncológicos en pacientes con orofaringe relacionado con VPH.

La principal crítica de este biomarcador es la falta de uniformidad en cuanto al punto de corte óptimo, habiendo sido imposible establecer un punto de corte universal, siendo también comentado en los diferentes metaanálisis que han abordado esta cuestión (31,96,166). Como puntos fuertes del punto de corte seleccionado para el presente proyecto contamos por una parte las métricas obtenidas al analizar su rendimiento (ya analizado previamente (Tabla 14)) y el hecho de ser una segunda validación externa, contando con un trabajo ya previamente publicado (90).

A nivel traslacional actualmente disponemos de los resultados de varios trabajos que han determinado las citocinas circulantes junto al NLR lo que puede esclarecer los mecanismos biológicos implicados en la elevación del NLR (167,168). Además, en este sentido, en el suero de pacientes con un NLR alto, se ha detectado la presencia de citocinas proinflamatorias que pueden inducir y mantener un microambiente tumoral que promueve la invasión y progresión tumoral, lo que confiere un sustrato biológico a su papel como biomarcador de mal pronóstico identificado en los estudios previamente comentados (95, 152-162) y en el presente proyecto.

Concretamente, Motomura y sus colaboradores (167) demostraron que un NLR elevado se relacionaba con un incremento tanto de la interleucina-17 (IL-17) como del infiltrado peritumoral por macrófagos. Por otro lado, Kantola y su equipo (168) concluyeron que un NLR elevado se correlacionaba con concentraciones séricas elevadas de diversas interleucinas, tales como IL-1ra, IL-6, IL-7, IL-8 e IL-12. Considerando conjuntamente la elevada concentración de citocinas y el aumento en la infiltración de macrófagos peritumorales, se sugiere

que el NLR refleja, al menos en parte, una activación positiva de la respuesta inmune innata (164).

Por otra parte, nuestros resultados también ponen de manifiesto una asociación estadísticamente significativa entre un NLR alto y un consumo de tabaco y alcohol, sin encontrar asociación con el resto de las variables clínicas/anatomopatológicas recogidas, siendo el primero en nuestro conocimiento que describe esta relación. En contraposición, en la literatura disponible hasta ahora un NLR alto se había asociado significativamente con el desarrollo de caquexia por cáncer, sin identificar correlación con el tabaco/alcohol en ese trabajo (169).

La caquexia por cáncer es un síndrome multifactorial caracterizado por una pérdida progresiva de masa de músculo esquelético, junto con pérdida de tejido adiposo, inflamación sistémica y otras anomalías metabólicas que conducen a un deterioro funcional (170). Desde hace tiempo se reconoce que la caquexia por cáncer es una causa directa de complicaciones en pacientes con cáncer, que reduce la calidad de vida y empeora los resultados de la enfermedad. Algunas afecciones relacionadas, como la sarcopenia (pérdida de masa muscular relacionada con la edad), la anorexia (pérdida de apetito) y la astenia (reducción de la fuerza muscular y fatiga), comparten algunas características clave con la caquexia por cáncer, como debilidad e inflamación sistémica (171).

La presencia de caquexia por cáncer no depende del tamaño tumoral, sino que varía según el tipo de tumor: en pacientes con cáncer gástrico o de páncreas, la incidencia es superior al 80%; mientras que el 40-50% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado desarrollan el síndrome

(172,173) . Además, dentro de un determinado tipo de cáncer, el grado y extensión de la caquexia dependerán del estadio tumoral (174,175).

Es importante destacar que la quimioterapia y la radioterapia pueden contribuir a este síndrome caquético (175). La quimioterapia exacerba la caquexia por cáncer, porque algunos agentes quimioterapéuticos inducen moléculas procaquéticas y pueden regular positivamente la atrofia muscular. Se describió que el tratamiento del cáncer basado en platino asociarse con pérdida de peso, fatiga e inflamación en pacientes con cáncer, porque induce citoquinas procaquéticas y miostatina, lo que lleva a la atrofia muscular (176). Por ejemplo, el cisplatino es capaz de regular la atrofia muscular mediante la activación del factor nuclear kappa B NF- $\kappa$ B), que se ha asociado de manera convincente con la caquexia (177).

La inflamación es un importante impulsor de la caquexia y afecta la función de varios tejidos, incluidos el músculo esquelético, la grasa, el cerebro y el hígado (171,175). En 1985, el grupo de Cerami demostró que los mediadores circulantes podrían causar caquexia, identificando el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), inicialmente denominada "caquectina"(178). En la caquexia por cáncer, las citoquinas proinflamatorias producidas por células inmunitarias y células tumorales sobre todo TNF- $\alpha$ ; interleucina-1, -6 y -8 (IL-1, IL-6 e IL-8); y el interferón gamma (IFN $\gamma$ ) ayudan a impulsar el fenotipo de desgaste asociado con este síndrome y Argilés y López-Soriano los clasifican como factores procaquéticos (179,180).

La sarcopenia, definida como una masa muscular esquelética reducida que reduce la función muscular, se observa en poblaciones geriátricas (181). La

masa muscular reducida también es prominente en pacientes de cualquier edad con diferentes enfermedades crónicas, incluido el cáncer. Esto también se denomina sarcopenia y normalmente se clasifica en relación con el riesgo de resultados específicos de la enfermedad, como mortalidad, complicaciones quirúrgicas o tratamiento del cáncer (170). Se ha informado que la sarcopenia tiene un impacto significativo tanto en la SG como en las complicaciones en pacientes con cáncer sometidos a tratamiento y/o cirugía específicos contra el cáncer (182). Estos resultados también se han descrito en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (183-185).

Ha quedado establecido que caquexia y sarcopenia comparten una gran parte de mecanismos a nivel molecular, puesto que el principal efector en ambos casos es el TNF-alfa. El TNF- $\alpha$  tiene un efecto catabólico directo sobre el músculo esquelético, activando la vía NF- $\kappa$ B e induciendo la degradación del proteasoma mediada por ubiquitina (UPR) de la proteína muscular (186,187). Además, el TNF- $\alpha$  promueve la acumulación de neutrófilos y macrófagos en el músculo esquelético(188). El aumento de neutrófilos y la infiltración de neutrófilos en el tumor se asocian con malos resultados y manifestaciones más graves de caquexia (189). Además, las proteasas derivadas de neutrófilos y la angiotensina II pueden desencadenar una cascada de eventos necesarios para la progresión hacia la caquexia (190).

Con el conocimiento de los fundamentos moleculares subyacentes y la evidencia del impacto clínico que la caquexia y la sarcopenia tienen en los pacientes de cáncer de cabeza y cuello, en los últimos años está creciendo el interés en mejorar su evaluación y poder realizar intervenciones que van desde la optimización del soporte nutricional por nutricionistas integradas en los

Comités de Tumores como por la implementación de programas de ejercicio físico que puedan mejorar esta condición.

Hay estudios que han evaluado la sarcopenia y demostrado su valor pronóstico en pacientes con CECC que reciben RTQT radical o tratamiento con inhibidores de punto de control inmunológico midiendo el músculo esquelético en cortes de TC a nivel de L3 (191,192). Esta metodología tiene como principal inconveniente que el TC abdominopélvico no es una exploración que se realice de rutina en CECC, por lo que es una exploración adicional que implica un coste extra para el sistema sanitario, así como la necesidad de contar con un software específico y un radiólogo entrenado en realizar este posprocesado de la imagen, lo que puede resultar una limitación para su implementación de rutina.

