

Universitat Autònoma de Barcelona.  
Facultat de Medicina.  
Departament de Cirurgia.



**EL COCIENTE GANGLIONAR COMO PREDICTOR DE  
SUPERVIVENCIA EN LOS CARCINOMAS ESCAMOSOS DE  
CABEZA Y CUELLO**

Tesis doctoral

2012

Autor:

Montserrat López Vilas

Directores:

Profesor Xavier León Vintró

Profesor Miquel Quer Agustí



*A mis padres,  
Eloy y Moncha.*



*Agradecimientos,*

*Al Dr. Xavier León quien me ha proporcionado las herramientas fundamentales para la redacción de la tesis y sin cuyo trabajo esta no hubiera sido posible.*

*Al Dr. Miquel Quer por las sugerencias y correcciones realizadas que han supuesto una mejoría continua del trabajo realizado.*

*A Jacinto García con quien comparto despacho y cuyos comentarios sobre estadística y editores de texto han facilitado la redacción de la presente tesis.*



# SUMARIO

<i>INTRODUCCIÓN</i> .....	9
<i>Incidencia y mortalidad del cáncer de cabeza y cuello</i> .....	11
<i>Factores pronósticos en el cáncer de cabeza y cuello</i> .....	12
<i>Las metástasis ganglionares en el cáncer de cabeza y cuello</i> .....	15
<i>El cociente ganglionar</i> .....	22
<i>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</i> .....	53
<i>MATERIAL Y MÉTODOS</i> .....	57
<i>RESULTADOS</i> .....	65
<i>Características epidemiológicas de la población</i> .....	67
<i>Características de la lesión tumoral</i> .....	68
<i>Estudio descriptivo del análisis histológico del tumor primario</i> .....	76
<i>Estudio descriptivo del análisis histológico ganglionar</i> .....	76
<i>Nodal ratio</i> .....	85
<i>Supervivencia ajustada</i> .....	89
<i>Supervivencia libre de enfermedad regional</i> .....	121
<i>Comparación con la literatura</i> .....	138
<i>Integración de la ruptura capsular y el nodal ratio</i> .....	143
<i>DISCUSIÓN</i> .....	163
<i>CONCLUSIONES</i> .....	191
<i>BIBLIOGRAFÍA</i> .....	195





# INTRODUCCIÓN

<i>Incidencia y mortalidad del cáncer de cabeza y cuello .....</i>	<i>11</i>
<i>Factores pronósticos en el cáncer de cabeza y cuello.....</i>	<i>12</i>
<i>Las metástasis ganglionares en el cáncer de cabeza y cuello .....</i>	<i>15</i>
<i>Metástasis ganglionares y supervivencia .....</i>	<i>15</i>
<i>Las metástasis ganglionares en el control regional y a distancia.....</i>	<i>17</i>
<i>Características de la afectación ganglionar y supervivencia.....</i>	<i>19</i>
<i>El cociente ganglionar.....</i>	<i>22</i>
<i>Definición de cociente ganglionar o “nodal ratio” .....</i>	<i>22</i>
<i>Nodal ratio en diferentes tumores .....</i>	<i>24</i>
<i>Nodal ratio en carcinomas de cabeza y cuello.....</i>	<i>32</i>



## **Incidencia y mortalidad del cáncer de cabeza y cuello**

Las tres principales causas de mortalidad en España en 2009 por grandes grupos fueron: las enfermedades cardiovasculares (responsables del 31,2% del total de defunciones), los tumores (27,3%) y las enfermedades del sistema respiratorio (11,2%)<sup>1</sup>.

En el estado español, al igual que en el resto de países del sur de Europa, se observa una elevada incidencia de carcinomas de cabeza y cuello, especialmente en el sexo masculino. De acuerdo con los valores de incidencia publicados en el programa Globocan 2008<sup>2</sup> la incidencia media de las neoplasias de cabeza y cuello en el sexo masculino es de 26,5 casos / 100.000 habitantes / año y en el sexo femenino de 4,1 casos / 100.000 habitantes / año. La diferencia de incidencia entre hombres y mujeres está probablemente relacionada con el desigual consumo de tabaco y alcohol que tradicionalmente ha existido en España entre ambos sexos<sup>3,4</sup>.

Las neoplasias de cabeza y cuello en el estado español ocupan el quinto lugar en incidencia y el séptimo en mortalidad. Estos datos ilustran la importancia epidemiológica de este tipo de tumores en nuestro entorno.

## Factores pronósticos en el cáncer de cabeza y cuello

El conocimiento de los factores pronósticos es esencial en la práctica médica diaria. Las clasificaciones pronósticas ayudan al facultativo a seleccionar la terapia más adecuada a la agresividad de la enfermedad, y así, poder alcanzar los mejores resultados tanto en términos de control loco-regional, como de supervivencia y de calidad de vida. Por otro lado, permiten informar al paciente y a la familia de cuál será la posible evolución de la enfermedad; y de este modo, el paciente y su entorno podrán establecer un plan de vida adecuado a su nueva realidad. Además, estas clasificaciones son imprescindibles en el campo de la investigación para la comunicación entre investigadores, la comparación de resultados o en la planificación de estudios.

Dada la trascendencia que tiene el uso de las clasificaciones pronósticas en la práctica clínica, los factores pronósticos que las integran están sometidos a continuas revisiones. Esta comprobación de validez no se produce tan solo porque a medida que se avanza en el conocimiento de la cancerogénesis aparecen nuevos candidatos a factor pronóstico; sino también porque el avance de ciencias como la bioestadística permiten una mejor interpretación de las interacciones entre diferentes factores y cálculos de probabilidad más exactos.

Janot y cols.<sup>5</sup> realizaron un estudio en 108 pacientes con un carcinoma escamosos de cabeza y cuello previamente no tratado. El objetivo del estudio fue contrastar el valor pronóstico de factores histológicos (grado de diferenciación tumoral, queratinización, índice mitótico, ploidía, invasión vascular) frente a factores clínicos bien conocidos (edad, sexo, TNM y localización).

En el estudio multivariante, las únicas variables que mostraron capacidad pronóstica independiente en relación con la supervivencia fueron: la presencia de metástasis ganglionares y la edad del paciente.

Posteriormente, en 1999, Chiesa y cols.<sup>6</sup> publicaron una revisión sobre los factores pronósticos en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. Para realizar el estudio revisaron una serie de artículos publicados entre 1993 y 1998, ambos años incluidos, que cumplieran con los siguientes requisitos:

- incluir 100 o más pacientes en los estudios retrospectivos o 50 o más pacientes en el caso de estudios prospectivos
- un seguimiento mínimo de dos años para el cálculo del control loco-regional y de 5 años para el estudio de la supervivencia
- incluir un estudio multivariante de los resultados

Tras el análisis de la literatura, los autores dividieron los factores pronósticos en dos categorías principales: factores pronósticos de eficacia reconocida y factores pronósticos de eficacia controvertida.

Se consideraron como factores pronósticos de eficacia reconocida, aquellos para los que existe un consenso generalizado y se ha descrito una relación estadística, independiente y significativa, con el resultado oncológico. Estos factores serían: el estado general, la edad, el estadiaje clínico local (incluyendo la localización y tamaño del tumor), el estadiaje clínico ganglionar (incluyendo el número y nivel de las adenopatías), la carga tumoral y la profundidad de la infiltración, el estado de los márgenes de resección, el estadiaje ganglionar resultante del estudio histológico del vaciamiento ganglionar (incluyendo número y localización por niveles de los ganglios positivos) y la respuesta completa a la quimioterapia.

Los factores pronósticos de eficacia controvertida son aquellos para los cuales no existe unanimidad en la valoración de su significado pronóstico o que aun siendo considerados factores pronósticos prometedores todavía no han sido suficientemente investigados. Entre los factores de eficacia controvertida, los autores citan los siguientes: el grado de diferenciación tumoral, la angiogénesis, la ruptura capsular, el tiempo de duplicación del tumor, la cinética del tumor, la positividad del antígeno carcinoma escamoso, el índice de ADN, la ploidía, el índice mitótico, la morfología nuclear, la positividad del antígeno de proliferación nuclear, la sobre-expresión o mutación de la p53, las alteraciones cromosómicas (ras, myc, erb B1, traslocación 11q13), los polimorfismos de la glutatión S transferasa, la invasión vascular y perineural, la positividad del factor de crecimiento epitelial, la sobre-expresión de C-erbB2, la positividad del receptor de la interleukina-2 y la positividad de las moléculas de adhesión.

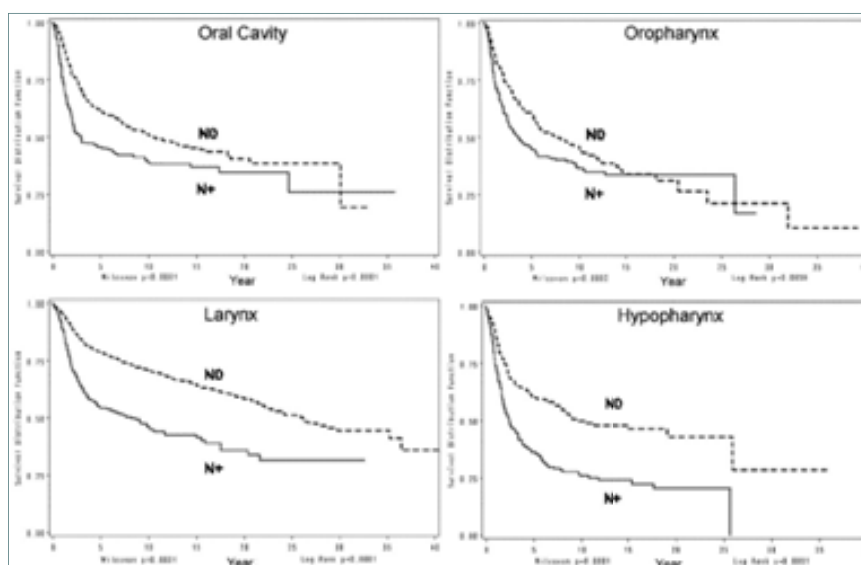
En resumen, se consideraron eficaces un gran número de factores pronósticos de tipo clínico, como son los que hacen referencia a la localización y extensión anatómica de la enfermedad. Mientras que los factores relacionados con las características biológicas del tumor no alcanzaron ese grado de certeza. En algunos casos porque se requiere una validación de estos factores en estudios prospectivos con un mayor número de pacientes, o porque las nuevas técnicas de investigación no están estandarizadas y los resultados de diferentes laboratorios no pueden ser comparados. Por lo tanto, aunque existen marcadores biológicos que parecen proporcionar información relevante sobre el pronóstico y el tratamiento, su uso en la práctica clínica no está estandarizado.

## Las metástasis ganglionares en el cáncer de cabeza y cuello

### Metástasis ganglionares y supervivencia

La afectación ganglionar es uno de los factores pronósticos con mayor impacto en la supervivencia de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello<sup>7</sup>; siendo la supervivencia en los pacientes con metástasis ganglionares hasta un 50% inferior respecto a los pacientes sin afectación ganglionar.

Layland y cols.<sup>8</sup> realizaron un estudio retrospectivo que incluía 3.887 pacientes con carcinomas escamosos de cavidad oral, orofaringe, laringe e hipofaringe, observando diferencias significativas en la supervivencia en función de la afectación ganglionar. La supervivencia ajustada a cinco años para los pacientes sin afectación clínica ganglionar (N0) fue del 67,9% frente a una supervivencia del 39,9% para pacientes con afectación clínica ganglionar (N+) ( $P < 0,001$ ). Este empeoramiento de la supervivencia se observó en todas las localizaciones tumorales, siendo de especial relevancia pronóstica en los pacientes con tumores situados en la laringe y en la hipofaringe (*Figura 1*).



*Figura 1: Supervivencia ajustada según N por localizaciones. Fuente: Layland<sup>8</sup>.*

En general, para todas las categorías de extensión local de la enfermedad se observó una disminución de la supervivencia a medida que se incrementaba la afectación metastásica cervical (*Tabla 1*).

T/N	N0	N1	N2	N3
T1	76,3%	59%	46,6%	50%
T2	66,5%	50,4%	45,8%	29,6%
T3	57,8%	39,5%	29,7%	33,3%
T4	44,7%	29,4%	20,8%	34,2%

*Tabla 1: Supervivencia ajustada a 5 años por extensión local y regional. Fuente: Layland.<sup>8</sup>*

Resultados similares a los hallados en el estudio de Layland y cols.<sup>8</sup> pueden observarse en los trabajos de Jeremic y Milicic<sup>9</sup>, Quer y León<sup>10</sup> y Janot y cols.<sup>5</sup>.

El impacto en la supervivencia de las metástasis ganglionares afecta también a los pacientes en los cuales la valoración clínica inicial no evidenciaba la existencia de adenopatías. A pesar de la elevada sensibilidad del estadiaje ganglionar basado en la combinación de la exploración física y la tomografía computarizada, existe un número elevado de pacientes que presentan metástasis subclínicas, porcentaje que puede alcanzar hasta el 45% de los pacientes dependiendo de la localización del tumor primario<sup>8,11-14</sup>.

Gourin y cols.<sup>15</sup> evaluaron la incidencia de metástasis ganglionares ocultas y su influencia en el pronóstico en 337 pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello clínicamente N0 y tratados con cirugía. El tipo de vaciamiento selectivo realizado varió en función de la localización del tumor primario. La proporción de pacientes con metastásicas ocultas fue alta, del 50%. Los autores señalan como posible causa, el alto porcentaje de pacientes con tumores localmente avanzados T3-T4 (67%). Aunque no descartan que se deba a un infraestadiaje inicial o la progresión del tumor en el intervalo entre la valoración



clínica y la realización de la cirugía. La supervivencia ajustada a 5 años para los pacientes sin metástasis ganglionares en el estudio histológico (pN0) fue del 62% frente a una supervivencia del 36% en los pacientes con metástasis ganglionares en el estudio histológico (pN+) ( $P < 0,0001$ ).

### **Las metástasis ganglionares en el control regional y a distancia**

El deterioro del pronóstico de los pacientes con metástasis ganglionares está relacionado con la falta de control regional y a distancia de la enfermedad. En una evaluación retrospectiva de 1.400 pacientes con carcinomas de laringe, Tomik y cols.<sup>16</sup> encontraron una relación significativa entre el control regional de la enfermedad y la presencia de metástasis ganglionares en los vaciamientos cervicales. El porcentaje de recidivas regionales para los pacientes pN0 fue del 5,4%, ascendiendo al 27,4% para los pacientes pN+. Similares resultados fueron observados en los estudios de Agrama y cols.<sup>17</sup> y Barzan y cols.<sup>18</sup>.

Otro de los motivos que justificaría el peor pronóstico de los pacientes N+ sería el mayor riesgo de aparición de metástasis a distancia. Vikram y cols.<sup>19</sup> en estudio de 114 pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello previamente no tratados, observaron que la incidencia de metástasis a distancia era mayor en los pacientes con adenopatías palpables al diagnóstico respecto a los pacientes N0 (25% versus 4%,  $P < 0,05$ ). Este aumento de la incidencia de metástasis a distancia fue mayor en los pacientes con adenopatías metastásicas en múltiples niveles cervicales que en pacientes sin adenopatías o con un único nivel ganglionar afectado (35% versus 5%,  $P < 0,05$ ). Similares hallazgos fueron observados por Leemans y cols.<sup>20</sup> en una serie de 281 pacientes con un

carcinoma escamoso de cabeza y cuello. En esta serie, el 13,6% de los pacientes con adenopatías tumorales presentaron metástasis a distancia frente al 6,9% de los pacientes sin afectación ganglionar. Los pacientes con más de 3 adenopatías histológicamente positivas fueron los que presentaron la incidencia más elevada de metástasis a distancia, un 46,8%.

León y cols.<sup>21</sup> en una cohorte de 1.244 pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, observaron en el estudio multivariante que una de las variables que representaba un mayor riesgo para la aparición de metástasis a distancia fue la categoría de extensión regional N. Considerando como categoría de referencia a los pacientes N0, el riesgo de aparición de metástasis a distancia para los pacientes N1<sup>a</sup> fue 4,79 veces superior, para los pacientes N2<sup>b</sup> fue 5,08 veces superior y para los pacientes N3<sup>c</sup> fue 8,07 veces superior (P<0,0001).

---

<sup>a</sup> N1: metástasis en un único ganglio, de 3 cm o menos en su dimensión mayor.

<sup>b</sup> N2: metástasis en un único ganglio, mayor de 3 cm o menos de 6 cm en su dimensión mayor, o múltiples ipsilaterales ganglios ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor, o ganglios bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor.

<sup>c</sup> N3: metástasis en un ganglio de más de 6 cm en su dimensión mayor.

## Características de la afectación ganglionar y supervivencia

Dentro de la afectación ganglionar se han definido una serie de características relacionadas con la supervivencia, como son el número, tamaño y localización de los ganglios afectados.

Mamelle y cols.<sup>22</sup> evaluaron la relación entre las características de la afectación ganglionar y la supervivencia en 914 pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello que fueron tratados con un vaciamiento ganglionar. La supervivencia a 5 años en los pacientes con confirmación histológica de metástasis ganglionares en la porción superior del cuello fue del 51,1%; disminuyendo la supervivencia al 32,8% cuando las adenopatías metastásicas se situaban en la porción central y al 16,5% si estaban en la porción inferior ( $P < 0,001$ ). Del mismo modo, el número de adenopatías positivas se relacionó con la supervivencia a 5 años; siendo del 50,3% para los pacientes con sólo una adenopatía metastásica, del 40% para los pacientes con 2 ganglios positivos y del 29,6% para los pacientes con 3 o más ganglios positivos.

Barzan y Talamini<sup>18</sup> analizaron los factores asociados a la recidiva regional en 705 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados con cirugía ganglionar de los cuales el 5,4% presentaron una recidiva ganglionar. Los resultados del estudio multivariante mostraron que los factores relacionados con el fracaso en el control regional fueron: la categoría de extensión regional N1 y superiores, la presencia de adenopatías positivas en el nivel IV, V o en múltiples niveles, la existencia de ruptura capsular, la presencia de 2 o más adenopatías positivas y el haber recibido radioterapia preoperatoria acompañada o no de quimioterapia. La edad, el sexo, el estadiaje del tumor primario, el número de ganglios

disecados o el número de ganglios positivos sin ruptura no se relacionaron significativamente con la recidiva ganglionar.

Olsen y cols.<sup>23</sup> evaluaron un total de 284 pacientes con enfermedad tumoral confirmada histológicamente en el estudio del vaciamiento ganglionar y que no recibieron tratamiento con radioterapia ni de forma previa ni posterior a la cirugía. Los factores que se relacionaron de forma significativa con un mayor riesgo de recidiva regional fueron el número de adenopatías positivas ( $\geq 4$  adenopatías) y la existencia de adenopatías con diseminación extracapsular.

Pinsolle y cols.<sup>24</sup> evaluaron de forma retrospectiva 337 pacientes con un carcinoma de cabeza y cuello tratado con cirugía. El 72% de los pacientes recibieron radioterapia postoperatoria. La supervivencia, el riesgo de recidiva regional y el riesgo de metástasis a distancia se relacionaron de forma significativa con la presencia de adenopatías metastásicas en los vaciamientos cervicales ( $P < 0,001$ ). El número de ganglios positivos se relacionó de forma significativa con la supervivencia ( $P < 0,001$ ); siendo la supervivencia a 5 años para los pacientes con sólo una adenopatía metastásica del 47,7%, descendiendo al 32,4% en el caso de presentar de 2 a 4 adenopatías positivas y al 14,3% en pacientes con más de 4 adenopatías positivas.

Además del número, tamaño y localización de las adenopatías, otro de los factores pronósticos dependientes de la afectación regional es la presencia de ganglios con ruptura capsular. Son varios los estudios en los que se observa una disminución significativa de la supervivencia en relación a la existencia de ganglios con ruptura capsular<sup>25-30</sup>.

Huang y cols.<sup>31</sup> realizaron un estudio con la finalidad de evaluar la utilidad clínica de la radioterapia postoperatoria en pacientes con carcinomas de cabeza y

cuello tratados con cirugía y en los cuales el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica mostraba la presencia de signos de mal pronóstico (adenopatías con ruptura capsular o márgenes de resección del tumor primario positivos). De los 125 pacientes con signos de mal pronóstico, el 56,8% siguieron un tratamiento exclusivo con cirugía y el resto recibieron radioterapia postoperatoria. En el estudio multivariante introdujeron como variables independientes: la categoría de extensión tumoral T y N, el uso de radioterapia, el número de ganglios positivos, la existencia de ruptura capsular micro o macroscópica, el número de ganglios con ruptura capsular, la localización primaria del tumor, y el estado de los márgenes de resección. Las únicas variables que se relacionaron con la supervivencia ajustada fueron el uso de radioterapia y el número de ganglios con ruptura capsular. La radioterapia fue un factor favorable en el control local y la supervivencia ajustada, mientras que la presencia de ganglios con ruptura capsular empeoraba severamente el pronóstico. La supervivencia ajustada a los 3 años correspondiente a los pacientes con metástasis ganglionares sin ruptura capsular fue del 73%, para los pacientes con 1 a 3 ganglios con ruptura fue del 46%; y para los pacientes con más de 3 ganglios con ruptura fue del 0%.

A pesar de que existe un consenso generalizado sobre que la afectación ganglionar es posiblemente el factor pronóstico más relevante en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, en la última versión del sistema de clasificación TNM<sup>32</sup> aparece un descriptor G que señala la presencia de metástasis ganglionares con ruptura capsular, pero sin que se atribuya al mismo un valor pronóstico.

## El cociente ganglionar

### Definición de cociente ganglionar o “nodal ratio”

Tal y como se ha expuesto anteriormente, el número de adenopatías positivas en la pieza del vaciamiento es uno de los elementos con mayor capacidad pronóstica de la supervivencia en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Por otro lado, la extensión de la cirugía ganglionar ha demostrado ser un factor pronóstico en determinados tumores; por ejemplo, en los carcinomas colorrectales se observa un incremento de la supervivencia asociado a la exéresis de un mayor número de ganglios<sup>33-36</sup>.

En un intento de integrar la información pronóstica aportada por el número de adenopatías positivas con la información correspondiente a la exhaustividad en la resección ganglionar (representada por el número total de ganglios obtenidos), se definió el concepto de “nodal ratio”. El “nodal ratio” es el cociente resultante de la división entre el número de adenopatías con tumor y el número total de ganglios obtenidos. Habitualmente se expresa en forma de porcentaje.

En la literatura existen diversos términos para denominar este cociente: nodal ratio (relación ganglionar), lymph node density (densidad de ganglios linfáticos), ratio of positive to excised nodes (relación entre ganglios positivos y disecados). Se decidió utilizar el término nodal ratio en la redacción del presente estudio para referirnos al cociente resultante de la división entre el número de adenopatías con tumor y el número total de ganglios obtenidos; admitiendo que ello supone la aceptación de un anglicismo. Se optó por este término porque su uso está ampliamente extendido en la literatura y resume de forma breve y sencilla el concepto a transmitir.

El nodal ratio puede ser un factor pronóstico de gran utilidad en pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello porque tiene en consideración factores relacionados con el tumor, el tratamiento y el estadiaje. Por ejemplo, un nodal ratio elevado puede indicar dos situaciones diferentes: una enfermedad muy extendida a nivel cervical (gran número de adenopatías positivas en vaciamientos con un número total de ganglios obtenidos elevado) o bien, pocas adenopatías disecadas que son preferentemente positivas; existiendo la posibilidad de que el procedimiento terapéutico haya sido insuficiente, dejando tumor en áreas no disecadas y produciéndose un infraestadiaje que podría condicionar el uso de tratamientos adyuvantes. En ambos casos el paciente está en una situación de riesgo, y esta es la base teórica que justifica el valor del nodal ratio como elemento de clasificación pronóstica.

Según esta teoría, un paciente con una adenopatía positiva en un vaciamiento con 20 ganglios (nodal ratio=5%) cuenta con mejor pronóstico que un paciente con una adenopatía positiva en un vaciamiento en que se disecaron sólo 5 ganglios (nodal ratio=20%). Aunque ambos pacientes cuentan con similar categoría pN, sería más probable que en el último paciente hubiesen quedado en el cuello adenopatías metastásicas no disecadas dado que la exéresis ganglionar, posiblemente, fue más limitada.

Otro ejemplo sería el caso de un paciente con 20 adenopatías positivas de 40 disecadas (nodal ratio 50%). En este caso, el mal pronóstico es consecuencia de una enfermedad muy extendida a nivel cervical, que se traduce en un mayor el riesgo de recidiva regional y/o de aparición de metástasis a distancia.

## **Nodal ratio en diferentes tumores**

La primera referencia bibliográfica al nodal ratio apareció en 1994 en un trabajo realizado por Roder y cols.<sup>37</sup> en el cual se evaluaban los factores pronósticos asociados al tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinomas de esófago. Desde entonces son numerosos los estudios que han valorado el significado pronóstico del nodal ratio en diferentes modelos tumorales.

## **Nodal ratio en los carcinomas de esófago**

En 1994 Roder y cols.<sup>37</sup> analizaron los factores que podían modificar las indicaciones quirúrgicas en un grupo de 186 pacientes con carcinomas escamosos de esófago tratados con esofagectomía y disección ganglionar. En el análisis multivariante identificaron la presencia de tumor residual como el factor pronóstico más importante seguido de la proporción de ganglios invadidos respecto al número total de ganglios obtenidos. Esta fue la primera vez que se introducía el concepto de nodal ratio.

Posteriormente otros artículos han confirmado el papel del nodal ratio en los carcinomas de esófago<sup>38-40</sup>. Entre estos artículos destaca el publicado en el 2010 por Liu y cols.<sup>41</sup> donde se evaluaban 1.325 pacientes con carcinomas de esófago tratados quirúrgicamente. Se observó que el incremento del nodal ratio se asoció linealmente con un empeoramiento de la supervivencia a 5 años. Los pacientes con nodal ratio inferior al 25% presentaron una supervivencia del 47,53%, cuando el nodal ratio se situaba entre el 25% y el 50% la supervivencia fue del 14,6% y para un nodal superior al 50% la supervivencia fue del 8,9% (P < 0,01).



## Nodal ratio en el cáncer gástrico

En el 2002, Inoue y cols.<sup>42</sup> realizaron un estudio con el objetivo de comparar la capacidad pronóstica de la clasificación pTNM con la derivada del nodal ratio mediante el análisis de 1.019 pacientes con un carcinoma gástrico. Ambas clasificaciones mostraban diferencias significativas en la supervivencia de los grupos de riesgo que la integraban (Figura 2).

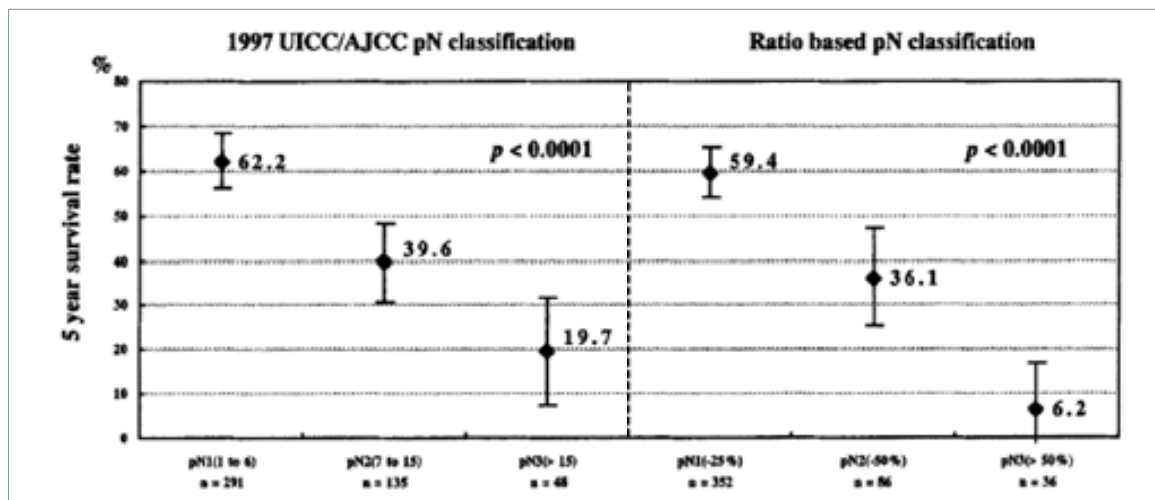


Figura 2: Cáncer gástrico: supervivencia observada según pN y nodal ratio. Fuente: Inoue<sup>42</sup>.

En el estudio multivariante, el nodal ratio fue el factor pronóstico más importante, en tanto que la clasificación pN perdió su capacidad pronóstica. Los autores concluyen que la clasificación derivada del nodal ratio proporcionó una información más precisa y con menos problemas asociados a la migración de estadios que la correspondiente al método de estadificación de la AJCC/UICC<sup>a</sup>. Posteriormente, otros autores han confirmado esta relación entre los valores de nodal ratio y la supervivencia en pacientes con carcinoma gástrico, mejorando la capacidad pronóstica correspondiente al método de clasificación pTNM<sup>42-49</sup>.

<sup>a</sup> American Joint Cancer Committee/Union Internationale Contre le Cancer.

## Nodal ratio en el cáncer colorrectal

---

Son varios los artículos que relacionan el nodal ratio con la supervivencia en los carcinomas de colon y recto<sup>50-56</sup>. Se destaca a continuación dos estudios poblacionales realizados en Estados Unidos y Europa.

Wang y cols.<sup>57</sup> evaluaron el papel de la nodal ratio como variable pronóstica en el carcinoma de colon estadio III a partir de los datos contenidos en la base de datos SEER<sup>a</sup> que recoge pacientes diagnosticados y tratados en Estados Unidos. El estudio incluía la información correspondiente a 24.477 pacientes. La supervivencia a 5 años para los pacientes en estadio IIIA, IIIB, y IIIC fue 71,3%, 51,7% y 34%, respectivamente ( $P < 0,0001$ ). Los pacientes se estratificaron en cuatro grupos en función del valor del nodal ratio: grupo 1 con un nodal ratio del 0 al 7%, grupo 2 del 7% al 25%, grupo 3 del 25% al 50% y grupo 4 del 50% al 100%. No se observaron diferencias significativas en función del nodal ratio para los pacientes en estadio IIIA. En estadio IIIB, la supervivencia a 5 años para los grupos del nodal ratio de 1 a 4 fue del 63,5%, 54,7%, 44,4% y 34,2%, respectivamente ( $P < 0,0001$ ). En el estadio IIIC, la supervivencia para los grupos de 2 a 4 fue del 49,6%, 41,7% y 25,2%, respectivamente ( $P < 0,0001$ ). Conforme a estos datos los autores infieren que los estadios IIIB y IIIC incluyen un grupo muy heterogéneo de pacientes con problemas de supra e infraestadiaje. Dado que el nodal ratio proporcionaba una información pronóstica más precisa en el estadio III, proponen la incorporación del nodal ratio a los métodos de estadificación convencionales establecidos por la AJCC/UICC.

---

<sup>a</sup> SEER: *Surveillance, Epidemiologic and End Results*. Registro oncológico que se inicio en 1973 y recoge datos de diferentes áreas geográficas que en conjunto el representan el 28% de la población de Estados Unidos.

Rosenberg y cols.<sup>58</sup> evaluaron 17.309 pacientes tratados por un carcinoma colorrectal en la región de Munich entre los años 1991-2006. Se comprobó que tanto la supervivencia observada como la ajustada, disminuían a medida que se incrementaba el valor del nodal ratio ( $P < 0,001$ ). Utilizando como puntos de corte los valores de nodal ratio correspondientes al 1%, 18%, 42% y 70%, obtuvieron cuatro grupos de riesgo con diferente supervivencia ajustada a 5 y 10 años (Figura 3).

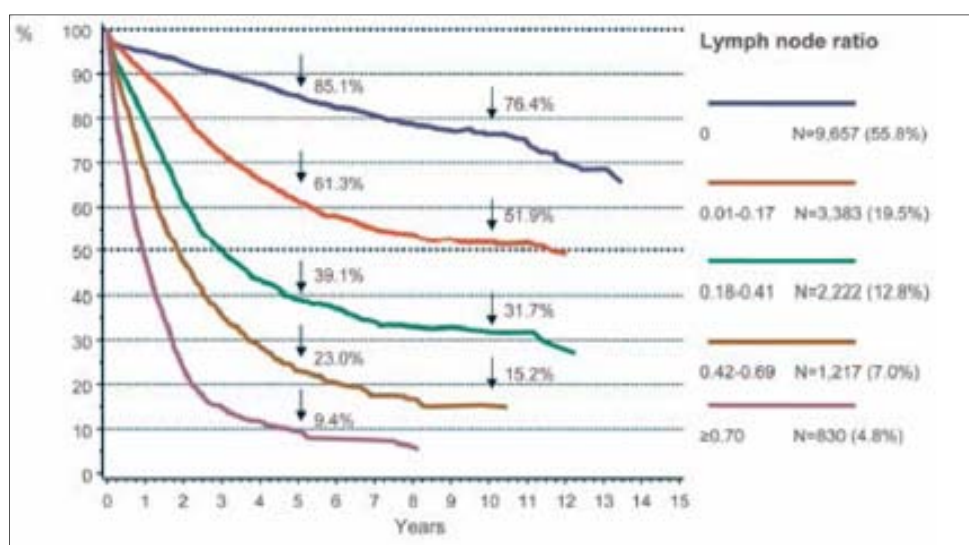


Figura 3. Cáncer colorrectal: supervivencia ajustada según nodal ratio. Fuente: Rosenberg<sup>58</sup>.

Al igual que el grupo anterior de autores, Rosenberg y cols.<sup>58</sup> recomiendan incluir la información pronóstica correspondiente al nodal ratio en los sistemas de estadificación TNM de los pacientes con carcinoma colorrectal.

## Nodal ratio en los carcinomas de mama

---

En el 2003, Vinh-Hung y cols.<sup>59</sup> publicaron uno de los primeros artículos que examinaban la relación entre el nodal ratio y la supervivencia en pacientes con carcinomas de mama. El estudio incluía 55.267 mujeres seleccionadas de la base de datos SEER, de 40 a 69 años de edad, diagnosticadas de un carcinoma de mama invasivo T1 o T2. En el estudio multivariante, que incluía conocidos factores pronósticos como la edad, la raza, el tamaño tumoral, la localización, la histología, el grado de diferenciación y la presencia de receptores hormonales, el nodal ratio se asoció a un incremento del riesgo de mortalidad del 1,012 con un intervalo de confianza (IC) del 95% situado entre el 1,011 y el 1,014. Posteriormente, se publicaron numerosos estudios que relacionaban el nodal ratio con la supervivencia en los carcinomas de mama<sup>60-63</sup>, por lo que en el 2006, Woodward y cols.<sup>64</sup> pertenecientes al International Nodal Ratio Working Group (INRWG)<sup>a</sup> realizaron una revisión sistemática sobre el papel del nodal ratio en los carcinomas de mama. La conclusión del estudio fue que existían datos suficientes que apoyaban el uso del nodal ratio en el pronóstico del cáncer de mama e indicaban la intención del INRWG de seguir la investigación a través de estudios multicéntricos.

Son varios los autores que consideran que la clasificación basada en los valores de nodal ratio es más precisa que el pN en pacientes con cáncer de mama y que debería de considerarse como posible alternativa al sistema pN<sup>65-69</sup>. Entre estos estudios destacamos el de Vinh-Hung y cols.<sup>66</sup> realizado con los datos del registro de tumores de Ginebra y que incluía 1.829 mujeres diagnosticadas de un

---

<sup>a</sup> El INRWG es una organización independiente sin ánimos de lucro para la investigación del nodal ratio, principalmente en el cáncer de mama.

cáncer de mama con ganglios positivos entre 1980 y 2004. Los puntos de corte fueron los valores de nodal ratio del 0,2 y del 0,65. Las pacientes de bajo riesgo (nodal ratio inferior al 20%) presentaron una supervivencia a 10 años del 75%, en las pacientes de riesgo intermedio (nodal ratio superior al 20% e inferior al 65%) la supervivencia fue del 63% y en el grupo de alto riesgo (nodal ratio superior al 65%) del 40%. A diferencia de la clasificación basada en el nodal ratio, en la clasificación pN las curvas de supervivencia de pN2 y pN3 se cruzaban después de 15 años (Figura 4) y el intervalo de confianza de sus riesgos de mortalidad ajustada se solapaban (Tabla 2).

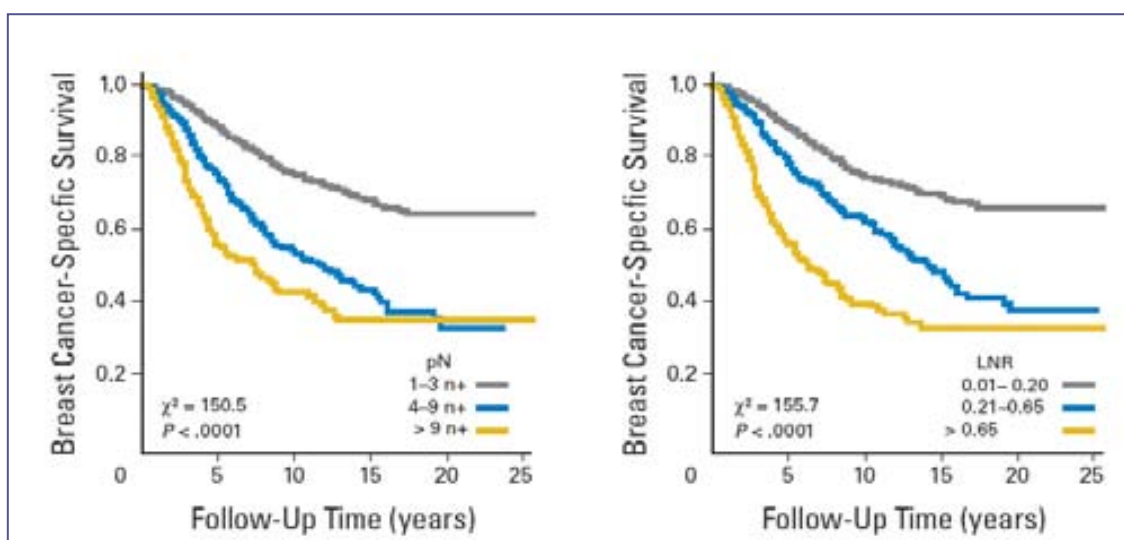


Figura 4: Cáncer de mama: supervivencia ajustada según pN y nodal ratio. Fuente: Vinh-Hung<sup>66</sup>.

Nodal ratio	HR (IC 95%)	pN	HR (IC 95%)
NR: 1%-20%	referencia	pN1	referencia
NR: 21%-65%	1,78 (1,46 - 2,18)	pN2	2,07 (1,69 - 2,53)
NR: >65%	3,21 (2,54 - 4,06)	pN3	2,84 (2,23 - 3,61)

HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, NR: nodal ratio.

Tabla 2: Cáncer de mama: relación de riesgos según pN y nodal ratio. Fuente: Vinh-Hung<sup>66</sup>.

## Nodal ratio en el cáncer de vejiga

En 2003, Stein y cols.<sup>70</sup> y Herr y cols.<sup>71</sup> fueron los primeros en establecer la validez del nodal ratio como una variable pronóstica en los pacientes con carcinomas de vejiga sometidos a tratamiento quirúrgico.

A partir de entonces son varios los estudios publicados que apoyan el uso del nodal ratio como parte del proceso de decisión clínica, sobre todo en aquellos pacientes considerados de alto riesgo (pacientes con valor de nodal ratio superior al 20%)<sup>72-78</sup>. Entre estos estudios, destacamos el de Wright y cols.<sup>74</sup> que estudiaron la asociación entre la extensión de la linfadenectomía y la supervivencia en pacientes con carcinoma de vejiga con afectación ganglionar y tratados con cistectomía radical. Los datos se obtuvieron de la base de datos SEER y se incluyeron en el estudio 1.260 pacientes. Se estratificó a los pacientes en cuatro grupos de riesgo: pacientes con nodal ratio inferior al 12,5%, pacientes con nodal ratio comprendido entre el 12,6% y el 25%, pacientes con nodal ratio comprendido entre el 25,1% y el 50%, y pacientes con nodal ratio superior al >50% (Figura 5).

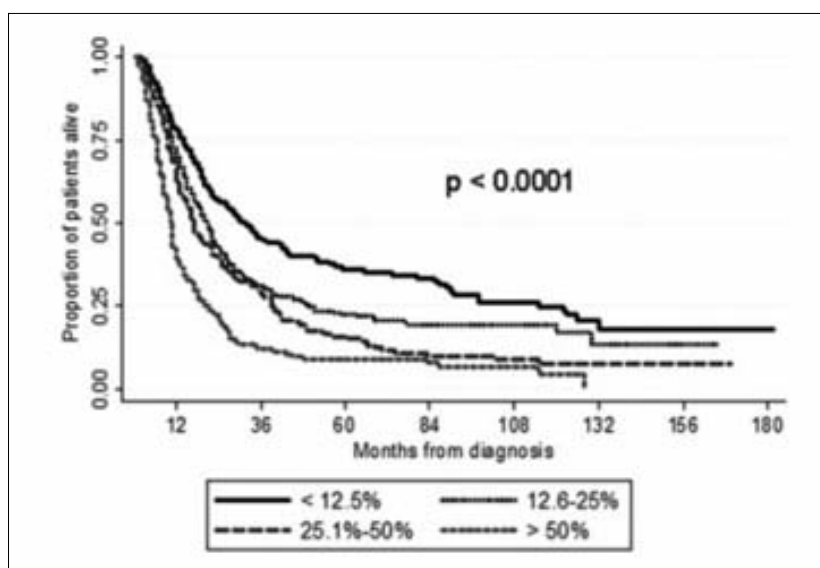


Figura 5: Cáncer de vejiga: supervivencia según nodal ratio. Fuente: Wright<sup>74</sup>.

En el estudio multivariante, el nodal ratio mostró una capacidad pronóstica superior al resto de variables predictivas: número total de ganglios disecados, número de ganglios positivos, extensión local y tratamiento con radioterapia.

### Nodal ratio en otros tumores

El significado pronóstico del nodal ratio también ha sido valorado en tumores de cérvix<sup>79</sup>, útero<sup>80</sup>, páncreas<sup>81-83</sup>, tiroides<sup>84,85</sup>, melanoma<sup>86</sup> y pene<sup>87</sup>: En estos tumores el número de estudios es muy limitado y en algunos casos los resultados son contradictorios por lo que es difícil extraer conclusiones.

Autor	Localización tumoral	Número de casos	Puntos de corte	¿Factor pronóstico independiente?
Polteraur <sup>79</sup>	cérvix	88	10%	Sí
Chan <sup>80</sup>	útero	1.122	10% y 50%	Sí
Riediger <sup>82</sup>	páncreas	182	30%	Sí
Murakami <sup>81</sup>	páncreas	119	10% y 20%	No
Sakata <sup>83</sup>	páncreas	71	10%	No
Leggett <sup>85</sup>	Tiroides (medular)	534	--	Sí
Beal <sup>84</sup>	Tiroides(papilar/folicular)	464/9.462	--	No
Xing <sup>86</sup>	Melanoma	2.348	Cuello: 7% Axila: 13% Ingle:18%	Sí
Svatek <sup>87</sup>	Pene	45	6.7%	Sí

*Tabla 3: Valor pronóstico del nodal ratio en diferentes tumores.*

## Nodal ratio en los carcinomas de cabeza y cuello

La primera referencia al nodal ratio en carcinomas escamosos de cabeza y cuello aparece publicada en la revista Head and Neck en septiembre del 2009<sup>88</sup>. Desde entonces, y hasta el cierre del presente estudio, se han publicado 4 artículos más. A excepción de un artículo que incluyen diferentes localizaciones de cabeza y cuello<sup>89</sup>, en el resto solo se analizan pacientes con carcinomas de cavidad oral<sup>88,90-92</sup>.

En septiembre del 2009 Shrime y cols.<sup>88</sup> publicaron los resultados de un estudio poblacional desarrollado a partir de la base de datos SEER. El objetivo primario del estudio era determinar si el nodal ratio constituía un factor pronóstico en la supervivencia de los pacientes con carcinomas escamosos de cavidad oral (excluidos los tumores de labio). Se incluyeron en el estudio los pacientes diagnosticados entre 1988 y 2005 en los que el carcinoma de cavidad oral era el tumor índice, se había realizado un tratamiento quirúrgico sobre las áreas ganglionares y presentaban enfermedad ganglionar catalogada como pN1 o pN2. Cumplieron los criterios de inclusión 2.955 pacientes. La siguiente tabla muestra las características más relevantes de la población estudiada.



Descriptivo población		Recuento	Porcentaje
Sexo	Mujer	849	28,7%
	Hombre	2.106	71,3%
Raza	Negra	343	11,6%
	Otras	182	6,2%
	Blanca	2.424	82,2%
Localización	Suelo de boca	640	21,7%
	Lengua	1.662	56,2%
	Otros boca	653	22,1%
T	T1	734	24,8%
	T2	1.075	36,4%
	T3	340	11,5%
	T4	806	27,3%
N	N1	1.066	36,1%
	N2	1.889	63,9%
Radioterapia	Postoperatoria	2.219	75,1%
	Ninguna	600	20,3%
	Preoperatoria	93	3,1%
	Pre- y postoperatoria	14	0,5%
	Intraoperatoria	6	0,2%
	Secuencia desconocida	23	0,8%

*Tabla 4: Características de la población del estudio de Shrime<sup>88</sup>.*

En el caso de cirugía ganglionar bilateral, los resultados del análisis histológico de ambos vaciamientos se agruparon en una única variable por paciente. El número promedio de ganglios evaluados fue de 26,4 para los pacientes N1 y de 32,5 para los N2, con un rango en los dos grupos de pacientes entre 1 y 89 ganglios. De media, los pacientes presentaron 3,33 ganglios histológicamente positivos con una desviación estándar (DE) de 4,19, y un valor medio del nodal ratio de 9,1% (DE: 21,5%, rango: 1,1%- 100%).

En el estudio univariante, el nodal ratio considerado como una variable continua se relacionó de forma significativa con la supervivencia (HR: 1,043, IC 95%: 1,022-1,043,  $P < 0,0001$ ). En la creación de los grupos de riesgo se utilizó el método de selección del rango estadístico máximo en la identificación de los puntos de corte<sup>93</sup>. Se obtuvieron dos puntos de corte correspondientes a los valores de nodal ratio del 6% y del 12,5% que hacían máxima la diferencia de supervivencia entre grupos. Los grupos de riesgo resultantes fueron: riesgo bajo (nodal ratio inferior a 6%) con una supervivencia observada a 5 años del 47%, riesgo intermedio (nodal ratio del 6% hasta el 12,5%) con una supervivencia del 37,5% y el grupo de riesgo elevado (nodal ratio igual o superior a 12,5%) con una supervivencia del 29,5%. Las diferencias en la supervivencia de los diferentes grupo alcanzaron la significación estadística ( $P < 0.0001$ ).

En el estudio multivariante, el nodal ratio conservó su capacidad pronóstica mientras que el sexo y el número absoluto de adenopatías positivas no se relacionaron de forma independiente con la supervivencia (*Tabla 5*).

Análisis de riesgos	Univariante		Multivariante	
	p	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)
NR	<0,0001	1,04 (1,02-1,06)	<0,0001	1,05 (1,02-1,07)
T				
Global	<0,0001		<0,0001	
T2 vs T1	<0,0001	1,45 (1,26-1,67)	<0,0001	1,40 (1,22-1,61)
T3 vs T1	<0,0001	1,96 (1,65-2,33)	<0,0001	1,94 (1,63-2,31)
T4 vs T1	<0,0001	2,37 (2,06-2,72)	<0,0001	2,01 (1,73-2,34)
N2 vs N1	<0,0001	1,28 (1,15-1,42)	<0,0001	1,25 (1,12-1,39)
Mujer vs hombre	0,02	1,13 (1,02-1,26)	NS	NS
Raza:				
Global	<0,0001		<0,0001	
Negro vs blanca	<0,0001	1,42 (1,24-1,62)	<0,0001	1,38 (1,20-1,59)
Otras vs blanca	0,14	1,16 (0,95-1,41)	0,42	1,08 (0,89-1,32)
Localización:				
Global	<0,0001			
Suelo boca vs lengua	<0,0001	1,61 (1,44-1,84)	<0,0001	1,41 (1,44-1,84)
Otros vs lengua	<0,0001	1,49 (1,2-1,67)	0,02	1,18(1,03-1,35)
Edad	<0,0001	1,01 (1,01-1,02)	<0,0001	1,01 (1,01-1,2)
Número ganglios positivos	<0,0001	1,04 (1,04-1,05)	NS	NS
<i>Variables categóricas: T, N, sexo, raza y localización.  Variables continuas: número de ganglios positivos, nodal ratio y edad.  NS: No significativo, NR: nodal ratio.</i>				

**Tabla 5: Resultados del análisis univariante y multivariante del estudio de Shrime<sup>88</sup>.**

La principal conclusión extraída del estudio fue que en los pacientes con carcinomas de cavidad oral, el nodal ratio es un factor pronóstico de supervivencia e independiente de otras variables predictivas como son la extensión local y regional del tumor, la edad, la raza o el sexo.

Posteriormente, en Noviembre de 2009, el mismo autor<sup>90</sup> repitió el estudio pero con pacientes tratados en el Hospital Princess Margaret de Toronto entre 1994 y el 2004. Se incluyeron en el estudio los pacientes en los que el carcinoma de cavidad oral era el tumor índice, el tratamiento inicial fue la cirugía y presentaban enfermedad ganglionar catalogada como N1 o N2. La siguiente tabla muestra las características de los 143 pacientes incluidos en el estudio.

Descriptivo población		Recuento	Porcentaje
Sexo	Mujer	49	34,3%
	Hombre	94	65,7%
T	T1-2	65	45,8%
	T3-4	77	54,2%
N	N1	48	33,6%
	N2	95	66,4%
Tratamiento	Cirugía sola	50	35%
	Radioterapia postoperatoria	91	63,6%
	Quimioterapia postoperatoria	2	1,4%
Invasión linfática	Ausente	87	67,4%
	Presente	42	32,6%
Diseminación extracapsular	Ausente	78	58,2%
	Presente	56	41,8%

*Tabla 6: Características de la población del estudio de Shrimme<sup>90</sup>.*

El número medio de ganglios evaluado por paciente fue de 41,6 (DE: 24,8, rango: 4-119). El promedio de adenopatías positivas por paciente fue de 3,3 (DE: 3,8, rango: 1-24). La media del nodal ratio de los pacientes incluidos en el estudio fue del 9% (DE: 7%, rango 2%-50%) y la mediana del 6%. Basándose en el método de selección de rango estadístico máximo se seleccionaron como puntos de corte los valores del nodal ratio del 6% y del 13%. Los pacientes con nodal ratio menor al 6% fueron los que contaron con un mejor pronóstico, con una supervivencia observada a los 5 años del 54,2%. Los pacientes con un

nodal ratio entre el 6% y el 13% contaron con un pronóstico intermedio, con una supervivencia a los 5 años del 44,7%. Y los pacientes con nodal ratio superior al 13% fueron los de peor pronóstico, con una supervivencia a los 5 años del 16,1%.

Al comparar la supervivencia observada en función de las categorías del nodal ratio, los pacientes con una categoría de nodal ratio de mal pronóstico tuvieron un incremento significativo de la mortalidad en comparación con los pacientes de buen pronóstico. Pero no se observaron diferencias significativas entre los pacientes de buen pronóstico y pronóstico intermedio (Tabla 7).

Análisis de riesgos según NR	p	HR (IC 95%)
Global	0,03	
Moderado vs bajo	0,49	1,22 (0,69-2,14)
Alto vs bajo	0,0002	2,85 (1,65-4,92)
<i>NR: nodal ratio</i>		
<i>Alto riesgo: NR ≥ 12,5%, riesgo moderado: NR 6%-12,5%, riesgo bajo NR &lt; 6%.</i>		
<i>HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, NR: nodal ratio.</i>		

**Tabla 7: Relación de riesgos: supervivencia observada según nodal ratio. Estudio de Shrimé<sup>90</sup>.**

Las variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia ajustada en el estudio univariante fueron: el nodal ratio, el número de adenopatías positivas y la presencia de adenopatías con ruptura capsular. La extensión regional del tumor (N) solo se aproximó a la significación estadística. El sexo, el tipo de tratamiento realizado, el número total de ganglios examinados, la presencia de invasión linfocascular, o la edad del paciente no fueron variables que se relacionaran de forma significativa con la supervivencia ajustada.

En el estudio multivariante las únicas variables que mantuvieron su capacidad pronóstica fueron el nodal ratio y la presencia de adenopatías con ruptura capsular (Tabla 8).

Análisis de riesgos	Univariante		Multivariante	
	p	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)
NR	0,001	1,70 (1,23-2,33)	<0,01	1,52 (1,09-2,11)
T3-4 vs T1-2	0,24	1,36 (0,81-2,29)	NS	NS
N2 vs N1	0,08	1,70 (0,94-3,07)	NS	NS
Ruptura capsular: presente vs ausente	0,02	2,32 (1,38-3,39)	0,008	2,07 (1,20-,3,54)
Número ganglios positivos	<0,0001	1,19 (1,11-1,26)	NS	NS
Número ganglios totales	0,07	1,01 (0,99-1,02)	NS	NS
Mujer vs Hombre	0,92	1,03 (0,60-1,77)	NS	NS
Tratamiento: Adyuvante vs cirugía solo	0,25	1,40 (0,79-2,46)	NS	NS
Invasión linfovascular: presente vs ausente	0,22	0,67 (0,36-1,26)	NS	NS
Edad	0,36	0,99 (0,97-1,01)	NS	NS

*HR: Hazard ratio, NS: no significativo, NR: nodal ratio.*

**Tabla 8: Análisis univariante y multivariante de la supervivencia ajustada. Estudio de Shrime<sup>90</sup>.**

Los autores de este estudio concluyeron que el nodal ratio es un factor de predictor de la supervivencia independiente de otras variables como son la extensión local y regional del tumor, la edad, la raza o el sexo.

En Diciembre de 2009 se publicó en la revista Cancer un nuevo estudio sobre el nodal ratio en carcinomas de cavidad oral. Este estudio fue realizado por Gil y cols.<sup>91</sup> en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Institute de Nueva York e incluía 386 pacientes con carcinomas de cavidad oral tratados quirúrgicamente entre los años 1986-1996. La siguiente tabla muestra las características de la población a estudio y del tratamiento realizado.

Descriptivo población		Recuento	Porcentaje	
Edad (años)		Media: 58 DE: 14	386	100%
Sexo		Mujer	159	41%
		Hombre	227	59%
Tabaco		No	54	33%
		Si	258	67%
Alcohol		No	68	18%
		Si	189	82%
Localización		Lengua	175	45%
		Suelo boca	79	20%
		Encía	70	18%
		Paladar duro	2	1%
		Trígono	38	9%
		Mucosa bucal	24	6%
Tratamiento		Cirugía	162	42%
		Cirugía+radioterapia	224	58%
Tipo de vaciamiento		Electivo	264	68%
		Terapéutico	122	32%
Extensión vaciamiento		Selectivo	229	59%
		Radical modificado	65	17%
		Radical	50	13%
		Selectivo bilateral	46	12%
T		T1	56	15%
		T2	168	44%
		T3	70	18%
		T4	92	24%
N		N0	219	57%
		N1	72	19%
		N2	93	25%
		N3	2	1%
Seguimiento (meses)	N0	Media: 65 DE: 49	219	57%
	N+	Media: 51 DE: 48	167	43%

*DE: desviación estándar.*

**Tabla 9: Características de la población del estudio de Gil<sup>91</sup>.**

Se trata de un estudio retrospectivo, pero con la característica de que los datos del estudio histopatológico fueron analizados de nuevo por un único patólogo que desconocía el informe histológico previo. Se evaluaron un total de 5.877 ganglios linfáticos, de los cuales 457 fueron positivos para tumor y 173 presentaban ruptura capsular. La media de ganglios analizados en el grupo de pacientes pN+ fue de 35 (DE: 19, rango: 6-114), con una media de adenopatías metastásicas de 2,7 (DE: 2,8, rango: 1-22). El valor de la mediana del nodal ratio fue del 0,06. Existieron diferencias en el valor medio del nodal ratio en función de la extensión regional pN (Tabla 10).

Descriptivo nodal ratio por pN					
	Recuento	Media	Desviación estándar	Rango	
				Inferior	Superior
pN1	72	0,05	0,03	0,018	0,19
pN2	93	0,12	0,09	0,01	0,5
pN3	2	0,19	-	0,06	0,32
<i>P=0,0001</i>					

**Tabla 10: Valores del nodal ratio en función de pN en el estudio de Gil <sup>91</sup>.**

No se observaron diferencias significativas en los valores de nodal ratio en función del tipo de vaciamiento realizado (electivo o terapéutico). Pero sí que se observaron diferencias significativas en el número total de ganglios disecados y en el número de adenopatías positivas halladas (Tabla 11).



Descriptivo estudio histológico en pacientes pN+				
Tipo vaciamiento (recuento)	Electivo	Terapéutico	Total	
Selectivo	53	15	68	
Radical modificado	8	31	39	
Radical	7	34	41	
Selectivo bilateral	5	14	19	
Total	73	94	167	
Nº de ganglios disecados	Electivo	Terapéutico	Total	P*
Media/DE	27/15	42/20	35/19	<0,0001
Mediana	23	38	30	
Rango	8-83	6-114	6-114	
Nº de ganglios positivos	Electivo	Terapéutico	Total	P*
Media/DE	1,9/1,4	3,4/3,4	2,7/2,8	<0,0001
Mediana	1	2	2	
Rango	1-8	1-22	1-22	
Nodal ratio	Electivo	Terapéutico	Total	P*
Media/DE	0,09/0,09	0,09/0,08	0,09/0,08	NS
Mediana	0,07	0,07	0,07	
Rango	0,01-0,5	0,01-0,38	0,01-0,5	
*Electivo vs terapéutico. NS: No significativo.				

**Tabla 11: Resultados del estudio histológico ganglionar en el estudio de Gil<sup>91</sup>.**

En la categorización del nodal ratio en los pacientes pN+ se utilizó como punto de corte la mediana de sus valores (0,06). La supervivencia ajustada a los 5 años para los para los pacientes pN+ con un nodal ratio igual o inferior al 6% fue del 65%, en cambio para los pacientes con un valor superior al 6% fue del 34% (P<0,001). Los pacientes con una nodal ratio superior al 6% contaron con 2,3 veces mayor probabilidad de morir como consecuencia de la enfermedad (IC 95%: 1.1-4.7) que los pacientes con nodal ratio igual o inferior al 6%.

En el estudio univariante, las variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia fueron la clasificación pT, pN, la presencia de adenopatías con ruptura capsular, el número de adenopatías positivas y el nodal ratio. El número total de ganglios obtenidos no se relacionó con la supervivencia.

Para estudiar el papel predictivo del nodal ratio en los pacientes pN+ se realizó un estudio multivariante en que se incluyeron todas las variables relevantes excepto el nodal ratio; posteriormente se repitió el análisis incluyendo el nodal ratio. Las variables incluidas fueron la clasificación T, la clasificación pN, el estadiaje patológico global pTNM, la presencia de adenopatías con ruptura capsular, el número total de ganglios disecados y el número de adenopatías positivas. En el primer estudio multivariante sin el nodal ratio, el único factor asociado significativamente a la supervivencia observada y ajustada fue la clasificación pN. Al incluir el nodal ratio en el modelo multivariante, el nodal ratio fue la única variable que se relacionó de forma significativa con la supervivencia observada ( $P=0.02$ ), la supervivencia ajustada ( $P=0.02$ ) y el control loco-regional de la enfermedad ( $P=0.005$ ). El nodal ratio persistió como única variable significativa cuando en el modelo multivariante se agruparon los pacientes pN2 y pN3.

El análisis multivariante también se realizó en función de si se trataba de un vaciamiento electivo y terapéutico. En el caso de los vaciamientos electivos el nodal ratio fue la variable pronóstica más relevante. En cambio, en los vaciamientos terapéuticos ninguna de las variables incluidas en el modelo multivariante alcanzó la significación estadística. En este grupo, solo al modificar el punto de corte del nodal ratio de 6% al 1%, el nodal ratio apareció como único factor pronóstico.

En el análisis aislado de los pacientes tratados con radioterapia postoperatoria, el nodal ratio fue la única variable con significado pronóstico.

Finalmente, se analizó la validez pronóstica del nodal ratio en los diferentes grupos pN. Considerando el valor de la mediana del 6%, existieron diferencias significativas en la supervivencia observada y ajustada en función de la categoría del nodal ratio tanto para los pacientes pN1 como los pN2 ( $P < 0.001$ ) (Figura 6).

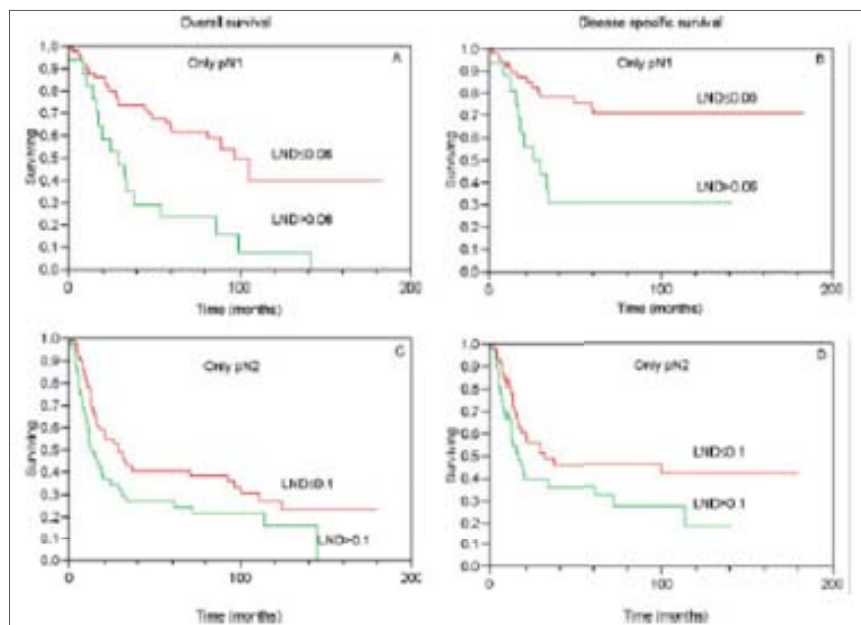


Figura 6: Supervivencia en función del nodal ratio para las diferentes categorías pN. Fuente: Gil<sup>91</sup>

Gil y cols.<sup>91</sup> concluyeron que en los pacientes con carcinomas de cavidad oral tratados quirúrgicamente, la evaluación de las áreas cervicales utilizando el nodal ratio conseguía una valoración adecuada de la supervivencia observada y ajustada, así como del riesgo de recurrencia de la enfermedad.

En septiembre del 2010 se publicó el primer artículo sobre la capacidad pronóstica del nodal ratio en diferentes localizaciones de cabeza y cuello. Süslü y cols.<sup>89</sup> evaluaron una serie de 142 pacientes con carcinoma escamosos de cabeza y cuello tratados en el Hospital de la Universidad de Hacettepe de Ankara. Los criterios de inclusión en el estudio fueron: no haber recibido tratamiento previo a la cirugía y presentar enfermedad ganglionar en el estudio histológico. En la siguiente tabla aparecen detalladas las características de la población estudiada.

Descriptivo población		Recuento	Porcentaje
Sexo	Mujer	26	18%
	Hombre	116	82%
Localización	Laringe	82	58%
	Hipofaringe	2	1%
	Cavidad oral	48	34%
	Orofaringe	8	1%
	Piel	2	6%
Tratamiento	Cirugía	48	34%
	Cirugía+RT	53	37%
	Cirugía+ (RT+QT)	41	29%
Extensión vaciamiento	Selectivo	38	27%
	Radical modificado	16	11%
	Radical	88	62%
T	T1	15	11%
	T2	67	47%
	T3	36	25%
	T4	24	17%
N	N0	61	43%
	N+	81	57%
Ruptura capsular	Presente	34	24%
	Ausente	108	76%

*RT: radioterapia, (RT+QT): quimiorradioterapia.*

**Tabla 12: Características de la población del estudio de Süslü<sup>89</sup>.**

La mediana del número de adenopatías positivas por paciente fue de 2 y la mediana del nodal ratio fue del 4%. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia observada en función del número de adenopatías positivas. Pero sí que se observaron en función del nodal ratio (Tabla 13).

Supervivencia a 5 años	Nodal ratio		
	NR<4%	NR≥4%	P
Supervivencia libre de enfermedad	63,7%	37,1%	0,001
Supervivencia observada	90,1%	67,1%	0,009
<i>NR: nodal ratio</i>			

**Tabla 13: Supervivencia años en función del nodal ratio en el estudio de Sülsü<sup>89</sup>.**

Los pacientes con un nodal ratio igual o superior al 4% contaron con un riesgo 2,7 veces superior de sufrir una recidiva de la enfermedad (IC 95%: 1,48-4,94, P=0,001) y 3,4 veces superior de fallecimiento (IC 95%: 1,27-9,36, P=0,015) en comparación con los pacientes con un valor de nodal ratio inferior al 4%.

La principal conclusión extraída por los autores fue que el valor del nodal ratio contó con una capacidad pronóstica superior a la correspondiente al número de adenopatías positivas. Como consecuencia, proponen modificar las indicaciones para la administración de radioterapia postoperatoria, sustituyendo el criterio del número de ganglios afectados por un criterio basado en el valor del nodal ratio.

Finalmente, Ebrahimi y cols.<sup>92</sup> del Hospital Royal Prince Alfred de Sydney publicaron en julio del 2010 un estudio sobre el nodal ratio realizado a partir de los datos de 313 pacientes con carcinomas escamosos de cavidad oral tratados inicialmente con cirugía entre 1987 y 2009. Se excluyeron los pacientes con enfermedad ganglionar N3. La siguiente tabla muestra las características clínico-patológicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Descriptivo población		Recuento	Porcentaje
Edad	<65 años	175	55,9%
	≥65 años	138	44,1%
Sexo	Mujer	204	65,2%
	Hombre	109	34,8%
Localización	Lengua	109	34,8%
	Suelo de boca	116	37,1%
	Encía	41	13,1%
	Trígono	28	8,9%
	Mucosa yugal	15	4,8%
	Otros	4	1,3%
T	T1 -T2	198	63,3%
	T3- T4	115	36,7%
Márgenes	Negativos	256	81,8%
	Positivos	57	18,2%
Diferenciación tumoral	Alta	58	18,5%
	Moderada	166	53%
	Baja	42	13,4%
	Desconocida	47	15%
Invasión perineural	Ausente	220	70,3%
	Presente	93	29,7%
Invasión linfovascular	Ausente	278	88,8%
	Presente	35	11,2%
Ruptura capsular	Ausente	251	80,2%
	Presente	62	19,8%
N	N0	148	47,3%
	N1	50	16%
	N2a	6	1,9%
	N2b	85	27,2%
	N2c	24	7,7%

*Tabla 14: Características de la población del estudio de Ebrahimi <sup>92</sup>.*

Se realizaron un total de 402 vaciamientos cervicales; 89 bilaterales. Al igual que en los estudios anteriores, se incluyó la información referente al resultado histológico de los vaciamientos de forma conjunta, independientemente de que se hubiese realizado un vaciamiento uni o bilateral. De los 204 pacientes

clínicamente N0 se demostró la presencia de metástasis ganglionares en 77 casos (37,7%). Por otro lado, de los pacientes inicialmente clasificados como N+ no se encontraron depósitos metastásicos en 21 de ellos (19,4%).

El promedio de ganglios por vaciamiento fue de 27,4, siendo este promedio superior en los vaciamentos que incluyeron todas las áreas ganglionares con respecto a los vaciamentos selectivos (34,6 vs 25,8,  $P < 0,001$ ). En los 165 pacientes (52,7%) que presentaban de metástasis ganglionares en el vaciamiento cervical la media de ganglios positivos fue de 3,4 ganglios y la mediana de los valores del nodal ratio fue del 6,9%. Dado que los valores del nodal ratio de los pacientes pN+ no presentaban una distribución normal se procedió a una transformación logarítmica de los mismos. Los valores del nodal ratio que se correspondieron a un cambio de una unidad en la escala logarítmica fueron el 2,5%, el 7,5% y el 20%. Estos valores se utilizaron para establecer diferentes categorías de riesgo dentro de los pacientes pN+: pacientes con nodal ratio inferior o igual a 2,5%, pacientes con nodal ratio superior a 2,5% e inferior o igual a 7,5%, pacientes con nodal ratio superior a 7,5% e inferior o igual a 20% y pacientes con nodal ratio superior a 20%.

Dado que no existieron diferencias significativas en la supervivencia observada y ajustada entre de los pacientes pN0 y los pacientes con un nodal ratio inferior o igual a 2,5%, estos se agruparon en una misma categoría (*Figura 7*).

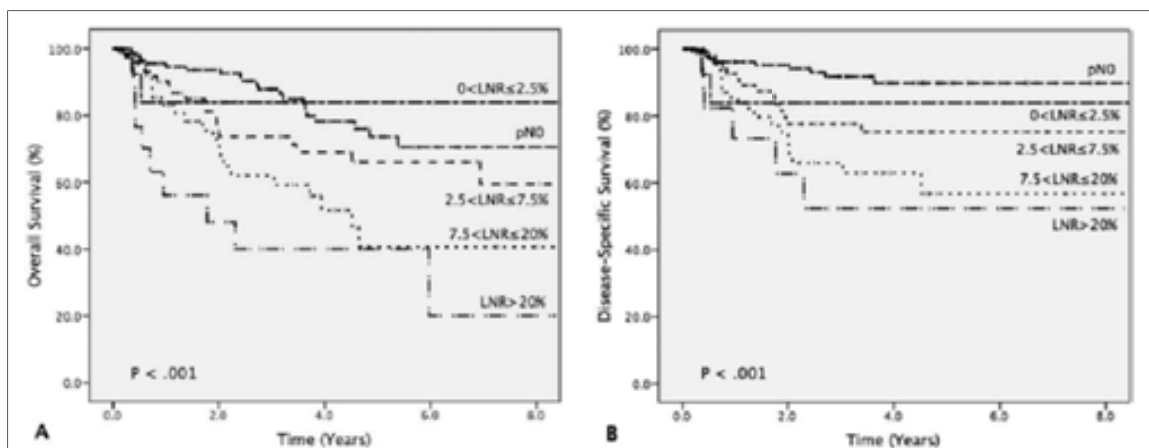


Figura 7: Supervivencia observada (A) y ajustada (B) en función del nodal ratio. Fuente: Ebrahimi <sup>92</sup>.

En los pacientes pN+, los resultados del estudio univariante mostraron que la edad superior a 65 años, la afectación de los márgenes de resección, la presencia de invasión linfática y vascular, la extensión local y regional, y el nodal ratio se relacionaban tanto con la supervivencia observada como ajustada. Por el contrario, factores como el sexo, la localización del tumor primario, la diferenciación tumoral, la invasión perineural, la existencia de adenopatías con ruptura capsular o el número de áreas ganglionares reseçadas no se relacionaron de forma significativa con la supervivencia (Tabla 15).

En el análisis multivariante de los pacientes pN+, la extensión regional al diagnóstico perdió su capacidad pronóstica (Tabla 16).



Supervivencia en pN+ Análisis univariante	Observada		Ajustada		
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p	
Edad ( $\geq 65$ vs $< 65$ )	3,0 (1,7-5,4)	$< 0,001$	2,8 (1,4-5,6)	0,003	
Hombre vs mujer	1,1 (0,6-2,0)	0,691	1,2 (0,6-2,3)	0,678	
T3-4 vs T1-2	2,9 (1,7-5,1)	$< 0,001$	3,0 (1,6-5,7)	0,001	
Localización	NA	0,163	NA	0,061	
Márgenes invadidos	2,9 (1,7-5,0)	0,000	2,7 (1,4-5,37)	0,003	
Diferenciación tumoral	NA	0,881	NA	0,929	
Invasión perineural	1,5 (0,8-2,6)	0,196	1,6 (0,8-3,1)	0,164	
Invasión linfovascular	1,9 (1,1-3,6)	0,033	2,5 (1,2-5,0)	0,011	
N	N2a vs N1	0	0	0 (0-4,3)	0,975
	N2b vs N1	1,5 (0,8-2,7)	0,233	1,7 (0,7-3,8)	0,237
	N2c vs N1	2,3 (1,0-5,0)	0,043	3,5 (1,4-8,7)	0,007
Ruptura capsular	1,5 (0,8-2,6)	0,175	1,6 (0,8-3,0)	0,188	
Nodal ratio	1,8 (1,3-2,4)	$< 0,001$	1,7 (1,2-2,5)	$< 0,001$	

*HR: Hazard ratio, NA: no aplicable*

**Tabla 15: Análisis univariante de la supervivencia (pN+) en el estudio de Ebrahimi<sup>92</sup>.**

Supervivencia en pN+ Análisis multivariante	Observada		Ajustada	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad ( $\geq 65$ vs $< 65$ )	2,8 (1,5-5,0)	0,001	2,4 (1,2-4,8)	0,012
T3-4 vs T1-2	2,3 (1,3-4,0)	0,005	2,5 (1,3-4,8)	0,008
Márgenes invadidos	2,2 (1,2-3,9)	0,009	1,9 (0,9-3,9)	0,070
N	1,0 (0,8-1,3)	0,922	1,2 (0,9-1,7)	0,280
Ruptura capsular	1,0 (0,6-1,9)	0,893	1,1 (0,6-2,2)	0,761
Nodal ratio	1,6 (1,1-2,2)	0,015	1,6 (1,1-2,4)	0,025

*HR: Hazard ratio*

*La variable N fue analizada como variable continua, similares resultados fueron obtenidos como variable categórica.*

*La variable nodal ratio fue analizada como variable continua tras su transformación logarítmica.*

**Tabla 16: Análisis multivariante de la supervivencia (pN+) en el estudio de Ebrahimi<sup>92</sup>.**

En el análisis multivariante incluyendo a todos los pacientes, el nodal ratio categorizado mantuvo su capacidad pronóstica después de considerar el efecto de otros factores pronósticos (Tabla 17).

Supervivencia Análisis multivariante		Observada		Ajustada	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad ( $\geq 65$ vs $< 65$ )		2,9 (1,8-4,8)	<0,001	2,9 (1,5-5,4)	0,001
T3-4 vs T1-2		1,6 (1,0-2,6)	0,038	2,1 (1,2-3,9)	0,013
Márgenes invadidos		2,8 (1,7-4,5)	<0,001	2,5 (1,3-4,5)	0,004
Ruptura capsular		1,0 (0,8-1,8)	0,954	1,1 (0,6-2,2)	0,745
NR	NR2 vs NR1	2,0 (1,1-3,6)	0,019	2,6 (1,2-5,6)	0,019
	NR3 vs NR1	2,7 (1,6-4,9)	0,001	3,7 (1,7-7,9)	0,001
	NR4 vs NR1	4,1 (1,9-8,9)	<0,001	4,4 (1,6-12,1)	0,004

*HR: Hazard ratio, NR: nodal ratio.*  
*NR1:  $\leq 2,5\%$ , NR2:  $> 2,5\%$  y  $\leq 7,5\%$ , NR3:  $> 7,5\%$  y  $\leq 20\%$ , NR4:  $> 20\%$ .*

**Tabla 17: Análisis multivariante de la supervivencia en el estudio de Ebrahimi<sup>92</sup>.**

En el estudio también se valoró el papel pronóstico del nodal ratio en función de la categoría de extensión histológica (pN) de los pacientes incluidos en el estudio. Para los pacientes pN1, el nodal ratio se permaneció como una variable con capacidad pronóstica tanto para la supervivencia observada (HR: 1,8; IC 95%:1,1-2,9, P=0,019) como para la ajustada (HR: 2,1; IC 95%:1,3-3,5, P=0,002). Para los pacientes pN2 el nodal ratio se mostró como una variable con capacidad pronóstica sólo en relación con la supervivencia observada (HR: 1,6, IC 95%:1,1-2,5, P=0,029), pero no con la ajustada (HR: 1,2, IC 95% 0,7-2,0, P=0,445).

El nodal ratio no se asoció con el riesgo de recidiva local, pero sí con el control regional. Los factores relacionados con el control regional de la enfermedad fueron: la categoría de extensión local T (P=0,010), la extensión regional N (P=0,037) y el valor del nodal ratio categorizado (P=0,013).

En el análisis multivariante, sólo la categoría T ( $P=0,015$ ) y el nodal ratio ( $P=0,020$ ) mantuvieron su capacidad pronóstica, mientras que la categoría de extensión regional N no se asoció de forma significativa con el control regional ( $P=0,424$ ). Al analizar de forma independiente el control regional en los pacientes pN1 y pN2, el nodal ratio solo apareció como un factor pronóstico significativo en los pacientes pN1 ( $P=0,024$ ).

Igualmente, el nodal ratio mostró capacidad pronóstica en relación a la aparición de metástasis a distancia tanto al ser analizada como variable continua (tras realizar la transformación logarítmica) (HR: 2,2, IC 95%: 1,5-3,1,  $P<0,001$ ) y como categórica ( $P=0,005$ ). El análisis multivariante para la aparición de metástasis a distancia no se realizó debido al limitado número de casos.

Los autores concluyen que el nodal ratio es un factor pronóstico de la supervivencia en los pacientes con carcinomas de cavidad oral tratados inicialmente con cirugía. Resaltan la capacidad del nodal ratio para diferenciar el riesgo de recurrencia en pacientes pN1 aportando una información complementaria al sistema TNM que ayudaría en la decisión de realizar un tratamiento complementario.

En resumen, los artículos publicados sobre el papel del nodal ratio en carcinomas de cavidad oral avalan su capacidad pronóstica y apoyan su uso en la toma de decisiones terapéuticas principalmente en los estadios iniciales de la enfermedad. El único artículo que valora la capacidad pronóstica del nodal ratio en el conjunto de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello también apunta en la misma dirección.



# JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS



## Justificación

El nodal ratio, definido como el cociente entre el número de adenopatías positivas dividido entre el número total de ganglios disecados, se ha comprobado como un factor pronóstico eficaz en varios modelos tumorales.

Los datos existentes en relación al papel del nodal ratio en la evaluación de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello son escasos. De los cuatro estudios realizados en pacientes con carcinomas de cavidad oral dos de ellos solo incluyen pacientes N1 y N2 (Shrime<sup>88,90</sup>). El único estudio que incluye pacientes con carcinomas en diferentes localizaciones de cabeza y cuello (Süslu<sup>89</sup>) tiene un número limitado de casos (144), sólo diferencia entre pacientes con o sin metástasis ganglionares y no hace referencia al sistema de clasificación TNM de la UICC.

## Hipótesis

El nodal ratio permite una valoración pronóstica eficaz en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello cuyo tratamiento incluye la cirugía ganglionar.

## Objetivos

El objetivo principal del presente estudio fue valorar la capacidad pronóstica del nodal ratio en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello y compararlo con el sistema de clasificación pronóstica pN de la UICC.

Como objetivos secundarios se plantearon:

- Evaluar los factores clínicos y terapéuticos que influyen en el valor del nodal ratio en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello.
- Analizar la capacidad pronóstica del nodal ratio en función de la localización del tumor primario.
- Proponer un método que optimice las posibilidades de clasificación pronóstica de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, a partir de los datos obtenidos en la valoración histológica de los vaciamientos ganglionares.



# MATERIAL Y MÉTODOS

<i>Material</i> .....	59
<i>Criterios de inclusión y exclusión</i> .....	59
<i>Pacientes incluidos en el estudio</i> .....	60
<i>Evaluación de los pacientes</i> .....	61
<i>Métodos</i> .....	62



## Material

Los datos utilizados para la realización del presente estudio se obtuvieron de la base de datos de pacientes oncológicos del servicio de ORL del Hospital de Sant Pau. Esta base de datos recoge de forma prospectiva la información correspondiente a las características epidemiológicas, oncológicas, terapéuticas y de seguimiento de todos los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello diagnosticados en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Sant Pau de Barcelona a partir del año 1985 hasta la actualidad.

Desde el año 1985 y hasta la fecha de cierre del presente estudio (julio de 2010), la base de datos incluyó información de 5.244 tumores malignos de cabeza y cuello en 4.814 pacientes.

## Criterios de inclusión y exclusión

Los requisitos para la inclusión de un paciente en el presente estudio fueron:

- Presentar una biopsia positiva para carcinoma escamoso infiltrante.
- Presentar uno o más tumores primarios de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe, o presentar metástasis ganglionar cervical de un carcinoma escamoso sin tumor primario conocido.
- Tratarse de un tumor índice de cabeza y cuello.
- La inclusión de la cirugía ganglionar en la secuencia terapéutica inicial.
- Haberse realizado el diagnóstico del tumor antes del 1 de julio de 2008.

Un total de 1.207 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.