Por todo ello queda justificado el interés que tiene el índice pronóstico nutricional (PNI) en esta población, al ser un marcador indirecto de estos parámetros, de fácil acceso e implementación. Con todo, hasta la fecha existen únicamente 3 trabajos que hayan evaluado este índice en este escenario de CECC localmente avanzado, siendo uno de ellos el publicado previamente por nuestro grupo.

Las principales características de estos tres quedan resumidas en la Tabla 56. Nuestros resultados actuales se ven sustentados también por 2 de ellos (90, 193) en los que también se objetiva que grupo de pacientes con PNI alto alcanza mejor supervivencia global, aunque aparentemente PNI no tiene valor pronóstico independiente para SLR o no se ha evaluado ese objetivo. Además, resulta de interés el trabajo de Fanetti *et al.* (193) en el que PNI bajo es un factor



predictor de mayor toxicidad aguda y crónica, correlacionando tanto con mayor pérdida ponderal aguda y mayor incidencia de mucositis tardía.

**Tabla 56: Estudios publicados sobre el valor pronóstico del PNI en CECC localmente avanzado tratado con RTQT radical.**

Autor	Localización	N	Terapia	Punto de Corte	Resultados
<b>Bruixola</b> (90)	CECC	145	QTI +/- RTQT	45	Relación con SG no con SLR
<b>Kubota</b> (193)	CECC	183	RTQT	52,44	Relación con SG, no con SLR
<b>Fanetti</b> (194)	CECC	179	QTI +/-RTQT	50	Relación con toxicidad aguda y tardía

Finalmente, contamos con resultados confirmatorios respaldados por el único metaanálisis que ha estudiado el valor del PNI en el cáncer de cabeza y cuello(195). Así Luan *et al.* analizan datos de 7815 pacientes procedentes de 14 estudios concluyen que un PNI elevado antes del tratamiento se correlaciona con un mejor pronóstico en SG, SLR y SCE en estos pacientes. Por tanto, se trata de una conclusión alineada con nuestros datos. Sin embargo, hay realizar algunas consideraciones a la hora de interpretar este metaanálisis y es que: 13 de los 14 los estudios incluidos son estudios asiáticos, se incluyen 6 estudios dedicados a nasofaringe (excluida en nuestro estudio) y 5 de los estudios se refieren a tratamiento quirúrgico, por lo que es necesario tener precaución a la hora de sacar conclusiones y extrapolarlo pacientes occidentales con CEEC en tratamiento con RTQT radical.

### **Validación del nomograma de la Universidad de San Diego**

Los nomogramas son herramientas de fácil uso que permiten realizar una estimación individualizada de un evento concreto, siendo el riesgo de fallecer, de presentar recidiva o de desarrollar una toxicidad, las estimaciones más utilizadas en oncología.

El segundo objetivo principal de nuestro trabajo consistía en la validación del nomograma de la Universidad de San Diego (132,133) en nuestra población. Como ya comentamos, dicho nomograma pretende estimar el beneficio del tratamiento intensivo para los pacientes con CECC localmente avanzado subsidiarios de RTQT +/-quimioterapia de inducción con intención radical.

En la elección de este nomograma para su implementación y validación en nuestra población influyeron varias cuestiones que consideramos relevantes: En primer lugar, su incuestionable originalidad, tanto por ser el primer nomograma publicado específicamente diseñado y validado para el escenario localmente avanzado en tratamiento de RTQT radical, mientras que los nomogramas previamente publicados en cáncer de cabeza y cuello respondían a cuestiones más quirúrgicas (117-127), como por su objetivo de estimación de beneficio de tratamiento intensivo.

En segundo lugar, su fácil aplicación a la práctica clínica habitual, puesto que emplea variables demográficas y clínicas recogidas de forma rutinaria en la historia clínica de los pacientes, sin requerir de datos moleculares (128-131) que puedan dificultar su implementación de rutina por cuestión de disponibilidad técnica y/o coste. En este sentido, otra ventaja es la disponibilidad de la

herramienta online para su cálculo ([www.comogram.org](http://www.comogram.org)), ya que supone mayor facilidad para el usuario, minimiza errores y confiere mayor agilidad.

En tercer lugar, su potencial capacidad para ser extrapolado a la población de cabeza y cuello de la vida real, dado que, aunque se generó en población de ensayo clínico (132), ya contamos con una validación en una población de práctica clínica asistencial como es la población de la base de datos de Veteranos (133). Además, otro punto a su favor radica en que en él están representadas todas las localizaciones de tumor primario, lo que permite su generalización sin estar restringido a sitios concretos como la orofaringe (196) o la laringe (197). No obstante, hay que reconocer que el nomograma de carcinoma de laringe (149), puede resultar también de interés a la hora de proporcionar información pronóstica a pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado que puedan ser subsidiarios de estrategia de organopreservación. Dicho nomograma (149) fue desarrollado y validado con los datos de un análisis conjunto de los ensayos de la RTOG 0129 - 0522 utilizando exclusivamente variables clínicas o de tratamiento (edad, sexo, categoría T y categoría N del TNM, dosis de cisplatino recibida y dosis de RT biológicamente eficaz equivalente en el tiempo). Como puntos fuertes destaca su solidez metodológica y su buen rendimiento (c-índice 0,59; 0,70 y 0,73) consiguiendo estratificar esta población de pacientes en 3 grupos de riesgo (alto, medio y bajo) tanto para supervivencia global, supervivencia libre de fallo locorregional y supervivencia libre de metástasis a distancia.

Y, por último, cabe destacar su utilidad clínica al responder una cuestión como es la elección del agente sistémico concomitante a la radioterapia, su posología y esquema de administración, así como el uso o no de quimioterapia de inducción, que se plantea de forma diaria en consulta. Habitualmente, esta decisión se toma teniendo en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas (44,45), la experiencia del oncólogo, el estado funcional del paciente y valoración de comorbilidades, junto a, la presencia o ausencia de contraindicaciones absolutas o relativas para la administración de cisplatino(198) y un cribado de valoración geriátrica en pacientes ancianos (escala G8) (199). Sin embargo, esta estrategia es subóptima, no está exenta de subjetividad en la valoración (sobre todo del estado funcional) y en ocasiones se siguen se plantean dudas, sobre todo en casos límite, para los que contar con el apoyo de un nomograma validado que aporte una estratificación de riesgo cuantificable puede ser de gran ayuda.

Los resultados obtenidos al aplicar el nomograma de la Universidad de San Diego a nuestra serie de pacientes, con un c-índice y un AUC superior a 0,65 tanto para SLR como SG, confirman su buen rendimiento y buena capacidad discriminativa en una población europea no seleccionada (Tabla 51).

Igualmente, su aplicación en nuestra serie evidencia su capacidad para identificar 2 grupos de pacientes de riesgo diferencial (alto y bajo riesgo en función del valor omega) como ilustran las curvas Kaplan-Meier tanto para SLR como para SG (figuras 25-27) como el análisis de regresión de Cox realizado (Tabla 55) que confirma su valor independiente, lo que apoya su potencial herramienta de estratificación de riesgo.

Con todo, en nuestra serie no hemos conseguido observar un efecto diferencial de la administración del tratamiento intensivo o no en función de dicha estratificación de riesgo. Así, según nuestros datos, la administración de tratamiento intensivo mejoró los resultados de SLR tanto a la población con valor omega  $\omega < 0,8$  como a la población con  $\omega \geq 0,8$ , aunque paradójicamente este incremento en SLR únicamente se tradujo en una SG superior en la población con valor omega  $\omega < 0,8$  (Fig. 28-31).

Estos resultados son aparentemente contradictorios con nuestra hipótesis inicial, en base a la cual teóricamente el subgrupo de pacientes con mayor beneficio de la terapia intensiva serían los pacientes con  $\omega \geq 0,8$  (pacientes más jóvenes, con mejor estado funcional, menor comorbilidad y mayor apoyo sociofamiliar).

Sin embargo, desde nuestro punto de vista lo que subyace a estos resultados es que, el subgrupo de pacientes más frágiles, ancianos y/o con menor soporte sociofamiliar que quedan englobados bajo el valor  $\omega < 0,8$  son en una población muy heterogénea, cuya valoración de riesgo es mucho más compleja de lo que puede capturar el cálculo único un score de este tipo u otros métodos como pudieran ser la aplicación de una escala de cribado de valoración geriátrica (como por ejemplo el G8). Probablemente, su correcta valoración precise de una aproximación multidisciplinar y transversal, y muy individualizada de cada caso. Por otro lado, no podemos olvidar que este análisis por subgrupos se ha realizado de forma retrospectiva en nuestra serie de pacientes, y por ello conlleva sesgos inherentes a la naturaleza de este análisis. Por tanto, es posible que estos pacientes potencialmente más “frágiles” atendiendo únicamente a los ítems que se reflejan en el cálculo de la

puntuación del valor omega, y en los que por parte del oncólogo se había decidido la realización de un tratamiento intensivo, hayan seguido algún tipo de prehabilitación y/u optimización del tratamiento de soporte o intervención a nivel sociofamiliar que hay podido influir en mejorar los parámetros que se recogen para el cálculo de dicho valor, y que hayan podido ser obviados en la historia clínica de los pacientes y, por tanto, omitidos en el cálculo de este score o en su interpretación posterior.

### **Limitaciones y fortalezas del estudio**

Entre los puntos débiles de este estudio destacan su naturaleza ambispectiva y su tamaño. Así pues, en primer lugar, hay que considerar que una parte de los casos, los correspondientes al periodo entre enero 2010-octubre 2015, se recogieron de forma retrospectiva, lo que puede implicar un sesgo de selección. Este hecho junto a su carácter observacional y el ser pacientes de un único centro puede limitar, al menos parcialmente, la extrapolación de los resultados obtenidos a la población general de pacientes con CECC localmente avanzado. Además, ciertos parámetros analíticos como los neutrófilos o los linfocitos son modulados por infecciones intercurrentes o determinados tratamientos farmacológicos (p. ej. corticoterapia); sin embargo, no disponemos de información detallada al respecto de los pacientes recogidos retrospectivamente por lo que son aspectos que no han sido analizados.

En segundo lugar, el número total de pacientes de nuestra serie (n=290) es relativamente pequeño, y puede influir negativamente en la potencia estadística de nuestro estudio; debido a ello, puede que no consigamos demostrar diferencias estadísticamente significativas.

En tercer lugar, en relación a la determinación del VPH, hay que considerar que dado que se el proyecto estaba restringido al ámbito asistencial, de acuerdo al protocolo vigente únicamente se ha determinado de forma universal en los cánceres de orofaringe y no en el resto de localizaciones de tumor primario; además, la realización del genotipado del VPH ha sido una incorporación de los últimos 5 años, mientras que previamente se empleaba únicamente la

inmunohistoquímica de p16, marcador subrogado que con la evidencia actualmente disponible no se considera la técnica de elección. Por último, también hay que mencionar que en el periodo de 10 años que comprende nuestro proyecto ha habido modificaciones en las técnicas y equipamiento de radioterapia y en la estadificación TNM vigente (la 7ª edición inicialmente, y la 8ª edición a partir de 2017) lo que podría explicar cierta variabilidad en los resultados de eficacia.

Como puntos fuertes del presente estudio cabe resaltar principalmente su homogeneidad, que viene dada por varios factores: primero, ha sido llevado a cabo en una única institución, lo que garantiza la uniformidad en los protocolos de tratamiento (incluyendo la técnica de irradiación y el tratamiento de soporte) y las evaluaciones de respuesta; segundo, la revisión de las historias clínicas, la recogida, y el análisis de datos ha sido realizada por un único observador, lo que minimiza diferencias en la interpretación; por último, la población incluida se centra en tumores localmente avanzados candidatos a tratamiento oncológico con intención radical, excluyendo los pacientes quirúrgicos, los estadios más iniciales y las histologías y localizaciones más infrecuentes, por lo que es homogénea salvando la heterogeneidad intrínseca al CECC.

También hay que destacar el hecho de que el punto de corte de los principales índices de inflamación sistémica (NLR, dNLR, PNI) ya fuera obtenido y validado previamente en un trabajo previo de nuestro grupo (90) con una serie de pacientes de características similares, por lo que el presente estudio es una validación externa del mismo lo que garantiza su reproducibilidad y solidez.



### **Aplicaciones y líneas de investigación futuras**

La importancia del valor pronóstico de los índices de inflamación sistémica evaluados reside en que pueden contribuir de una forma rápida, incruenta y de bajo coste a diferenciar aquellos pacientes con peor pronóstico, y, por tanto, candidatos a una intensificación del tratamiento para mejorar los resultados oncológicos, de los pacientes con un mejor pronóstico, y en los que debe primar el maximizar la tolerancia y minimizar la yatrogenia de las terapias administradas. Para que ello pueda ser trasladado a la práctica clínica, sería razonable realizar una validación prospectiva en una serie más amplia de pacientes, y posteriormente, realizar la validación definitiva dentro de un ensayo clínico. En caso de confirmarse en este escenario de máxima evidencia científica, tendríamos en nuestras manos una herramienta sencilla y de fácil acceso para acercar la medicina personalizada a los pacientes con CECC.

A la espera de dicha validación, el nomograma de la Universidad de San Diego ya ha demostrado su utilidad para la estratificación de los pacientes en estos dos grupos. Así, a medio plazo, tras una validación prospectiva y su aprobación por el Comité Multidisciplinar de Tumores de CECC podría empezar a utilizarse en la práctica clínica diaria dado que únicamente se requiere de acceso a la página web donde se encuentra, y en nuestro medio todas las consultas están equipadas con ordenadores con acceso a internet. Por tanto, la principal dificultad para su implementación estaría en el consumo de tiempo que supone su cumplimentación.

Por otro lado, a medio-largo plazo este nomograma podría ser combinado con los índices de inflamación sistémica, que aportan información complementaria, de modo que obtendríamos una visión más completa que redundaría en una mejor selección de los pacientes candidatos a cada tipo de terapia.

Para llevar a cabo las validaciones prospectivas mencionadas, se plantearía la realización de un proyecto de investigación multicéntrico con el soporte de la Plataforma multidisciplinar para el tratamiento de tumores de cabeza y cuello (PLAMCyC) de nuestra comunidad, dentro de la cual ya se han liderado iniciativas similares, lo que garantizar su viabilidad. Para ello, se participará en las convocatorias de becas en las que se pueda encuadrar este proyecto para conseguir la financiación necesaria, como las becas de investigación clínica e investigación traslacional que se van a promover desde el Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC).

## **CONCLUSIONES**

## 7. CONCLUSIONES

Las conclusiones de esta Tesis Doctoral, sobre la evaluación de biomarcadores pronósticos centrados en inflamación en el CECC localmente avanzado tratado intención radical y la aplicación del nomograma de la Universidad de San Diego nuestra serie de pacientes son las siguientes:

1. El análisis multivariante identificó como factores pronósticos independientes negativos para SLR, SG y SCE la localización en cavidad oral y una NLR elevada mientras que un PNI alto fue un factor independiente positivo. La puntuación alta en el ECOG PS (1-2) también demostró ser factor de mal pronóstico independiente para SG y SCE, pero sin valor para SLR. El estadio TNM más avanzado (IVB) únicamente tuvo papel como factor de riesgo independiente para recidiva, no para SG y SCE.
2. Al estudiar la asociación entre los índices de inflamación sistémica con las características clínicas y anatomopatológicas basales de los pacientes destacó una asociación estadísticamente significativa y consistente, entre los índices de inflamación sistémica (NLR, SIRI) y PNI y el consumo de tabaco y alcohol.
3. La correlación entre tres de los índices de inflamación sistémica (NLR, dNLR y PNI) y la máxima respuesta conseguida tras el tratamiento radical alcanzó la significación estadística.