Los criterios de exclusión de un paciente en el presente estudio fueron:

- Tratamiento quirúrgico de las áreas ganglionares limitado a la realización de adenectomías.
- Información incompleta de los resultados patológicos correspondientes al vaciamiento cervical.
- Periodo de seguimiento inferior a 2 años en ausencia de recidiva local, regional o a distancia del tumor.

Fueron excluidos del estudio 81 pacientes. En 11 casos no había información adecuada sobre el tipo de vaciamiento realizado o del resultado del estudio histológico. En 53 pacientes, la cirugía ganglionar consistió en una adenectomía. Finalmente, en 17 pacientes el periodo de seguimiento era inferior a 2 años en ausencia de recidiva local, regional o a distancia de la enfermedad.

### **Pacientes incluidos en el estudio**

El presente estudio fue realizado con la información correspondiente a 1.126 pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello en los cuales la secuencia terapéutica inicial incluyó un tratamiento quirúrgico sobre las áreas ganglionares y el periodo de seguimiento fue igual o superior a 2 años.

## Evaluación de los pacientes

Todos los pacientes fueron evaluados por el Comité Oncológico de cabeza y cuello del Hospital de Sant Pau. Este Comité está compuesto por un otorrinolaringólogo, un oncólogo y un radioterapeuta, con el asesoramiento ocasional de un radiólogo y/o un patólogo. El comité se encarga de la clasificación del tumor al diagnóstico según la clasificación TNM, de la elección del tratamiento y de la evaluación de la respuesta al tratamiento.

El programa de seguimiento incluye revisiones periódicas (trimestrales los dos primeros años, cuatrimestrales entre el tercer y quinto año, y semestrales posteriormente) y la realización de una radiografía de tórax y una analítica sanguínea completa de forma anual. Estos controles se realizan de manera rotatoria entre los diferentes departamentos relacionados con el tratamiento del paciente: otorrinolaringología, oncología radioterápica y oncología médica.

Al cierre del estudio cuatro pacientes se encontraban vivos con enfermedad a nivel loco-regional, y dos vivos con metástasis a distancia. En el cálculo de la supervivencia, estos pacientes fueron considerados fallecidos como consecuencia de la evolución de la enfermedad con fecha correspondiente al último control.

## Métodos

El cálculo del nodal ratio se realizó dividiendo el número de ganglios positivos entre el número de ganglios obtenidos por paciente. En el caso de los pacientes con un vaciamiento bilateral el número de ganglios por paciente correspondía a la suma de los ganglios de ambos vaciamientos. En el presente estudio el valor del nodal ratio se expresa en forma de porcentaje.

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS 17.0. Los niveles de significación de todas las pruebas incluidas en el estudio se establecieron en 0,05.

En la comparación de variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado y el test de asociación lineal.

En el análisis de variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student-Fisher o el análisis de varianza.

La relación de las diferentes variables con la supervivencia fueron testadas utilizando el modelo de regresión de Cox. Las curvas de supervivencia se generaron con el método de Kaplan-Meier valorando la diferencia entre las mismas con la prueba de Log Rank (Mantel-Cox). Los valores de supervivencia que se proporcionan en el estudio están calculados a 5 años.

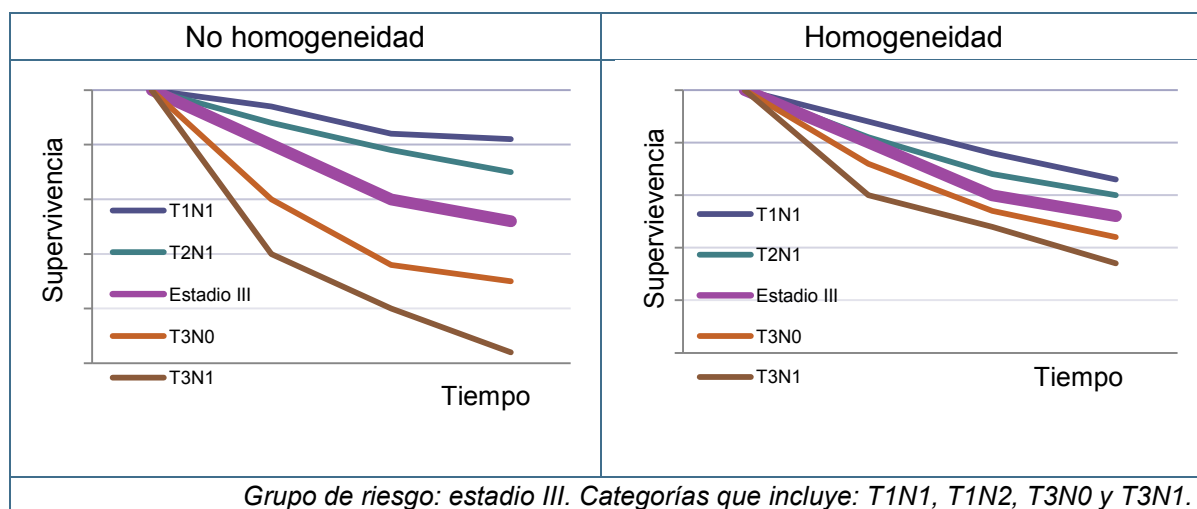
Para definir grupos de riesgo se utilizó la técnica de análisis de partición recursiva mediante el nodo CHAID<sup>a</sup>. Se trata un método de clasificación que genera árboles de decisión mediante el análisis de los valores de Chi-cuadrado; identificando de este modo divisiones óptimas dentro de grupos. La eficacia del método de partición recursiva en estudios oncológicos de cabeza y cuello está previamente avalado por varios autores (Cooper<sup>94,95</sup>, León<sup>96,97</sup>, Langendijk<sup>98</sup> y Jonkman<sup>99</sup>).

---

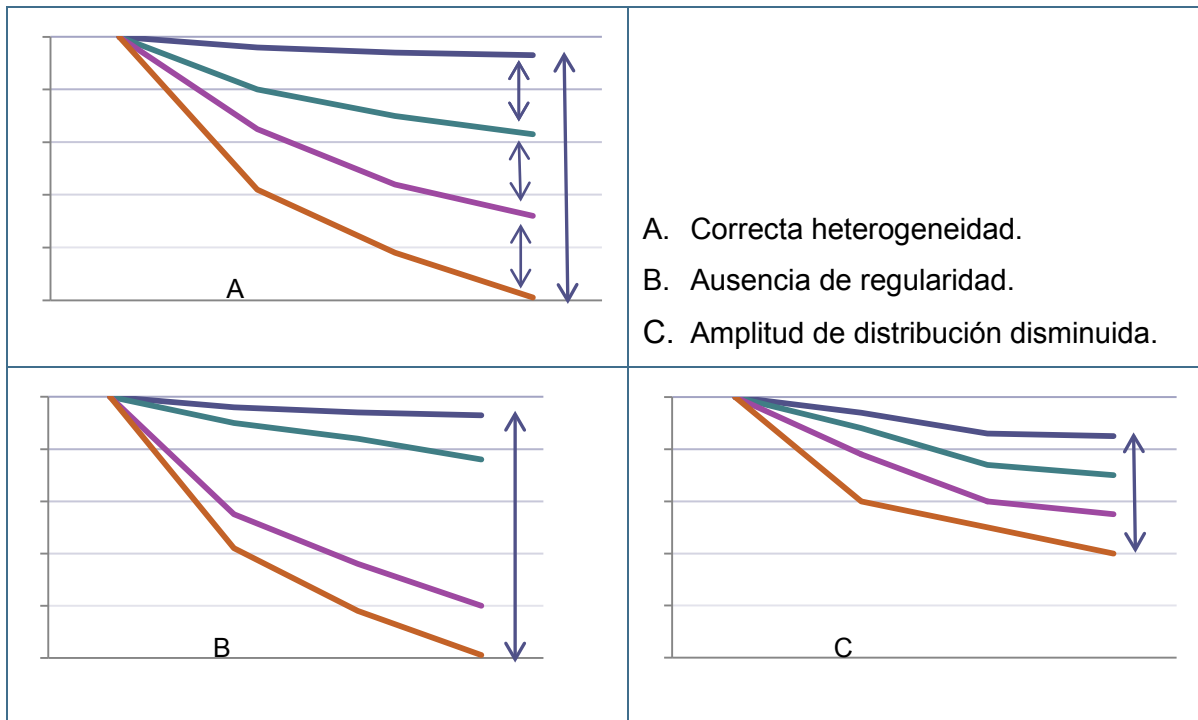
<sup>a</sup> CHAID: del inglés *CHI-squared Automatic Interaction Detection*.

En la valoración de las diferentes clasificaciones pronóstica se consideraron los criterios de homogeneidad, heterogeneidad y distribución<sup>100-102</sup>, consistentes en:

- Homogeneidad: Los pacientes o categorías incluidas en un determinado grupo de riesgo deben de tener similares valores de supervivencia (*Figura 8*).
- Heterogeneidad: La diferencia entre el grupo de pacientes con mejor y peor supervivencia debe de ser lo más amplia posible. Los grupos intermedios deben de distribuirse de forma regular entre los estadios extremos (*Figura 9*).
- Distribución: El número de pacientes que integran cada grupo pronóstico debería de ser similar. Una clasificación estará mejor balanceada cuanto menor sea la diferencia entre la distribución real de los pacientes y una distribución ideal en la que todos los estadios están integrados por el mismo número de pacientes.



*Figura 8: Ejemplos de homogeneidad.*



*Figura 9: Ejemplos de heterogeneidad.*

Los criterios de homogeneidad, heterogeneidad y distribución fueron evaluados mediante la inspección visual de las curvas de supervivencia y el análisis de los siguientes datos: valores de supervivencia a 5 años obtenidos con el método de Kaplan-Meier y el intervalo de confianza correspondiente, valores de hazard ratio obtenidos con el método de riesgo proporcionales de Cox, y los niveles de significación estadística en la comparación por pares del Long Rank test.



# RESULTADOS

<i>Características epidemiológicas de la población</i> .....	67
<i>Características de la lesión tumoral</i> .....	68
<i>Tratamiento realizado</i> .....	70
<i>Estudio descriptivo del análisis histológico del tumor primario</i> .....	76
<i>Estudio descriptivo del análisis histológico ganglionar</i> .....	76
<i>Nodal ratio</i> .....	85
<i>Supervivencia ajustada</i> .....	89
<i>Análisis multivariante de la supervivencia ajustada</i> .....	99
<i>Supervivencia ajustada global</i> .....	104
<i>Supervivencia ajustada por localizaciones</i> .....	107
<i>Supervivencia libre de enfermedad regional</i> .....	121
<i>Supervivencia libre de enfermedad regional global</i> .....	122
<i>Supervivencia libre de enfermedad regional por localizaciones</i> .....	125
<i>Comparación con la literatura</i> .....	138
<i>Supervivencia ajustada en función nodal ratio y ruptura por pN</i> .....	140
<i>Integración de la ruptura capsular y el nodal ratio</i> .....	143



## Características epidemiológicas de la población

La serie está compuesta principalmente por varones, entre los 50 y 70 años de edad, con antecedentes de consumo de tabaco y el alcohol (Tablas 18, 19, 20). El 84% de los pacientes incluidos en el estudio, eran consumidores severos de tóxicos; es decir, fumadores de más de 20 cigarrillos/día y/o con consumos de alcohol superiores a 80 gramos de alcohol/día. Sólo un 5,7% de los pacientes no habían sido consumidores de tabaco o alcohol.

Sexo	Recuento	Porcentaje
Hombre	1038	92,20%
Mujer	88	7,80%

*Tabla 18: Distribución por sexo.*

Edad	Recuento	Porcentaje
<50 años	227	20%
50-60 años	396	35%
60-70 años	307	27%
>70 años	196	17%

*Tabla 19: Distribución por edad.*

Consumo tóxicos		Alcohol			
Tabaco		No	Moderado	Severo	Total
No	Recuento % sobre el total	64 5,7%	12 1,1%	3 0,3%	79 7%
Moderado	Recuento % sobre el total	23 2,0%	81 7,2%	38 3,4%	142 12,6%
Severo	Recuento % sobre el total	71 6,3%	346 30,7%	488 43,3%	905 80,4%
Total	Recuento % sobre el total	158 14%	439 39%	529 47%	1126 100%

*Tabla 20: Distribución por consumo tabaco y alcohol.*

## Características de la lesión tumoral

### Extensión al diagnóstico

Para la clasificación por estadios, en el caso de pacientes con varios tumores simultáneos se seleccionaron las características del tumor más extenso para su categorización.

El 85,5% de los pacientes fueron diagnosticados en estadios tumorales avanzados, III-IV (Tabla 21). Ninguno de los pacientes presentaba metástasis a distancia al diagnóstico.

N / T		Tx	T1	T2	T3	T4	Total
N0	Recuento % sobre N		51 12,8%	112 28%	160 40%	77 19,3%	400 100%
N1	Recuento % sobre N	4 1,8%	18 7,9%	71 31,3%	88 38,8%	46 20,3%	227 100%
N2	Recuento % sobre N	36 9,5%	30 7,9%	94 24,8%	143 37,7%	76 20,1%	379 100%
N3	Recuento % sobre N	24 20%	15 12,5%	24 20%	33 27,5%	24 20%	120 100%
Total	Recuento % sobre N	64 5,7%	114 10,1%	301 26,7%	424 37,7%	223 19,8%	1126 100%
Estadios: I <span style="color: #ADD8E6;">■</span> , II <span style="color: #008080;">■</span> , III <span style="color: #6A5ACD;">■</span> , IVa <span style="color: #DDA0DD;">■</span> , IVb <span style="color: #800080;">■</span> .							

Tabla 21: Distribución por extensión local (T) y extensión regional (N).

## Histología de la lesión tumoral

La mayoría de los pacientes (77,7%) presentaron carcinomas escamosos moderadamente diferenciados (Tabla 22).

Histología tumor	Recuento	Porcentaje
Bien diferenciado	101	9%
Moderadamente diferenciado	875	77,7%
Mal diferenciado	150	13,3%
Total	1126	100%

Tabla 22: Distribución por histología.

## Localización tumor primario

La localización tumoral más frecuente fue la laringe (42,2%), seguida por los carcinomas localizados en cavidad oral (18,2%) y en orofaringe (16,9%) (Tabla 23).

Localización	Recuento	Porcentaje
Cavidad oral	205	18,2%
Orofaringe	190	16,9%
Hipofaringe	173	15,4%
Supraglotis	306	27,2%
Glottis	169	15%
Sincrónicos	19	1,7%
N sin T	64	5,7%
Total	1126	100%

Tabla 23: Distribución por localización.

## Tratamiento realizado

En la mayoría de casos el tratamiento inicial incluía la combinación de diferentes modalidades terapéuticas: quimioterapia, radioterapia y/o cirugía.

El tratamiento con quimioterapia de inducción consistió en la administración de tres ciclos de cisplatino y 5-fluoruracilo. Ocasionalmente, los pacientes recibieron un taxano como tercer fármaco. En los pacientes con antecedentes de cardiopatía, insuficiencia renal o neuropatía, el tratamiento con cisplatino se sustituyó por carboplatino. Tras completar el tercer ciclo de quimioterapia, el Comité Oncológico realizó una evaluación del grado de respuesta conseguido.

Los criterios para la aplicación de radioterapia post-operatoria sobre las áreas ganglionares se mantuvieron constantes a lo largo del periodo de estudio y fueron: la existencia de más de una adenopatía metastásica, una adenopatía de tamaño superior a 3 cm o la presencia de ruptura capsular. La dosis habitual de radioterapia postoperatoria fue de 50 Gy; alcanzando los 60-65 Gy en el caso de adenopatías con ruptura capsular.

A partir del año 2000, se inició en nuestro centro el uso de la quimiorradioterapia concomitante en el tratamiento conservador de tumores avanzados de cabeza y cuello y como tratamiento adyuvante postoperatorio en pacientes con mal pronóstico. En estos casos, el tratamiento con radioterapia se combinó con la administración de tres ciclos de cisplatino.

El tratamiento quirúrgico de todos los pacientes se realizó en el Hospital de Sant Pau por el equipo quirúrgico de la sección de Laringología y Patología Cérvico-Facial. Esto supone un número restringido de cirujanos con criterios quirúrgicos similares que aseguran la uniformidad del tratamiento quirúrgico.

## Tratamiento del tumor primario

Aproximadamente la mitad de los pacientes (47,6%) realizaron un tratamiento combinado que incluía la cirugía y la radioterapia sobre la localización primaria del tumor (Tabla 24). En la mayoría de estos casos, el 98,4%, la radioterapia se administró de forma postoperatoria.

Tratamiento T	Cirugía y Radioterapia	Cirugía±QT	Radioterapia±QT	Total
	505 (47,6%)	266 (25%)	291 (27,4%)	1062
QT+IQ+RT	280	0	0	280
IQ+RT	192	0	0	192
QT+IQ+[QT+RT]	13	0	0	13
IQ+[QT+RT]	12	0	0	12
QT+RT+IQ	6	0	0	6
RT+IQ	2	0	0	2
IQ	0	183	0	183
QT+IQ	0	83	0	83
QT+RT	0	0	168	168
RT	0	0	62	62
QT+[QT+RT]	0	0	33	33
[QT+RT]	0	0	28	28

[QT+RT]: Quimio-radioterapia, RT: radioterapia, IQ: cirugía, QT: Quimioterapia.

Tabla 24: Tratamiento del tumor primario.

## Tratamiento de las áreas ganglionares cervicales

La secuencia de tratamiento más frecuente sobre las áreas ganglionares fue la cirugía seguida de radioterapia (Tabla 25). En 166 pacientes, el tratamiento quirúrgico cervical se realizó con posterioridad a un tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia; se trataba de pacientes que habían recibido un tratamiento conservador (no quirúrgico) sobre la localización primaria del tumor. En estas ocasiones, los vaciamientos cervicales se realizaron en un periodo comprendido entre las 6 y las 10 semanas (mediana: 8,5) desde la finalización del tratamiento conservador.

Tratamiento N	Cirugía + RT	RT + cirugía	Cirugía±QTneoadyuvante
	679 (60,3%)	166 (14,7%)	281(25%)
QT+IQ+RT	399	0	0
IQ+RT	239	0	0
IQ+[QT+RT]	23	0	0
QT+IQ+[QT+RT]	18	0	0
QT+RT+IQ	0	77	0
RT+IQ	0	32	0
QT+[QT+RT]+IQ	0	31	0
[QT+RT]+IQ	0	26	0
IQ	0	0	191
QT+IQ	0	0	90

[QT+RT]: Quimio-radioterapia, RT: radioterapia, IQ: cirugía, QT: Quimioterapia.

Tabla 25: Tratamiento de las áreas ganglionares.



La mayoría de los pacientes que habían recibido tratamiento previo a la cirugía ganglionar habían sido diagnosticados en estadios avanzados (Tabla 26).

Secuencia de tratamiento		Estadio				Total
		I	II	III	IV	
Cirugía	Recuento	36	60	57	38	191
	% fila	18,8%	31,4%	29,8%	19,9%	100%
Quimioterapia+cirugía	Recuento	0	7	48	35	90
	% fila	0%	7,8%	53,3%	38,9%	100%
Cirugía+Radioterapia*	Recuento	14	41	205	419	679
	% fila	2,1%	6%	30,2%	61,7%	100%
Radioterapia*+Cirugía	Recuento	1	4	31	130	166
	% fila	0,6%	2,4%	18,7%	78,3%	100%
Total	Recuento	51	112	341	622	1126
	% fila	4,5%	9,9%	30,3%	55,2%	100%

\*Radioterapia: incluye radioterapia o a quimiorradioterapia  
 $\chi^2$  Pearson: 306,06, gl:9, P<0 ,0001  
 Test asociación lineal: 236,97, gl:1, P<0 ,0001

Tabla 26: Relación entre tratamiento previo y la extensión al diagnóstico.

## Características del tratamiento quirúrgico ganglionar

Se clasificaron los vaciamientos en radicales, funcionales y selectivos siguiendo los criterios de Robbins y cols.<sup>103</sup>.

En total se realizaron 1.713 vaciamientos cervicales, siendo los más frecuentes los vaciamientos funcionales (37,8%) seguidos de los selectivos (34,1%) (Tabla 27).

En el caso de los vaciamientos selectivos, el 73% fueron vaciamientos cervicales laterales (áreas II-III-IV) y un 22,7% correspondían a vaciamientos supraomohioideos (áreas I-II-III).

Tipo de vaciamiento	Recuento	Porcentaje
Radical unilateral	278	24,7%
Funcional unilateral	161	14,3%
Selectivo unilateral	100	8,9%
Selectivo bilateral	173	15,4%
Funcional bilateral	144	12,8%
Radical+Funcional	127	11,3%
Funcional+Selectivo	71	6,3%
Radical+Selectivo	67	6%
Radical bilateral	5	0,4%
Total	1126	100%

*Tabla 27: Tipo de vaciamiento.*

## Vaciamiento realizado en función del tratamiento previo

Los vaciamentos ganglionares más extensos (radical o funcional) se realizaron generalmente en pacientes que habían recibido tratamiento previo a la cirugía ganglionar (Tabla 28).

Tratamiento previo		Tipo de vaciamiento			
		Radical	Funcional	Selectivo	Total
No tratamiento previo	Recuento	102	259	337	698
	% sobre fila	14,6%	37,1%	48,3%	100%
Radioterapia o quimiorradioterapia	Recuento	97	73	37	207
	% sobre fila	46,9%	35,3%	17,9%	100%
Quimioterapia	Recuento	283	315	210	808
	% sobre fila	35%	39%	26%	100%
Total	Recuento	482	647	584	1713
	% sobre fila	28,1%	37,8%	34,1%	100%

*X<sup>2</sup> Pearson: 158,267, gl:4, P<0,0001*

*Tabla 28: Relación entre tratamiento previo y tipo de vaciamiento.*

## Resumen por localizaciones

	T		N			Tratamiento previo			Vaciamiento		
	n°	%	n°	%		n°	%		%		
Glottis 169	T1	3	1,78	N0	126	74,6	No	98	58	uni	32,5
	T2	18	10,65	N1	19	11,2	RT/QT+RT	5	3	bil	67,5
	T3	92	54,44	N2	19	11,2	QT	66	39,1		
	T4	56	33,14	N3	5	3					
Supraglottis 306	T1	26	8,50	N0	110	35,9	No	126	41,2	uni	29,4
	T2	103	33,66	N1	71	23,2	RT/QT+RT	26	8,5	bil	70,6
	T3	149	48,69	N2	103	33,7	QT	154	50,3		
	T4	28	9,15	N3	22	7,2					
Cav. oral 205	T1	43	20,98	N0	110	53,7	No	125	61	uni	65,4
	T2	83	40,49	N1	52	25,4	RT/QT+RT	21	10,2	bil	34,6
	T3	42	20,49	N2	40	19,5	QT	59	28,8		
	T4	37	18,05	N3	3	1,5					
Sincrónico 19	T1			N0	3	15,8	No	5	26,3	uni	47,4
	T2	7	36,84	N1	5	26,3	RT/QT+RT	7	36,8	bil	52,6
	T3	8	42,11	N2	8	42,1	QT	7	36,8		
	T4	4	21,05	N3	3	15,8					
Hipofaringe 173	T1	16	9,25	N0	25	14,5	No	32	18,5	uni	50,9
	T2	36	20,81	N1	31	17,9	RT/QT+RT	24	13,9	bil	49,1
	T3	65	37,57	N2	85	49,1	QT	117	67,6		
	T4	56	32,37	N3	32	18,5					
Orofaringe 194	T1	26	13,68	N0	26	13,7	No	36	18,9	uni	57,9
	T2	54	28,42	N1	45	23,7	RT/QT+RT	81	42,6	bil	42,1
	T3	68	35,79	N2	88	46,3	QT	73	38,4		
	T4	42	22,11	N3	31	16,3					
N sin T 64				N1	4	6,3	No	31	48,4	uni	82,8
				N2	36	56,3	RT/QT+RT	2	3,1	bil	17,2
				N3	24	37,5	QT	31	48,4		

Tabla 29: Resumen por localizaciones de las características del tumor y del tratamiento.

## Estudio descriptivo del análisis histológico del tumor primario

Recibieron un tratamiento quirúrgico sobre el tumor primario 771 pacientes.

Afectación márgenes quirúrgicos	Recuento	Porcentaje
Negativos	669	86,8%
Positivos o próximos	102	13,2%
<b>Extensión local por histología</b>		
Extensión local por histología	Recuento	Porcentaje
pT0	38	4,9%
pT1	103	13,4%
pT2	171	22,2%
pT3	245	31,8%
pT4	214	27,8%

*Tabla 30: Estudio histológico del tumor primario*

## Estudio descriptivo del análisis histológico ganglionar

### Grupo N0/pN+

De los 400 pacientes sin afectación ganglionar al diagnóstico, 137 presentaron adenopatías metastásicas en el estudio histológico, lo que corresponde a un 34,3% de pacientes con metástasis ganglionares ocultas (Tabla 31).

N / pN		pN0	pN1	pN2	pN3	Total
N0	Recuento	263	66	71	0	400
	% sobre N	65,8%	16,5%	17,8%	0%	100%
N1	Recuento	91	52	78	6	227
	% sobre N	40,1%	22,9%	34,4%	2,6%	100%
N2	Recuento	92	43	220	24	379
	% sobre N	24,3%	11,3%	58,0%	6,3%	100%
N3	Recuento	21	3	37	59	120
	% sobre N	17,5%	2,5%	30,8%	49,2%	100%
Total	Recuento	467	164	406	89	1126
	% sobre fila	41,5%	14,6%	36,1%	7,9%	100%

*Tabla 31: Relación entre la extensión regional clínica e histológica.*

## Metástasis ocultas por tratamiento previo

No existieron diferencias significativas en el porcentaje de metástasis ocultas en función del tratamiento previo a la cirugía ganglionar (Tabla 32).

Tratamiento previo	Metástasis ocultas	Recuento
No tratamiento previo	33,2%	87 de 262
Radioterapia o quimiorradioterapia	63,6%	7 de 11
Quimioterapia	33,9%	43 de 127
Total	34,3%	137 de 400
$\chi^2$ Pearson: 4,354, gl:2, P=0,113		

Tabla 32: Metástasis ocultas por tratamiento previo.

## Metástasis ocultas por localización

La localización con menos metástasis ocultas fue la glotis, pero sin alcanzar diferencias significativas con el resto de localizaciones (Tabla 33).

Localización	Metástasis ocultas	Recuento
Glotis	27%*	34 de 123
Supraglotis	39,1%	43 de 110
Cavidad oral	34,5%	38 de 110
Sincrónicos	66,7%	2 de 3
Hipofaringe	40%	10 de 25
Orofaringe	38,5%	10 de 26
Total	34,3%	137 de 400
$\chi^2$ Pearson: 6,075, gl:5, P=0,299		

Tabla 33: Metástasis ocultas por localización.

\*Los tumores transglóticos fueron incluidos dentro del grupo de pacientes con tumores glóticos lo que justificaría el inusual porcentaje de metástasis ocultas en esta localización.

## Grupo N+/pN0

De los 726 pacientes N+, el 28,1% no presentaron tumor a nivel ganglionar en el estudio histológico. Los pacientes tratados con radioterapia o quimiorradioterapia antes de la cirugía ganglionar presentaron un mayor porcentaje de pacientes N+/pN0 (Tabla 34).

Tratamiento previo		pN		
		pN0	pN+	Total
No tratamiento previo	Recuento % sobre fila	43 22,5%	148 77,5%	191 100%
Radioterapia o quimiorradioterapia	Recuento % sobre fila	79 51%	76 49%	155 100%
Quimioterapia	Recuento % sobre fila	82 21,6%	298 78,4%	380 100%
Total	Recuento % sobre fila	204 28,1%	522 71,9%	726 100%

$\chi^2$  Pearson: 51,068, gl:2,  $P < 0,0001$

Tabla 34: Relación pN/ tratamiento previo en los pacientes N+.

## Ganglios obtenidos en función N

El número de ganglios hallados fue significativamente superior en el caso de pacientes N2; no existiendo diferencias significativas entre N0, N1 y N3 (Tabla 35).

Extensión N	Ganglios obtenidos					
	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min.	Max.
N0	400	31,61	16,86	29	4	101
N1	227	33,68	20,01	29	4	118
N2	379	36,60	20,47	33	2	118
N3	120	28,88	16,72	24	6	95
Total	1126	33,42	18,94	29	2	118

$F_0$ : 7,225, gl:3,1122,  $P < 0,001$   
Comparaciones múltiples Bonferroni: N0 vs N1/N3  $P=1$ , N2 vs N0/N3  $P < 0,05$

Tabla 35: Ganglios obtenidos por extensión regional clínica.

## Ganglios obtenidos, positivos y con ruptura por paciente

En total se examinaron 37.624 ganglios. La media de ganglios analizados por paciente fue de 33,4. En los pacientes sometidos a un vaciamiento bilateral en número de ganglios obtenidos fue prácticamente el doble de los pacientes con un vaciamiento unilateral (Tabla 36).

Lateralidad vaciamiento	Ganglios obtenidos					
	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min.	Max.
Unilateral	539	21,94	10,99	20	2	68
Bilateral	587	43,96	18,57	42	8	118
Total	1126	33,42	18,94	29	2	118

*t<sub>0</sub>: 23.941, gl:1124, P<0,0001*

**Tabla 36: Ganglios obtenidos según la lateralidad del vaciamiento.**

El 58,5% de los pacientes presentaron de adenopatías positivas (pN+) con una media de los ganglios positivos aislados por paciente de 4,03 (Tabla 37). El número de ganglios positivos fue significativamente superior en los pacientes sometidos a un vaciamiento bilateral (Tabla 38).

Pacientes pN+ (659)	Media	Desv. Std.	Mediana	Min.	Max.
Ganglios positivos	4,03	5,16	2	1	73
Ganglios con ruptura	1,35	2,32	1	0	22

**Tabla 37: Ganglios positivos y con ruptura en pacientes pN+.**

Lateralidad vaciamiento	Ganglios positivos					
	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min.	Max.
Unilateral	322	3,35	3,64	2	1	27
Bilateral	337	4,67	6,21	3	1	73
Total	659	4,02	5,16	2	1	73

*t<sub>0</sub>: 3,291, gl:657, P=0,001*

**Tabla 38: Ganglios positivos en función de la lateralidad del vaciamiento en pN+.**

El 51,9% de los pacientes pN+ presentaron ganglios con ruptura capsular; existiendo una relación significativa entre el número de ganglios positivos hallados por paciente y el número de ganglios con ruptura (Tabla 39, Figura 10).

Ganglios positivos	Ganglios con ruptura
1	33,3% (72 de 216)
2	47,2% (60 de 127)
3	48,6% (36 de 74)
4	53,6% (37 de 69)
5	74,4% (29 de 39)
de 6 a 10	77,3% (68 de 88)
de 11 a 20	85,7% (30 de 35)
>20	90,9% (10 de 11)
Total	51,9% (342 de 659)

Tabla 39: Porcentaje de ganglios con ruptura según número de ganglios positivos por paciente.

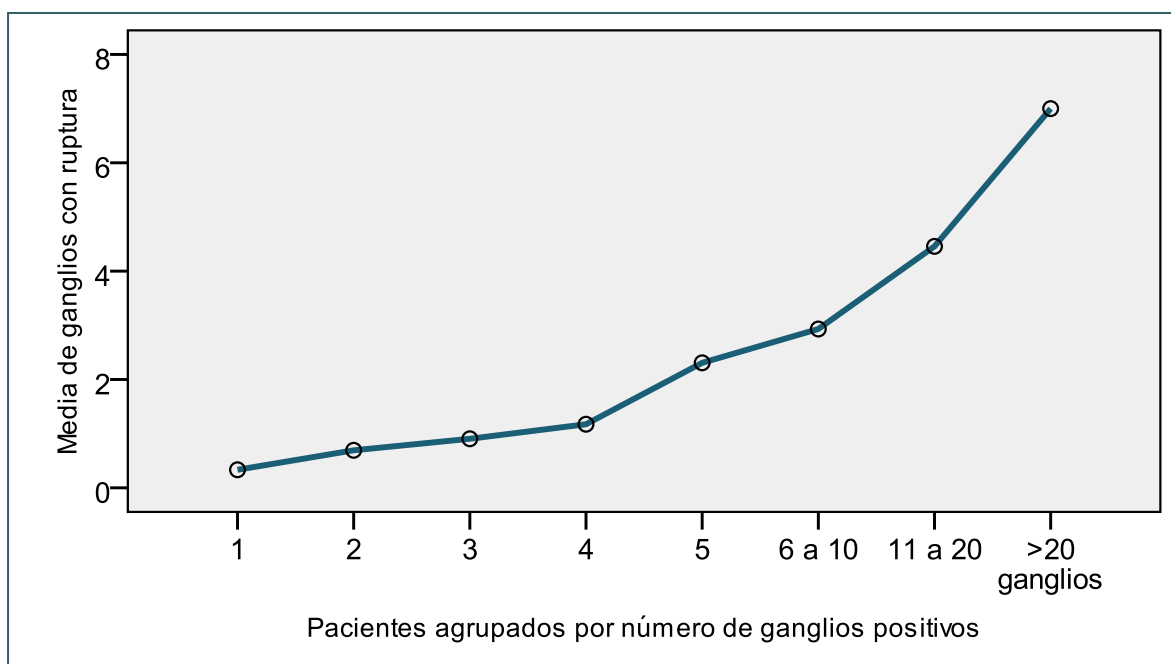


Figura 10: Media de ganglios con ruptura en función del número de ganglios positivos.



## Ganglios obtenidos, positivos y con ruptura por vaciamiento

Se obtuvieron un mayor número de adenopatías cuando más extensa fue la cirugía ganglionar (Tabla 40).

Tipo de vaciamiento	Ganglios obtenidos					
	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min.	Max.
Vaciamiento radical	482	25,09	11,75	24	1	68
Vaciamiento funcional	647	23,34	10,28	22	3	72
Vaciamiento selectivo	584	17,86	9,61	16	1	60
Total	1713	21,96	10,92	20	1	72

$F_0: 71,619, gl:2;1710, P<0,0001$   
Comparaciones múltiples Bonferroni  $P<0,05$

Tabla 40: Ganglios obtenidos en función de la extensión del vaciamiento ganglionar.

El número de ganglios de ganglios positivos y ganglios con ruptura fue significativamente superior en el caso de los vaciamientos radicales, no existiendo diferencias significativas entre los vaciamiento funcionales y selectivos (Tabla 41).

Tipo de vaciamiento	Ganglios positivos					
	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min.	Max.
Vaciamiento radical	482	3,45	4,71	2	0	52
Vaciamiento funcional	647	1,16	2,32	0	0	32
Vaciamiento selectivo	584	0,41	1,08	0	0	10
Total	1713	1,55	3,19	0	0	52

$F_0: 149,862, gl:2;1710, P<0,0001$   
Comparaciones Bonferroni: funcional vs selectivo  $P<0,105$ , radical vs funcional/selectivo  $P<0,0001$

Tipo de vaciamiento	Ganglios con ruptura					
	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min.	Max.
Vaciamiento radical	482	1,43	2,32	1	0	20
Vaciamiento funcional	647	0,24	0,81	0	0	9
Vaciamiento selectivo	584	0,08	0,44	0	0	5
Total	1713	0,52	1,47	0	0	20

$F_0: 155,97, gl:2;1710, P<0,0001$   
Comparaciones Bonferroni: funcional vs selectivo  $P<0,108$ , radical vs funcional/selectivo  $P<0,0001$

Tabla 41: Ganglios positivos y con ruptura en función de la extensión del vaciamiento ganglionar.

## Ganglios obtenidos, positivos y con ruptura por tratamiento previo

Los vaciamientos de pacientes previamente sometidos a radioterapia o quimiorradioterapia presentaban un menor número de ganglios obtenidos que los pacientes no tratados o tratados con quimioterapia neoadyuvante. Los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante presentaron un número significativamente más elevado tanto de ganglios disecados como de ganglios positivos, con respecto a los otros dos grupos. Pero no se encontraron diferencias significativas en el número de adenopatías con ruptura capsular respecto a los pacientes tratados previamente con radioterapia (Tabla 42).

Ganglios obtenidos						
Tratamiento previo	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min	Max
No tratamiento previo	698	20,89	10,56	20	1	64
Radioterapia/quimiorradioterapia	207	17,38	8,3	16	2	55
Quimioterapia	808	24,07	11,33	22	1	72
Total	1713	21,96	10,92	20	1	72
<i>F<sub>0</sub>: 38,31, gl:2;1710, P&lt;0,0001</i>						
<i>Comparaciones múltiples Bonferroni P&lt;0,0001</i>						
Ganglios positivos						
Tratamiento previo	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min	Max
No tratamiento previo	698	1,06	2,34	0	0	21
Radioterapia/quimiorradioterapia	207	1,40	3,12	0	0	32
Quimioterapia	808	2,01	3,74	1	0	52
Total	1713	1,55	3,19	0	0	52
<i>F<sub>0</sub>: 17,194, gl:2;1710, P&lt;0,0001</i>						
<i>Comparaciones múltiples Bonferroni: no tratados vs RT P=0,52, QT vs no tratados/RT P=0,04</i>						
Ganglios con ruptura						
Tratamiento previo	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min	Max
No tratamiento previo	698	0,31	1,06	0	0	13
Radioterapia /quimiorradioterapia	207	0,52	1,31	0	0	10
Quimioterapia	808	0,70	1,76	0	0	20
Total	1713	0,52	1,47	0	0	20
<i>F<sub>0</sub>: 14,046, gl:2;1710, P&lt;0,0001</i>						
<i>Comparaciones Bonferroni: no tratados vs RT P=0,199, QT vs no tratados P&lt;0,0001, QT vs RT P=0,297</i>						

Tabla 42: Ganglios resecaados, positivos y con ruptura en función del tratamiento previo.

## Ganglios obtenidos, positivos, con ruptura y pN según localización

La media de ganglios obtenidos fue significativamente superior en los tumores supraglóticos con respecto a los tumores de cavidad oral, orofaringe y los de primario desconocido (Tabla 43).

Localización	Ganglios obtenidos					
	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min.	Max.
Glottis	169	35,30	19,10	31	4	101
Supraglottis	306	37,14	20,60	33	6	118
Cavidad oral	205	29,42	16,27	26	5	93
Sincrónicos	19	37,26	28,51	35	2	113
Hipofaringe	173	33,94	17,77	30	4	95
Orofaringe	190	30,68	18,33	25	5	98
N sin T	64	29,02	15,53	25	3	76
Total	1126	33,41	18,93	29	2	118

$F_0: 5,273, gl:6,1119, P<0,0001$   
Bonferroni: Supraglottis vs cavidad oral, orofaringe, N sin T  $P<0,05$

Tabla 43: Ganglios obtenidos por localización.

En los pacientes pN+, no existieron diferencias significativas en el número de ganglios positivos en función de la localización (Tabla 44).

Localización	Ganglios positivos					
	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min.	Max.
Glottis	56	2,63	2,87	2	1	18
Supraglottis	180	4,17	4,40	3	1	25
Cavidad oral	92	2,85	2,83	2	1	21
Sincrónicos	15	7,00	18,30	2	1	73
Hipofaringe	136	4,03	4,04	3	1	22
Orofaringe	119	4,55	5,60	3	1	48
N sin T	61	4,93	5,52	3	1	27
Total	659	4,03	5,16	2	1	73

$F_0: 2,916 gl:6,652, P=0,008$   
Comparaciones múltiples Bonferroni:  $P>0,05$

Tabla 44: Ganglios positivos por localización en pacientes pN+.

La media de ganglios con ruptura fue significativamente superior en los tumores de primario desconocido con respecto a los tumores de cavidad oral y glotis (Tabla 45).

Localización	Ganglios con ruptura					
	Casos	Media	Desv Std.	Mediana	Min.	Max.
Glotis	56	0,71	1,50	0	0	8
Supraglotis	180	1,40	2,60	0	0	20
Cavidad oral	92	0,82	1,39	0	0	6
Sincrónicos	15	0,73	0,88	0	0	2
Hipofaringe	136	1,51	2,54	1	0	22
Orofaringe	119	1,44	2,07	1	0	11
N sin T	61	2,20	2,99	1	0	13
Total	659	1,35	2,32	1	0	22

$F_0: 2,916$  gl:6,652,  $P=0,008$   
Bonferroni: N sin T vs glotis y cavidad oral  $P<0,05$

**Tabla 45: Ganglios con ruptura capsular por localización en pacientes pN+.**

También se observaron diferencias en la distribución por categorías pN en función de la localización (Tabla 46).