4. Se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre la NLR y el PNI y el desarrollo de progresión tras el tratamiento radical. Sin embargo, no se evidenció una asociación significativa entre ninguno de los índices de inflamación sistémica evaluados y el tipo de recidiva presentado por los pacientes (locorregional vs aparición de metástasis a distancia).
5. El índice de inflamación sistémica más equilibrado en términos de capacidad discriminativa y calibración interna tanto para SG como SLR fue la NLR con un punto de corte de 2,6. La dNLR, la SIRI y el PNI también presentaron un rendimiento adecuado atendiendo a estos parámetros, aunque inferior al alcanzado por la NLR.
6. Con una mediana de tiempo de seguimiento del estudio de 24,2 meses (rango de 0,5 a 128,5 meses), la mediana de SLR fue de 32,4 meses (IC95% 21,9-42,9, meses), la mediana de SG fue de 50,1 meses (IC95% 31,9-68,2 meses) y la mediana de SCE fue de 67,6 meses (IC95% 37,6-97,7 meses). La estimación de la tasa a 5 años de SLR, SG y SCE fue del 35%, 46,5% y 52% respectivamente.
7. El nomograma de la Universidad de San Diego presentó una correcta capacidad discriminativa, calibración interna y bondad de ajuste al aplicarlo en nuestra serie de pacientes. Su aplicación consiguió una adecuada estratificación de la población en 2 grupos de riesgo (alto y bajo) en función del valor omega. Sin embargo, la administración del tratamiento intensivo no ha tenido un efecto

## Conclusiones

diferencial en dichos grupos de riesgo. Así la terapia intensiva benefició tanto a la población con valor omega  $\omega < 0,8$  como a la población con  $\omega \geq 0,8$  en términos de SLR, lo que paradójicamente únicamente se tradujo en impacto positivo SG en la población con valor omega  $\omega < 0,8$ .



## **BIBLIOGRAFÍA**



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. 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 EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015 Oct;51(15).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 Feb 4.
3. World Health Organization IA for R on C. Tobacco smoke and involuntary smoking. World Health Organization, editor. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. International Agency for Research on Cancer. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monographs Volumes 1-129.
5. de Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. Smoking patterns and cancer of the oral cavity and pharynx: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncol*. 1998 Sep;34(5).

6. Berthiller J, Straif K, Agudo A, Ahrens W, Bezerra dos Santos A, Boccia S, *et al.* Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis. *Int J Epidemiol.* 2016 Jun;45(3).
7. Franceschi S, Talamini R, Barra S, Barón AE. Smoking and Drinking in Relation to Cancers of the Oral Cavity, Pharynx, Larynx, and Esophagus in Northern Italy. *Cancer Res.*
8. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YCA, Zhang ZF, Yu GP, *et al.* Cigarette, Cigar, and Pipe Smoking and the Risk of Head and Neck Cancers: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol.* 2013 Sep 1;178(5).
9. Barraza LF, Weidenaar KE, Cook LT, Logue AR, Halpern MT. Regulations and policies regarding e-cigarettes. *Cancer.* 2017 Aug 15;123(16).
10. Pepper JK, Emery SL, Ribisl KM, Rini CM, Brewer NT. How risky is it to use e-cigarettes? Smokers' beliefs about their health risks from using novel and traditional tobacco products. *J Behav Med.* 2015 Apr 28;38(2).
11. Franks AM, Hawes WA, McCain KR, Payakachat N. Electronic cigarette use, knowledge, and perceptions among health professional students. *Curr Pharm Teach Learn.* 2017 Nov;9(6).
12. Schoenborn CA, Gindi RM. Electronic Cigarette Use Among Adults: United States, 2014. *NCHS Data Brief.* 2015 Oct; 217:1–8.

13. Yu V, Rahimy M, Korrapati A, Xuan Y, Zou AE, Krishnan AR, *et al.* Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. *Oral Oncol.* 2016 Jan;52.
14. Holliday R, Kist R, Bauld L. E-cigarette vapour is not inert and exposure can lead to cell damage. *Evid Based Dent.* 2016 Mar 25;17(1).
15. Goldstein BY, Chang SC, Hashibe M, la Vecchia C, Zhang ZF. Alcohol consumption and cancers of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: an update. *European Journal of Cancer Prevention.* 2010 Nov;19(6).
16. Koch WM, McQuone S. Clinical and molecular aspects of squamous cell carcinoma of the head and neck in the nonsmoker and nondrinker. *Curr Opin Oncol.* 1997 May;9(3).
17. Blot WJ, McLaughlin JK, Wiinn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, *et al.* Smoking and Drinking in Relation to Oral and Pharyngeal Cancer. *Cancer Res.* 1998 Jun 1;48(11):3282-7.
18. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, *et al.* Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2007 May 16;99(10).
19. Brenner DR, Scherer D, Muir K, Schildkraut J, Boffetta P, Spitz MR, *et al.* A Review of the Application of Inflammatory Biomarkers in Epidemiologic

- Cancer Research. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2014 Sep;23(9).
20. Freedman ND, Schatzkin A, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Abnet CC. Alcohol and head and neck cancer risk in a prospective study. *Br J Cancer*. 2007 May 27;96(9).
  21. Schatzkin A, Subar AF, Thompson FE, Harlan LC, Tangrea J, Hollenbeck AR, *et al*. Design and Serendipity in Establishing a Large Cohort with Wide Dietary Intake Distributions. *Am J Epidemiol*. 2001 Dec 15;154(12).
  22. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*. 2007 May;121(1).
  23. Gupta PC, Warnakulasuriya S. Global epidemiology of areca nut usage. *Addiction Biology*. 2002 Jan;7(1).
  24. Reichart PA, Philipsen HP. Betel chewer's mucosa - a review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2007 Feb 27;27(6).
  25. Reichart PA, Mohr U, Srisuwan S, Geerlings H, Theetranont C, Kangwanpong T. Precancerous and other oral mucosal lesions related to chewing, smoking and drinking habits in Thailand. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1987 Jun;15(3).
  26. Marshall JR, Graham S, Haughey BP, Shedd D, O'Shea R, Brasure J, *et al*. Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1992 Jul;28(1).

27. Chang JS, Lo HI, Wong TY, Huang CC, Lee WT, Tsai ST, *et al.* Investigating the association between oral hygiene and head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2013 Oct;49(10).
28. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *The Lancet.* 2007 Jul;370(9581).
29. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B, *et al.* Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer.* 2003 Oct 30;89(7).
30. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, Sandrini S, Piredda GB, Scolari MP, *et al.* Risk of de novo cancers after transplantation: Results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997–2009. *Eur J Cancer.* 2013 Jan;49(2).
31. 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. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2014 Jun;106(6).
32. Wei Y, Jiang YZ, Qian WH. Prognostic Role of NLR in Urinary Cancers: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014 Mar 18;9(3).
33. Xiao WK, Chen D, Li SQ, Fu SJ, Peng BG, Liang LJ. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2014 Dec 21;14(1).

34. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011 Mar;144(5).
35. Satterwhite CL, Tortrone E, Meites E, Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MCB, *et al*. Sexually Transmitted Infections Among US Women and Men. *Sex Transm Dis*. 2013 Mar;40(3).
36. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, *et al*. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007 Jul;7(7).
37. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev*. 2003 Jan;16(1).
38. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2007; 90:1-636.
39. Hinchliffe S, van Velzen D, Korporaal H, Kok P, Boon M. Transience of cervical HPV infection in sexually active, young women with normal cervicovaginal cytology. *Br J Cancer*. 1995 Oct;72(4).
40. Flores ER, Allen-Hoffmann BL, Lee D, Sattler CA, Lambert PF. Establishment of the Human Papillomavirus Type 16 (HPV-16) Life Cycle in an Immortalized Human Foreskin Keratinocyte Cell Line. *Virology*. 1999 Sep;262(2).

41. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006 Aug;24.
42. Klussmann JP, Gültekin E, Weissenborn SJ, Wieland U, Dries V, Dienes HP, *et al*. Expression of p16 Protein Identifies a Distinct Entity of Tonsillar Carcinomas Associated with Human Papillomavirus. *Am J Pathol*. 2003 Mar;162(3).
43. Gillison ML. Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000 May 3;92(9).
44. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2020 Nov 1;31(11):1462–75.
45. Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar Y, *et al*. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clinical and Translational Oncology*. 2018 Jan 20;20(1).
46. Luryi AL, Chen MM, Mehra S, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. Treatment Factors Associated With Survival in Early-Stage Oral Cavity Cancer. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2015 Jul 1;141(7).

47. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition. 7th ed. Vol. 1. Wiley; 2011. 1–336 p.
48. Sinha P, Kallogjeri D, Gay H, Thorstad WL, Lewis JS, Chernock R, *et al.* High metastatic node number, not extracapsular spread or N-classification is a node-related prognosticator in transorally-resected, neck-dissected p16-positive oropharynx cancer. *Oral Oncol.* 2015 May;51(5).
49. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th ed. Wiley-Blackwell; 2016. 1–272 p.
50. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, *et al.* Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2010 Jul;363(1).
51. O’Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K, *et al.* Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2016 Apr;17(4).
52. Cramer JD, Hicks KE, Rademaker AW, Patel UA, Samant S. Validation of the eighth edition American Joint Committee on Cancer staging system for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Head Neck.* 2018 Mar;40(3).



53. Kelly JR, Husain ZA, Burtneess B. Treatment de-intensification strategies for head and neck cancer. *Eur J Cancer*. 2016 Nov;68.
54. DENG Z, HASEGAWA M, AOKI K, MATAYOSHI S, KIYUNA A, YAMASHITA Y, *et al*. A comprehensive evaluation of human papillomavirus positive status and p16INK4a overexpression as a prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Oncol*. 2014 Jul;45(1).
55. Holzinger D, Wichmann G, Baboci L, Michel A, Höfler D, Wiesenfarth M, *et al*. Sensitivity and specificity of antibodies against HPV16 E6 and other early proteins for the detection of HPV16-driven oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2017 Jun 15;140(12).
56. Spector ME, Sacco AG, Bellile E, Taylor JMG, Jones T, Sun K, *et al*. E6 and E7 Antibody Levels Are Potential Biomarkers of Recurrence in Patients with Advanced-Stage Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2017 Jun 1;23(11).
57. Rettig EM, Wentz A, Posner MR, Gross ND, Haddad RI, Gillison ML, *et al*. Prognostic Implication of Persistent Human Papillomavirus Type 16 DNA Detection in Oral Rinses for Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2015 Oct 1;1(7).
58. Chai RC, Lim Y, Frazer IH, Wan Y, Perry C, Jones L, *et al*. A pilot study to compare the detection of HPV-16 biomarkers in salivary oral rinses with tumour p16INK4a expression in head and neck squamous cell carcinoma patients. *BMC Cancer*. 2016 Dec 3;16(1).

59. Bauman JE, Ferris RL. Persistent Salivary Human Papillomavirus DNA as a Surveillance Biomarker. *JAMA Oncol.* 2015 Oct 1;1(7).
60. Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 Sep 2;14(9).
61. Schmidt H, Kulasinghe A, Perry C, Nelson C, Punyadeera C. A liquid biopsy for head and neck cancers. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016 Feb 18;16(2).
62. Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, *et al.* Detection of Circulating Tumor DNA in Early- and Late-Stage Human Malignancies. *Sci Transl Med.* 2014 Feb 19;6(224).
63. Heitzer E, Auer M, Ulz P, Geigl JB, Speicher MR. Circulating tumor cells and DNA as liquid biopsies. *Genome Med.* 2013 Aug 23;5(8).
64. Heitzer E, Ulz P, Geigl JB, Speicher MR. Non-invasive detection of genome-wide somatic copy number alterations by liquid biopsies. *Mol Oncol.* 2016 Mar;10(3).
65. Wang Y, Springer S, Mulvey CL, Silliman N, Schaefer J, Sausen M, *et al.* Detection of somatic mutations and HPV in the saliva and plasma of patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Sci Transl Med.* 2015 Jun 24;7(293).
66. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature.* 2015 Jan 29;517(7536).

67. Gröbe A, Blessmann M, Hanken H, Friedrich RE, Schön G, Wikner J, *et al.* Prognostic Relevance of Circulating Tumor Cells in Blood and Disseminated Tumor Cells in Bone Marrow of Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. *Clinical Cancer Research*. 2014 Jan 15;20(2).
68. Tinhofer I, Kanschak R, Stromberger C, Raguse JD, Dreyer JH, Jöhrens K, *et al.* Detection of circulating tumor cells for prediction of recurrence after adjuvant chemoradiation in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of Oncology*. 2014 Oct;25(10).
69. Kulasinghe A, Schmidt H, Perry C, Whitfield B, Kenny L, Nelson C, *et al.* A Collective Route to Head and Neck Cancer Metastasis. *Sci Rep*. 2018 Dec 15;8(1).
70. Kulasinghe A, Kenny L, Punyadeera C. Circulating tumour cell PD-L1 test for head and neck cancers. *Oral Oncol*. 2017 Dec;75.
71. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010 Mar;140(6).
72. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*. 2019 Jul;51(1).
73. Ferris RL. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Oct 10;33(29).
74. Perez-Ordóñez B. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Pathol*. 2006 Feb 16;59(5).

75. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette Smoking and Inflammation. *J Dent Res*. 2012 Feb 29;91(2).
76. Vu HL, Sikora AG, Fu S, Kao J. HPV-induced oropharyngeal cancer, immune response and response to therapy. *Cancer Lett*. 2010 Feb;288(2).
77. Tornesello ML, Perri F, Buonaguro L, Ionna F, Buonaguro FM, Caponigro F. HPV-related oropharyngeal cancers: From pathogenesis to new therapeutic approaches. *Cancer Lett*. 2014 Sep;351(2).
78. Wilson JC, Anderson LA, Murray LJ, Hughes CM. Non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin use and the risk of head and neck cancer: a systematic review. *Cancer Causes & Control*. 2011 May 17;22(5).
79. Wilson JC, Murray LJ, Hughes CM, Black A, Anderson LA. Non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin use and the risk of head and neck cancer. *Br J Cancer*. 2013 Mar 28;108(5).
80. Kross KW, Heimdal JH, Aarstad HJ. Mononuclear phagocytes in head and neck squamous cell carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2010 Mar 5;267(3).
81. Wang F, Arun P, Friedman J, Chen Z, van Waes C. Current and potential inflammation targeted therapies in head and neck cancer. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Aug;9(4).
82. Lee TL, Yang XP, Yan B, Friedman J, Duggal P, Bagain L, *et al*. A Novel Nuclear Factor- $\kappa$ B Gene Signature Is Differentially Expressed in Head and