Localización	Casos	pN		pN+		
		pN0	pN+	pN1	pN2	pN3
Glotis	169	113 66,90%	56 33,10%	23 41,10%	29 51,80%	4 7,10%
Supraglotis	306	126 41,20%	180 58,80%	48 26,70%	115 63,90%	17 9,40%
Cavidad oral	205	113 55,10%	92 44,90%	32 34,80%	57 62,00%	3 3,30%
Sincrónicos	19	4 21,10%	15 78,90%	4 26,70%	8 53,30%	3 20%
Hipofaringe	173	37 21,40%	136 78,60%	25 18,40%	89 65,40%	22 16,20%
Orofaringe	190	71 37,40%	119 62,60%	23 19,30%	81 68,10%	15 12,60%
N sin T	64	3 4,70%	61 95,30%	9 14,80%	27 44,30%	25 41%
Total	1126	467 41,50%	659 58,50%	164 24,90%	406 61,60%	89 13,50%

$X^2: 129,64$ , gl:6,  $P<0,0001$        $X^2: 67,76$ , gl:12,  $P<0,0001$

**Tabla 46: Distribución pN por localización.**

## Nodal ratio

La media del valor del nodal ratio fue del 8%. En el grupo de pacientes con adenopatías positivas, el valor medio de nodal ratio fue de 13,72% (Tabla 47).

Nodal ratio	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min.	Max.
Total pacientes	1126	8,03	12,92	3,33	0	100
Pacientes pN+	659	13,72	14,40	8,7	1,04	100

Tabla 47: Descriptivo valores del nodal ratio.

## Nodal ratio en función de la extensión regional al diagnóstico

El valor del nodal ratio se incrementó a medida que aumentaba la extensión regional al diagnóstico (Tabla 48).

Extensión N	Nodal ratio					
	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min.	Max.
N0	400	3,13	6,83	0	0	44,83
N1	227	6,35	10,15	3,45	0	80
N2	379	11,28	14,66	7,02	0	100
N3	120	17,24	18,39	10	0	80
Total	1126	8,03	12,92	3,33	0	100

$F_0: 55,885$  gl:2;1122,  $P < 0,0001$   
Comparaciones múltiples Bonferroni  $P < 0,05$

Tabla 48: Valor del nodal ratio en función de la extensión regional (N).

## Nodal ratio en función de pN

El valor del nodal ratio se incrementaba a medida que aumentaba la extensión regional en el estudio histológico según la clasificación pN (Tabla 49).

Nodal ratio						
Extensión pN	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min.	Max.
pN1	164	4,44	3,27	3,57	1,04	25
pN2	406	15,96	13,92	11,54	1,69	96
pN2a	19	6,79	7,72	4	1,96	33,33
pN2b	246	15,9	13,11	12	1,69	80
pN2c	141	17,3	15,46	12	2,0	96
pN3	89	20,58	20,18	12,5	1,32	100
Total	659	13,72	14,4	8,7	1,04	100
Comparaciones para pN1, pN2 pN3.			$F_0: 57,566$ gl:2;656, $P<0,0001$			
Comparaciones múltiples Bonferroni $P<0,05$						
Comparaciones para pN2a, pN2b, pN2c.			$F_0: 4,873$ gl:2;403, $P=0,008$			
Comparaciones Bonferroni pN2a vs pN2b/pN2c $P<0,05$ , pN2b vs pN2c $P=1$						

Tabla 49: Nodal ratio en función de pN en pacientes pN+.

## Nodal ratio en función de la presencia de ruptura capsular

El valor de nodal ratio fue significativamente más elevado en los pacientes pN+ que presentaban ruptura capsular (Tabla 50).

Nodal ratio						
Ruptura	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min.	Max.
No	317	9,22	9,92	6,66	1,04	80
Si	342	17,88	16,51	12,50	1,32	100
Total	659	13,71	14,39	8,69	1,04	100
$t_0: 8.082$ ; gl:657, $P<0,0001$						

Tabla 50: Nodal ratio en función de la presencia de ruptura capsular.

## Nodal ratio en función del tratamiento de las áreas ganglionares

Los valores del nodal ratio fueron superiores en los pacientes que habían recibido un tratamiento previo a la cirugía ganglionar; siendo esta diferencia significativa entre los pacientes no tratados y los tratados con quimioterapia (Tabla 51).

Tratamiento previo	Nodal ratio					
	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min	Max
No tratamiento previo	453	6,18	11	1,85	0	80
Radioterapia/quimiorradioterapia	166	8,84	15,59	0,90	0	100
Quimioterapia	507	9,40	13,36	4,34	0	80
Total	1126	8,02	12,92	3,33	0	100

$F_0: 7,885, gl:2;1123, P<0,0001$   
*Bonferroni: no tratados vs RT P=0,069, no tratados vs QT P<0,0001, QT vs RT P=1*

Tabla 51: Nodal ratio en función del tratamiento previo.

## Nodal ratio en función de la bilateralidad del vaciamiento

Los valores del nodal ratio fueron significativamente superiores en los pacientes sometidos a un vaciamiento bilateral (Tabla 52).

Lateralidad vaciamiento	Nodal ratio					
	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Mín	Máx
Unilateral	516	12,65	13,71	7,69	1,04	100
Bilateral	143	17,58	16,13	12	2,20	96
Total	659	13,72	14,40	8,7	1,04	100

$t_0: 3,664, gl:657;., P<0,0001$

Tabla 52: Nodal ratio en función de la bilateralidad del vaciamiento.

## Nodal ratio en función de la localización del tumor primario

Existieron diferencias en el valor medio del nodal ratio en función de la localización del tumor primario (Tabla 53).

Localización	Nodal ratio					
	Casos	Media	Desv. Std.	Mediana	Min.	Max.
Glottis	169	3,16	7,08	0	0	43,48
Supraglottis	306	7,51	11,54	3,03	0	61,54
Cavidad oral	205	5,23	9,82	0	0	80
Sincrónicos	19	17,65	26,99	5,56	0	100
Hipofaringe	173	10,42	12,61	6,25	0	75
Orofaringe	190	9,70	14,75	4,32	0	96
N sin T	64	18,02	18,79	9,92	0	79,41
Total	1126	8,03	12,92	3,33	0	100

$F_0: 16,585, gl:6;1119, P<0,0001$

Tabla 53: Nodal ratio en función de la localización del tumor primario.



## Supervivencia ajustada

La supervivencia ajustada a los 5 años fue del 61,5% (IC 95%: 58,36 – 64,63).

## Variables pretratamiento quirúrgico ganglionar

Se valoró el efecto de la edad, la extensión local, la extensión regional, el estadio y el tratamiento previo en la supervivencia ajustada. La única variable que no se relacionó con la supervivencia ajustada fue la edad. La extensión local y el estadio sólo mostraron diferencias significativas entre sus categorías más extremas (Tabla 54).

Análisis univariante		Casos	Sig.	HR	IC 95%	
					Inferior	Superior
Edad		1126	0,576	1,003	0,993	1,012
T*	T1	114	0,000			
	T2	301	0,786	1,059	0,699	1,604
	T3	424	0,063	1,450	0,981	2,145
	T4	223	0,003	1,857	1,234	2,794
N	N0	400	0,000			
	N1	227	0,000	2,413	1,776	3,279
	N2	379	0,000	2,746	2,084	3,616
	N3	120	0,000	4,673	3,367	6,488
Estadio	I	51	0,000			
	II	112	0,946	0,969	0,395	2,378
	III	341	0,017	2,542	1,183	5,466
	IV	622	0,000	4,031	1,904	8,536
Tratamiento previo	No	453	0,000			
	RT/QT+RT	166	0,000	1,930	1,431	2,603
	QT	507	0,000	1,895	1,507	2,383

*\*No incluidos Tx (primario desconocido).  
RT: radioterapia, QT+RT: quimiorradioterapia, QT: quimioterapia.*

Tabla 54: Análisis univariante supervivencia ajustada: edad, T, N, estadio y tratamiento previo.

Las variables que significativamente se relacionaron con la supervivencia se integraron en un modelo de regresión (Tabla 55). El tratamiento previo y el estadio perdieron su capacidad pronóstica. La extensión regional mantuvo su capacidad pronóstica; observándose un aumento del riesgo a medida que se incrementaba la extensión regional pero sin que existieran diferencias significativas entre los pacientes N1 y N2 (Figura 11). La categoría de extensión local T4 permaneció como variable pronóstica (Figura 11).

Análisis multivariante		Casos	Sig.	HR	IC 95% HR	
					Inferior	Superior
T	T1	114	0,014			
	T2	301	0,832	0,950	0,589	1,530
	T3	424	0,427	1,203	0,762	1,900
	T4	223	0,037	1,698	1,034	2,789
N	N0	400	0,000			
	N1	227	0,000	2,099	1,468	3,001
	N2	379	0,000	2,904	1,830	4,609
	N3	120	0,000	4,446	2,661	7,429
Estadio	I	51	0,612			
	II	112	0,998	1,001	0,363	2,762
	III	341	0,575	1,299	0,521	3,234
	IV	622	0,957	0,974	0,369	2,569
Tratamiento previo	No	453	0,438			
	RT/QT+RT	166	0,508	1,126	0,793	1,598
	QT	507	0,203	1,200	0,906	1,590
*No incluidos Tx (primario desconocido). RT: radioterapia, QT+RT: quimiorradioterapia, QT: quimioterapia.						

**Tabla 55: Análisis multivariante supervivencia ajustada: T, N, estadio y tratamiento previo.**

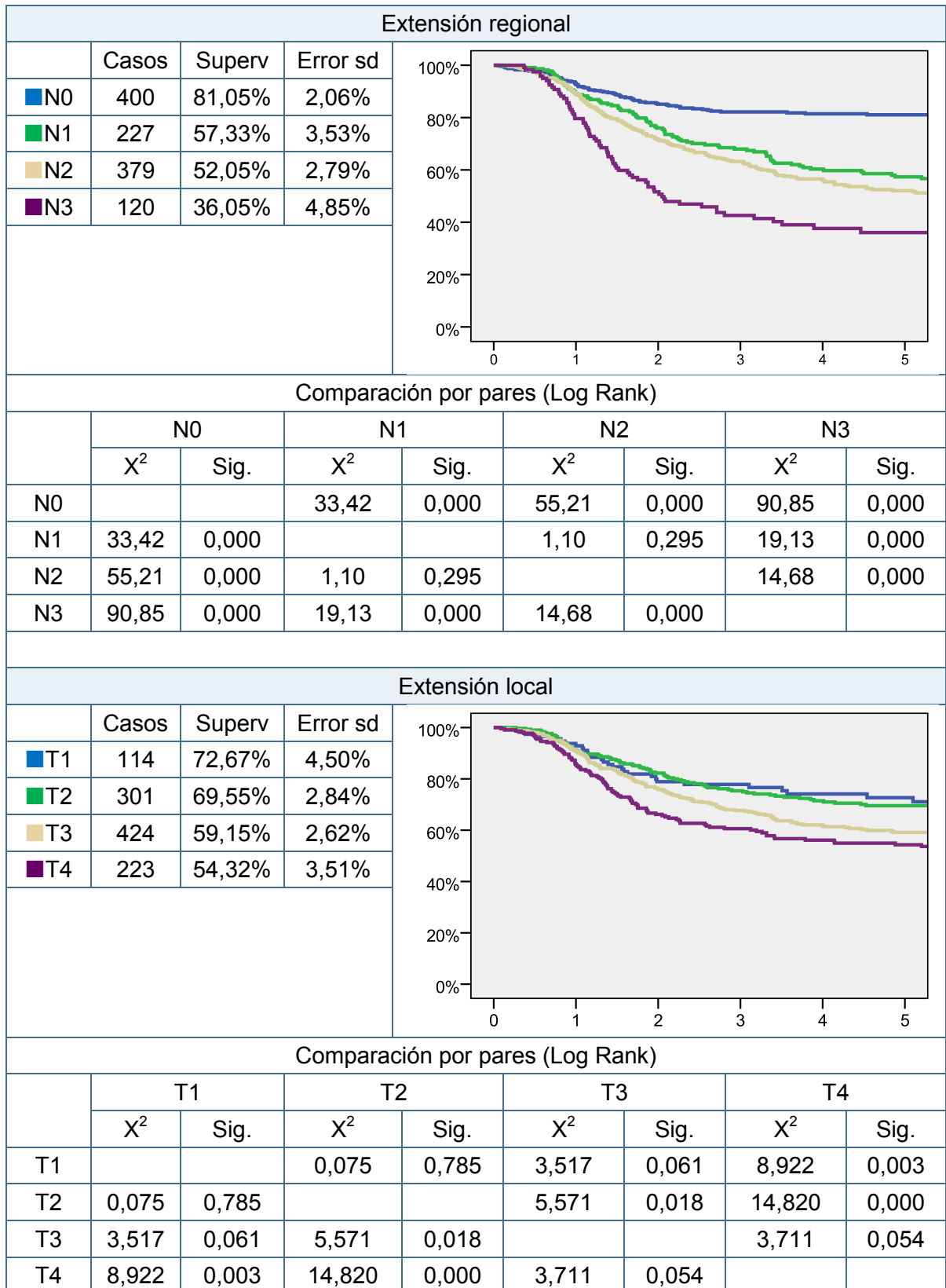


Figura 11: Supervivencia ajustada a 5 años en función extensión regional y local al diagnóstico.

## Variables relacionadas con la histología de la pieza quirúrgica

Todas las variables (extensión local, estado de los márgenes de resección, número de ganglios obtenidos, positivos y con ruptura capsular, nodal ratio y pN) se relacionaron significativamente con la supervivencia en el estudio univariante. El incremento del número de los ganglios obtenidos tuvo un efecto protector (Tabla 56).

Análisis multivariante	Casos	Sig.	HR	IC 95% HR		
				Inferior	Superior	
pT	pT0	38	0,000			
	pT1	103	0,044	3,432	1,033	11,400
	pT2	171	0,025	3,794	1,178	12,220
	pT3	245	0,011	4,525	1,424	14,385
	pT4	214	0,000	8,009	2,536	25,287
Márgenes resección	Negativos	669	0,000			
	Positivos	102	0,000	2,919	2,171	3,924
pN	pN0	467	0,000			
	pN1	164	0,000	2,422	1,658	3,538
	pN2	406	0,000	6,432	4,851	8,527
	pN3	89	0,000	10,317	7,256	14,668
Número de ganglios	Obtenidos	1126	0,039	0,994	0,989	0,999
	Positivos	1126	0,000	1,069	1,059	1,079
	Ruptura	1126	0,000	1,212	1,182	1,243
Nodal ratio	1126	0,000	1,038	1,033	1,042	

**Tabla 56: Análisis univariante supervivencia ajustada: pT, márgenes resección, pN, número de ganglios obtenidos, positivos y con ruptura, nodal ratio.**

Las variables cuantitativas relacionadas con la supervivencia fueron categorizadas utilizando el método de repartición recursiva (nodo CHAID), obteniéndose por cada variable cuatro categorías de riesgo con excepción de la variable número de adenopatías disecadas.

## Categorización del número de ganglios positivos

Tras categorizar el número de ganglios positivos se obtiene cuatro grupos de riesgo: pacientes con 0 ganglios positivos, pacientes con 1 ganglio positivo, pacientes con de 2 a 6 ganglios positivos y pacientes con más de 6 ganglios positivos (Figura 12, Tabla 57).

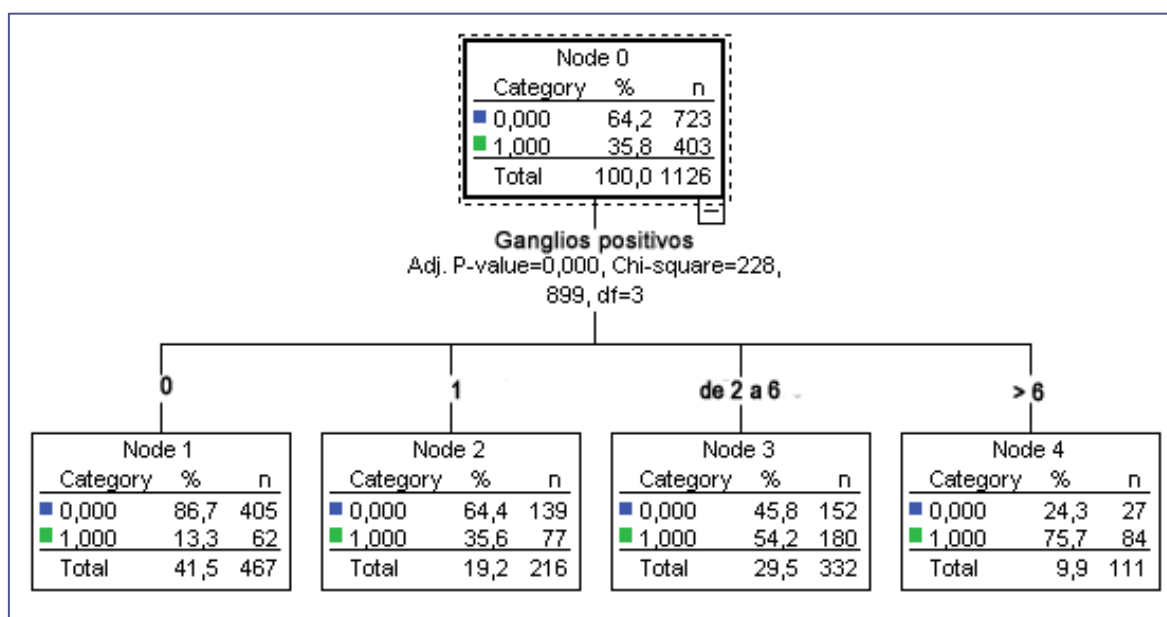


Figura 12: Árbol de categorización del número de ganglios positivos.

Ganglios positivos		Recuento	Porcentaje	Sig.	HR	IC 95% HR	
Grupo 0	0	467	41,5%	0,000		Inferior	Superior
Grupo 1	1	216	19,2%	0,000	3,191	2,284	4,459
Grupo 2	2 a 5	332	29,5%	0,000	6,140	4,594	8,207
Grupo 3	>=6	111	9,9%	0,000	10,531	7,564	14,662

Tabla 57: Análisis de riesgo supervivencia ajustada: número de ganglios positivos.

## Categorización en función de la presencia de ruptura capsular

Se obtiene cuatro grupos de riesgo en función de la presencia de adenopatías con ruptura capsular: pacientes pN0, pacientes con ganglios positivos sin ruptura capsular (pN+R-), pacientes con un ganglio con ruptura capsular (R1) y pacientes con 2 o más ganglios con ruptura (R2) (Figura 13, Tabla 58).

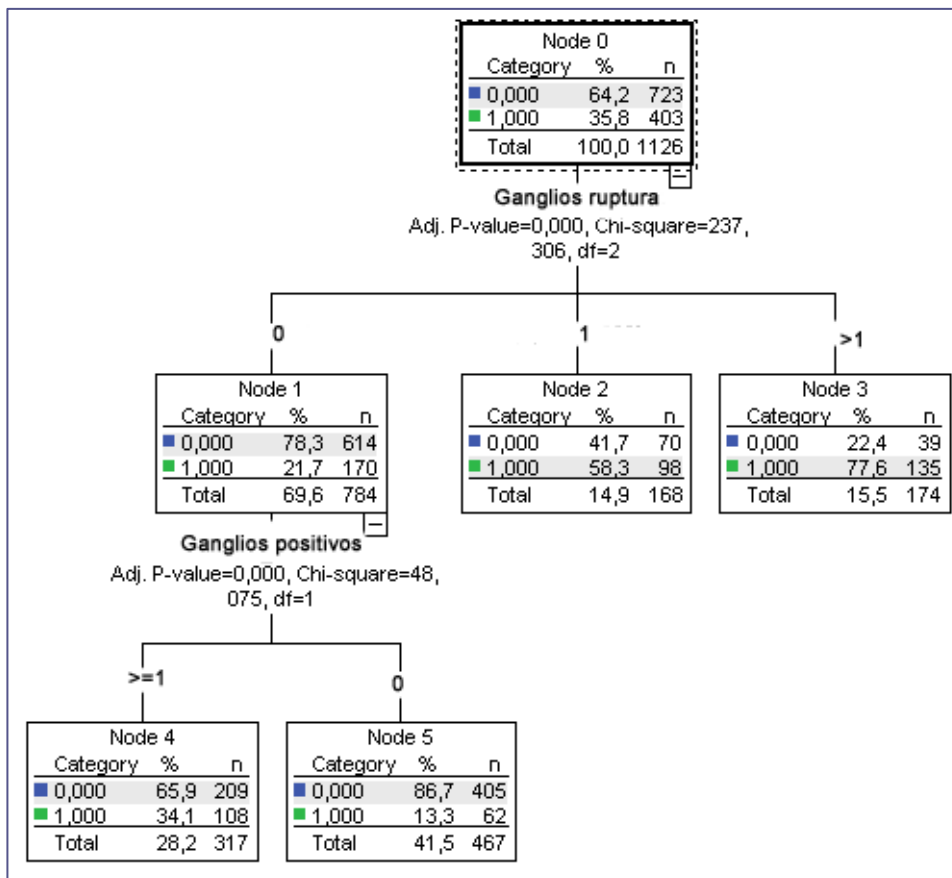


Figura 13: Árbol de categorización de la presencia de ruptura capsular

Ruptura capsular	Recuento	Porcentaje	Sig.	HR	IC 95% HR		
Grupo 0	pN0	467	41,5%	0,000	Inferior	Superior	
Grupo 1	pN+R-	317	28,2%	0,000	3,095	2,264	4,231
Grupo 2	R1	168	14,9%	0,000	6,799	4,941	9,356
Grupo 3	R2	174	15,5%	0,000	11,476	8,462	15,563

Tabla 58: Análisis de riesgo supervivencia ajustada: ruptura capsular.

## Categorización del nodal ratio

Tras categorizar el nodal ratio se obtiene cuatro grupos de riesgo: pacientes con nodal ratio igual a 0, pacientes con nodal ratio superior a 0% e igual o inferior a 3,23%, pacientes con nodal ratio superior a 3,23% e igual o inferior a 22,45% y pacientes con nodal ratio superior a 22,45% (Figura 14, Tabla 59).

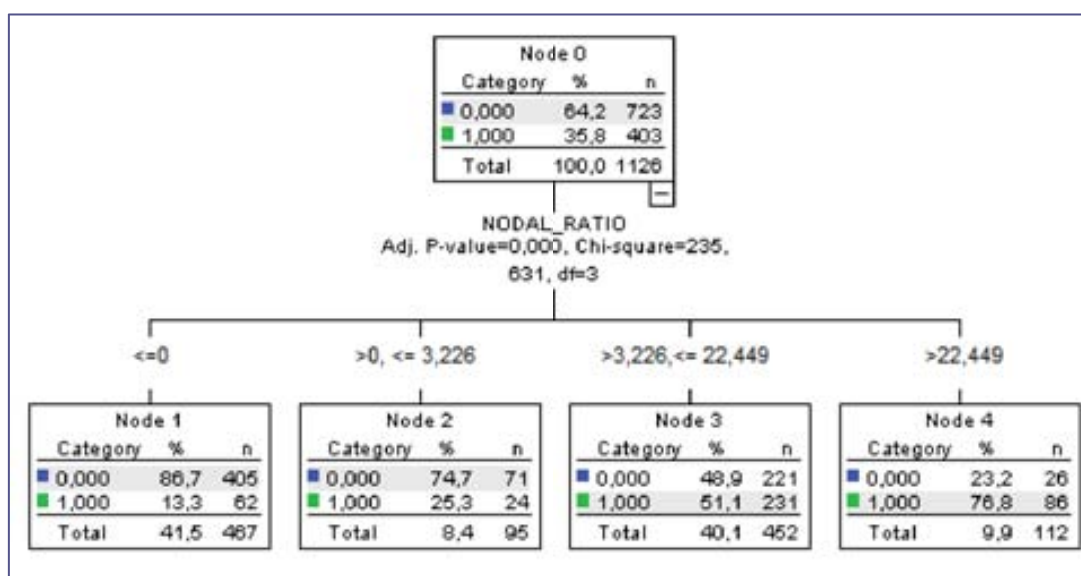


Figura 14: Árbol de categorización del nodal ratio.

	Nodal ratio	Casos	Porcentaje	Sig.	HR	IC 95% HR	
Grupo 0	=0%	467	41,5%	0,000		Inf.	Sup.
Grupo 1	>0% y ≤3,23%	95	8,4%	0,002	2,090	1,305	3,348
Grupo 2	>3,23% y ≤22,45%	452	40,1%	0,000	5,379	4,059	7,127
Grupo 3	>22,45%	112	9,9%	0,000	12,562	9,028	17,478

Tabla 59: Análisis de riesgo supervivencia ajustada: nodal ratio.

## Categorización del número de ganglios obtenidos

El método de repartición recursiva no consiguió identificar grupos de riesgo dentro de la variable número de adenopatías disecadas. Se procedió al análisis de riesgos por categorías de pN observándose un efecto protector al aumentar el número de ganglios disecados en los pacientes pN0 y pN1 (Tabla 60).

pN	Ganglios obtenidos			IC 95%	
	Casos	Sig.	HR	Inf.	Sup.
pN0	467	0,020	0,982	0,966	0,997
pN1	164	0,003	0,970	0,951	0,990
pN2	406	0,228	0,996	0,990	1,003
pN2a	19	0,759	0,991	0,939	1,047
pN2b	246	0,161	0,993	0,983	1,003
pN2c	141	0,040	0,989	0,979	1,000
pN3	89	0,106	0,984	0,965	1,003

Tabla 60: Análisis de riesgo supervivencia ajustada por pN: número de ganglios obtenidos.

En los pacientes pN0 y pN1 el método de repartición recursiva identificó tres grupos de riesgo: pacientes con menos de 17 ganglios obtenidos, pacientes con entre 17 y 46 ganglios obtenidos y pacientes con más de 46 ganglios obtenidos (Tabla 61, Figura 15).

Ganglios obtenidos		Casos	Porcentaje	Sig.	HR	IC 95% HR	
Grupo 1	>46	127	20,1%	0,001			
Grupo 2	>16 y ≤46	376	59,6%	0,009	2,442	1,255	4,752
Grupo 3	≤ 16	128	20,3%	0,000	3,785	1,870	7,665

Tabla 61: Análisis de riesgo supervivencia ajustada: número de ganglios obtenidos categorizado.



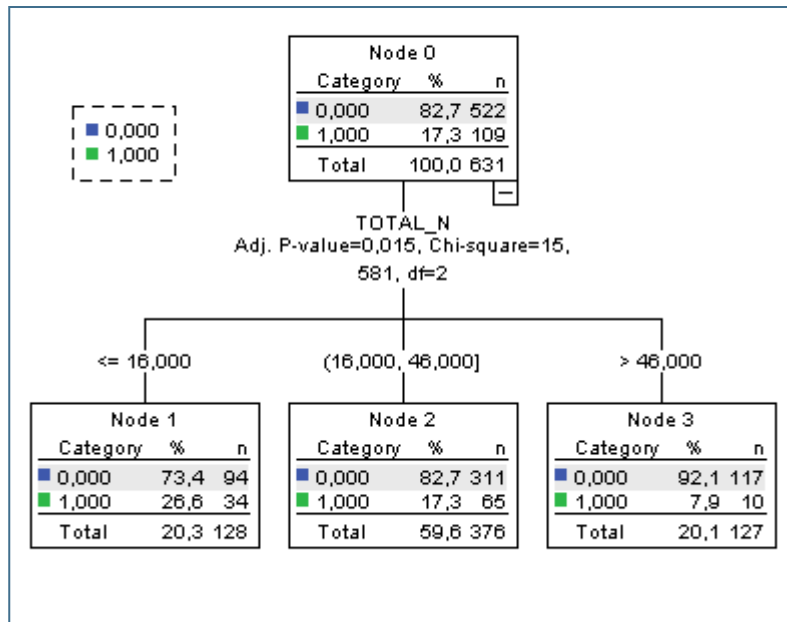


Figura 15: Árbol de categorización del número de adenopatías disecadas en pacientes pN0 y pN1.

## Variable: secuencia de tratamiento ganglionar

La supervivencia de los pacientes tratados exclusivamente con cirugía fue significativamente superior (Figura 16, Tabla 62).

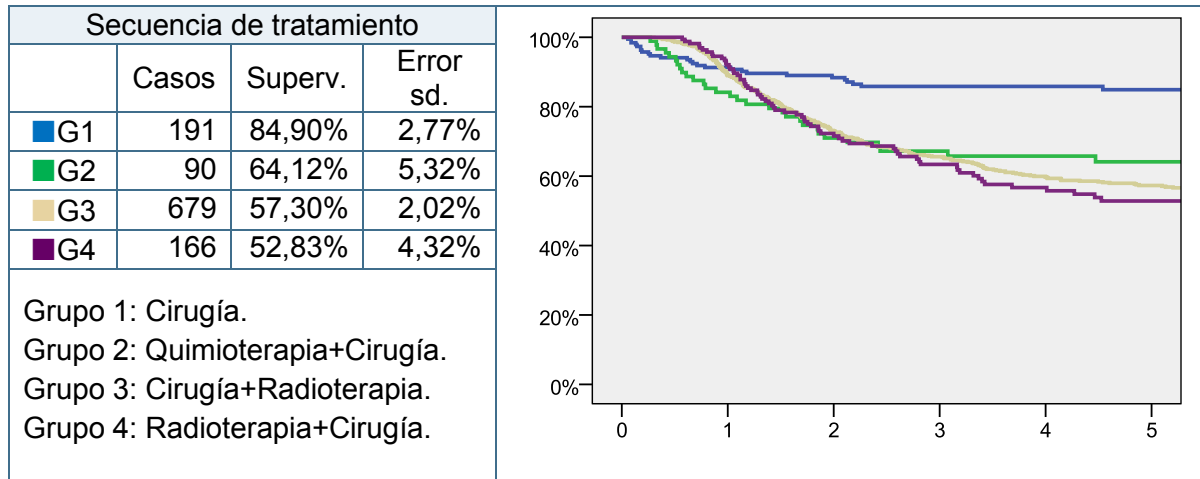


Figura 16: Supervivencia ajustada a 5 años en función del tratamiento realizado.

Secuencia de tratamiento	Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox)							
	IQ		QT+IQ		IQ+RT		RT+IQ	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
IQ			11,957	0,001	31,900	0,000	31,704	0,000
QT+IQ	11,957	0,001			0,626	0,429	1,513	0,219
IQ+RT	31,900	0,000	0,626	0,429			,836	0,361
RT+IQ	31,704	0,000	1,513	0,219	0,836	0,361		

Tabla 62: Comparación entre los grupos de riesgo de la variable tratamiento realizado.

## Análisis multivariante de la supervivencia ajustada

En el análisis multivariante se incluyeron las variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia en el análisis univariante y se agruparon aquellas categorías entre las que no se había detectado diferencias significativas (Tabla 63).

Variables	Categorías			
	N0	N1 y N2	N3	
Extensión regional (N)	N0	N1 y N2	N3	
Extensión local (T)	T1 y T2	T2 y T3		
Secuencia de tratamiento	Solo cirugía	Otros		
pT	pT0	pT1, pT2 y pT3	pT4	
Márgenes resección T	Negativos	Positivos		
Ganglios positivos	0	1	de 2 a 5	≥ 6
Ruptura capsular	No	Sí		
pN	pN0	pN1	pN2	pN3
Nodal ratio	0%	>0% y ≤3,23%	>3,23% y ≤22,45%	>22,45%

Tabla 63: Variables pronósticas de la supervivencia ajustada en el análisis univariante.

Antes de proceder al análisis multivariante se realizó un estudio de la multicolinealidad de las variables relacionadas con la histología del vaciamiento ganglionar. Como medida de la colinealidad se utilizó la tolerancia y el factor de incremento de la varianza (FIV). Dada la alta colinealidad<sup>a104</sup> de las variables pN, número de ganglios positivos y nodal ratio se excluyeron del análisis multivariante inicial las variables de mayor correlación: nodal ratio y número de ganglios positivos (Tabla 64).

<sup>a</sup> Los problemas de colinealidad aparecen cuando la tolerancia es cercana a 0 y el FIV a 10.

Variable	Estadísticos de colinealidad	
	Tolerancia	FIV
Ganglios obtenidos	0,874	1,145
Ganglios positivos	0,124	8,072
Ruptura capsular	0,534	1,874
pN	0,153	6,552
Nodal ratio	0,116	8,627
<i>Variable dependiente: muerte por tumor.</i>		

**Tabla 64: Análisis de colinealidad.**

En el análisis multivariante mantuvieron la capacidad pronóstica: los márgenes positivos, la presencia de ruptura capsular, la clasificación pN y el número de ganglios obtenidos (como variable continua) (Tabla 65).

Análisis multivariante (incluyendo pN)		Sig.	HR	IC 95% HR	
				Inf.	Sup.
N	N0	0,663			
	N1 y N2	0,489	1,126	0,805	1,575
	N3	0,819	0,919	0,448	1,888
T	T3-4 vs T1-2	0,090	1,316	0,958	1,809
Tratamiento	otros vs IQ	0,799	0,938	0,575	1,532
pT	pT0	0,004			
	pT1-2-3	0,116	2,520	0,796	7,983
	pT4	0,025	3,801	1,182	12,224
Márgenes	positivos vs negativos	0,000	1,804	1,310	2,483
Ganglios obtenidos	Variable continua	0,009	0,991	0,984	0,998
Ruptura capsular	sí vs no	0,000	2,014	1,463	2,773
pN	pN0	0,000			
	pN1	0,000	2,515	1,528	4,138
	pN2	0,000	4,726	2,984	7,485
	pN3	0,000	6,470	3,076	13,610

**Tabla 65: Análisis multivariante supervivencia ajustada: N, T, tratamiento, pT, márgenes de resección, ganglios obtenidos, ruptura capsular y pN.**

Se repitió el análisis multivariante eliminando las variables no significativas y sustituyendo el pN por el nodal ratio y por el número de adenopatías positivas obteniéndose un resultado parecido, con la única diferencia de que en el caso de introducir el nodal ratio el número de ganglios totales pierde capacidad pronóstica (Tabla 66).

Análisis multivariante (incluyendo ganglios positivos/nodal ratio)											
		Sig.	HR	IC 95%				Sig.	HR	IC 95%	
				Inf.	Sup.					Inf.	Sup.
GP	GP0	0,000				NR	NR0	0,000			
	GP1	0,000	2,785	1,754	4,422		NR1	0,006	2,250	1,258	4,024
	GP2	0,000	4,420	2,898	6,742		NR2	0,000	5,469	3,751	7,973
	GP3	0,000	6,304	3,749	10,601		NR3	0,000	8,982	5,350	15,078
G. Obtenidos		0,002	0,989	0,982	0,996	G. Obtenidos		0,343	0,997	0,990	1,004
ruptura		0,000	2,177	1,602	2,958	ruptura		0,000	1,993	1,454	2,731
márgenes		0,000	1,851	1,342	2,554	márgenes		0,001	1,618	1,226	2,135
pT4 vs otros		0,000	1,666	1,265	2,195	pT4 vs otros		0,000	1,138	1,084	1,195
<i>GP: ganglios positivos. GP0: 0 ganglios, GP1: 1 ganglio, GP2: 2 a 5 ganglios, GP3: ≥6 ganglios. NR: nodal ratio. NR0: ≤0%, NR1: &gt;0% y ≤3.23%, NR2: &gt;3.23% y ≤22.45%, NR3: &gt;22.45%.</i>											

**Tabla 66: Análisis multivariante supervivencia ajustada: ganglios obtenidos, ruptura capsular, márgenes de resección, pT y número ganglios positivos/nodal ratio.**

En los pacientes pN0 y pN1, donde el número de ganglios obtenidos había demostrado su capacidad pronóstica, se realizó el análisis multivariante incluyendo esta variable como categórica. En este caso, las variables pronósticas fueron: el estado de los márgenes quirúrgicos, el número de ganglios positivos, el nodal ratio con el punto de corte en 3,23% y el número de ganglios obtenidos. No fueron significativos ni la presencia de ruptura capsular, ni el tratamiento realizado (Tabla 67).

Análisis multivariante (incluyendo ganglios obtenidos categorizado)											
		Sig.	HR	IC 95%				Sig.	HR	IC 95%	
				Inf.	Sup.					Inf.	Sup.
GO	GO1	0,000				GO	GO1	0,005			
	GO2	0,005	3,223	1,421	7,313		GO2	0,019	2,816	1,187	6,679
	GO3	0,000	6,001	2,462	14,629		GO3	0,001	4,941	1,867	13,076
pN1 vs pN0		0,000	2,969	1,790	4,925	NR	NR0	0,000			
							NR1	0,075	2,170	0,924	5,095
							NR2	0,000	3,343	1,935	5,775
ruptura		0,968	1,025	,304	3,459	ruptura		0,969	0,000	NA	NA
márgenes		0,000	3,843	2,163	6,829	márgenes		0,000	3,710	2,088	6,592
pT4 vs otros		0,043	1,730	1,017	2,945	pT4 vs otros		0,047	1,720	1,008	2,935
IQ vs otros		0,941	1,023	,556	1,883	IQ vs otros		0,897	1,041	,565	1,920
<p>GO: ganglios obtenidos. GO1 ≥46 ganglios, GO2: ≥ 17 y &lt;46 ganglio, GO3: &lt;17 ganglios.  NR: nodal ratio. NR0=0%, NR1: &gt;0% y ≤3.23%, NR2: &gt;3.23% y ≤22.45%  NA: no aplicable.</p>											

**Tabla 67: Análisis multivariante supervivencia ajustada en pacientes pN0 y pN1, ganglios obtenidos, pN/nodal ratio, ruptura capsular, márgenes, pT y tratamiento.**

En los pacientes pN0 y pN1 con un vaciamiento bilateral, el número total de ganglios obtenidos se sustituyó por el valor de la media de los ganglios obtenidos entre ambos vaciamentos, obteniéndose una nueva variable: ganglios obtenidos promedio (Tabla 68).

Grupos	Ganglios obtenidos		Ganglios obtenidos promedio	
	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje
≤ 16 ganglios	128	20,3%	233	36,9%
>16 y ≤46 ganglios	376	59,6%	385	61,0%
>46 ganglios	127	20,1%	13	2,1%

**Tabla 68: Número de ganglios obtenidos: totales/promedio.**

Al realizar el estudio multivariante con la variable número de ganglios obtenidos promedio se obtuvieron resultados similares, manteniéndose el número de ganglios obtenidos, el nodal ratio y la afectación de márgenes como variables pronósticas.

Análisis multivariante (ganglios obtenidos promediado)	Sig.	HR	IC 95%	
			Inf.	Inf.
G. Obtenidos (< 17 vs ≥ 17)	0,006	1,988	1,213	3,260
Nodal ratio (≤3,23 vs >3,23%.)	0,000	2,878	1,740	4,759
Ruptura (Sí vs No)	0,708	0,794	0,237	2,660
pT4 vs otros	0,051	1,142	0,999	1,304
Márgenes (Positivo vs negativo)	0,000	3,590	2,045	6,303
Cirugía vs otros	0,791	1,087	0,588	2,007

**Tabla 69: Análisis multivariante supervivencia ajustada en pacientes pN0 y pN1: ganglios obtenidos, pN/nodal ratio, ruptura capsular, márgenes, pT y tratamiento.**

## Supervivencia ajustada según diferentes clasificaciones histológicas

Se analizó la supervivencia a 5 años en el global de pacientes en función de diferentes clasificaciones: número de ganglios positivos, presencia de ruptura capsular, pN y nodal ratio. Todas las clasificaciones mostraban diferencias significativas entre las curvas de supervivencia (Tabla 70, Figura 17).

Clasificación	Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox)							
	0		1		2 a 5		≥6	
Ganglios positivos	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0			52,088	,000	189,916	,000	289,875	,000
1	52,088	,000			23,095	,000	63,388	,000
2 a 5	189,916	,000	23,095	,000			16,552	,000
≥6	289,875	,000	63,388	,000	16,552	,000		
Ruptura	pN0		pN+R-		pN+R1		pN+R2	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			56,593	,000	175,753	,000	371,630	,000
pN+R-	56,593	,000			33,185	,000	117,016	,000
R1	175,753	,000	33,185	,000			15,129	,000
R2	371,630	,000	117,016	,000	15,129	,000		
pN	pN0		pN1		pN2		pN3	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			22,842	,000	217,692	,000	237,790	,000
pN1	22,842	,000			40,150	,000	64,250	,000
pN2	217,692	,000	40,150	,000			11,054	,001
pN3	237,790	,000	64,250	,000	11,054	,001		
Nodal ratio	=0%		>0 y ≤3.23		>3.23 y ≤22.45		>22.45	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0%			9,658	,002	171,914	,000	331,644	,000
>0 y ≤3,23	9,658	,002			20,768	,000	71,523	,000
>3,23 y ≤22,45	171,914	,000	20,768	,000			46,727	,000
>22,45	331,644	,000	71,523	,000	46,727	,000		

Tabla 70: Comparación entre grupos de riesgo de las diferentes clasificaciones.