- Neck Squamous Cell Carcinomas in Association with TP53 Status. *Clinical Cancer Research*. 2007 Oct 1;13(19).
83. Allen C, Duffy S, Teknos T, Islam M, Chen Z, Albert PS, *et al*. Nuclear Factor- $\kappa$ B-Related Serum Factors as Longitudinal Biomarkers of Response and Survival in Advanced Oropharyngeal Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2007 Jun 1;13(11).
84. Dannenberg AJ, Subbaramaiah K. Targeting cyclooxygenase-2 in human neoplasia. *Cancer Cell*. 2003 Dec;4(6).
85. Buchanan FG, Wang D, Bargiacchi F, DuBois RN. Prostaglandin E2 Regulates Cell Migration via the Intracellular Activation of the Epidermal Growth Factor Receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 2003 Sep;278(37).
86. st. John MA, Dohadwala M, Luo J, Wang G, Lee G, Shih H, *et al*. Proinflammatory Mediators Upregulate Snail in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2009 Oct 1;15(19).
87. Kim SH, Han SY, Azam T, Yoon DY, Dinarello CA. Interleukin-32. *Immunity*. 2005 Jan;22(1).
88. Yan H, He D, Huang X, Zhang E, Chen Q, Xu R, *et al*. Role of interleukin-32 in cancer biology (Review). *Oncol Lett*. 2018 May 7.
89. 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. Vol. 40, Head and Neck. John Wiley and Sons Inc.; 2018. p. 2546–57.
90. Bruixola G, Caballero J, Papaccio F, Petrillo A, Iranzo A, Civera M, *et al.* Prognostic Nutritional Index as an independent prognostic factor in locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer. *ESMO Open*. 2018;3(6).
  91. Munn LL. Cancer and inflammation. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2017 Mar 1;9(2).
  92. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Vol. 420, *Nature*. 2002. p. 860–7.
  93. Kumaravel S, Singh S, Roy S, Venkatasamy L, White TK, Sinha S, *et al.* CXCL11-CXCR3 Axis Mediates Tumor Lymphatic Cross Talk and Inflammation-Induced Tumor, Promoting Pathways in Head and Neck Cancers. *American Journal of Pathology*. 2020 Apr 1;190(4):900–15.
  94. Qu X, Tang Y, Hua S. Immunological approaches towards cancer and inflammation: A cross talk. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
  95. Haddad CR, Guo L, Clarke S, Guminski A, Back M, Eade T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2015 Aug 1;59(4):514–9.
  96. 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. Vol. 40, Head and Neck. John Wiley and Sons Inc.; 2018. p. 647–55.
97. Mascarella MA, Mannard E, Silva SD, Zeitouni A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 40, Head and Neck. John Wiley and Sons Inc.; 2018. p. 1091–100.
98. Song S, Chen H, Dong W, Zhou H. The prognostic value of preoperative derived neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients undergoing total laryngectomy with laryngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2019 Mar 4;139(3).
99. Bardash Y, Olson C, Herman W, Khaymovich J, Costantino P, Tham T. Platelet-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Prognosis in Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol Res Treat.* 2019;42(12).
100. 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: Meta-analysis. *Head Neck.* 2018 Dec 13;40(12).
101. Tham T, Olson C, Khaymovich J, Herman SW, Costantino PD. The lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic indicator in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. Vol. 275, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* Springer Verlag; 2018. p. 1663–70.

102. Lin J, Chen L, Chen Q, Zhuang Z, Bao X, Qian J, *et al.* Prognostic value of preoperative systemic inflammation response index in patients with oral squamous cell carcinoma: Propensity score-based analysis. *Head Neck*. 2020 Nov 18;42(11).
103. 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 Feb 1;42(2):336–43.
104. Pinato DJ, North B V, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *Br J Cancer*. 2012 Apr 20;106(8):1439–45.
105. Okadome K, Baba Y, Yagi T, Kiyozumi Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, *et al.* Prognostic Nutritional Index, Tumor-infiltrating Lymphocytes, and Prognosis in Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg*. 2020 Apr;271(4):693–700.
106. Toyokawa T, Muguruma K, Yoshii M, Tamura T, Sakurai K, Kubo N, *et al.* Clinical significance of prognostic inflammation-based and/or nutritional markers in patients with stage III gastric cancer. *BMC Cancer*. 2020 Dec 3;20(1):517.
107. Montero PH, Yu C, Palmer FL, Patel PD, Ganly I, Shah JP, *et al.* Nomograms for preoperative prediction of prognosis in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2014 Jan 15;120(2):214–21.



108. Bobdey S, Balasubramaniam G, Mishra P. Nomogram prediction for survival of patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016 Dec 1;38(12):1826–31.
109. Ju J, Wang J, Ma C, Li Y, Zhao Z, Gao T, *et al*. Nomograms predicting long-term overall survival and cancer-specific survival in head and neck squamous cell carcinoma patients [Internet]. Vol. 7. 2016. Available from: [www.impactjournals.com/oncotarget](http://www.impactjournals.com/oncotarget)
110. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tân F, Rosenthal DI, Weber RS, Lambert L, *et al*. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Development and Validation of Nomograms Predictive of Overall and Progression-Free Survival in Patients With Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017; 35:4057–65. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016>.
111. Li Y, Zhao Z, Liu X, Ju J, Chai J, Ni Q, *et al*. Nomograms to estimate long-term overall survival and tongue cancer-specific survival of patients with tongue squamous cell carcinoma. *Cancer Med*. 2017 May 1;6(5):1002–13.
112. Kao HK, Löfstrand J, Loh CYY, Lao WWK, Yi JS, Chang YL, *et al*. Nomogram based on albumin and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the prognosis of patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
113. Heng Y, Zhu X, Zhou L, Zhang M, Li J, Tao L. A prognostic nomogram for predicting the long-term survival outcome of hypopharyngeal squamous cell carcinoma patients after tumour resection to assist the decision-

- making of postoperative adjuvant treatment. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020 Feb 1;46(2):245–51.
114. Chen F, Lin L, Liu F, Yan L, Qiu Y, Wang J, *et al*. Three prognostic indexes as predictors of response to adjuvant chemoradiotherapy in patients with oral squamous cell carcinoma after radical surgery: A large-scale prospective study. *Head Neck*. 2019 Feb 1;41(2):301–8.
  115. Mattavelli D, Lombardi D, Missale F, Calza S, Battocchio S, Paderno A, *et al*. Prognostic nomograms in oral squamous cell carcinoma: The negative impact of low neutrophil to lymphocyte ratio. *Front Oncol*. 2019;9(APR).
  116. Tang X, Pang T, Yan W feng, Qian W lei, Gong Y ling, Yang Z gang. A novel prognostic model predicting the long-term cancer-specific survival for patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2020 Dec 1;20(1).
  117. Cui J, Wang L, Zhong W, Chen Z, Tan X, Yang H, *et al*. Development and validation of nomogram to predict risk of survival in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Biosci Rep*. 2020 Aug 1;40(8).
  118. Iasonos A, Schrag D, Raj G V., Panageas KS. How To Build and Interpret a Nomogram for Cancer Prognosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Mar 10;26(8).
  119. Kattan MW. Nomograms are superior to staging and risk grouping systems for identifying high-risk patients: preoperative application in prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2003 Mar;13(2).

120. Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW, Gonen M, Shia J, Chou J, *et al.* Individualized Prediction of Colon Cancer Recurrence Using a Nomogram. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Jan 20;26(3).
121. Kim DY, Shim SH, Kim SO, Lee SW, Park JY, Suh DS, *et al.* Preoperative nomogram for the identification of lymph node metastasis in early cervical cancer. *Br J Cancer*. 2014 Jan 14;110(1).
122. Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, DeMatteo RP. Nomograms in oncology: more than meets the eye. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4).
123. Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW, Gonen M, Shia J, Chou J, *et al.* Individualized Prediction of Colon Cancer Recurrence Using a Nomogram. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Jan 20;26(3).
124. Wang SJ, Lemieux A, Kalpathy-Cramer J, Ord CB, Walker G V., Fuller CD, *et al.* Nomogram for Predicting the Benefit of Adjuvant Chemoradiotherapy for Resected Gallbladder Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Dec 10;29(35).
125. Cook NR. Use and Misuse of the Receiver Operating Characteristic Curve in Risk Prediction. *Circulation*. 2007 Feb 20;115(7).
126. Grimes DA. The Nomogram Epidemic: Resurgence of a Medical Relic. *Ann Intern Med*. 2008 Aug 19;149(4).
127. Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018 May 2;18(5).

128. Li W, Zhao K, Wang Z. Prognostic nomograms based on immune scores for head-neck squamous cell carcinoma patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;
129. Qiu Y, Cui L, Lin Y, Gao B, Li J, Zhao X, *et al.* Development and Validation of a Robust Immune Prognostic Signature for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2020 Nov 2;10.
130. Chen L, Wen Y, Zhang J, Sun W, Lui VWY, Wei Y, *et al.* Prediction of radiotherapy response with a 5-microRNA signature-based nomogram in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Med*. 2018 Mar 23;7(3):726–35.
131. Huang Y, Liu Z, Zhong L, Wen Y, Ye Q, Cao D, *et al.* Construction of an 11-microRNA-based signature and a prognostic nomogram to predict the overall survival of head and neck squamous cell carcinoma patients. *BMC Genomics*. 2020 Dec 6;21(1):691.
132. Mell LK, Shen H, Nguyen-Tân PF, Rosenthal DI, Zakeri K, Vitzthum LK, *et al.* Nomogram to Predict the Benefit of Intensive Treatment for Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer. *Clin Cancer Res*. 2019 Dec 1;25(23):7078–88.
133. Vitzthum LK, Park H, Zakeri K, Bryant AK, Feng C, Shen H, *et al.* Selection of Head and Neck Cancer Patients for Intensive Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Jan 1;106(1):157–66.

134. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/efficacy>. [Internet]. National Cancer Institute. Definition of efficacy - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute.
135. Blanchard P, Hill C, Guihenneuc-Jouyaux C, Baey C, Bourhis J, Pignon JP. Mixed treatment comparison meta-analysis of altered fractionated radiotherapy and chemotherapy in head and neck cancer. *J Clin Epidemiol*. 2011 Sep;64(9).
136. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, *et al*. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9).
137. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, *et al*. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*. 2006 Feb 9;354(6).
138. Porceddu S v, Haddad RI. Management of elderly patients with locoregionally confined head and neck cancer. *Lancet Oncol*. 2017 May;18(5).
139. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, Waldron J, Zhao H, Perez-Ordonez B, *et al*. Deintensification Candidate Subgroups in Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Cancer According to Minimal Risk of Distant Metastasis. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Feb 10;31(5).
140. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, *et al*. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-

- positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2019 Jan;393(10166).
141. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, *et al*. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2019 Jan;393(10166).
142. Mell LK, Jeong JH. Pitfalls of Using Composite Primary End Points in the Presence of Competing Risks. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Oct 1;28(28).
143. Mell LK, Zakeri K, Rose BS. On Lumping, Splitting, and the Nosology of Clinical Trial Populations and End Points. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Apr 1;32(10).
144. Mell LK, Lau SK, Rose BS, Jeong JH. Reporting of cause-specific treatment effects in cancer clinical trials with competing risks: A systematic review. *Contemp Clin Trials*. 2012 Sep;33(5).
145. Carmona R, Zakeri K, Green G, Hwang L, Gulaya S, Xu B, *et al*. Improved Method to Stratify Elderly Patients With Cancer at Risk for Competing Events. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Apr 10;34(11).

146. Zakeri K, Rotolo F, Lacas B, Vitzthum LK, Le QTX, Gregoire V, *et al.* Predictor of effectiveness of treatment intensification on overall survival in head and neck cancer (HNC). *Annals of Oncology*. 2018 Oct;29.
147. Mena M, Frias-Gomez J, Taberna M, Quirós B, Marquez S, Clavero O, *et al.* Epidemiology of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in a classically low-burden region of southern Europe. *Sci Rep*. 2020 Aug 6;10(1):13219.
148. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, Weber RS, Rosenthal DI, Soulieres D, *et al.* Randomized Phase III Trial to Test Accelerated Versus Standard Fractionation in Combination With Concurrent Cisplatin for Head and Neck Carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 Trial: Long-Term Report of Efficacy and Toxicity. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Dec 1;32(34):3858–67.
149. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, *et al.* Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007 Oct 25;357(17):1695–704.
150. Petit C, Lacas B, Pignon JP, Le QT, Grégoire V, Grau C, *et al.* Chemotherapy and radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: an individual patient data network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):727–36.
151. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, *et al.* Randomized Phase III Trial of Concurrent Accelerated Radiation Plus

- Cisplatin With or Without Cetuximab for Stage III to IV Head and Neck Carcinoma: RTOG 0522. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Sep 20;32(27):2940–50.
152. Yu Y, Wang H, Yan A, Wang H, Li X, Liu J, *et al*. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in determining the prognosis of head and neck cancer: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018 Apr 4;18(1).
153. Yang L, Huang Y, Zhou L, Dai Y, Hu G. High pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of poor survival prognosis in head and neck squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. Vol. 41, *Head and Neck*. John Wiley and Sons Inc.; 2019. p. 1525–35.
154. 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 Apr 28;38(S1).
155. 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 Jan 29;8: CMO.S15476.
156. 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 Jan 15;37(1):103–10.
157. Zeng YC, Chi F, Xing R, Xue M, Wu LN, Tang MY, *et al*. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prognosis in patients with



- locoregionally advanced laryngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Nov 25; *hyv175*.
158. Abelardo E, Davies G, Kamhieh Y, Prabhu V. Are Inflammatory Markers Significant Prognostic Factors for Head and Neck Cancer Patients? *ORL*. 2020;82(5):235–44.
159. Nakashima H, Matsuoka Y, Yoshida R, Nagata M, Hirose A, Kawahara K, *et al*. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio predicts the chemoradiotherapy outcome and survival in patients with oral squamous cell carcinoma: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2016 Dec 26;16(1):41.
160. Kuo C, Hsueh WT, Wu YH, Yang MW, Cheng YJ, Pao TH, *et al*. The Role of Pretreatment Serum Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Hypopharyngeal Cancer Treated with Definitive Chemoradiotherapy: A Pilot Study. *Sci Rep*. 2019 Feb 7;9(1):1618.
161. Chandrasekara S, Davis S, Thomson P, Haydon A. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck treated with definitive chemoradiotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018 Oct 17;14(5).
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 Apr;39(4):662–7.