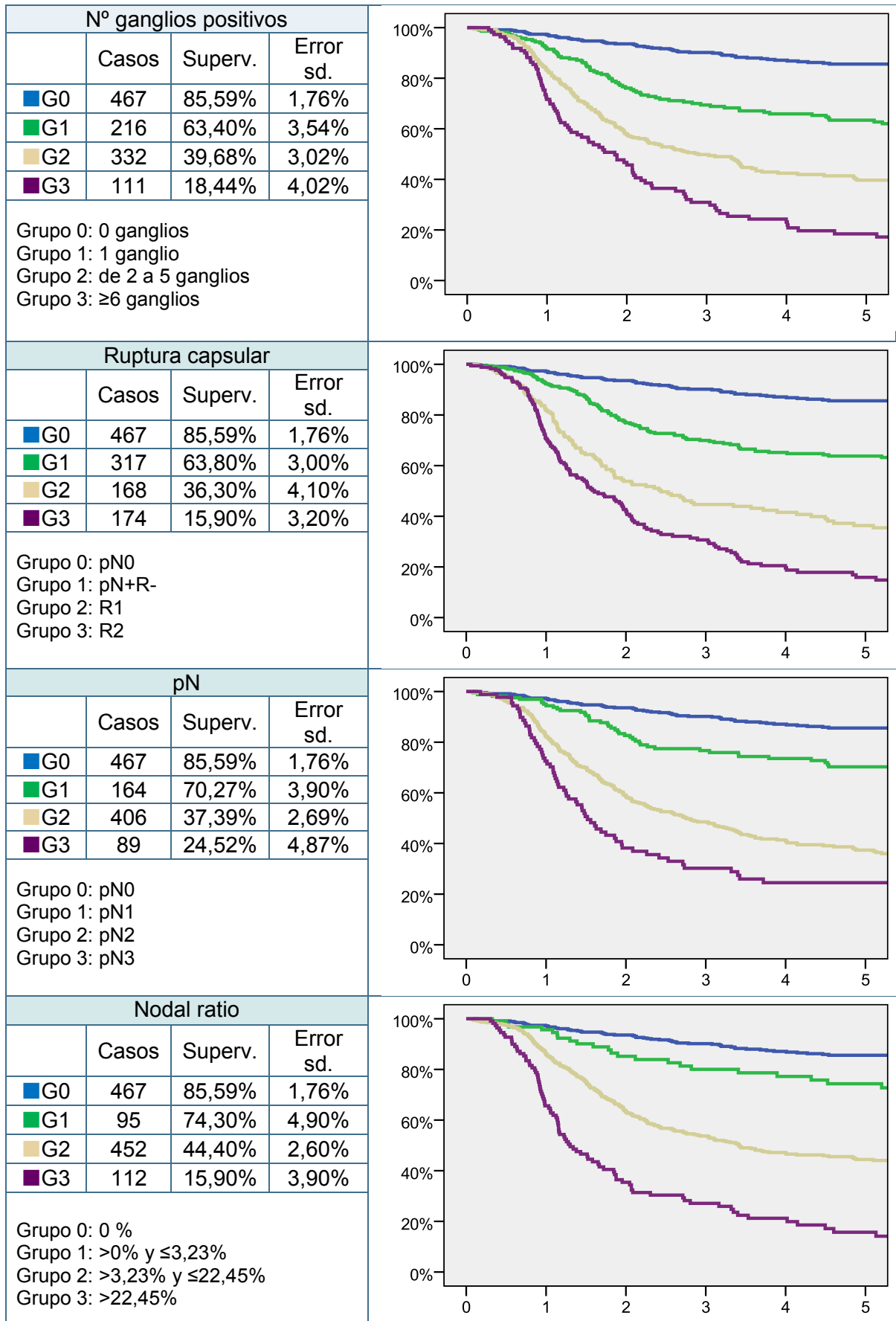


Figura 17: Supervivencia ajustada a 5 años todos, los pacientes.

## Supervivencia ajustada por número de ganglios obtenidos en pN1 y pN0

Los pacientes pN0 y pN1 con menos de 17 ganglios disecados presentaron peores tasas de supervivencia ajustada a 5 años.

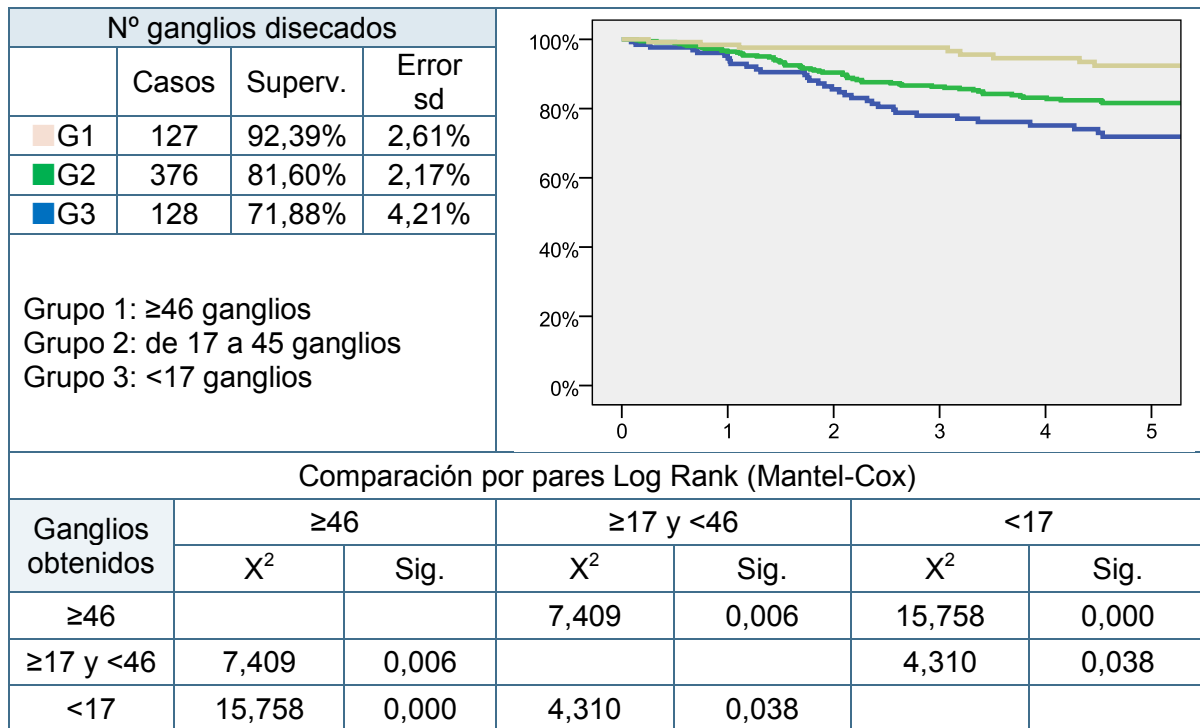


Figura 18: Supervivencia ajustada a 5 años en pacientes pN0 y pN1 por número de ganglios obtenidos.

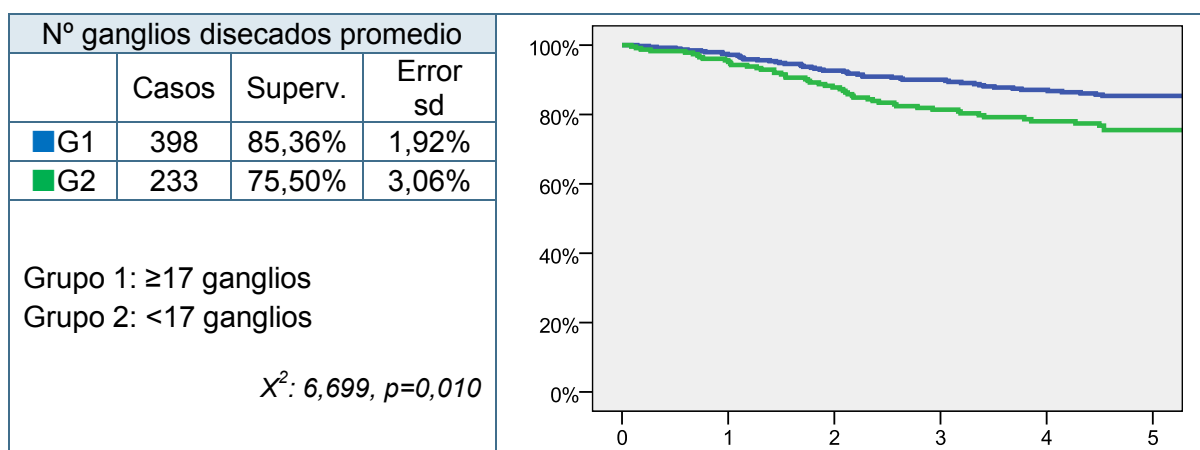


Figura 19: Supervivencia ajustada a 5 años en pacientes pN0 y pN1 por número de ganglios obtenidos promedio.

## Supervivencia ajustada por localizaciones

Los tumores de la región glótica presentaron los mejores valores de supervivencia (82,3%) en contraste con los tumores sin primary conocido (Tabla 71, Figura 20).

Localización	Supervivencia ajustada						
	Kaplan Meier			Regresión de Cox			
	Casos	Superv	Error st.	Sig.	HR	IC 95%)	
						Inferior	Superior
■ Glotis	169	82,28%	3,13%	0,000			
■ Supraglotis	306	66,34%	2,97%	0,003	1,918	1,250	2,945
■ Cavidad oral	205	65,71%	3,51%	0,001	2,138	1,368	3,343
■ Sincrónicos	19	51,04%	11,82%	0,003	3,084	1,450	6,557
■ Hipofaringe	173	51,85%	4,11%	0,000	3,187	2,056	4,942
■ Orofaringe	190	47,37%	3,87%	0,000	3,703	2,415	5,677
■ N sin T	64	43,97%	6,73%	0,000	4,312	2,601	7,148

Tabla 71: Supervivencia ajustada a 5 años según localización tumor primario.

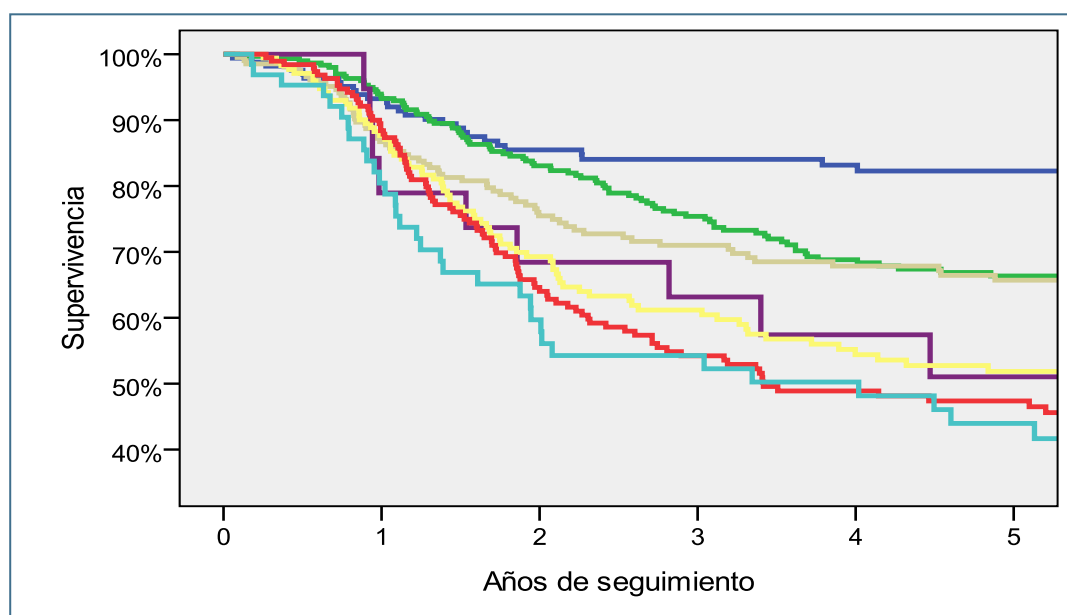


Figura 20: Supervivencia ajustada a 5 años según localización del tumor primario.

Dado que existieron diferencias significativas en la supervivencia según la localización del tumor se procedió a estudiar las diferentes clasificaciones en función de la lesión primaria.

## Supervivencia ajustada en tumores glóticos

La clasificación que peor se adaptó fue la basada en el pN (Tabla 72, Figura 21).

Clasificación	Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox)							
	0		1		2 a 5		≥6	
Ganglios positivos	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0			7,089	,008	19,772	,000	31,566	,000
1	7,089	,008			1,343	,246	9,455	,002
2 a 5	19,772	,000	1,343	,246			2,411	,120
≥6	31,566	,000	9,455	,002	2,411	,120		
Ruptura	pN0		pN+R-		pN+R1		pN+R2	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			10,038	,002	4,458	,035	55,692	,000
pN+R-	10,038	,002			,056	,813	13,388	,000
R1	4,458	,035	,056	,813			3,135	,077
R2	55,692	,000	13,388	,000	3,135	,077		
pN	pN0		pN1		pN2		pN3	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			5,696	,017	29,813	,000	1,520	,218
pN1	5,696	,017			3,127	,077	,000	,986
pN2	29,813	,000	3,127	,077			,769	,380
pN3	1,520	,218	,000	,986	,769	,380		
Nodal ratio	0%		>0 y ≤3.23		>3.23 y ≤22.45		>22.45	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0%			2,467	,116	19,753	,000	37,702	,000
>0 y ≤3,23	2,467	,116			1,552	,213	8,711	,003
>3,23 y ≤22,45	19,753	,000	1,552	,213			4,225	,040
>22,45	37,702	,000	8,711	,003	4,225	,040		

Tabla 72: Comparación entre grupos de riesgo para la supervivencia ajustada en tumores glóticos.

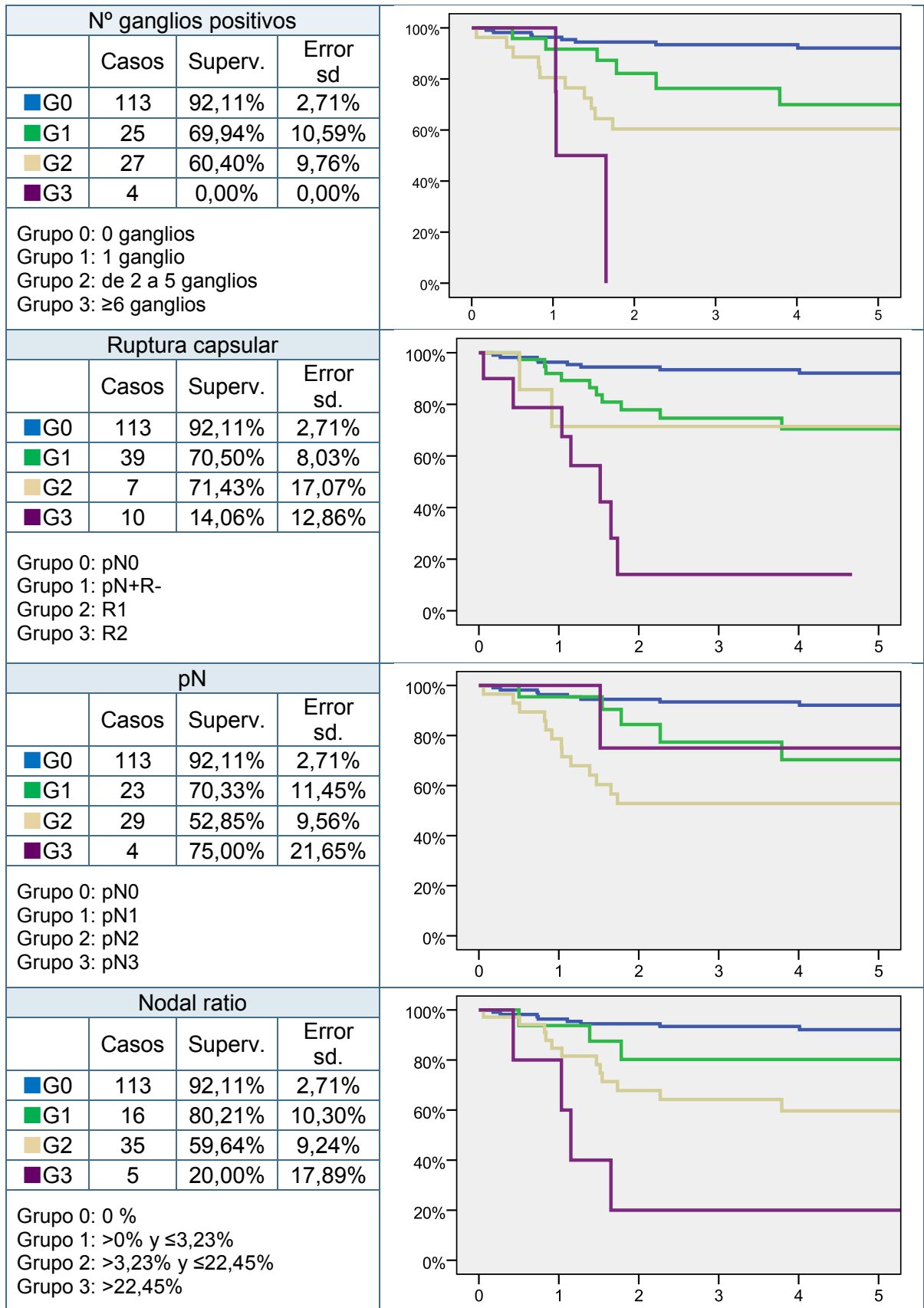


Figura 21: Supervivencia ajustada a 5 años en tumores glóxicos.

## Supervivencia ajustada en tumores supraglóticos

Tanto la clasificación basada en el pN como la basada en la ruptura capsular presentaban diferencias significativas en la supervivencia de todas sus categorías

(Tabla 73, Figura 22).

Clasificación	Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox)							
	0		1		2 a 5		≥6	
Ganglios positivos	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0			22,096	,000	49,130	,000	67,058	,000
1	22,096	,000			1,867	,172	6,158	,013
2 a 5	49,130	,000	1,867	,172			2,347	,125
≥6	67,058	,000	6,158	,013	2,347	,125		
Ruptura	pN0		pN+R-		pN+R1		pN+R2	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			16,180	,000	45,272	,000	128,576	,000
pN+R-	16,180	,000			7,176	,007	39,089	,000
R1	45,272	,000	7,176	,007			7,013	,008
R2	128,576	,000	39,089	,000	7,013	,008		
pN	pN0		pN1		pN2		pN3	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			13,039	,000	50,981	,000	130,042	,000
pN1	13,039	,000			4,714	,030	27,887	,000
pN2	50,981	,000	4,714	,030			17,808	,000
pN3	130,042	,000	27,887	,000	17,808	,000		
Nodal ratio	=0%		>0 y ≤3.23		>3.23 y ≤22.45		>22.45	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0%			4,011	,045	54,304	,000	66,284	,000
>0 y ≤3,23	4,011	,045			5,817	,016	10,772	,001
>3,23 y ≤22,45	54,304	,000	5,817	,016			3,544	,060
>22,45	66,284	,000	10,772	,001	3,544	,060		

Tabla 73: Comparación entre grupos de riesgo para la supervivencia ajustada en supraglóticos.

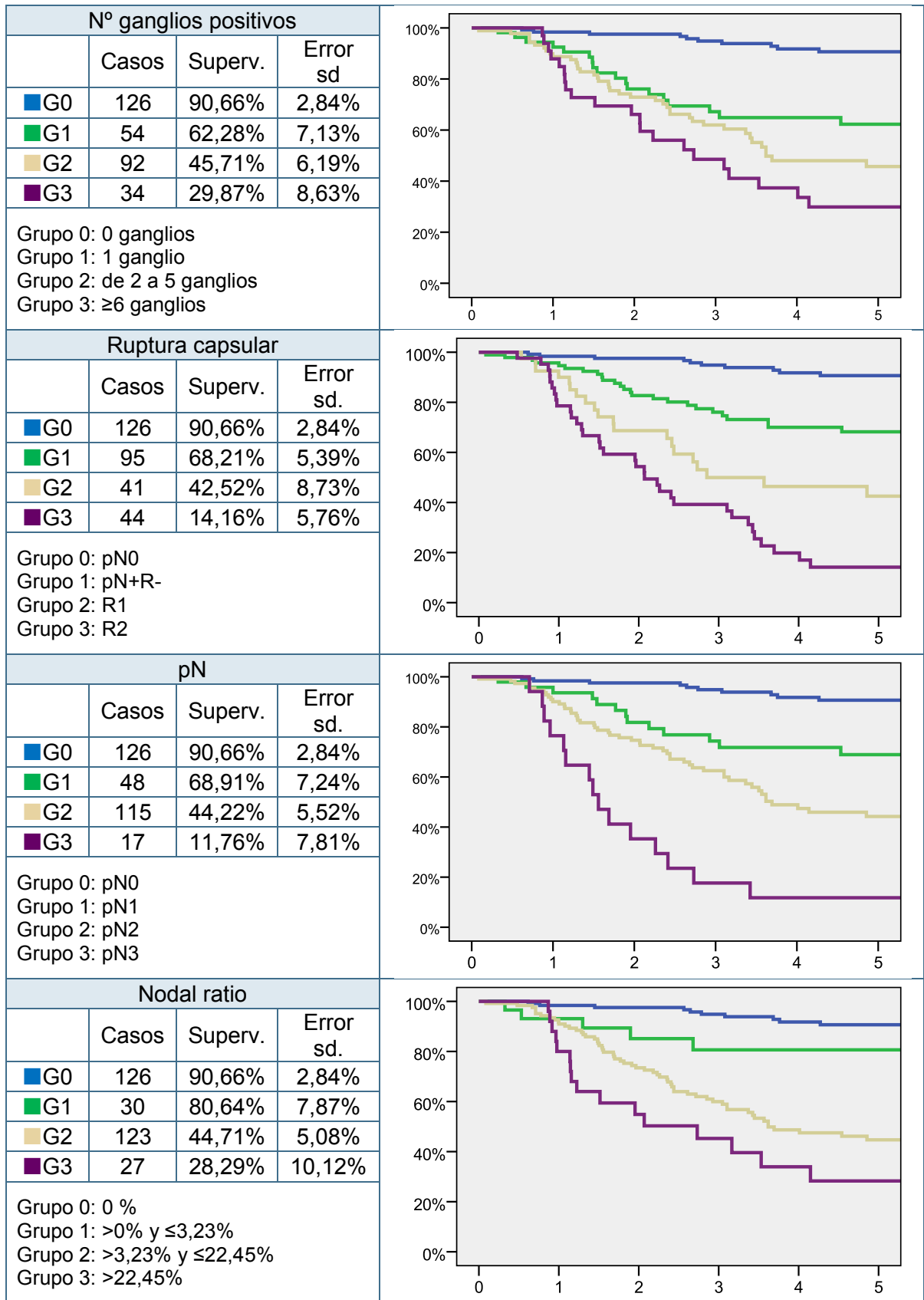


Figura 22: Supervivencia ajustada a 5 años en tumores supraglóticos.

## Supervivencia ajustada en tumores de cavidad oral

La clasificación basada en el número de adenopatías presentaba diferencias significativas entre todas sus categorías. En cambio, en las clasificaciones pN y ruptura capsular se producía un solapamiento de las categorías de peor pronóstico. En el caso del nodal ratio la agrupación era de las categorías intermedias (Tabla 74, Figura 23).

Clasificación	Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox)							
	0		1		2 a 5		≥6	
Ganglios positivos	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0			7,674	,006	62,251	,000	124,352	,000
1	7,674	,006			10,920	,001	33,499	,000
2 a 5	62,251	,000	10,920	,001			22,605	,000
≥6	124,352	,000	33,499	,000	22,605	,000		
Ruptura	pN0		pN+R-		pN+R1		pN+R2	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			16,028	,000	70,306	,000	86,373	,000
pN+R-	16,028	,000			14,195	,000	20,037	,000
R1	70,306	,000	14,195	,000			,342	,559
R2	86,373	,000	20,037	,000	,342	,559		
pN	pN0		pN1		pN2		pN3	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			4,212	,040	77,332	,000	8,411	,004
pN1	4,212	,040			15,206	,000	1,777	,183
pN2	77,332	,000	15,206	,000			,294	,587
pN3	8,411	,004	1,777	,183	,294	,587		
Nodal ratio	=0%		>0 y ≤3.23		>3.23 y ≤22.45		>22.45	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0%			4,755	,029	40,497	,000	108,881	,000
>0 y ≤3,23	4,755	,029			1,086	,297	13,408	,000
>3,23 y ≤22,45	40,497	,000	1,086	,297			18,317	,000
>22,45	108,881	,000	13,408	,000	18,317	,000		

Tabla 74: Comparación entre grupos de riesgo para la supervivencia ajustada en cavidad oral.



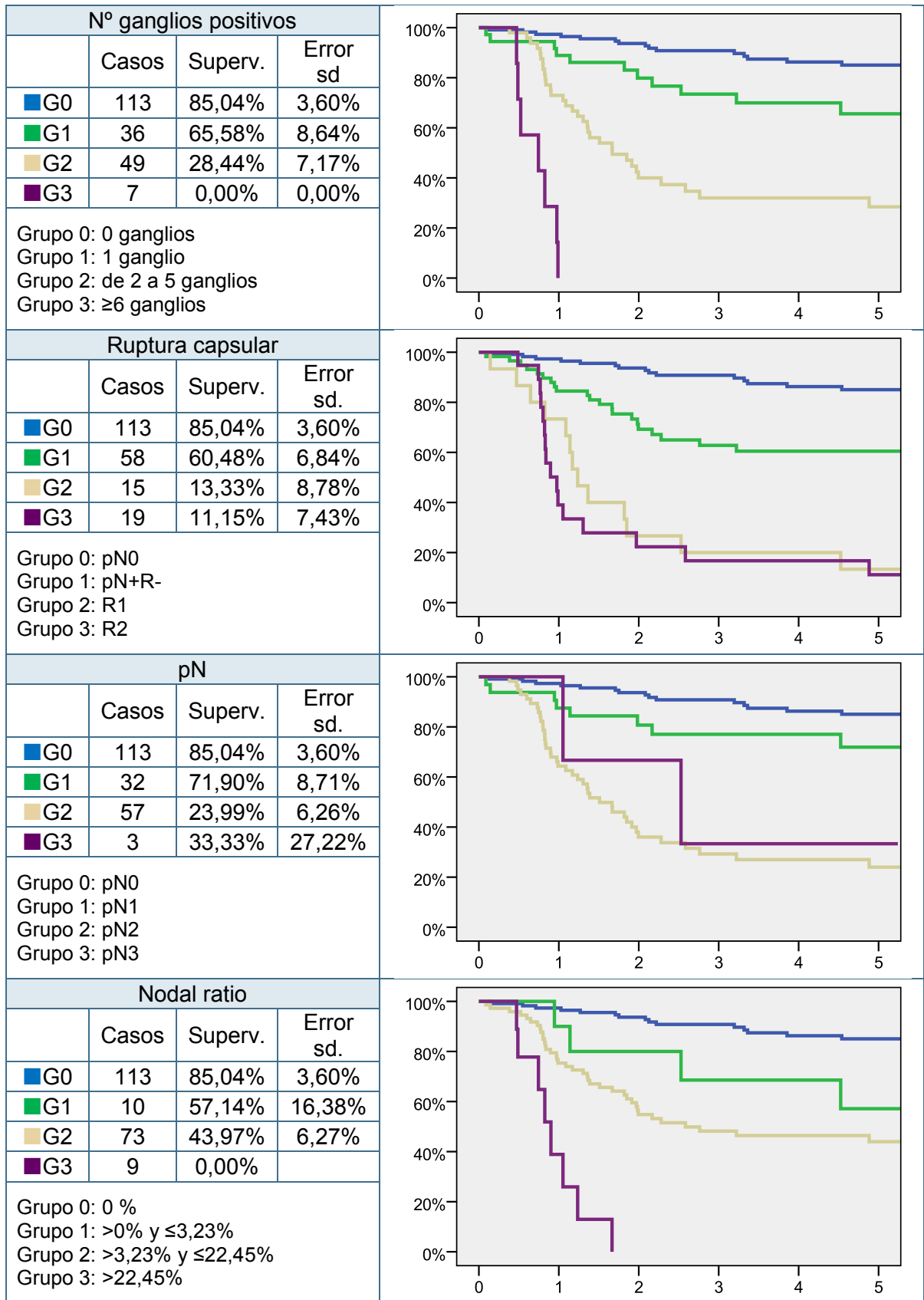


Figura 23: Supervivencia ajustada a 5 años en tumores de cavidad oral.

## Supervivencia ajustada en tumores de hipofaringe

Todas las clasificaciones mostraban tendencia a la agrupación de categorías por los extremos (Tabla 75, Figura 24).

Clasificación	Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox)							
	0		1		2 a 5		≥6	
Ganglios positivos	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0			3,202	,074	11,613	,001	17,641	,000
1	3,202	,074			3,016	,082	7,329	,007
2 a 5	11,613	,001	3,016	,082			1,730	,188
≥6	17,641	,000	7,329	,007	1,730	,188		
Ruptura	pN0		pN+R-		pN+R1		pN+R2	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			1,935	,164	9,043	,003	26,872	,000
pN+R-	1,935	,164			3,675	,055	22,606	,000
R1	9,043	,003	3,675	,055			6,785	,009
R2	26,872	,000	22,606	,000	6,785	,009		
pN	pN0		pN1		pN2		pN3	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			,819	,366	12,826	,000	14,975	,000
pN1	,819	,366			5,875	,015	8,205	,004
pN2	12,826	,000	5,875	,015			1,371	,242
pN3	14,975	,000	8,205	,004	1,371	,242		
Nodal ratio	0%		>0 y ≤3.23		>3.23 y ≤22.45		>22.45	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0%			,375	,540	10,976	,001	20,416	,000
>0 y ≤3,23	,375	,540			4,141	,042	10,957	,001
>3,23 y ≤22,45	10,976	,001	4,141	,042			6,505	,011
>22,45	20,416	,000	10,957	,001	6,505	,011		

Tabla 75: Comparación entre grupos de riesgo para la supervivencia ajustada en hipofaringe.

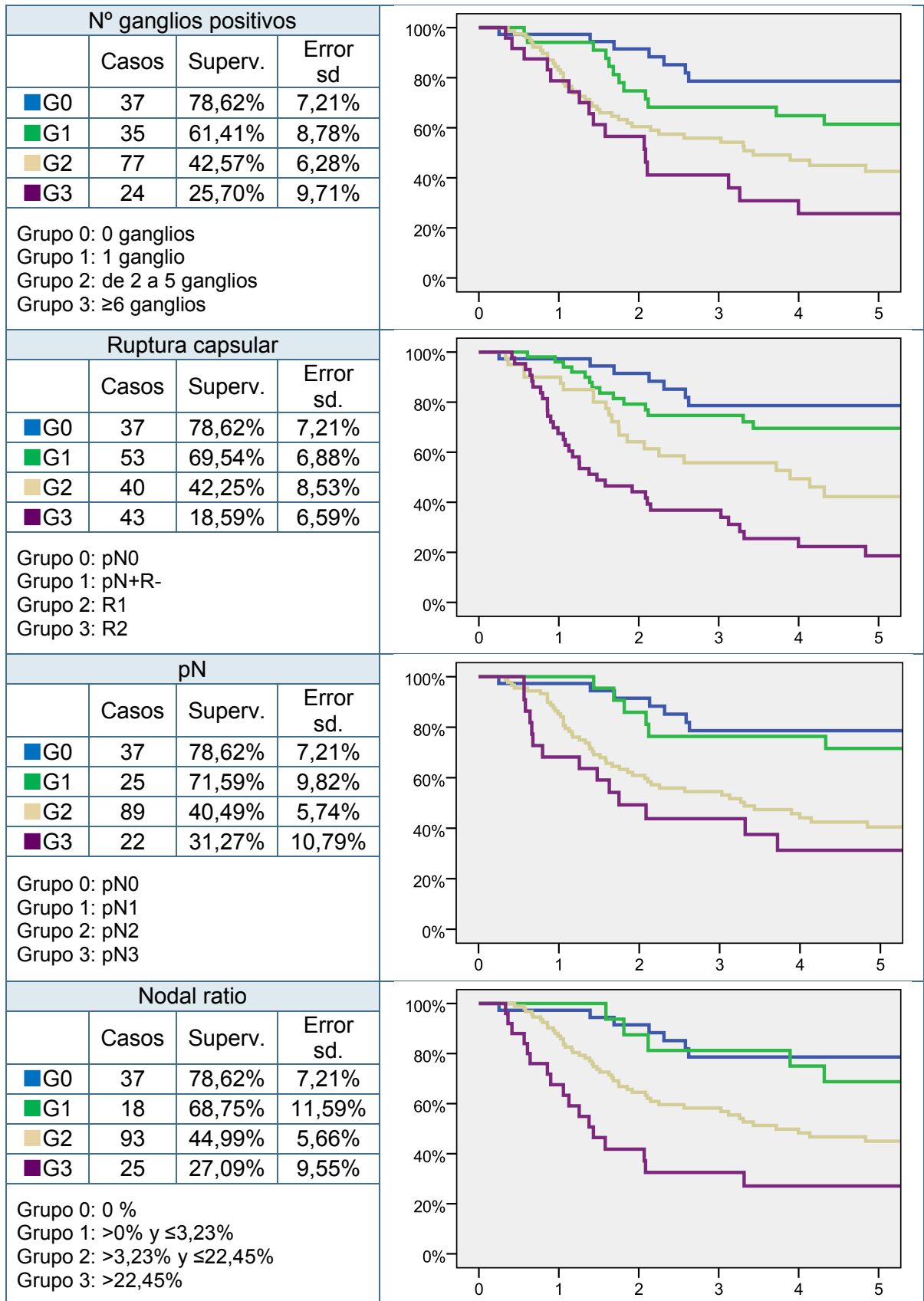


Figura 24: Supervivencia ajustada a 5 años en tumores de hipofaringe.

## Supervivencia ajustada en tumores de orofaringe

Al igual que en los tumores de cavidad oral, la clasificación basada en el número de adenopatías positivas era la única que presentaban diferencias significativas entre todas sus categorías (Tabla 76, Figura 25).

Clasificación	Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox)							
	0		1		2 a 5		≥6	
Ganglios positivos	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0			3,956	,047	24,269	,000	50,681	,000
1	3,956	,047			4,464	,035	16,864	,000
2 a 5	24,269	,000	4,464	,035			4,533	,033
≥6	50,681	,000	16,864	,000	4,533	,033		
Ruptura	pN0		pN+R-		pN+R1		pN+R2	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			9,177	,002	30,817	,000	31,032	,000
pN+R-	9,177	,002			9,176	,002	8,288	,004
R1	30,817	,000	9,176	,002			,240	,624
R2	31,032	,000	8,288	,004	,240	,624		
pN	pN0		pN1		pN2		pN3	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			,545	,461	32,048	,000	32,157	,000
pN1	,545	,461			8,995	,003	14,087	,000
pN2	32,048	,000	8,995	,003			4,114	,043
pN3	32,157	,000	14,087	,000	4,114	,043		
Nodal ratio	=0%		>0 y ≤3.23		>3.23 y ≤22.45		>22.45	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0%			,110	,740	21,679	,000	52,952	,000
>0 y ≤3,23	,110	,740			3,772	,052	12,937	,000
>3,23 y ≤22,45	21,679	,000	3,772	,052			12,765	,000
>22,45	52,952	,000	12,937	,000	12,765	,000		

Tabla 76: Comparación entre grupos de riesgo para la supervivencia ajustada en orofaringe.

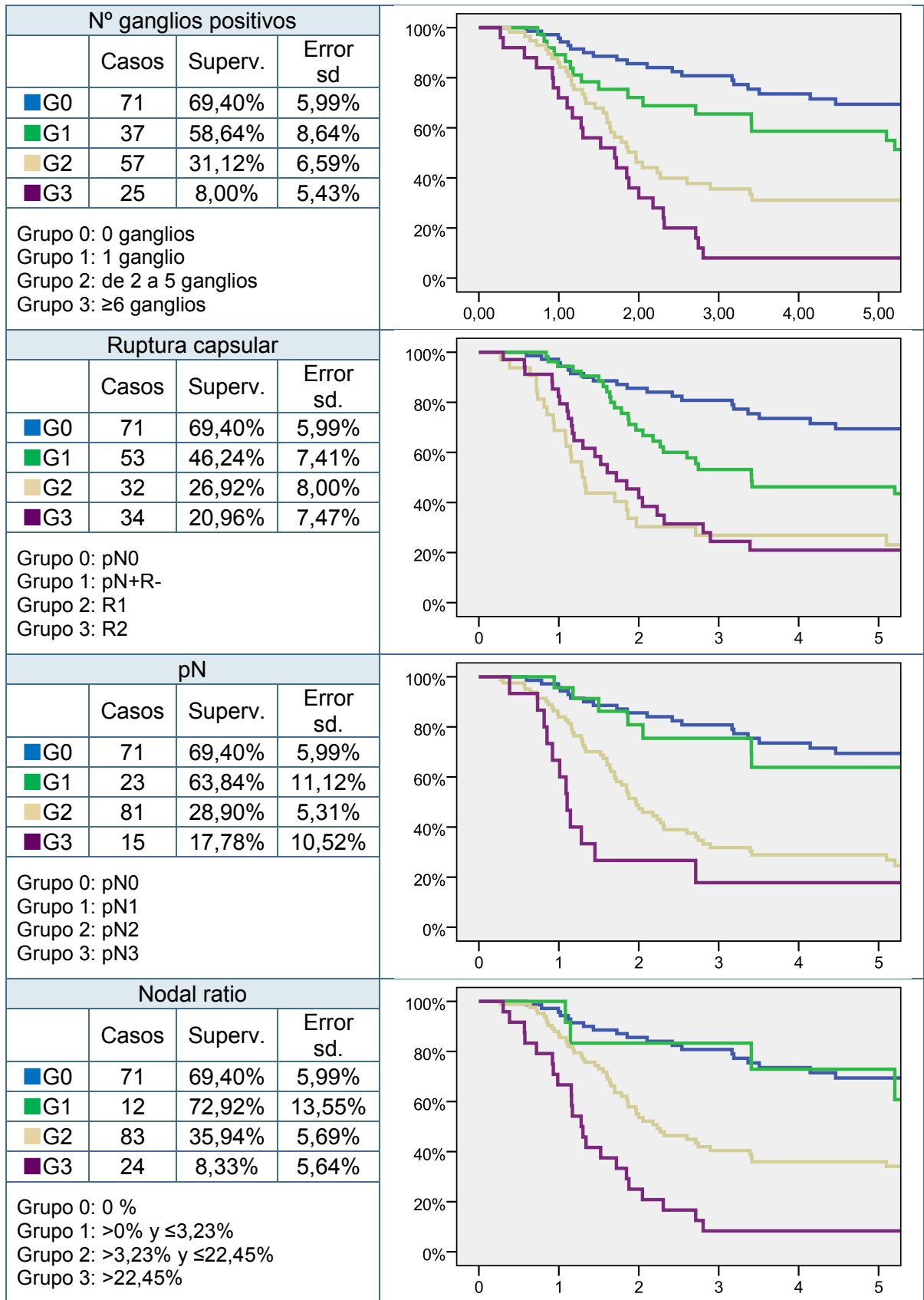


Figura 25: Supervivencia ajustada a 5 años en tumores de orofaringe.

## Supervivencia ajustada en tumores sin primario conocido

Todas las clasificaciones presentaban déficits similares en la clasificación de los tumores sin primario conocido (Tabla 77, Figura 26).

Clasificación	Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox)							
	0		1		2 a 5		≥6	
Ganglios positivos	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0			1,377	,241	3,598	,058	5,873	,015
1	1,377	,241			4,880	,027	10,223	,001
2 a 5	3,598	,058	4,880	,027			,624	,429
≥6	5,873	,015	10,223	,001	,624	,429		
Ruptura	pN0		pN+R-		pN+R1		pN+R2	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			,823	,364	2,998	,083	6,068	,014
pN+R-	,823	,364			4,664	,031	12,298	,000
R1	2,998	,083	4,664	,031			2,390	,122
R2	6,068	,014	12,298	,000	2,390	,122		
pN	pN0		pN1		pN2		pN3	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			1,205	,272	3,396	,065	3,516	,061
pN1	1,205	,272			3,299	,069	4,987	,026
pN2	3,396	,065	3,299	,069			1,703	,192
pN3	3,516	,061	4,987	,026	1,703	,192		
Nodal ratio	=0%		>0 y ≤3.23		>3.23 y ≤22.45		>22.45	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0%			,250	,617	2,425	,119	7,828	,005
>0 y ≤3,23	,250	,617			3,830	,050	13,355	,000
>3,23 y ≤22,45	2,425	,119	3,830	,050			5,496	,019
>22,45	7,828	,005	13,355	,000	5,496	,019		

Tabla 77: Comparación entre grupos de riesgo para la supervivencia ajustada en N sin T.