163. Bojaxhiu B, Templeton AJ, Elicin O, Shelan M, Zaugg K, Walser M, *et al.* Relation of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio to survival and toxicity in head and neck cancer patients treated with (chemo-) radiation. *Radiation Oncology*. 2018 Dec 6;13(1):216.
164. Ma SJ, Yu H, Khan M, Gill J, Santhosh S, Chatterjee U, *et al.* Evaluation of Optimal Threshold of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Its Association With Survival Outcomes Among Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 15;5(4):e227567.
165. Mariani P, Russo D, Maisto M, Troiano G, Caponio VCA, Annunziata M, *et al.* Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in head and neck squamous cell carcinoma: Meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2022 Jan 9;51(1):39–51.
166. Rodrigo JP, Sánchez-Canteli M, Triantafyllou A, de Bree R, Mäkitie AA, Franchi A, *et al.* Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 28;15(3):802.
167. Motomura T, Shirabe K, Mano Y, Muto J, Toshima T, Umemoto Y, *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J Hepatol*. 2013 Jan;58(1):58–64.

168. Kantola T, Klintrup K, Väyrynen JP, Vornanen J, Bloigu R, Karhu T, *et al.* Stage-dependent alterations of the serum cytokine pattern in colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 2012 Nov 11;107(10):1729–36.
169. Xu C, Yuan J, Du W, Wu J, Fang Q, Zhang X, *et al.* Significance of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in p16-Negative Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in Head and Neck. *Front Oncol*. 2020 Jan 29;10.
170. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):489–95.
171. Peixoto da Silva S, Santos JMO, Costa e Silva MP, Gil da Costa RM, Medeiros R. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020 Jun 6;11(3):619–35.
172. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Dijkstra G, Bijzet J, Langendijk JA, van der Laan BFAM, *et al.* High prevalence of cachexia in newly diagnosed head and neck cancer patients: An exploratory study. *Nutrition*. 2017 Mar; 35:114–8.
173. Kwon M, Kim RB, Roh JL, Lee SW, Kim SB, Choi SH, *et al.* Prevalence and clinical significance of cancer cachexia based on time from treatment in advanced-stage head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2017 Apr;39(4):716–23.

174. Fox KM, Brooks JM, Gandra SR, Markus R, Chiou CF. Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. *J Oncol.* 2009; 2009:1–7.
175. Argilés JM, Stemmler B, López-Soriano FJ, Busquets S. Inter-tissue communication in cancer cachexia. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Jan 21;15(1):9–20.
176. Moreira-Pais A, Ferreira R, Gil da Costa R. Platinum-induced muscle wasting in cancer chemotherapy: Mechanisms and potential targets for therapeutic intervention. *Life Sci.* 2018 Sep; 208:1–9.
177. Damrauer JS, Stadler ME, Acharyya S, Baldwin AS, Couch ME, Guttridge DC. Chemotherapy-induced muscle wasting: association with NF- $\kappa$ B and cancer cachexia. *Eur J Transl Myol.* 2018 Jun 6;28(2).
178. Cerami A, Ikeda Y, Le Trang N, Hotez PJ, Beutler B. Weight loss associated with an endotoxin-induced mediator from peritoneal macrophages: The role of cachectin (tumor necrosis factor). *Immunol Lett.* 1985 Jan;11(3–4):173–7.
179. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Mediators of cachexia in cancer patients. *Nutrition.* 2019 Oct; 66:11–5.
180. Argilés JM, López-Soriano FJ. The role of cytokines in cancer cachexia. *Med Res Rev.* 1999 May;19(3):223–48.

181. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, *et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16–31.
182. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer*. 2016 Apr; 57:58–67.
183. Achim V, Bash J, Mowery A, Guimaraes AR, Li R, Schindler J, *et al.* Prognostic Indication of Sarcopenia for Wound Complication After Total Laryngectomy. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2017 Dec 1;143(12):1159.
184. Grossberg AJ, Chamchod S, Fuller CD, Mohamed ASR, Heukelom J, Eichelberger H, *et al.* Association of Body Composition With Survival and Locoregional Control of Radiotherapy-Treated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016 Jun 1;2(6):782.
185. Sealy MJ, Dechaphunkul T, van der Schans CP, Krijnen WP, Roodenburg JLN, Walker J, *et al.* Low muscle mass is associated with early termination of chemotherapy related to toxicity in patients with head and neck cancer. *Clinical Nutrition*. 2020 Feb;39(2):501–9.
186. Patel HJ, Patel BM. TNF- $\alpha$  and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sci*. 2017 Feb; 170:56–63.

187. Giordano A, Calvani M, Petillo O, Carteni' M, Melone MRAB, Peluso G. Skeletal muscle metabolism in physiology and in cancer disease. *J Cell Biochem.* 2003 Sep 18;90(1):170–86.
188. Peterson JM, Feedback KD, Baas JH, Pizza FX. Tumor necrosis factor- $\alpha$  promotes the accumulation of neutrophils and macrophages in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2006 Nov;101(5):1394–9.
189. CHIBA F, SODA K, YAMADA S, TOKUTAKE Y, CHOHNAN S, KONISHI F, *et al.* The importance of tissue environment surrounding the tumor on the development of cancer cachexia. *Int J Oncol.* 2014 Jan;44(1):177–86.
190. Penafuerte CA, Gagnon B, Sirois J, Murphy J, MacDonald N, Tremblay ML. Identification of neutrophil-derived proteases and angiotensin II as biomarkers of cancer cachexia. *Br J Cancer.* 2016 Mar 8;114(6):680–7.
191. Cho Y, Kim JW, Keum KC, Lee CG, Jeung HC, Lee IJ. Prognostic Significance of Sarcopenia With Inflammation in Patients With Head and Neck Cancer Who Underwent Definitive Chemoradiotherapy. *Front Oncol.* 2018 Oct 22;8.
192. Arribas L, Plana M, Taberna M, Sospedra M, Vilariño N, Oliva M, *et al.* Predictive Value of Skeletal Muscle Mass in Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Oncol.* 2021 Jun 25;11.

193. Kubota K, Ito R, Narita N, Tanaka Y, Furudate K, Akiyama N, *et al.* Utility of prognostic nutritional index and systemic immune-inflammation index in oral cancer treatment. *BMC Cancer*. 2022 Dec 7;22(1):368.
194. Fanetti G, Polesel J, Fratta E, Muraro E, Lupato V, Alfieri S, *et al.* Prognostic Nutritional Index Predicts Toxicity in Head and Neck Cancer Patients Treated with Definitive Radiotherapy in Association with Chemotherapy. *Nutrients*. 2021 Apr 13;13(4):1277.
195. Luan CW, Tsai YT, Yang HY, Chen KY, Chen PH, Chou HH. Pretreatment prognostic nutritional index as a prognostic marker in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 24;11(1):17117.
196. Grønhøj C, Jensen DH, Dehlendorff C, Marklund L, Wagner S, Mehanna H, *et al.* Development and external validation of nomograms in oropharyngeal cancer patients with known HPV-DNA status: A European Multicentre Study (OroGrams). *Br J Cancer*. 2018 Jun 1;118(12):1672–81.
197. Awan MJ, Gittleman H, Barnholtz-Sloan J, Machtay M, Nguyen-Tan PF, Rosenthal DI, *et al.* Risk groups of laryngeal cancer treated with chemoradiation according to nomogram scores – A pooled analysis of RTOG 0129 and 0522. *Oral Oncol*. 2021 May; 116:105241.
198. Szturz P, Cristina V, Herrera Gómez RG, Bourhis J, Simon C, Vermorken JB. Cisplatin Eligibility Issues and Alternative Regimens in Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer: Recommendations for Clinical Practice. *Front Oncol*. 2019 Jun 11;9.

## Bibliografía

199. Vitzthum LK, Feng CH, Noticewala S, Hines PJ, Nguyen C, Zakeri K, *et al.* Comparison of Comorbidity and Frailty Indices in Patients With Head and Neck Cancer Using an Online Tool. *JCO Clin Cancer Inform.* 2018 Dec;(2):1–9.