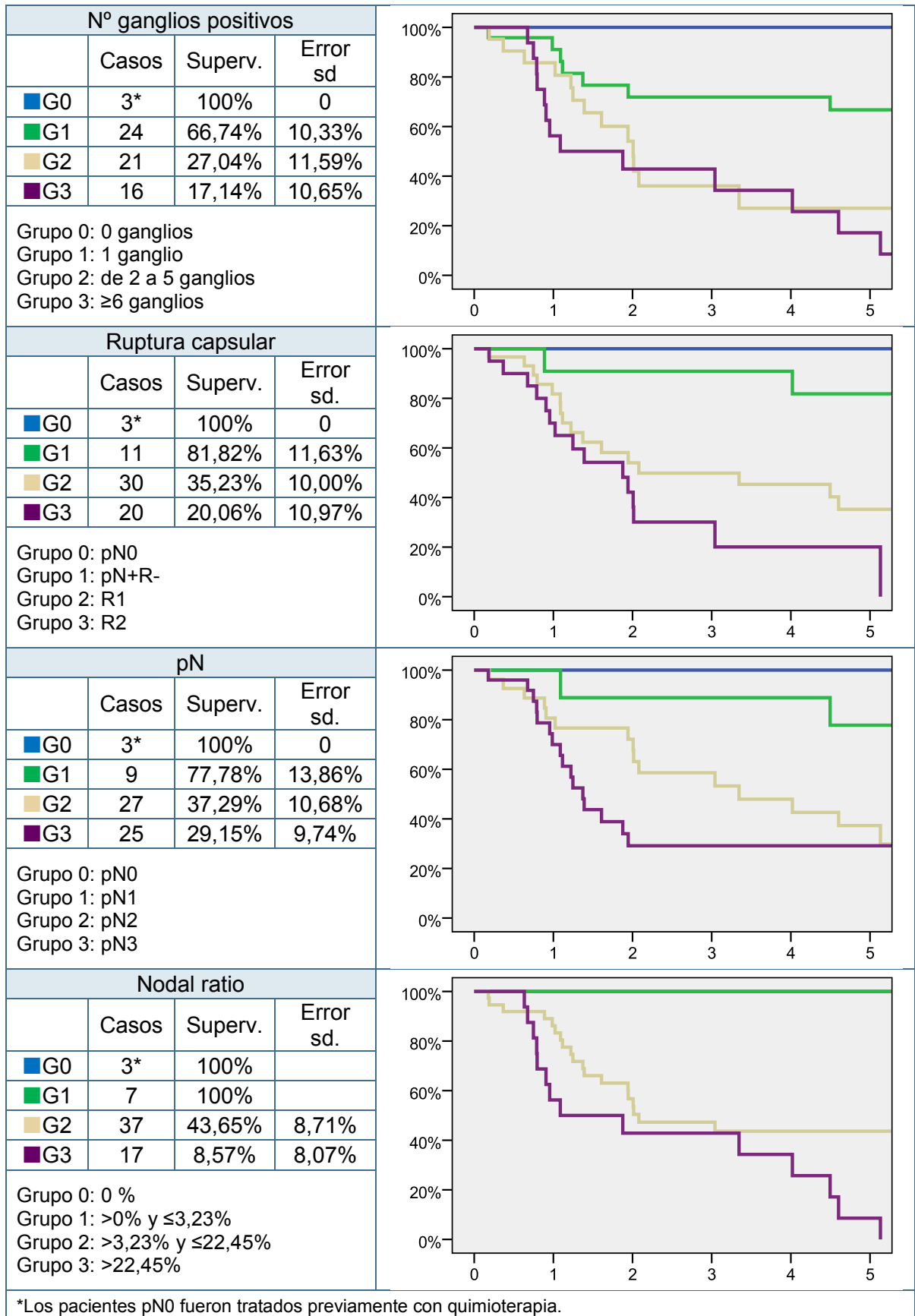


Figura 26: Supervivencia ajustada a 5 años en los tumores sin primario conocido.





## Supervivencia libre de enfermedad regional

Durante el periodo de seguimiento, el 39% de los pacientes presentaron recidiva de su enfermedad. Destaca la aparición de metástasis a distancia en ausencia de enfermedad local o regional en un 9,2% de los pacientes (*Tabla 78, Tabla 79*).

Evolución	Recuento	Porcentaje
No evidencia de tumor	688	61,1%
Recidiva local	119	10,5%
Recidiva local y regional	53	4,7%
Recidiva local y a distancia	27	2,4%
Recidiva local, regional y a distancia	12	1,1%
Recidiva regional	83	7,4%
Recidiva regional y a distancia	40	3,6%
Metástasis a distancia aislada	104	9,2%
Total	1126	100%

*Tabla 78: Evolución oncológica.*

Localización	Recidiva regional
Glotis (169)	7 (4,10%)
Supraglotis (306)	44 (14,40%)
Cavidad oral (205)	32 (15,60%)
Sincrónicos (19)	3 (15,80%)
Hipofaringe (173)	33 (19,10%)
Orofaringe (190)	44 (23,20%)
N sin T (64)	25 (39,10%)
Total (1126)	188 (16,70%)

*Tabla 79: Recidiva por localización.*

La supervivencia libre de enfermedad regional a los 5 años fue de 81,3% (IC 95%: 78,5 – 83,85).

## Supervivencia libre de enfermedad regional por clasificaciones.

Se analizó la supervivencia libre de enfermedad regional a 5 años en función de diferentes clasificaciones: número de ganglios positivos, presencia de ruptura capsular, pN y nodal ratio. Todas las clasificaciones mostraban diferencias significativas entre curvas (Tabla 80, Figura 27).

Clasificación	Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox)							
	0		1		2 a 5		≥6	
Ganglios positivos	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0			25,912	,000	87,041	,000	175,338	,000
1	25,912	,000			9,882	,002	39,975	,000
2 a 5	87,041	,000	9,882	,002			14,250	,000
≥6	175,338	,000	39,975	,000	14,250	,000		
Ruptura	pN0		pN+R-		pN+R1		pN+R2	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			18,958	,000	111,462	,000	187,705	,000
pN+R-	18,958	,000			36,303	,000	76,664	,000
R1	111,462	,000	36,303	,000			3,510	,061
R2	187,705	,000	76,664	,000	3,510	,061		
pN	pN0		pN1		pN2		pN3	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			8,413	,004	96,339	,000	188,421	,000
pN1	8,413	,004			20,127	,000	59,235	,000
pN2	96,339	,000	20,127	,000			23,755	,000
pN3	188,421	,000	59,235	,000	23,755	,000		
Nodal ratio	=0%		>0 y ≤3.23		>3.23 y ≤22.45		>22.45	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0%			5,042	,025	76,868	,000	212,116	,000
>0 y ≤3,23	5,042	,025			9,167	,002	43,505	,000
>3,23 y ≤22,45	76,868	,000	9,167	,002			42,323	,000
>22,45	212,116	,000	43,505	,000	42,323	,000		

Tabla 80: Comparación entre grupos de riesgo para la supervivencia libre de enfermedad regional.

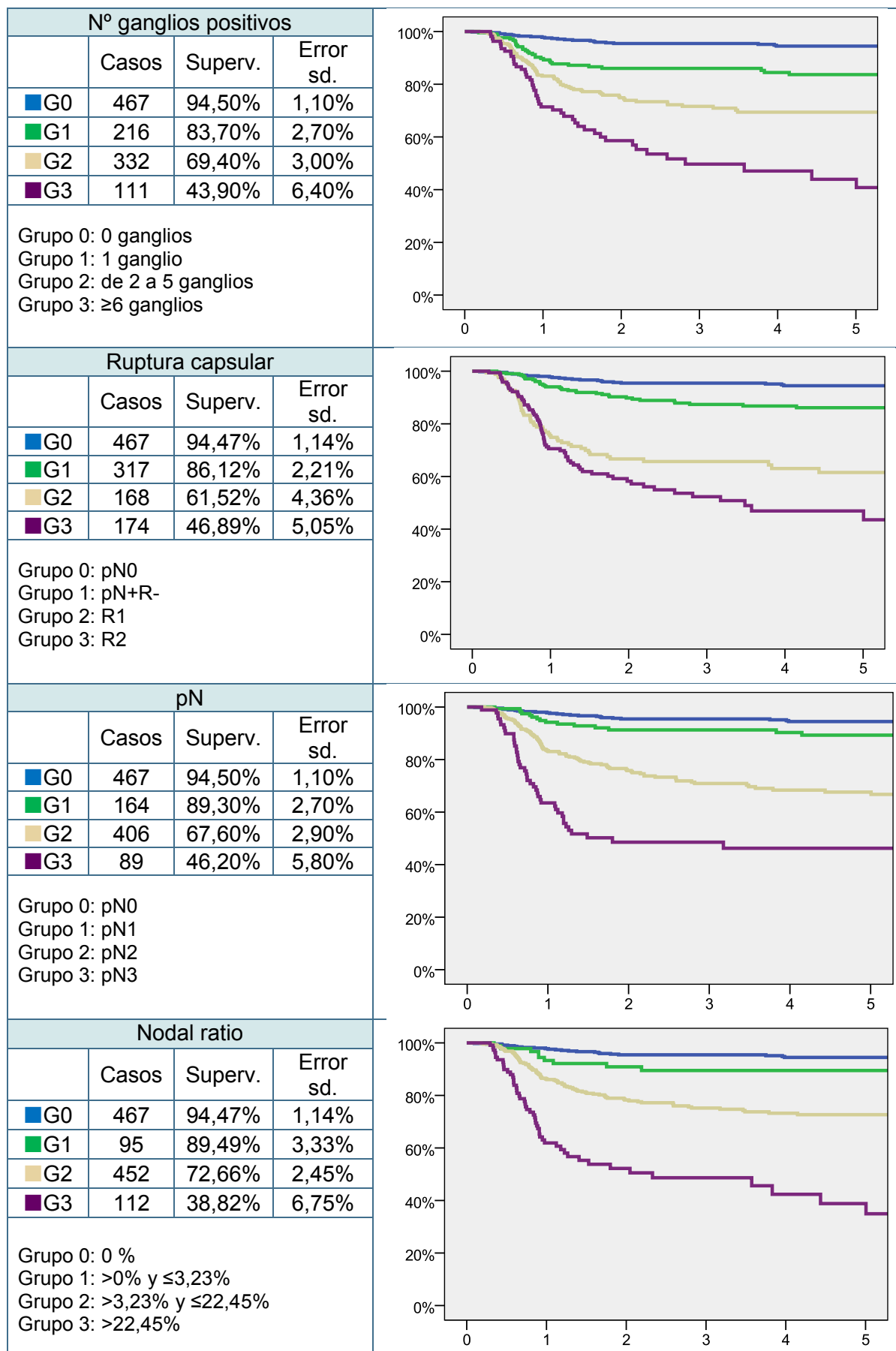


Figura 27: Supervivencia libre de enfermedad regional a 5 años de las diferentes clasificaciones.

## Supervivencia libre de enfermedad regional por ganglios obtenidos

Los pacientes pN0 y pN1, la supervivencia libre de enfermedad regional disminuyó al descender el número de ganglios disecados pero sin alcanzar diferencias significativas (Figura 28).

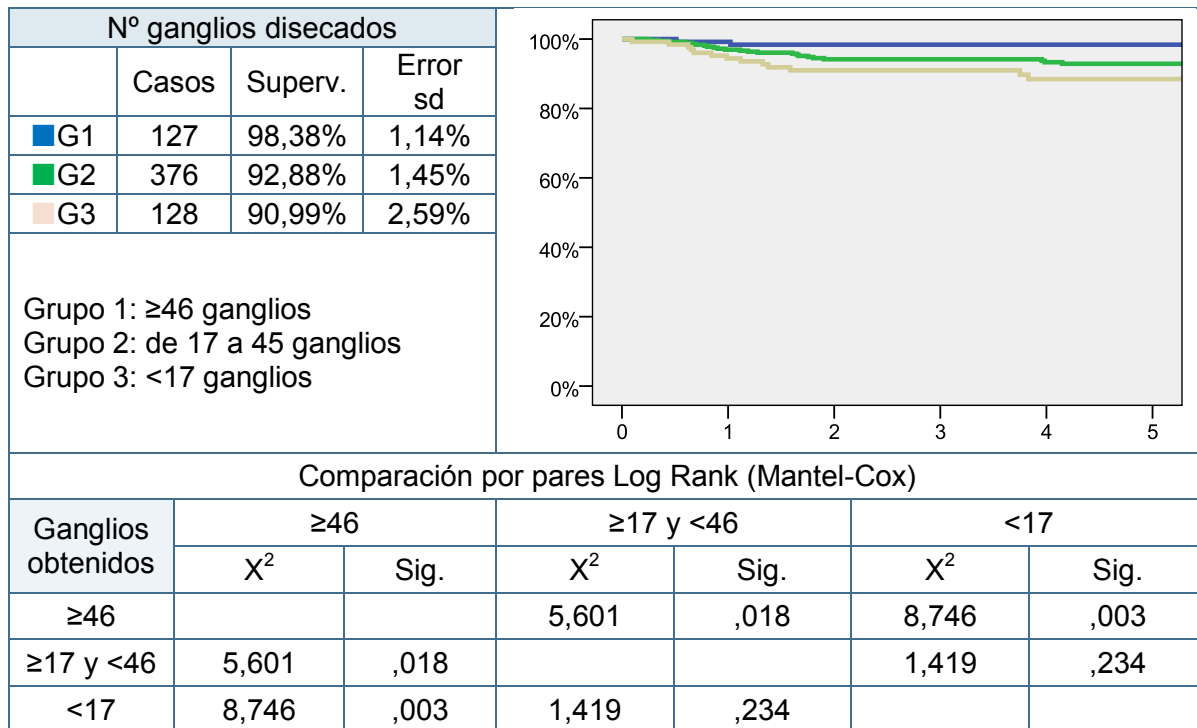


Figura 28: Supervivencia libre de enfermedad regional a 5 años en pacientes pN0 y pN1 por número de ganglios obtenidos.

## Supervivencia libre de enfermedad regional por localizaciones

Los tumores de la región glótica presentaron los mejores valores de supervivencia libre de enfermedad regional (Tabla 81, Figura 29).

Localización	Supervivencia libre de enfermedad regional						
	Kaplan Meier			Regresión de Cox			
	Casos	Superv	Error st.	Sig.	HR	IC 95% de HR	
						Inferior	Superior
■ Glotis	169	95,49%	1,67%	0,000			
■ Supraglotis	306	83,86%	2,30%	0,002	3,51	1,58	7,79
■ Cavidad oral	205	83,02%	2,76%	0,001	3,95	1,74	8,95
■ Sincrónicos	19	83,51%	8,74%	0,048	3,92	1,01	15,16
■ Hipofaringe	173	78,81%	3,38%	0,000	5,06	2,24	11,44
■ Orofaringe	190	71,40%	3,98%	0,000	6,19	2,79	13,74
■ N sin T	64	57,02%	7,16%	0,000	12,22	5,28	28,25

Tabla 81: Supervivencia libre de enfermedad regional por localización.

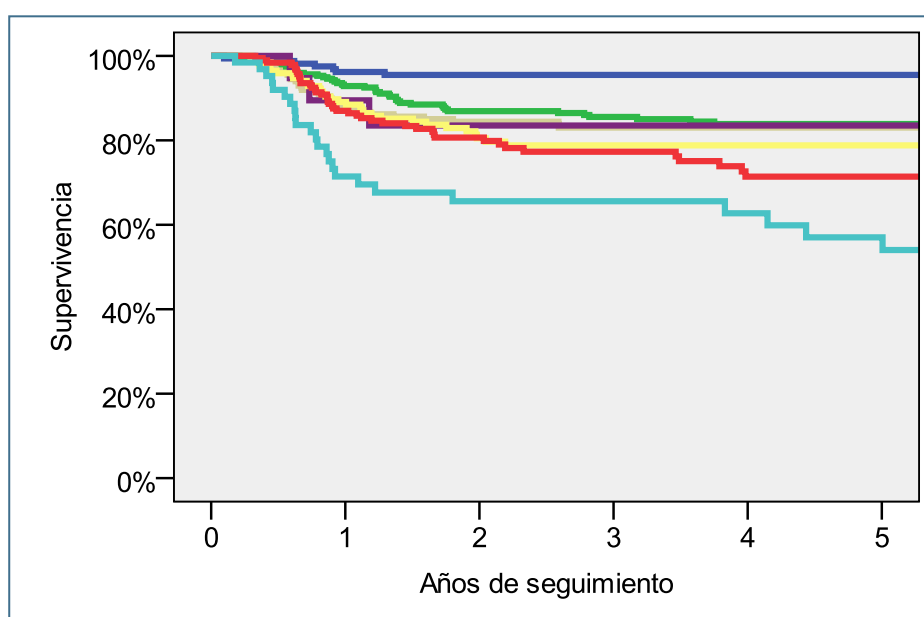


Figura 29: Supervivencia libre de enfermedad regional a 5 años por localización.

Dado que existieron diferencias significativas entre algunas localizaciones se procedió al estudio de la recidiva ganglionar en función de la localización del tumor primario.

## Supervivencia libre de enfermedad regional en tumores glóxicos

La única clasificación que contenía una categoría de riesgo diferenciada del resto de su serie fue la basada en el número de adenopatías positivas (Tabla 82, Figura 30).

Clasificación	Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox)							
	0		1		2 a 5		≥6	
Ganglios positivos	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0			,454	,500	,482	,488	54,126	,000
1	,454	,500			,001	,972	14,197	,000
2 a 5	,482	,488	,001	,972			21,118	,000
≥6	54,126	,000	14,197	,000	21,118	,000		
Ruptura	pN0		pN+R-		pN+R1		pN+R2	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			,709	,400	4,187	,041	42,299	,000
pN+R-	,709	,400			6,167	,013	26,576	,000
R1	4,187	,041	6,167	,013			1,736	,188
R2	42,299	,000	26,576	,000	1,736	,188		
pN	pN0		pN1		pN2		pN3	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			,418	,518	9,241	,002	7,524	,006
pN1	,418	,518			3,621	,057	4,750	,029
pN2	9,241	,002	3,621	,057			,061	,805
pN3	7,524	,006	4,750	,029	,061	,805		
Nodal ratio	=0%		>0 y ≤3.23		>3.23 y ≤22.45		>22.45	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0%			,291	,590	7,080	,008	6,433	,011
>0 y ≤3,23	,291	,590			2,200	,138	3,750	,053
>3,23 y ≤22,45	7,080	,008	2,200	,138			,523	,469
>22,45	6,433	,011	3,750	,053	,523	,469		

Tabla 82: Comparación entre grupos de riesgo para la supervivencia libre de enfermedad regional en tumores glóxicos.

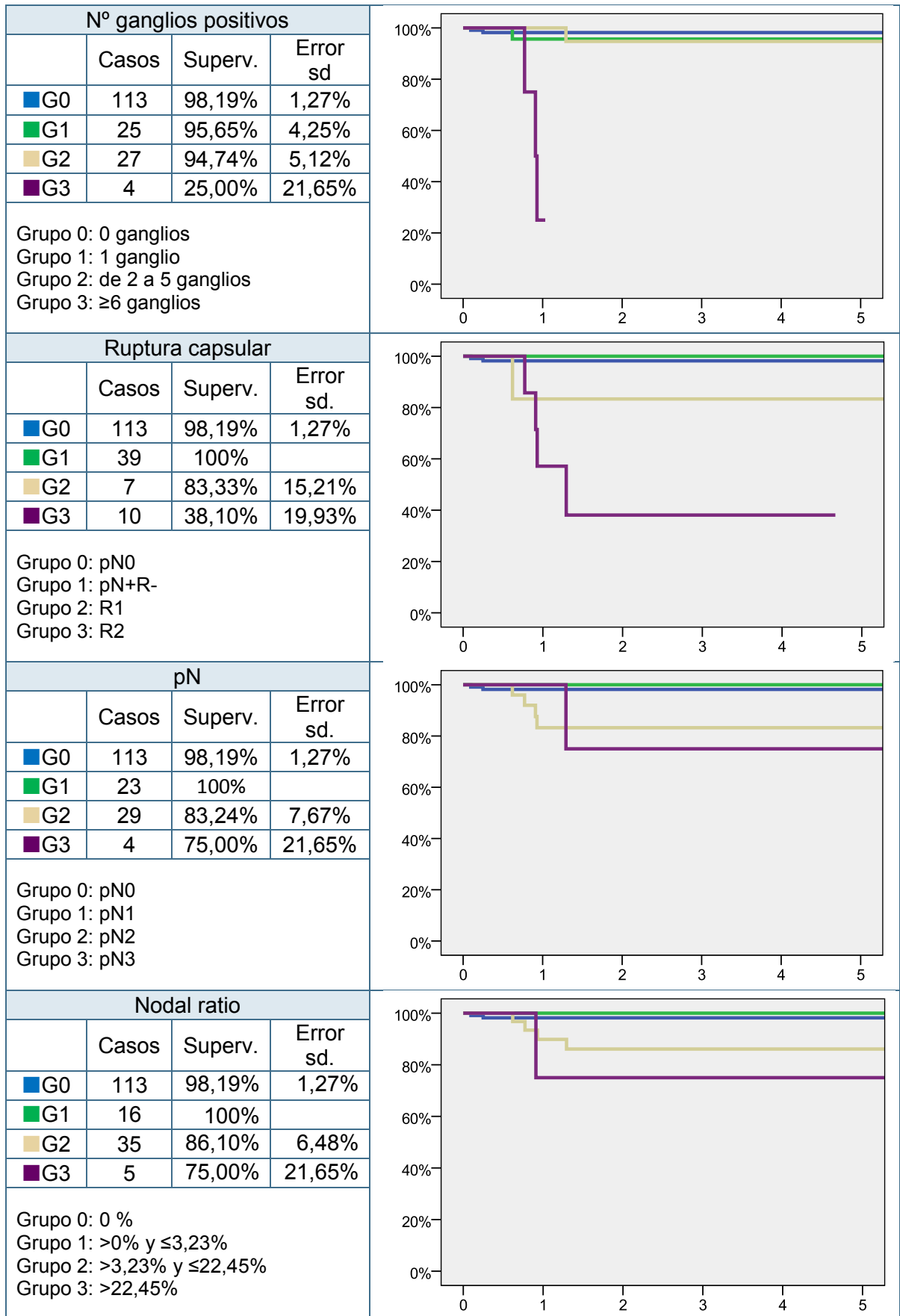


Figura 30: Supervivencia libre de enfermedad regional a 5 años en los tumores glóticos.

## Supervivencia libre de enfermedad regional en tumores supraglóticos

En los tumores supraglóticos, el pN fue la clasificación que mejor se ajustaba (Tabla 83, Figura 31).

Clasificación	Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox)							
	0		1		2 a 5		≥6	
Ganglios positivos	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0			3,779	,052	22,147	,000	41,260	,000
1	3,779	,052			2,933	,087	9,153	,002
2 a 5	22,147	,000	2,933	,087			3,658	,056
≥6	41,260	,000	9,153	,002	3,658	,056		
Ruptura	pN0		pN+R-		pN+R1		pN+R2	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			6,163	,013	22,557	,000	49,421	,000
pN+R-	6,163	,013			5,891	,015	19,805	,000
R1	22,557	,000	5,891	,015			1,864	,172
R2	49,421	,000	19,805	,000	1,864	,172		
pN	pN0		pN1		pN2		pN3	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			1,554	,213	25,160	,000	56,490	,000
pN1	1,554	,213			5,352	,021	17,548	,000
pN2	25,160	,000	5,352	,021			9,925	,002
pN3	56,490	,000	17,548	,000	9,925	,002		
Nodal ratio	=0%		>0 y ≤3.23		>3.23 y ≤22.45		>22.45	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0%			2,300	,129	22,647	,000	32,147	,000
>0 y ≤3,23	2,300	,129			2,059	,151	4,821	,028
>3,23 y ≤22,45	22,647	,000	2,059	,151			3,640	,056
>22,45	32,147	,000	4,821	,028	3,640	,056		

Tabla 83: Comparación entre grupos de riesgo para la supervivencia libre de enfermedad regional en tumores supraglóticos.



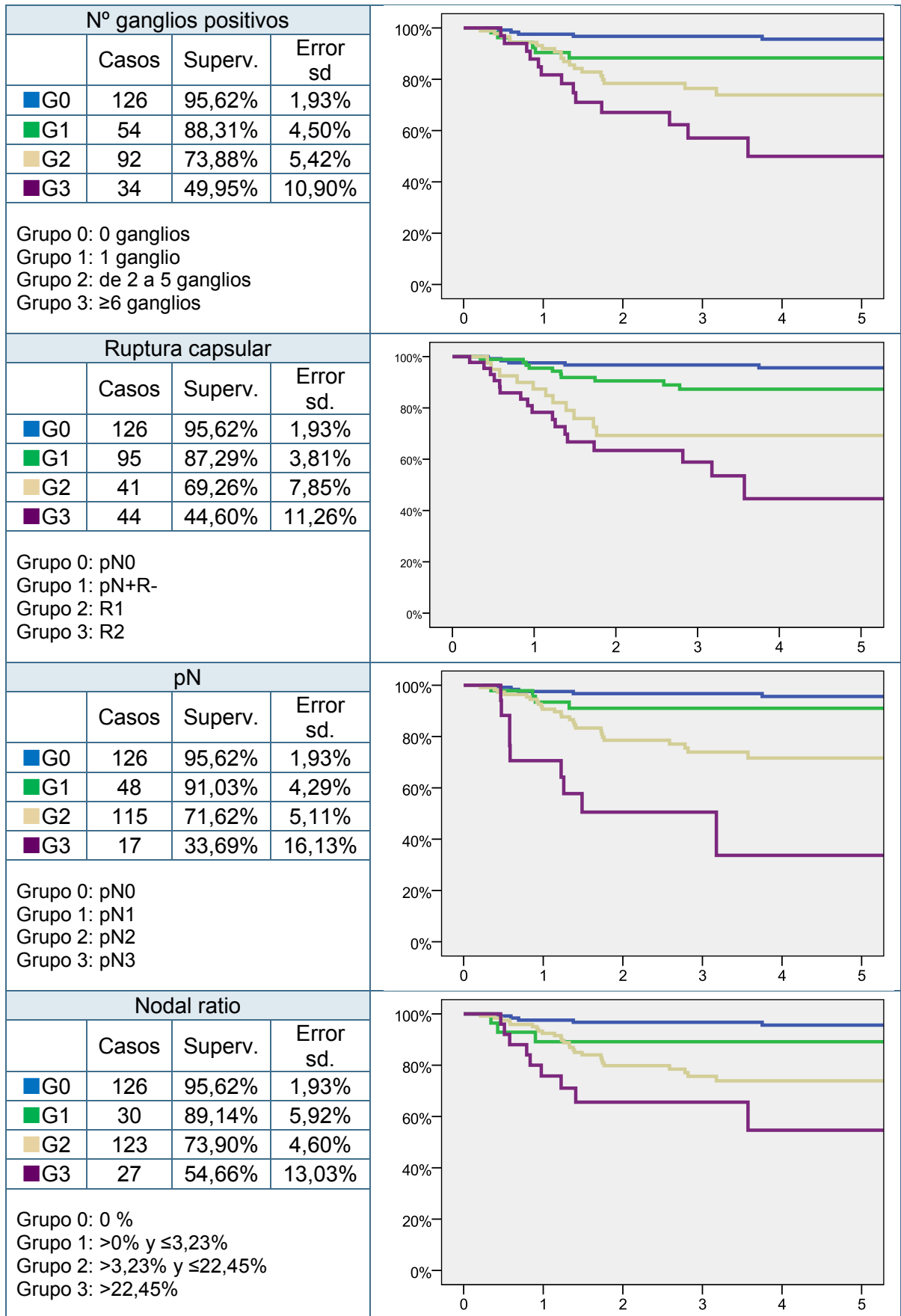


Figura 31: Supervivencia libre de enfermedad regional a 5 años en los tumores supraglóticos.

## Supervivencia libre de enfermedad regional en tumores cavidad oral

En los tumores de cavidad oral, la clasificación que mejor se adaptaba era la basada en la ruptura capsular (Tabla 84, Figura 32).

Clasificación	Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox)							
	0		1		2 a 5		≥6	
Ganglios positivos	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0			5,381	,020	31,719	,000	35,664	,000
1	5,381	,020			4,565	,033	11,254	,001
2 a 5	31,719	,000	4,565	,033			2,915	,088
≥6	35,664	,000	11,254	,001	2,915	,088		
Ruptura	pN0		pN+R-		pN+R1		pN+R2	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			10,863	,001	28,638	,000	44,789	,000
pN+R-	10,863	,001			4,263	,039	7,364	,007
R1	28,638	,000	4,263	,039			,071	,789
R2	44,789	,000	7,364	,007	,071	,789		
pN	pN0		pN1		pN2		pN3	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			4,389	,036	35,004	,000	4,367	,037
pN1	4,389	,036			5,482	,019	,458	,498
pN2	35,004	,000	5,482	,019			,097	,756
pN3	4,367	,037	,458	,498	,097	,756		
Nodal ratio	=0%		>0 y ≤3.23		>3.23 y ≤22.45		>22.45	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0%			3,673	,055	21,702	,000	42,138	,000
>0 y ≤3,23	3,673	,055			,452	,501	5,162	,023
>3,23 y ≤22,45	21,702	,000	,452	,501			4,715	,030
>22,45	42,138	,000	5,162	,023	4,715	,030		

Tabla 84: Comparación entre grupos de riesgo para la supervivencia libre de enfermedad regional en tumores de cavidad oral.

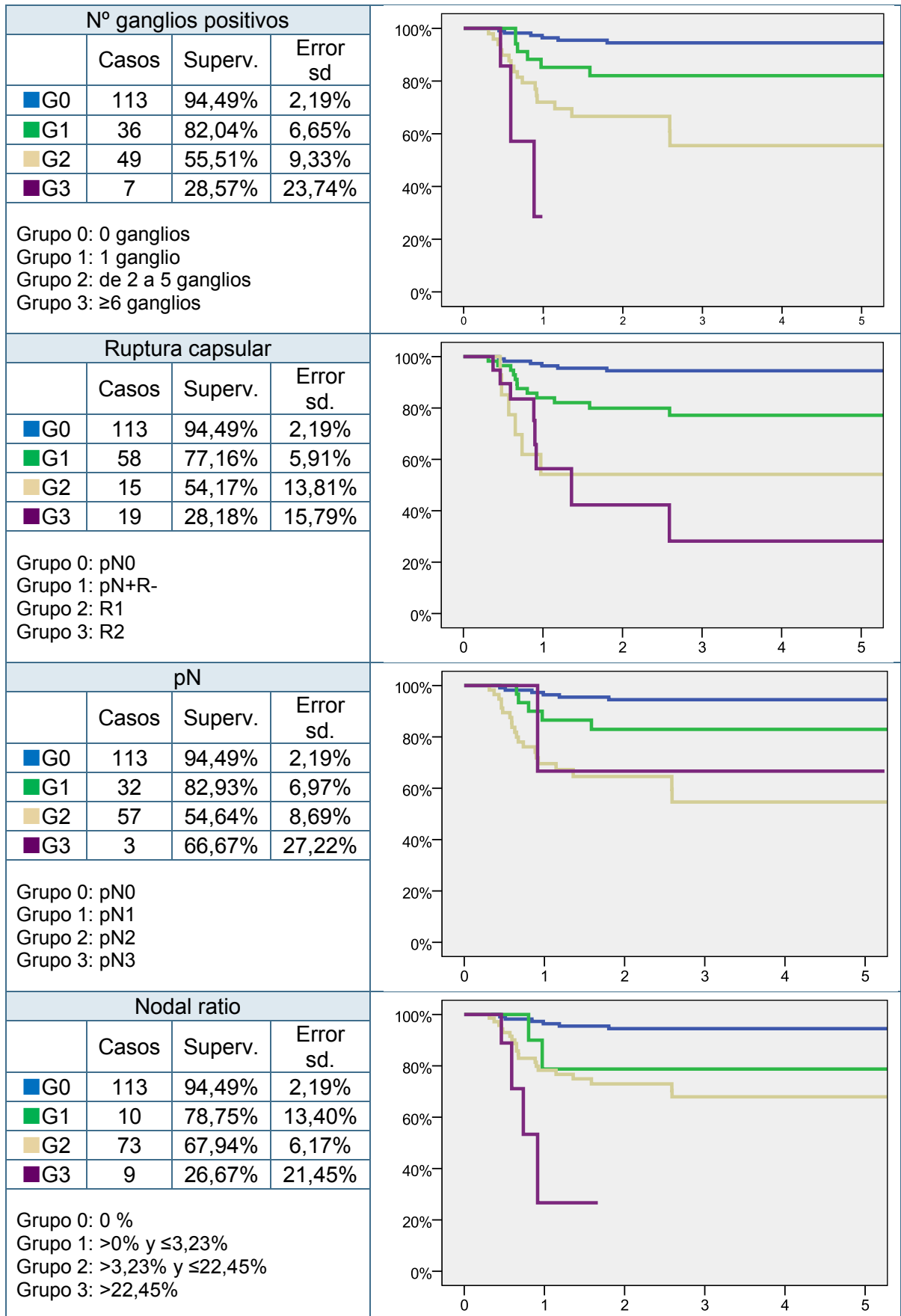


Figura 32: Supervivencia libre de enfermedad regional a 5 años en los tumores de cavidad oral.

## Supervivencia libre de enfermedad regional en tumores hipofaringe

En los tumores de hipofaringe todas las clasificaciones presentaban agrupaciones entre curvas (Tabla 85 , Figura 33).

Clasificación	Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox)							
	0		1		2 a 5		>=6	
Ganglios positivos	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0			,058	,810	6,069	,014	4,664	,031
1	,058	,810			4,994	,025	4,119	,042
2 a 5	6,069	,014	4,994	,025			,000	,984
>=6	4,664	,031	4,119	,042	,000	,984		
Ruptura	pN0		pN+R-		pN+R1		pN+R2	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			,421	,516	2,713	,100	11,286	,001
pN+R-	,421	,516			1,733	,188	12,144	,000
R1	2,713	,100	1,733	,188			3,681	,055
R2	11,286	,001	12,144	,000	3,681	,055		
pN	pN0		pN1		pN2		pN3	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			,002	,960	4,144	,042	10,745	,001
pN1	,002	,960			2,916	,088	8,621	,003
pN2	4,144	,042	2,916	,088			3,528	,060
pN3	10,745	,001	8,621	,003	3,528	,060		
Nodal ratio	=0%		>0 y <=3.23		>3.23 y <=22.45		>22.45	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0%			,115	,734	2,640	,104	15,839	,000
>0 y <=3,23	,115	,734			,870	,351	7,829	,005
>3,23 y <=22,45	2,640	,104	,870	,351			11,115	,001
>22,45	15,839	,000	7,829	,005	11,115	,001		

Tabla 85: Comparación entre grupos de riesgo para la supervivencia libre de enfermedad regional en tumores de hipofaringe.

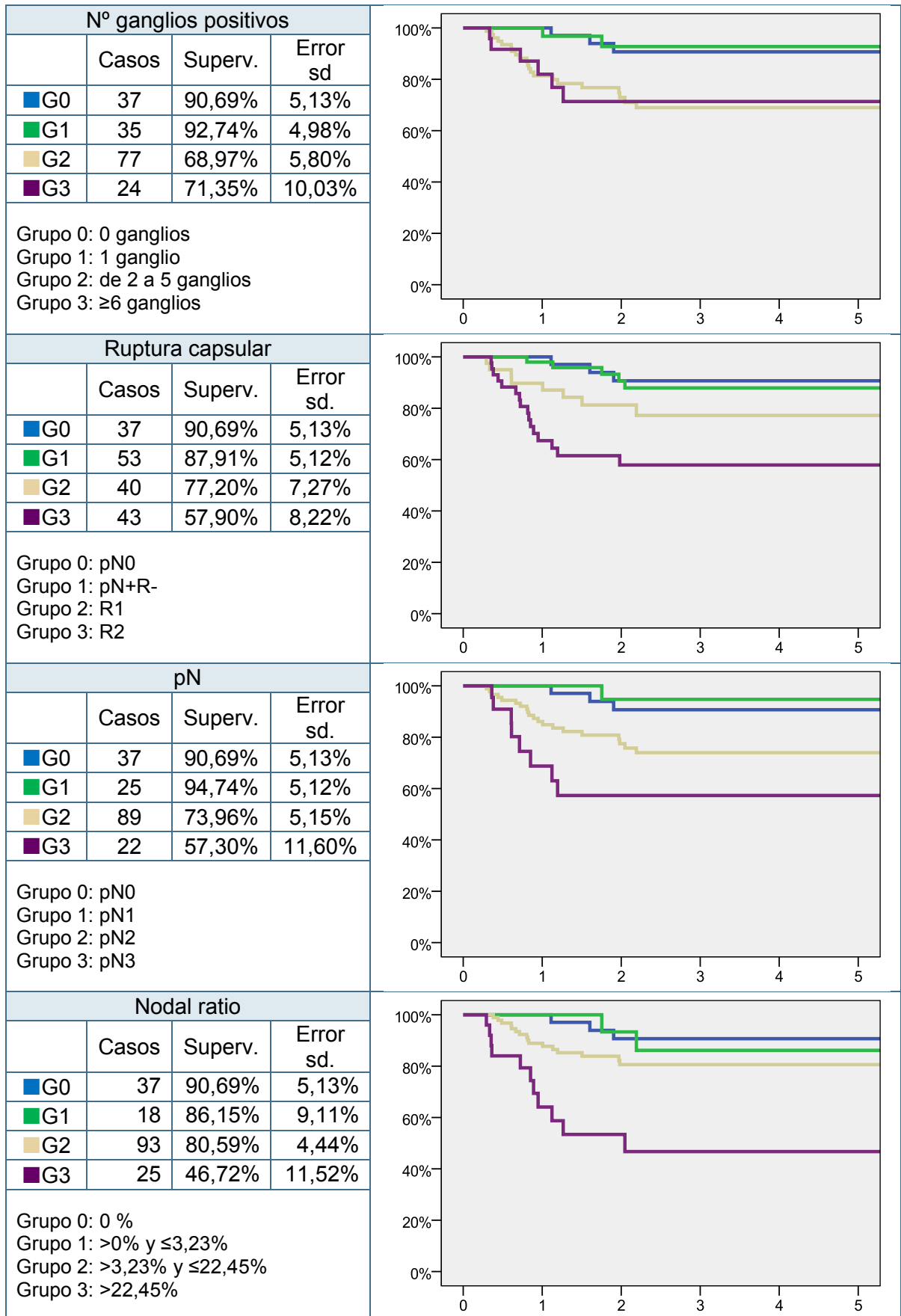


Figura 33: Supervivencia libre de enfermedad regional a 5 años en los tumores de hipofaringe.

## Supervivencia libre de enfermedad regional en tumores orofaringe

En los tumores de orofaringe, la clasificación basada en el número de adenopatías positivas fue la que mejor se adaptaba tras la agrupación de las categorías intermedias (Tabla 86 , Figura 34).

Clasificación	Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox)							
	0		1		2 a 5		≥6	
Ganglios positivos	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0			7,189	,007	7,882	,005	30,997	,000
1	7,189	,007			,006	,940	4,645	,031
2 a 5	7,882	,005	,006	,940			5,742	,017
≥6	30,997	,000	4,645	,031	5,742	,017		
Ruptura	pN0		pN+R-		pN+R1		pN+R2	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			1,213	,271	25,996	,000	23,777	,000
pN+R-	1,213	,271			14,491	,000	11,472	,001
R1	25,996	,000	14,491	,000			,376	,540
R2	23,777	,000	11,472	,001	,376	,540		
pN	pN0		pN1		pN2		pN3	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			,932	,334	13,619	,000	35,283	,000
pN1	,932	,334			2,470	,116	10,028	,002
pN2	13,619	,000	2,470	,116			8,749	,003
pN3	35,283	,000	10,028	,002	8,749	,003		
Nodal ratio	=0%		>0 y ≤3.23		>3.23 y ≤22.45		>22.45	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0%			,373	,541	12,935	,000	23,905	,000
>0 y ≤3,23	,373	,541			1,696	,193	3,938	,047
>3,23 y ≤22,45	12,935	,000	1,696	,193			3,973	,046
>22,45	23,905	,000	3,938	,047	3,973	,046		

Tabla 86: Comparación entre grupos de riesgo para la supervivencia libre de enfermedad regional en tumores de orofaringe.

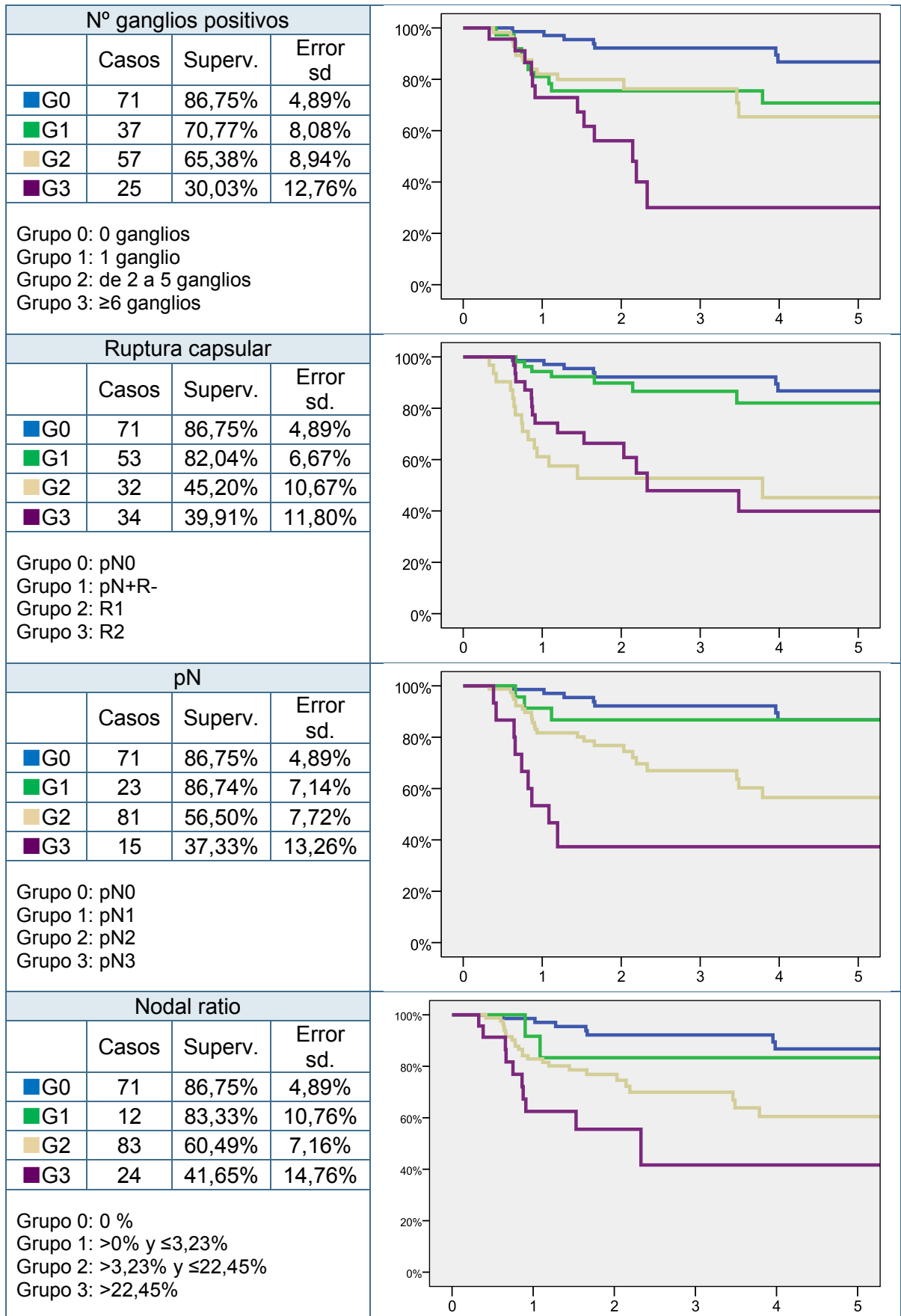


Figura 34: Supervivencia libre de enfermedad regional a 5 años en los tumores de orofaringe.

## Supervivencia libre de enfermedad regional en tumores N sin T

En los tumores sin primario conocido la única clasificación que mostró una categoría significativamente diferenciada del resto fue el nodal ratio (Tabla 87, Figura 35).

Clasificación	Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox)							
	0		1		2 a 5		≥6	
Ganglios positivos	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0			1,305	,253	1,655	,198	4,283	,039
1	1,305	,253			1,470	,225	6,688	,010
2 a 5	1,655	,198	1,470	,225			1,361	,243
≥6	4,283	,039	6,688	,010	1,361	,243		
Ruptura	pN0		pN+R-		pN+R1		pN+R2	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			1,101	,294	2,200	,138	3,603	,058
pN+R-	1,101	,294			2,365	,124	5,226	,022
R1	2,200	,138	2,365	,124			,083	,773
R2	3,603	,058	5,226	,022	,083	,773		
pN	pN0		pN1		pN2		pN3	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
pN0			1,302	,254	1,898	,168	2,469	,116
pN1	1,302	,254			1,060	,303	3,315	,069
pN2	1,898	,168	1,060	,303			2,063	,151
pN3	2,469	,116	3,315	,069	2,063	,151		
Nodal ratio	=0%		>0 y ≤3.23		>3.23 y ≤22.45		>22.45	
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.
0%			,600	,439	1,316	,251	6,964	,008
>0 y ≤3,23	,600	,439			1,135	,287	12,476	,000
>3,23 y ≤22,45	1,316	,251	1,135	,287			13,233	,000
>22,45	6,964	,008	12,476	,000	13,233	,000		

Tabla 87: Comparación entre grupos de riesgo para la supervivencia libre de enfermedad regional en tumores sin primario conocido.



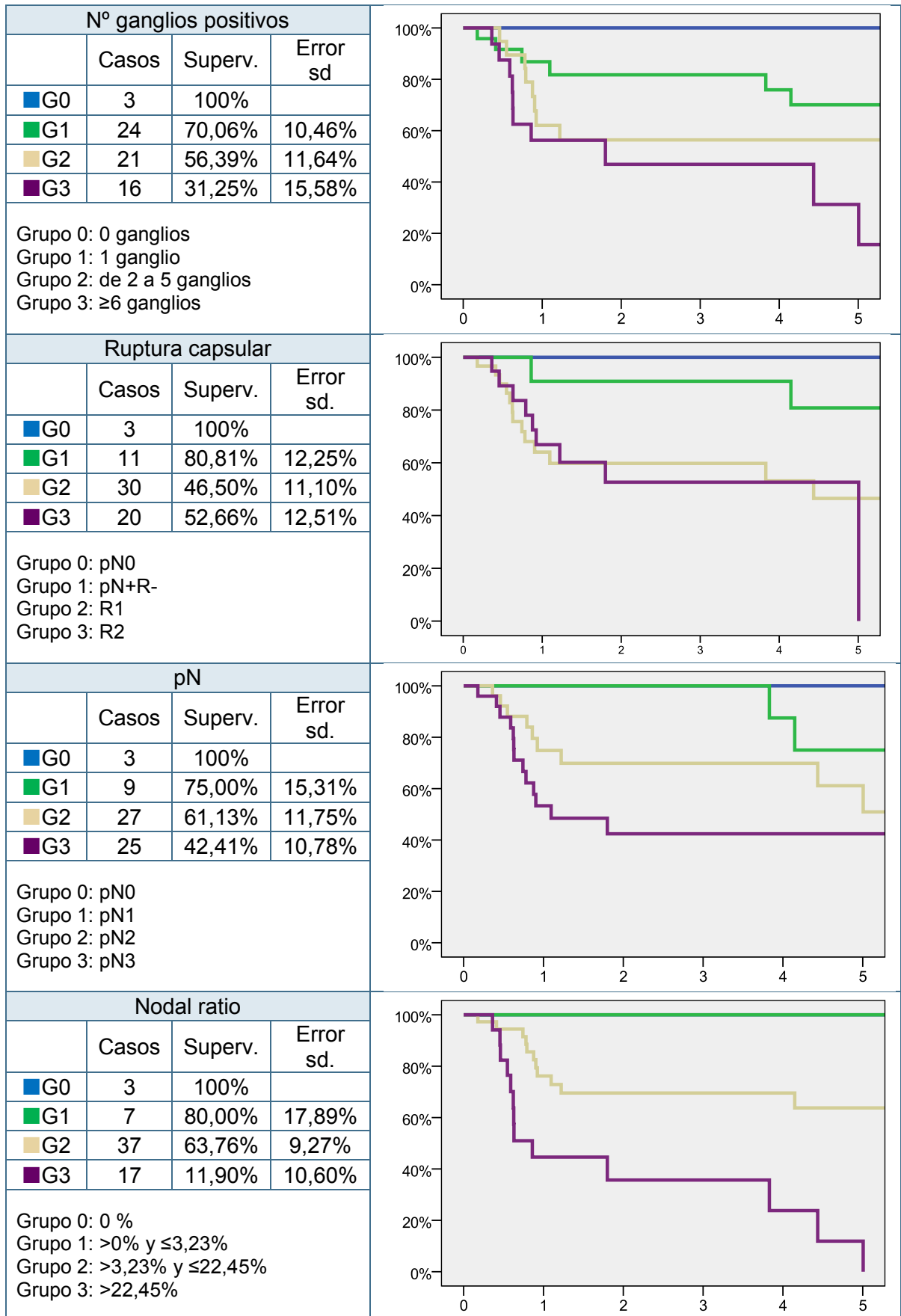


Figura 35: Supervivencia libre de enfermedad regional a 5 años en los tumores sin primario conocido.

## Comparación con la literatura

Se estudió la presente serie aplicando los puntos de corte del estudio de Shrimme y cols.<sup>88</sup> (6% y 12,5%) y de Ebrahimi y cols.<sup>92</sup> (2,5%, 7,5% y 20%).

	Nodal ratio	Nodal ratio Shrimme	Nodal ratio Ebrahimi
Grupo 0	=0%	=0%	≤2,5%
Grupo 1	>0% y ≤3,23%	>0% y <6%	>2,5% y ≤7,5%
Grupo 2	>3,23% y ≤22,45%	≥6% y <12,5%	>7,5% y ≤20%
Grupo 3	>22,45%	≥12,5%	>20%

*Tabla 88: Grupos de riesgo en diferentes clasificaciones del nodal ratio.*

En el análisis de la supervivencia ajustada, la aplicación de los puntos de corte propuestos en la literatura no mejoró la capacidad pronóstica del nodal ratio con los puntos de corte seleccionados en el presente estudio (0%, 3,23% y 22,45%) (Tabla 89).

General									
	Nodal ratio			Nodal ratio Shrimme			Nodal ratio Ebrahimi		
	Casos	Superv.	Error st.	Casos	Superv.	Error st.	Casos	Superv.	Error st.
G0	467	85,59%	1,76%	467	85,59%	1,76%	523	85,19%	1,68%
G1	95	74,30%	4,90%	235	59,89%	3,50%	230	51,52%	3,62%
G2	452	44,40%	2,60%	199	45,90%	3,79%	243	42,21%	3,46%
G3	112	15,90%	3,90%	225	24,75%	3,31%	130	17,85%	3,83%

*Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox):  
Todas las clasificaciones presentaban diferencias significativas entre curvas.*

*Tabla 89: Supervivencia ajustada a 5 años según diferentes clasificaciones del nodal ratio.*

Sí que se observó una mejoría en la capacidad pronóstica del nodal ratio en los carcinomas de cavidad oral y orofarínge al aplicar los puntos de corte sugeridos por Ebrahimi<sup>92</sup> (Tabla 90).

Glottis									
	Nodal ratio			Nodal ratio Shrimé			Nodal ratio Ebrahimi		
	Casos	Superv.	Error st.	Casos	Superv.	Error st.	Casos	Superv.	Error st.
G0	113	92,11%	2,71%	113	92,11%	2,71%	122	91,80%	2,60%
G1	16	80,21%	10,30%	29	65,98%	10,30%	26	59,10%	10,90%
G2	35	59,64%	9,24%	13	67,13%	13,51%	13	70,70%	14,30%
G3	5	20,00%	17,89%	14	44,22%	14,28%	8	25,00%	15,30%
	No diferencia G0/G1/G2			No diferencia G1/G2/G3			No diferencia G1/G2		
Supraglottis									
	Nodal ratio			Nodal ratio Shrimé			Nodal ratio Ebrahimi		
	Casos	Superv.	Error st.	Casos	Superv.	Error st.	Casos	Superv.	Error st.
G0	126	90,66%	2,84%	126	90,70%	2,80%	144	91,10%	2,58%
G1	30	80,64%	7,87%	63	64,50%	6,90%	63	47,77%	7,29%
G2	123	44,71%	5,08%	59	41,90%	6,90%	68	44,02%	6,74%
G3	27	28,29%	10,12%	58	35,40%	7,60%	31	28,93%	9,52%
	No diferencia G0/G1 y G1/G2			No diferencia G2/G3			No diferencia G1/G2/G3		
Cavidad oral									
	Nodal ratio			Nodal ratio Shrimé			Nodal ratio Ebrahimi		
	Casos	Superv.	Error st.	Casos	Superv.	Error st.	Casos	Superv.	Error st.
G0	113	85,04%	3,60%	113	85,04%	3,60%	119	83,09%	3,68%
G1	10	57,14%	16,38%	30	58,44%	9,90%	30	58,81%	9,84%
G2	73	43,97%	6,27%	33	43,07%	9,35%	47	36,62%	7,51%
G3	9	0%	0%	29	20,46%	7,82%	9	0%	0%
	No diferencia G1/G2			No diferencia G1/G2			Todas significativas		
Hipofaringe									
	Nodal ratio			Nodal ratio Shrimé			Nodal ratio Ebrahimi		
	Casos	Superv.	Error st.	Casos	Superv.	Error st.	Casos	Superv.	Error st.
G0	37	78,62%	7,21%	37	78,62%	7,21%	49	79,16%	6,22%
G1	18	68,75%	11,59%	47	49,66%	7,65%	48	41,45%	7,63%
G2	93	44,99%	5,66%	40	53,82%	8,35%	46	46,71%	8,29%
G3	25	27,09%	9,55%	49	30,06%	8,44%	30	32,80%	9,04%
	No diferencia G0/G1			No diferencia G1/G2/G3			No diferencia G1/G2/G3		
Orofaringe									
	Nodal ratio			Nodal ratio Shrimé			Nodal ratio Ebrahimi		
	Casos	Superv.	Error st.	Casos	Superv.	Error st.	Casos	Superv.	Error st.
G0	71	69,40%	5,99%	71	69,40%	5,99%	78	70,40%	5,70%
G1	12	72,92%	13,55%	41	56,04%	8,38%	36	47,50%	9,00%
G2	83	35,94%	5,69%	35	37,06%	8,71%	49	33,20%	7,20%
G3	24	8,33%	5,64%	43	11,09%	5,05%	27	7,40%	5,00%
	No diferencia G0/G1/G3			No diferencia G0/G1 y G1/G2			No diferencia G1/G2		

**Tabla 90: Supervivencia ajustada por localización según diferentes clasificaciones del nodal ratio.**

## Supervivencia ajustada en función nodal ratio y ruptura por pN

### Supervivencia ajustada en función nodal ratio y ruptura en pN1

En el grupo de pacientes pN1 no se observaron diferencias en la supervivencia ajustada en función de la ruptura capsular pero sí que se distinguían dos grupos de riesgo en función del nodal ratio (Figura 36, Tabla 91).

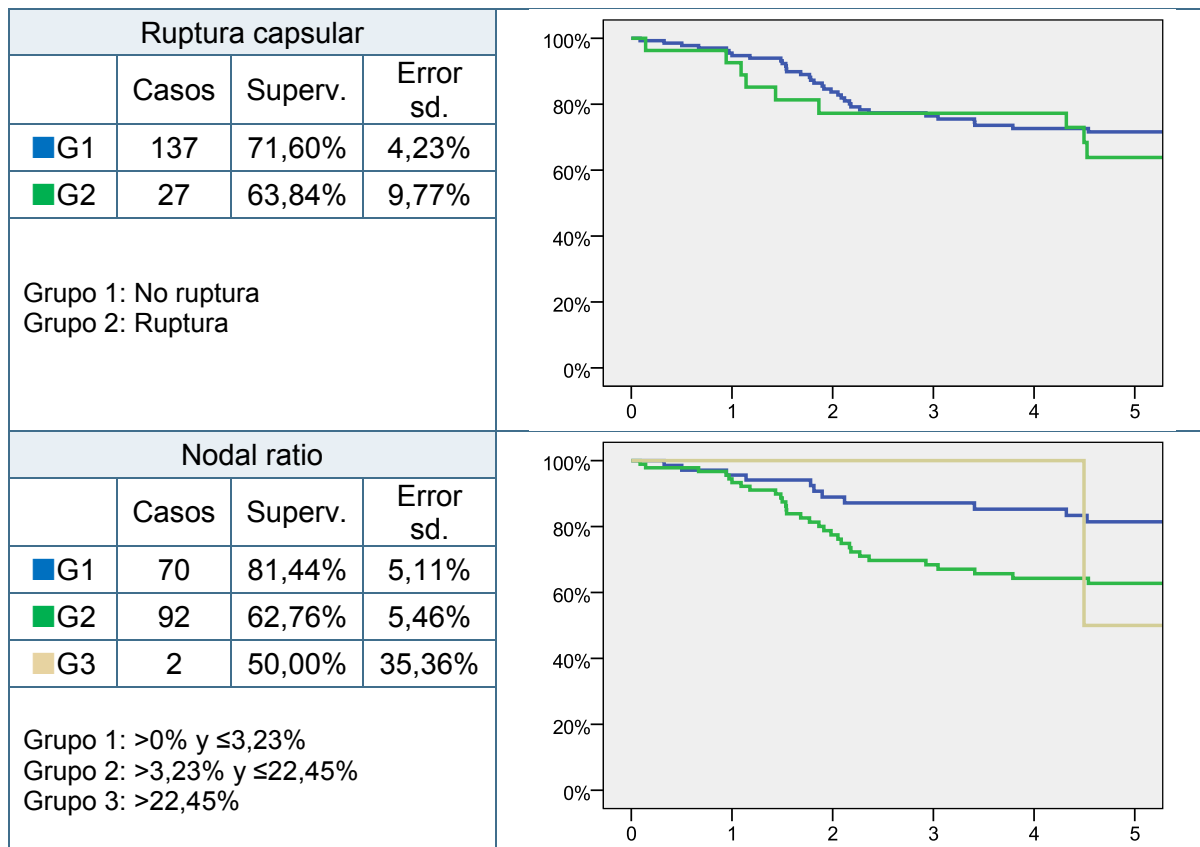


Figura 36: Supervivencia ajustada a 5 años en pacientes pN1 en función de la ruptura y el nodal ratio.

Clasificación	Comparación por pares Log Rank (Mantel-Cox)					
Ruptura	Ruptura vs No ruptura: $X^2:0,2$ $p=0,655$					
Nodal ratio	>0 y ≤3,23		>3,23 y ≤22,45		>22,45	
	$X^2$	Sig.	$X^2$	Sig.	$X^2$	Sig.
>0 y ≤3,23			6,513	0,011	0,546	0,460
>3,23 y ≤22,45	6,513	0,011			0,003	0,954
>22,45	0,546	0,460	0,003	0,954		

Tabla 91: Comparación grupos de riesgo en pacientes pN1 en función de la ruptura y el nodal ratio.

## Supervivencia ajustada en función nodal ratio y ruptura en pN2.

En el grupo de pacientes pN2 se observaron diferencias en la supervivencia ajustada en función de la ruptura capsular y del valor del nodal ratio (Figura 37, Tabla 92).

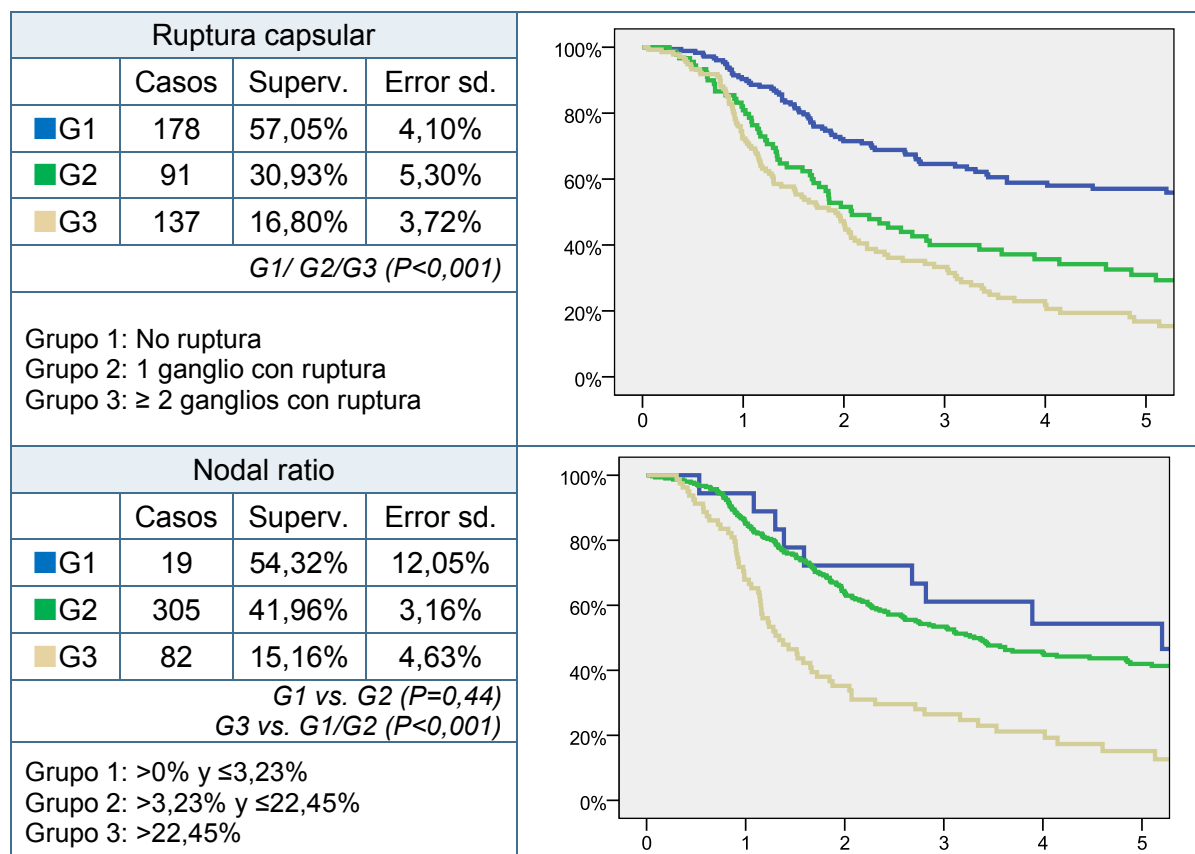


Figura 37: Supervivencia ajustada a 5 años en pacientes pN2 en función de la ruptura y el nodal ratio.

	Sig.	HR	IC 95% HR	
			Inferior	Superior
<b>Ruptura:</b>				
No ruptura	0,000			
1 ganglio ruptura	0,001	1,840	1,293	2,620
2 ganglios ruptura	0,000	2,511	1,835	3,435
<b>Nodal ratio:</b>				
>22,45% vs ≤22,45%	0,000	1,889	1,398	2,553

Tabla 92: Análisis multivariante en pN2 de las variables nodal ratio y ruptura.

## Supervivencia en función nodal ratio y ruptura en pN3.

Se eliminaron del análisis los dos únicos pacientes que no presentaban ruptura capsular. Se observaron diferencias en la supervivencia ajustada en función de la ruptura capsular pero no en función del nodal ratio (Figura 38, Tabla 93).

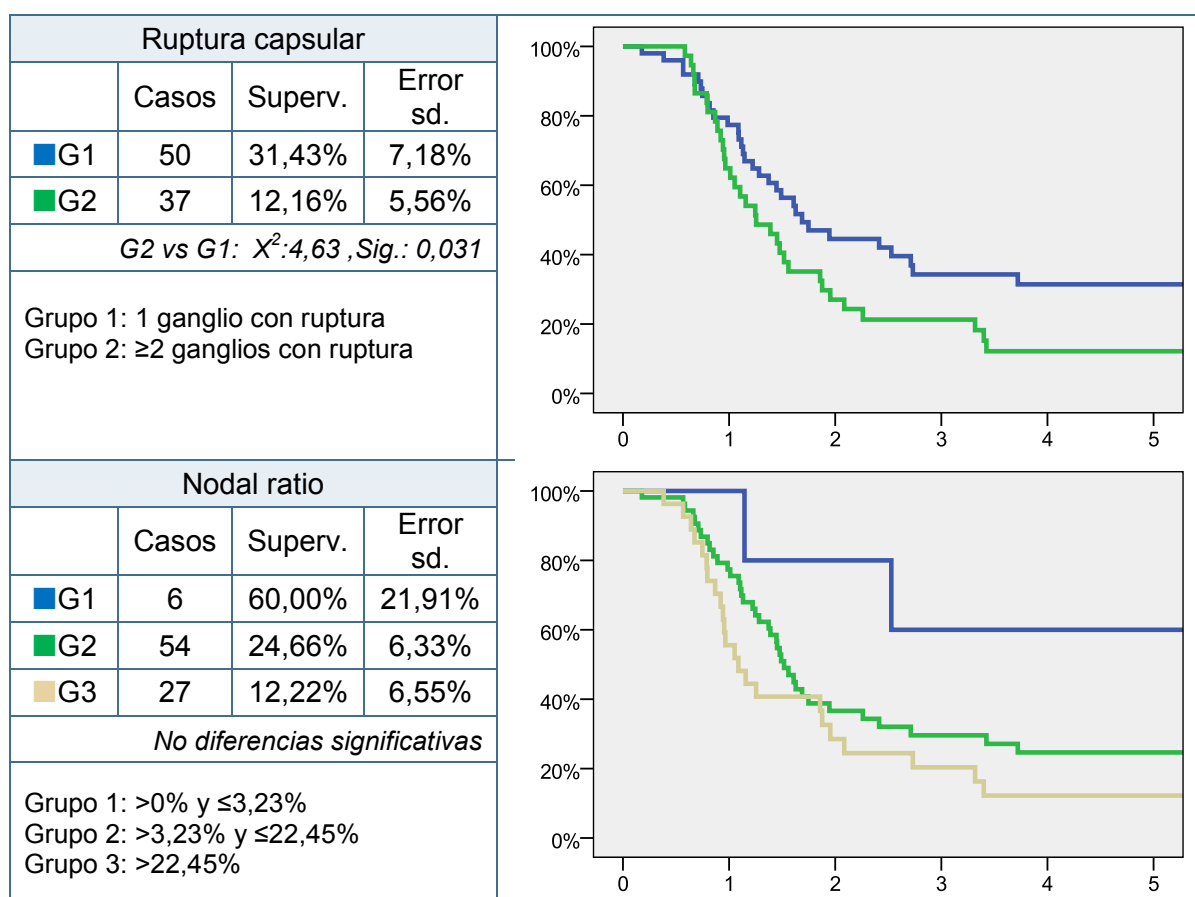


Figura 38: Supervivencia ajustada a 5 años en pacientes pN3 en función de la ruptura y el nodal ratio.

Ruptura:	Sig.	HR	IC 95% HR	
			Inferior	Superior
$\geq 2$ vs 1 ganglio con ruptura	0,033	1,706	1,043	2,792

Tabla 93: Riesgo en función del número de ganglios con ruptura en pN3.

## Integración de la ruptura capsular y el nodal ratio.

Se calculó una nueva clasificación pronóstica combinando la variable ruptura capsular con la variable con nodal ratio mediante el método CHAID. Se obtuvieron 8 grupos (Figura 39).

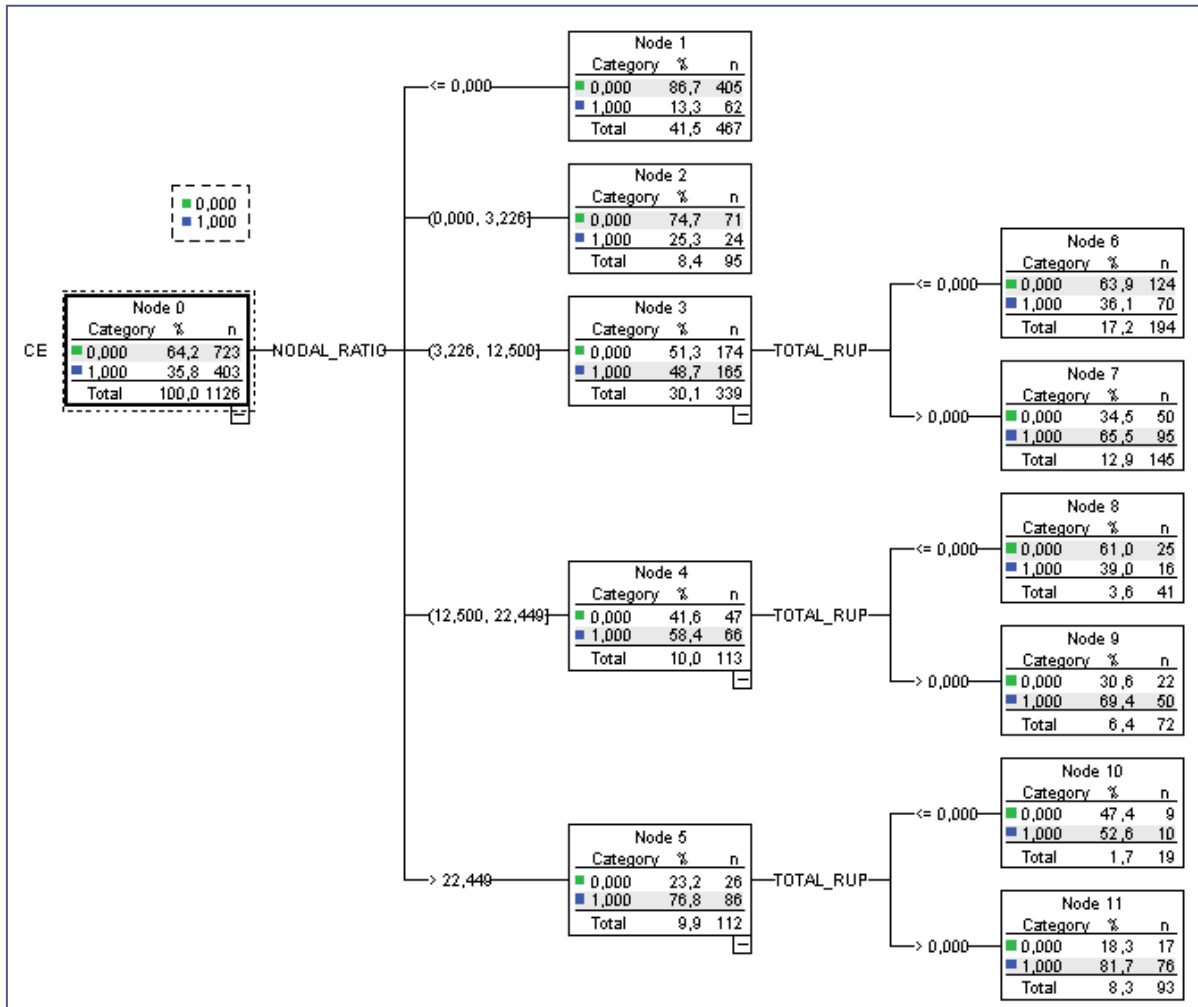


Figura 39: Árbol de clasificación incluyendo las variables: nodal ratio y número de ganglios con ruptura (TOTAL\_RUP).

Tras el análisis de la supervivencia ajustada de estos grupos, se agruparon aquellos que no presentaron diferencias significativas entre curvas de supervivencia obteniéndose cuatro grupos de riesgo:

- Grupo 0: pacientes pN0 (nodo 1).
- Grupo 1: pacientes con nodal ratio  $\leq 3.23\%$  con o sin ruptura, y pacientes con nodal ratio  $>3.23\%$  y  $\leq 22.45\%$  sin ruptura (nodos: 2, 6 y 8).
- Grupo 2: pacientes con nodal ratio  $>3.23\%$  y  $\leq 22.45\%$  con ruptura, y pacientes con nodal ratio  $>22.45\%$  sin ruptura (nodos: 7, 9 y 10).
- Grupo 3: pacientes con nodal ratio  $>22.45\%$  con ruptura (nodo 11).

Las diferencias entre las curvas de supervivencia fueron estadísticamente significativas tanto en el análisis de la supervivencia ajustada como de la supervivencia libre de enfermedad regional (Tabla 94).

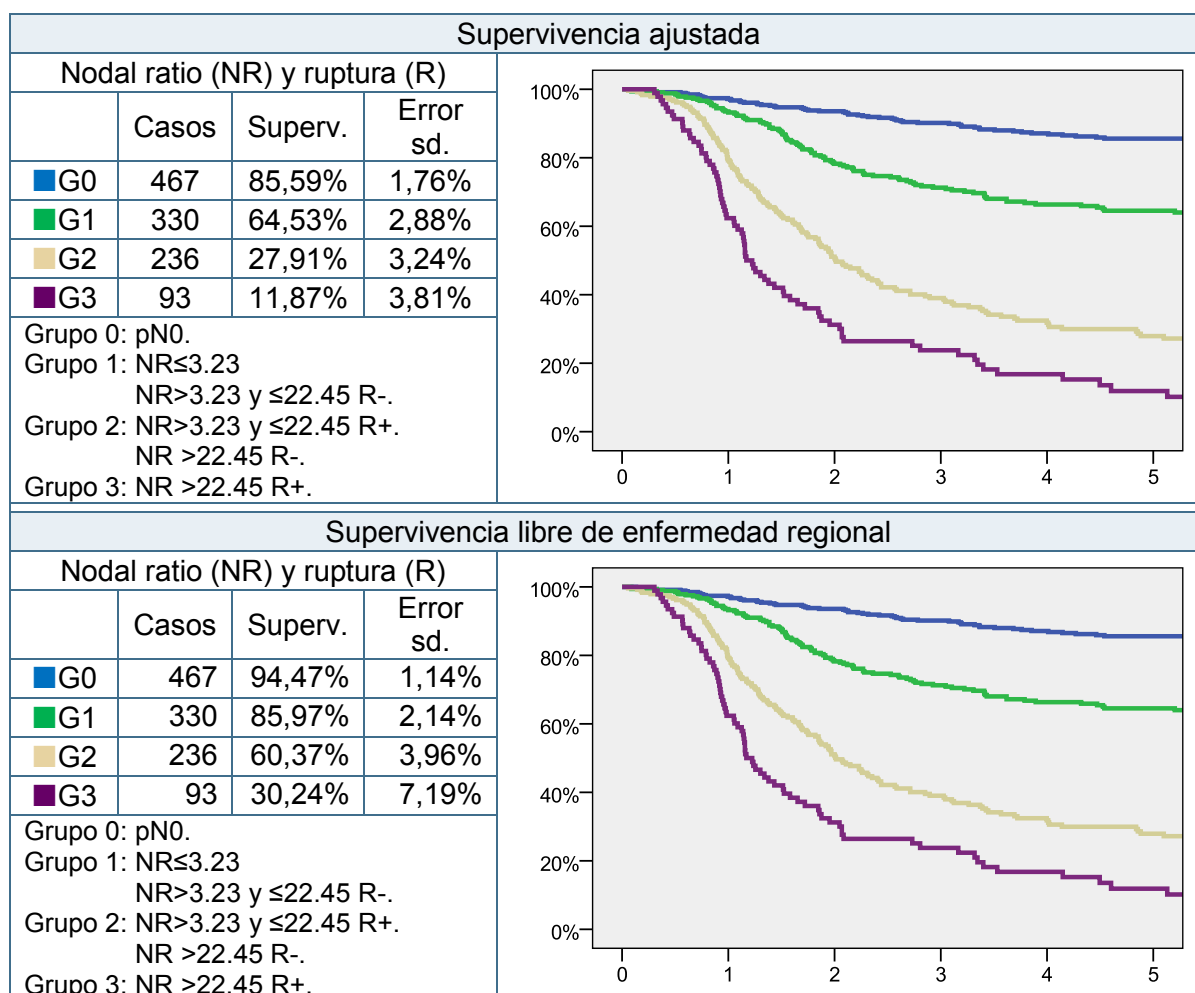


Tabla 94: Supervivencia ajustada y libre de enfermedad regional. Clasificación nodal ratio-ruptura.



## Comparación clasificaciones: supervivencia ajustada global

\*Comentarios en discusión.

Nº ganglios positivos										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	467	85,6%	1,8%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	216	63,4%	3,5%	3,19	2,28	4,46	G1 vs G0	3,21	2,30	4,49
G2	332	39,7%	3,0%	6,14	4,59	8,21	G2 vs G1	1,91	1,46	2,49
G3	111	18,4%	4,0%	10,53	7,56	14,66	G3 vs G2	1,70	1,31	2,21
Ruptura capsular										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	467	85,6%	1,8%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	317	63,8%	3,0%	3,10	2,26	4,23	G1 vs G0	3,12	2,28	4,27
G2	168	36,3%	4,1%	6,80	4,94	9,36	G2 vs G1	2,19	1,67	2,88
G3	174	15,9%	3,2%	11,48	8,46	15,56	G3 vs G2	1,67	1,29	2,17
pN										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	467	85,6%	1,8%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	164	70,3%	3,9%	2,42	1,66	3,54	G1 vs G0	2,45	1,67	3,58
G2	406	37,4%	2,7%	6,43	4,85	8,53	G2 vs G1	2,66	1,94	3,65
G3	89	24,5%	4,9%	10,32	7,26	14,67	G3 vs G2	1,59	1,21	2,10
Nodal ratio										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	467	85,6%	1,8%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	95	74,3%	4,9%	2,09	1,30	3,35	G1 vs G0	2,08	1,30	3,33
G2	452	44,4%	2,6%	5,38	4,06	7,13	G2 vs G1	2,57	1,69	3,92
G3	112	15,9%	3,9%	12,56	9,03	17,48	G3 vs G2	2,32	1,81	2,98
Nodal ratio-Ruptura										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	467	85,6%	1,8%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	330	64,5%	2,9%	2,98	2,18	4,06	G1 vs G0	3,00	2,20	4,10
G2	236	27,9%	3,2%	8,29	6,16	11,15	G2 vs G1	2,79	2,18	3,57
G3	93	11,9%	3,8%	14,64	10,42	20,57	G3 vs G2	1,74	1,32	2,29

Tabla 95: Comparación supervivencia ajustada y hazard ratios (todos los pacientes).

## Comparación: supervivencia libre de enfermedad regional global

\*Comentarios en discusión.

Nº ganglios positivos										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	467	94,50%	1,10%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	216	83,70%	2,70%	3,66	2,15	6,21	G1 vs. G0	3,62	2,13	6,14
G2	332	69,40%	3,00%	6,97	4,38	11,07	G2 vs. G1	1,88	1,26	2,81
G3	111	43,90%	6,40%	13,66	8,26	22,58	G3 vs. G2	1,97	1,37	2,81
Ruptura capsular										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	467	94,47%	1,14%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	317	86,12%	2,21%	2,91	1,74	4,86	G1 vs. G0	2,97	1,78	4,97
G2	168	61,52%	4,36%	9,56	5,87	15,58	G2 vs. G1	3,27	2,18	4,92
G3	174	46,89%	5,05%	13,62	8,46	21,92	G3 vs. G2	1,40	,98	2,00
pN										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	467	94,50%	1,10%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	164	89,30%	2,70%	2,42	1,31	4,49	G1 vs. G0	2,42	1,31	4,49
G2	406	67,60%	2,90%	7,06	4,49	11,12	G2 vs. G1	2,99	1,81	4,95
G3	89	46,20%	5,80%	16,77	10,07	27,93	G3 vs. G2	2,36	1,65	3,37
Nodal ratio										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	467	94,47%	1,14%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	95	89,49%	3,33%	2,28	1,09	4,80	G1 vs. G0	2,29	1,09	4,80
G2	452	72,66%	2,45%	5,98	3,80	9,41	G2 vs. G1	2,63	1,37	5,04
G3	112	38,82%	6,75%	17,34	10,55	28,52	G3 vs. G2	2,91	2,08	4,08
Nodal ratio-Ruptura										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	467	94,47%	1,14%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	330	85,97%	2,14%	2,97	1,79	4,93	G1 vs. G0	3,00	1,81	4,99
G2	236	60,37%	3,96%	9,38	5,85	15,05	G2 vs. G1	3,19	2,18	4,66
G3	93	30,24%	7,19%	21,96	13,30	36,27	G3 vs. G2	2,30	1,60	3,31

Tabla 96: Comparación supervivencia libre de enfermedad regional y hazard ratios (todos los pacientes).

## Nodal ratio-ruptura en glotis

En el caso de la supervivencia ajustada no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las categorías de peor pronóstico. En la supervivencia libre de enfermedad regional, las categorías se agruparon por ambos extremos (Tabla 97).

Supervivencia ajustada									
Nodal ratio (NR) y ruptura (R)									
	Casos	Superv.	Error sd.						
■ G0	113	92,11%	2,71%						
■ G1	40	73,47%	7,82%						
■ G2	13	39,16%	14,74%						
■ G3	3	0,00%	0,00%						
Grupo 0: pN0. Grupo 1: NR≤3.23 NR>3.23 y ≤22.45 R-. Grupo 2: NR>3.23 y ≤22.45 R+. NR >22.45 R-. Grupo 3: NR >22.45 R+.									
	G0		G1		G2		G3		
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	
G0			7,528	,006	33,447	,000	46,319	,000	
G1	7,528	,006			7,032	,008	17,696	,000	
G2	33,447	,000	7,032	,008			1,396	,237	
G3	46,319	,000	17,696	,000	1,396	,237			
Supervivencia libre de enfermedad regional									
Nodal ratio (NR) y ruptura (R)									
	Casos	Superv.	Error sd.						
■ G0	113	98,19%	1,27%						
■ G1	40	100%							
■ G2	13	58,33%	16,10%						
■ G3	3	50,00%	35,36%						
Grupo 0: pN0. Grupo 1: NR≤3.23 NR>3.23 y ≤22.45 R-. Grupo 2: NR>3.23 y ≤22.45 R+. NR >22.45 R-. Grupo 3: NR >22.45 R+.									
	G0		G1		G2		G3		
	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	X <sup>2</sup>	Sig.	
G0			,727	,394	27,791	,000	12,231	,000	
G1	,727	,394			17,676	,000	17,500	,000	
G2	27,791	,000	17,676	,000			,212	,645	
G3	12,231	,000	17,500	,000	,212	,645			

Tabla 97: Supervivencia ajustada y libre de enfermedad regional. Clasificación nodal ratio-ruptura en glotis.

## Comparación clasificaciones: supervivencia ajustada en glotis

\*Comentarios en discusión.

Nº ganglios positivos											
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%		
G0	113	92,11%	2,71%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.	
G1	25	69,94%	10,59%	3,73	1,29	10,76	G1 vs G0	3,82	1,32	11,04	
G2	27	60,40%	9,76%	6,65	2,62	16,89	G2 vs G1	1,81	,66	4,97	
G3	4	0,00%	0,00%	19,87	5,06	78,05	G3 vs G2	2,76	,73	10,47	
Ruptura capsular											
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%		
G0	113	92,11%	2,71%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.	
G1	39	70,50%	8,03%	4,04	1,59	10,25	G1 vs G0	4,02	1,58	10,21	
G2	7	71,43%	17,07%	4,80	1,02	22,61	G2 vs G1	1,20	,26	5,48	
G3	10	14,06%	12,86%	19,42	6,88	54,85	G3 vs G2	1,20	,26	5,48	
pN											
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%		
G0	113	92,11%	2,71%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.	
G1	23	70,33%	11,45%	3,45	1,13	10,55	G1 vs G0	3,59	1,17	11,00	
G2	29	52,85%	9,56%	8,40	3,47	20,34	G2 vs G1	2,46	,88	6,93	
G3	4	75,00%	21,65%	3,49	,44	27,90	G3 vs G2	,41	,05	3,17	
Nodal ratio											
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%		
G0	113	92,11%	2,71%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.	
G1	16	80,21%	10,30%	2,78	,74	10,48	G1 vs G0	2,78	,73	10,49	
G2	35	59,64%	9,24%	6,05	2,47	14,84	G2 vs G1	2,19	,62	7,78	
G3	5	20,00%	17,89%	18,72	5,56	62,96	G3 vs G2	3,12	,99	9,77	
Nodal ratio-Ruptura											
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%		
G0	113	92,11%	2,71%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.	
G1	40	73,47%	7,82%	3,49	1,35	9,06	G1 vs G0	3,50	1,35	9,10	
G2	13	39,16%	14,74%	12,18	4,38	33,84	G2 vs G1	3,54	1,31	9,58	
G3	3	0,00%	0,00%	30,39	7,79	118,63	G3 vs G2	2,26	,56	9,08	

Tabla 98: Comparación supervivencia ajustada y hazard ratios (glotis).

## Comparación: supervivencia libre de enfermedad regional en glotis

\*Comentarios en discusión.

N° ganglios positivos							
	Casos	Superv.	Error sd.	p		IC 95%	
G0	113	98,19%	1,27%	0,000	HR	Inf.	Sup.
G1	25	95,65%	4,25%	0,496	2,304	0,209	25,406
G2	27	94,74%	5,12%	0,472	2,412	0,219	26,622
G3	4	25,00%	21,65%	0,000	62,842	9,497	415,806
Ruptura capsular							
	Casos	Superv.	Error sd.			IC 95%	
G0	113	98,19%	1,27%	0,001	HR	Inf.	Sup.
G1	39	100%		0,974	0,000	NA	NA
G2	7	83,33%	15,21%	0,068	9,331	0,845	103,050
G3	10	38,10%	19,93%	0,000	34,540	6,231	191,465
pN							
	Casos	Superv.	Error sd.			IC 95%	
G0	113	98,19%	1,27%	0,056	HR	Inf.	Sup.
G1	23	100%		0,983	0,000	NA	NA
G2	29	83,24%	7,67%	0,011	9,180	1,677	50,257
G3	4	75,00%	21,65%	0,036	13,056	1,184	144,007
Nodal ratio							
	Casos	Superv.	Error sd.			IC 95%	
G0	113	98,19%	1,27%	0,078	HR	Inf.	Sup.
G1	16	100%		0,990	0,000	NA	NA
G2	35	86,10%	6,48%	0,022	7,310	1,337	39,957
G3	5	75,00%	21,65%	0,029	14,712	1,313	164,818
Nodal ratio-Ruptura							
	Casos	Superv.	Error sd.			IC 95%	
G0	113	98,19%	1,27%	0,00	HR	Inf.	Sup.
G1	40	100%		0,97	0,00	NA	NA
G2	13	58,33%	16,10%	0,00	23,86	4,34	131,03
G3	3	50,00%	35,36%	0,01	31,96	2,75	371,13

NA: no aplicable.

En la comparación por pares no se observaron diferencias significativas en ninguna clasificación

Tabla 99: Comparación supervivencia libre de enfermedad regional y hazard ratios (glotis).

## Nodal ratio-ruptura en supraglotis

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las categorías de peor pronóstico ni en la supervivencia ajustada ni en la libre de enfermedad regional (Tabla 100).

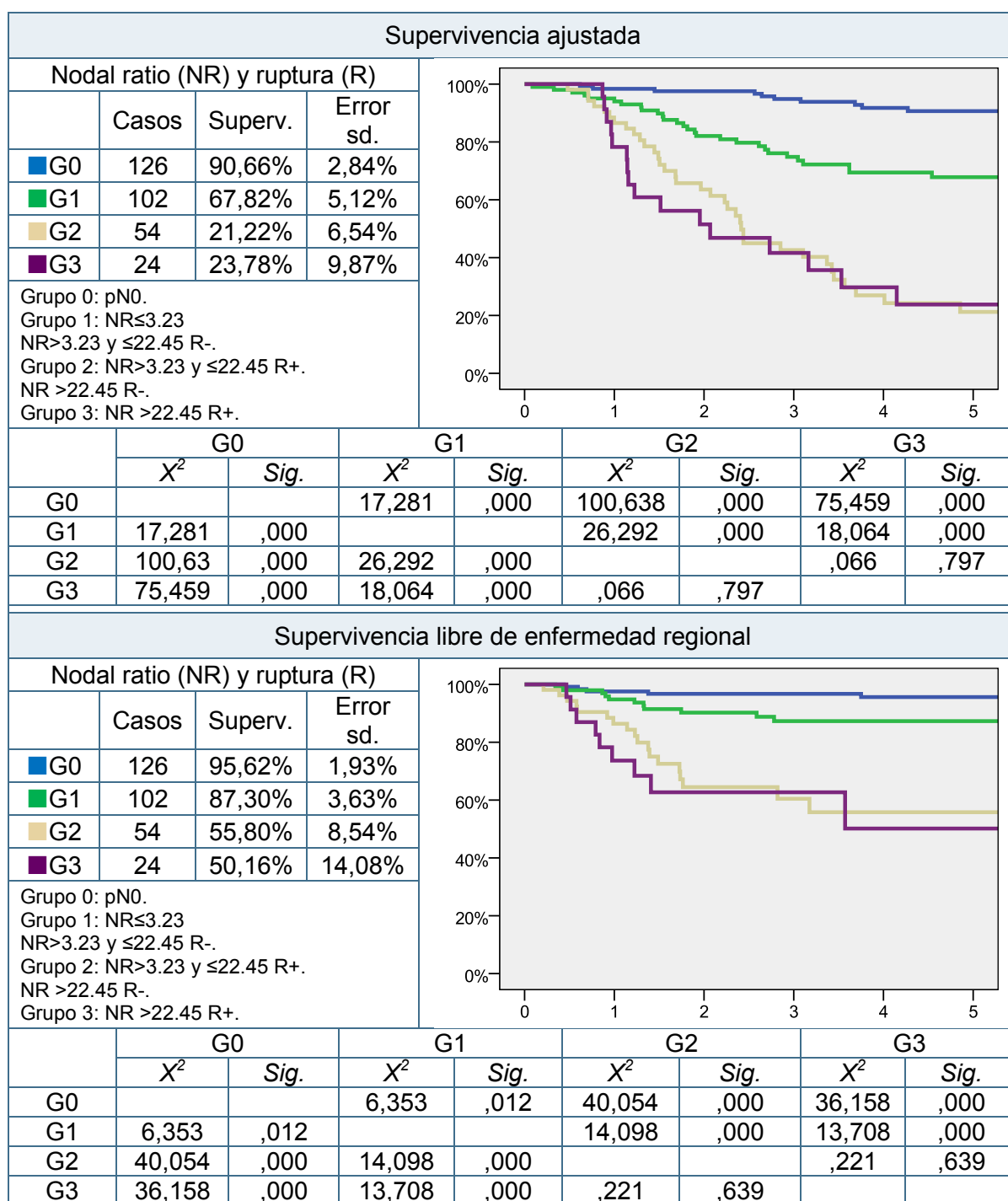


Tabla 100: Supervivencia ajustada y libre de enfermedad regional. Clasificación nodal ratio-ruptura en supraglotis.

## Supervivencia ajustada en supraglotis

\*Comentarios en discusión.

Nº ganglios positivos										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	126	90,66%	2,84%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	54	62,28%	7,13%	4,79	2,32	9,87	G1 vs G0	4,84	2,34	9,99
G2	92	45,71%	6,19%	7,14	3,74	13,63	G2 vs G1	1,46	,85	2,52
G3	34	29,87%	8,63%	10,83	5,31	22,11	G3 vs G2	1,50	,89	2,55
Ruptura capsular										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	126	90,66%	2,84%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	95	68,21%	5,39%	3,73	1,88	7,40	G1 vs G0	3,72	1,87	7,39
G2	41	42,52%	8,73%	8,24	4,02	16,91	G2 vs G1	2,18	1,21	3,91
G3	44	14,16%	5,76%	17,13	8,80	33,35	G3 vs G2	2,08	1,20	3,62
pN										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	126	90,66%	2,84%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	48	68,91%	7,24%	3,71	1,72	8,03	G1 vs G0	3,77	1,74	8,17
G2	115	44,22%	5,52%	7,24	3,85	13,62	G2 vs G1	1,91	1,05	3,46
G3	17	11,76%	7,81%	23,49	10,97	50,30	G3 vs G2	3,18	1,80	5,61
Nodal ratio										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	126	90,66%	2,84%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	30	80,64%	7,87%	2,66	1,00	7,08	G1 vs G0	2,63	,98	7,00
G2	123	44,71%	5,08%	7,32	3,92	13,66	G2 vs G1	2,70	1,16	6,27
G3	27	28,29%	10,12%	12,54	5,90	26,66	G3 vs G2	1,69	,97	2,94
Nodal ratio-Ruptura										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	126	90,66%	2,84%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	102	67,82%	5,12%	3,82	1,95	7,49	G1 vs G0	3,79	1,93	7,44
G2	54	21,22%	6,54%	13,08	6,76	25,32	G2 vs G1	3,38	2,06	5,55
G3	24	23,78%	9,87%	14,34	6,73	30,53	G3 vs G2	1,08	,60	1,95

Tabla 101: Comparación supervivencia ajustada y hazard ratios (supraglotis).

## Supervivencia libre de enfermedad regional en supraglotis

\*Comentarios en discusión.

Nº ganglios positivos										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
				HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G0	126	95,62%	1,93%							
G1	54	88,31%	4,50%	3,37	1,03	11,06	G1 vs G0	3,06	,93	10,04
G2	92	73,88%	5,42%	7,51	2,80	20,12	G2 vs G1	2,18	,87	5,44
G3	34	49,95%	10,90%	14,23	5,02	40,30	G3 vs G2	1,96	,97	3,94
Ruptura capsular										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
				HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G0	126	95,62%	1,93%							
G1	95	87,29%	3,81%	3,52	1,22	10,17	G1 vs G0	3,53	1,22	10,22
G2	41	69,26%	7,85%	9,57	3,30	27,72	G2 vs G1	2,71	1,17	6,26
G3	44	44,60%	11,26%	16,59	6,02	45,71	G3 vs G2	1,69	0,79	3,61
pN										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
				HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G0	126	95,62%	1,93%							
G1	48	91,03%	4,29%	2,43	,65	9,05	G1 vs G0	2,26	,61	8,41
G2	115	71,62%	5,11%	7,93	3,02	20,80	G2 vs G1	3,25	1,13	9,35
G3	17	33,69%	16,13%	24,53	8,07	74,56	G3 vs G2	3,21	1,49	6,92
Nodal ratio										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
				HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G0	126	95,62%	1,93%							
G1	30	89,14%	5,92%	3,09	,74	12,92	G1 vs G0	2,88	,69	12,06
G2	123	73,90%	4,60%	7,19	2,75	18,77	G2 vs G1	2,34	,71	7,76
G3	27	54,66%	13,03%	14,25	4,72	42,99	G3 vs G2	2,06	,96	4,40
Nodal ratio-Ruptura										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
				HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G0	126	95,62%	1,93%							
G1	102	87,30%	3,63%	3,56	1,25	10,13	G1 vs G0	3,54	1,24	10,10
G2	54	55,80%	8,54%	13,21	4,85	36,03	G2 vs G1	3,74	1,79	7,81
G3	24	50,16%	14,08%	16,10	5,33	48,69	G3 vs G2	1,21	,54	2,70

Tabla 102: Comparación supervivencia libre de enfermedad regional y hazard ratios (supraglotis).



## Nodal ratio-ruptura en cavidad oral

En la supervivencia ajustada se observaron diferencias significativas entre todos los grupos. En la supervivencia libre de enfermedad la diferencia entre las categorías intermedias no alcanzó la significación estadística (Tabla 103).

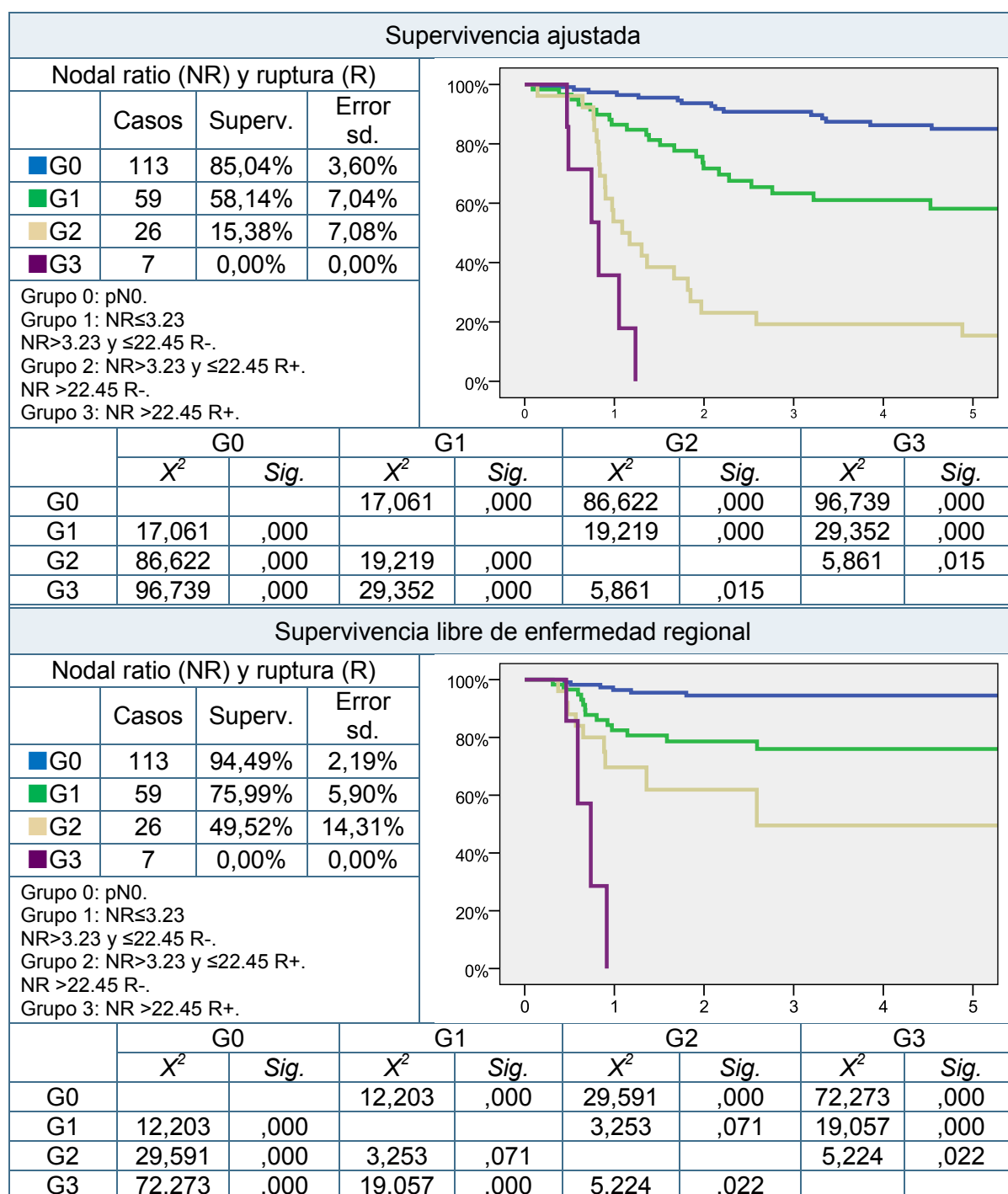


Tabla 103: Supervivencia ajustada y libre de enfermedad regional. Clasificación nodal ratio-ruptura en cavidad oral.

## Supervivencia ajustada en cavidad oral

\*Comentarios en discusión.

Nº ganglios positivos										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	113	85,04%	3,60%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	36	65,58%	8,64%	2,72	1,29	5,76	G1 vs G0	2,76	1,30	5,84
G2	49	28,44%	7,17%	8,20	4,46	15,06	G2 vs G1	2,94	1,51	5,74
G3	7	0,00%	0,00%	54,57	20,26	147,00	G3 vs G2	7,03	2,77	17,87
Ruptura capsular										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	113	85,04%	3,60%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	58	60,48%	6,84%	3,42	1,79	6,53	G1 vs G0	3,46	1,81	6,61
G2	15	13,33%	8,78%	12,02	5,73	25,22	G2 vs G1	3,50	1,75	7,01
G3	19	11,15%	7,43%	14,30	7,06	28,95	G3 vs G2	1,25	,60	2,61
pN										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	113	85,04%	3,60%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	32	71,90%	8,71%	2,28	1,01	5,15	G1 vs G0	2,30	1,01	5,20
G2	57	23,99%	6,26%	9,18	5,09	16,55	G2 vs G1	3,86	1,86	8,01
G3	3	33,33%	27,22%	6,26	1,44	27,31	G3 vs G2	,68	,16	2,80
Nodal ratio										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	113	85,04%	3,60%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	10	57,14%	16,38%	3,14	1,05	9,40	G1 vs G0	3,17	1,06	9,50
G2	73	43,97%	6,27%	5,55	3,09	9,97	G2 vs G1	1,72	,61	4,82
G3	9	0,00%		30,21	12,16	75,06	G3 vs G2	5,00	2,21	11,30
Nodal ratio-Ruptura										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	113	85,04%	3,60%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	59	58,14%	7,04%	3,50	1,85	6,63	G1 vs G0	3,55	1,87	6,73
G2	26	15,38%	7,08%	12,49	6,48	24,05	G2 vs G1	3,49	1,93	6,31
G3	7	0,00%	0,00%	39,82	14,47	109,57	G3 vs G2	3,12	1,18	8,24

Tabla 104: Comparación supervivencia ajustada y hazard ratios (cavidad oral).

## Supervivencia libre de enfermedad regional en cavidad oral

\*Comentarios en discusión.

N° ganglios positivos											
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%		
G0	113	98,19%	1,27%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.	
G1	25	95,65%	4,25%	3,50	1,13	10,86	G1 vs G0	3,51	1,13	10,89	
G2	27	94,74%	5,12%	9,30	3,64	23,78	G2 vs G1	2,68	1,05	6,86	
G3	4	25,00%	21,65%	27,17	6,46	114,26	G3 vs G2	2,91	,80	10,55	
Ruptura capsular											
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%		
G0	113	98,19%	1,27%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.	
G1	39	100%		4,54	1,70	12,12	G1 vs G0	4,51	1,69	12,03	
G2	7	83,33%	15,21%	12,70	4,07	39,65	G2 vs G1	2,71	1,01	7,24	
G3	10	38,10%	19,93%	14,41	4,91	42,29	G3 vs G2	1,16	,40	3,36	
pN											
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%		
G0	113	98,19%	1,27%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.	
G1	23	100%		3,26	1,00	10,69	G1 vs G0	3,31	1,01	10,85	
G2	29	83,24%	7,67%	9,95	3,97	24,99	G2 vs G1	3,08	1,14	8,28	
G3	4	75,00%	21,65%	7,12	,86	59,23	G3 vs G2	,73	,10	5,43	
Nodal ratio											
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%		
G0	113	98,19%	1,27%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.	
G1	16	100%		4,07	,82	20,18	G1 vs G0	4,22	,85	20,97	
G2	35	86,10%	6,48%	6,65	2,66	16,59	G2 vs G1	1,64	,38	7,01	
G3	5	75,00%	21,65%	22,12	6,03	81,15	G3 vs G2	3,19	1,05	9,62	
Nodal ratio-Ruptura											
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%		
G0	113	94,49%	2,19%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.	
G1	59	75,99%	5,90%	4,83	1,83	12,72	G1 vs G0	4,78	1,81	12,58	
G2	26	49,52%	14,31%	10,70	3,76	30,44	G2 vs G1	2,17	,92	5,13	
G3	7	0,00%	0,00%	43,32	11,32	165,74	G3 vs G2	3,97	1,11	14,15	

Tabla 105: Comparación supervivencia libre de enfermedad regional y hazard ratios (cavidad oral).

## Nodal ratio-ruptura en hipofaringe

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las categorías de mejor pronóstico tanto en la supervivencia ajustada y como en la libre de enfermedad regional (Tabla 106).

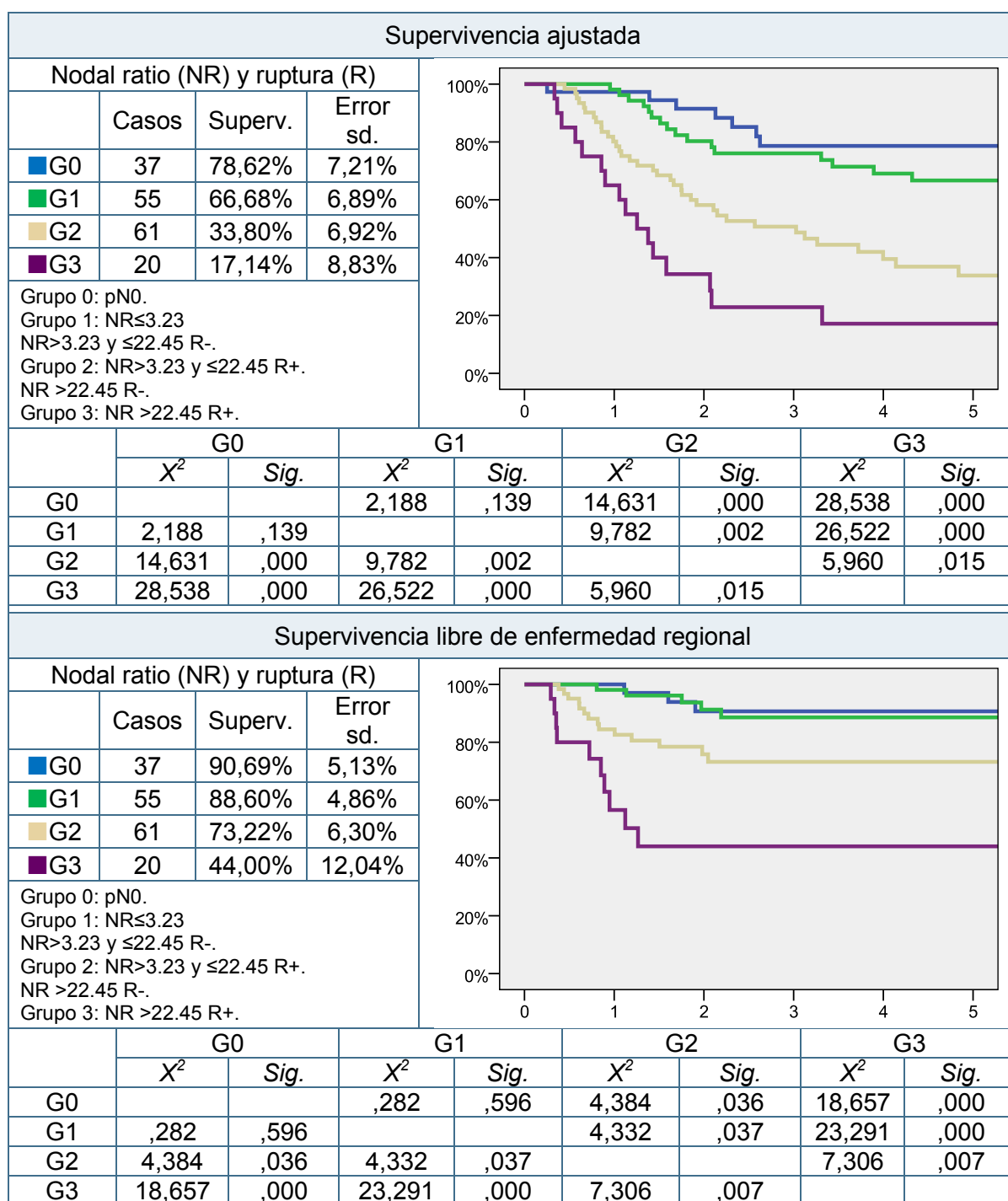


Tabla 106: Supervivencia ajustada y libre de enfermedad regional. Clasificación nodal ratio-ruptura en hipofaringe.

## Supervivencia ajustada en hipofaringe

\*Comentarios en discusión.

N° ganglios positivos										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	37	78,62%	7,21%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	35	61,41%	8,78%	2,18	,87	5,46	G1 vs G0	2,26	,90	5,68
G2	77	42,57%	6,28%	3,76	1,68	8,39	G2 vs G1	1,73	,92	3,23
G3	24	25,70%	9,71%	5,61	2,30	13,68	G3 vs G2	1,47	,82	2,62
Ruptura capsular										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	37	78,62%	7,21%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	53	69,54%	6,88%	1,82	,75	4,42	G1 vs G0	1,86	,76	4,53
G2	40	42,25%	8,53%	3,42	1,45	8,05	G2 vs G1	1,87	,98	3,59
G3	43	18,59%	6,59%	7,10	3,12	16,12	G3 vs G2	2,05	1,18	3,56
pN										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	37	78,62%	7,21%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	25	71,59%	9,82%	1,53	,54	4,37	G1 vs G0	1,62	,57	4,61
G2	89	40,49%	5,74%	3,88	1,76	8,59	G2 vs G1	2,58	1,16	5,70
G3	22	31,27%	10,79%	5,55	2,23	13,79	G3 vs G2	1,42	,79	2,58
Nodal ratio										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	37	78,62%	7,21%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	18	68,75%	11,59%	1,42	,45	4,47	G1 vs G0	1,43	,45	4,51
G2	93	44,99%	5,66%	3,49	1,58	7,72	G2 vs G1	2,52	1,00	6,35
G3	25	27,09%	9,55%	7,19	2,97	17,44	G3 vs G2	2,03	1,16	3,54
Nodal ratio-Ruptura										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	37	78,62%	7,21%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	55	66,68%	6,89%	1,86	,78	4,46	G1 vs G0	1,91	,80	4,58
G2	61	33,80%	6,92%	4,39	1,95	9,90	G2 vs G1	2,41	1,37	4,27
G3	20	17,14%	8,83%	9,49	3,87	23,26	G3 vs G2	2,06	1,14	3,74

Tabla 107: Comparación supervivencia ajustada y hazard ratios (hipofaringe).

## Supervivencia libre de enfermedad regional en hipofaringe

\*Comentarios en discusión.

Nº ganglios positivos										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	37	90,69%	5,13%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	35	92,74%	4,98%	1,14	,23	5,67	G1 vs G0	1,22	,25	6,03
G2	77	68,97%	5,80%	4,16	1,24	13,96	G2 vs G1	3,63	1,08	12,19
G3	24	71,35%	10,03%	4,25	1,06	17,06	G3 vs G2	1,01	,41	2,50
Ruptura capsular										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	37	90,69%	5,13%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	53	87,91%	5,12%	1,50	,37	5,99	G1 vs G0	1,58	,39	6,31
G2	40	77,20%	7,27%	2,96	,78	11,16	G2 vs G1	2,01	,70	5,81
G3	43	57,90%	8,22%	6,88	1,99	23,72	G3 vs G2	2,25	,96	5,28
pN										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	37	90,69%	5,13%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	25	94,74%	5,12%	1,01	,17	6,07	G1 vs G0	1,05	,17	6,26
G2	89	73,96%	5,15%	3,33	,99	11,23	G2 vs G1	3,31	,77	14,17
G3	22	57,30%	11,60%	7,41	1,95	28,08	G3 vs G2	2,16	,95	4,92
Nodal ratio										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	37	90,69%	5,13%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	18	86,15%	9,11%	1,36	,23	8,11	G1 vs G0	1,36	,23	8,15
G2	93	80,59%	4,44%	2,66	,78	9,11	G2 vs G1	1,98	,46	8,62
G3	25	46,72%	11,52%	9,34	2,59	33,70	G3 vs G2	3,39	1,58	7,27
Nodal ratio-Ruptura										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	37	90,69%	5,13%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	55	88,60%	4,86%	1,39	,35	5,57	G1 vs G0	1,45	,36	5,81
G2	61	73,22%	6,30%	3,67	1,05	12,80	G2 vs G1	2,67	1,02	6,98
G3	20	44,00%	12,04%	11,63	3,17	42,70	G3 vs G2	2,92	1,29	6,61

Tabla 108: Comparación supervivencia libre de enfermedad regional y hazard ratios (hipofaringe).

## Nodal ratio-ruptura en orofaringe

En la supervivencia ajustada se observaron diferencias significativas entre todos los grupos. En la supervivencia libre de enfermedad la diferencia entre las categorías de mejor pronóstico no alcanzó la significación estadística (Tabla 109).

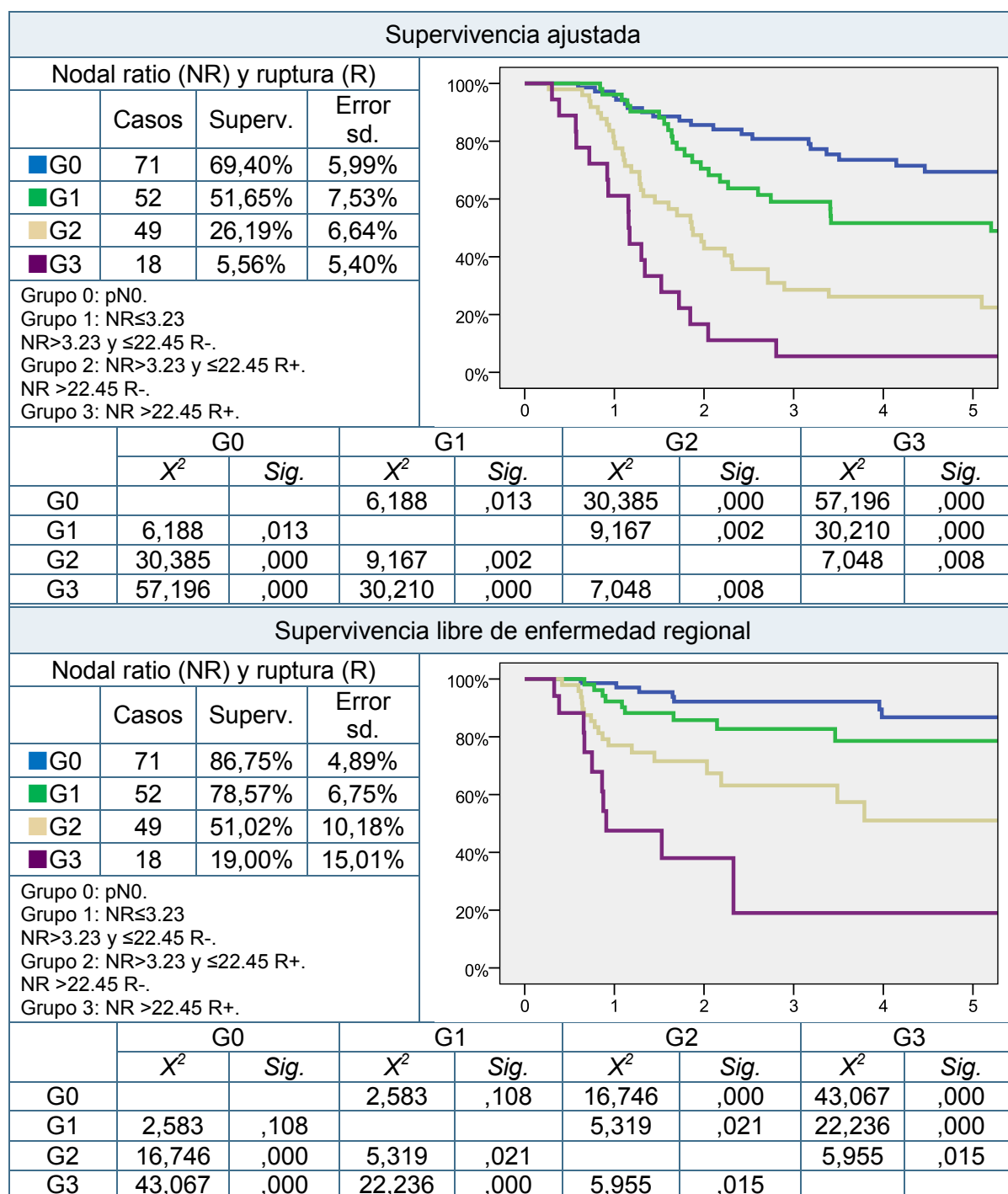


Tabla 109: Supervivencia ajustada y libre de enfermedad regional. Clasificación nodal ratio-ruptura en orofaringe.

## Supervivencia ajustada en orofaringe

\*Comentarios en discusión.

Nº ganglios positivos										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	71	69,40%	5,99%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	37	58,64%	8,64%	1,99	1,04	3,84	G1 vs G0	1,92	1,00	3,70
G2	57	31,12%	6,59%	3,79	2,17	6,61	G2 vs G1	1,85	1,04	3,30
G3	25	8,00%	5,43%	6,99	3,76	12,98	G3 vs G2	1,76	1,04	2,97
Ruptura capsular										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	71	69,40%	5,99%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	53	46,24%	7,41%	2,32	1,30	4,16	G1 vs G0	2,40	1,34	4,30
G2	32	26,92%	8,00%	5,32	2,90	9,74	G2 vs G1	2,28	1,32	3,94
G3	34	20,96%	7,47%	4,84	2,65	8,84	G3 vs G2	,87	,50	1,52
pN										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	71	69,40%	5,99%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	23	63,84%	11,12%	1,38	,60	3,14	G1 vs G0	1,36	,60	3,12
G2	81	28,90%	5,31%	3,99	2,37	6,74	G2 vs G1	2,97	1,41	6,26
G3	15	17,78%	10,52%	7,57	3,65	15,72	G3 vs G2	1,89	1,01	3,55
Nodal ratio										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	71	69,40%	5,99%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	12	72,92%	13,55%	1,23	,42	3,61	G1 vs G0	1,20	,41	3,53
G2	83	35,94%	5,69%	3,27	1,93	5,55	G2 vs G1	2,65	,95	7,34
G3	24	8,33%	5,64%	8,08	4,32	15,11	G3 vs G2	2,45	1,47	4,06
Nodal ratio-Ruptura										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	71	69,40%	5,99%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	52	51,65%	7,53%	2,08	1,14	3,78	G1 vs G0	2,10	1,15	3,82
G2	49	26,19%	6,64%	4,49	2,56	7,88	G2 vs G1	2,18	1,30	3,67
G3	18	5,56%	5,40%	10,31	5,28	20,15	G3 vs G2	2,17	1,21	3,91

Tabla 110: Comparación supervivencia ajustada y hazard ratios (orofaringe).



## Supervivencia libre de enfermedad regional en orofaringe

\*Comentarios en discusión.

N° ganglios positivos										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	71	86,75%	4,89%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	37	70,77%	8,08%	3,48	1,35	8,98	G1 vs G0	3,39	1,31	8,76
G2	57	65,38%	8,94%	3,48	1,40	8,67	G2 vs G1	,97	,44	2,15
G3	25	30,03%	12,76%	8,80	3,40	22,73	G3 vs G2	2,50	1,15	5,45
Ruptura capsular										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	71	86,75%	4,89%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	53	82,04%	6,67%	1,72	,62	4,74	G1 vs G0	1,76	,64	4,86
G2	32	45,20%	10,67%	8,34	3,38	20,57	G2 vs G1	4,62	1,95	10,97
G3	34	39,91%	11,80%	6,73	2,69	16,84	G3 vs G2	,80	,38	1,65
pN										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	71	86,75%	4,89%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	23	86,74%	7,14%	1,88	,55	6,43	G1 vs G0	1,82	,53	6,23
G2	81	56,50%	7,72%	4,21	1,80	9,82	G2 vs G1	2,31	,79	6,73
G3	15	37,33%	13,26%	12,91	4,74	35,16	G3 vs G2	3,04	1,40	6,61
Nodal ratio										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	71	86,75%	4,89%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	12	83,33%	10,76%	1,60	,33	7,70	G1 vs G0	1,62	,34	7,83
G2	83	60,49%	7,16%	4,08	1,76	9,48	G2 vs G1	2,53	,60	10,73
G3	24	41,65%	14,76%	8,55	3,21	22,78	G3 vs G2	2,09	1,00	4,40
Nodal ratio-Ruptura										
	Casos	Superv.	Error sd.		IC 95%				IC 95%	
G0	71	86,75%	4,89%	HR	Inf.	Sup.		HR	Inf.	Sup.
G1	52	78,57%	6,75%	2,17	,82	5,69	G1 vs G0	2,17	,82	5,71
G2	49	51,02%	10,18%	5,41	2,22	13,14	G2 vs G1	2,46	1,12	5,42
G3	18	19,00%	15,01%	14,72	5,49	39,53	G3 vs G2	2,58	1,17	5,70

Tabla 111: Comparación supervivencia libre de enfermedad regional y hazard ratios (orofaringe).

## Nodal ratio-ruptura en N sin primario conocido

El nodal ratio-ruptura distingue tres grupos de riesgo en el análisis de la supervivencia ajustada y dos grupos en la supervivencia libre de enfermedad (Tabla 112).

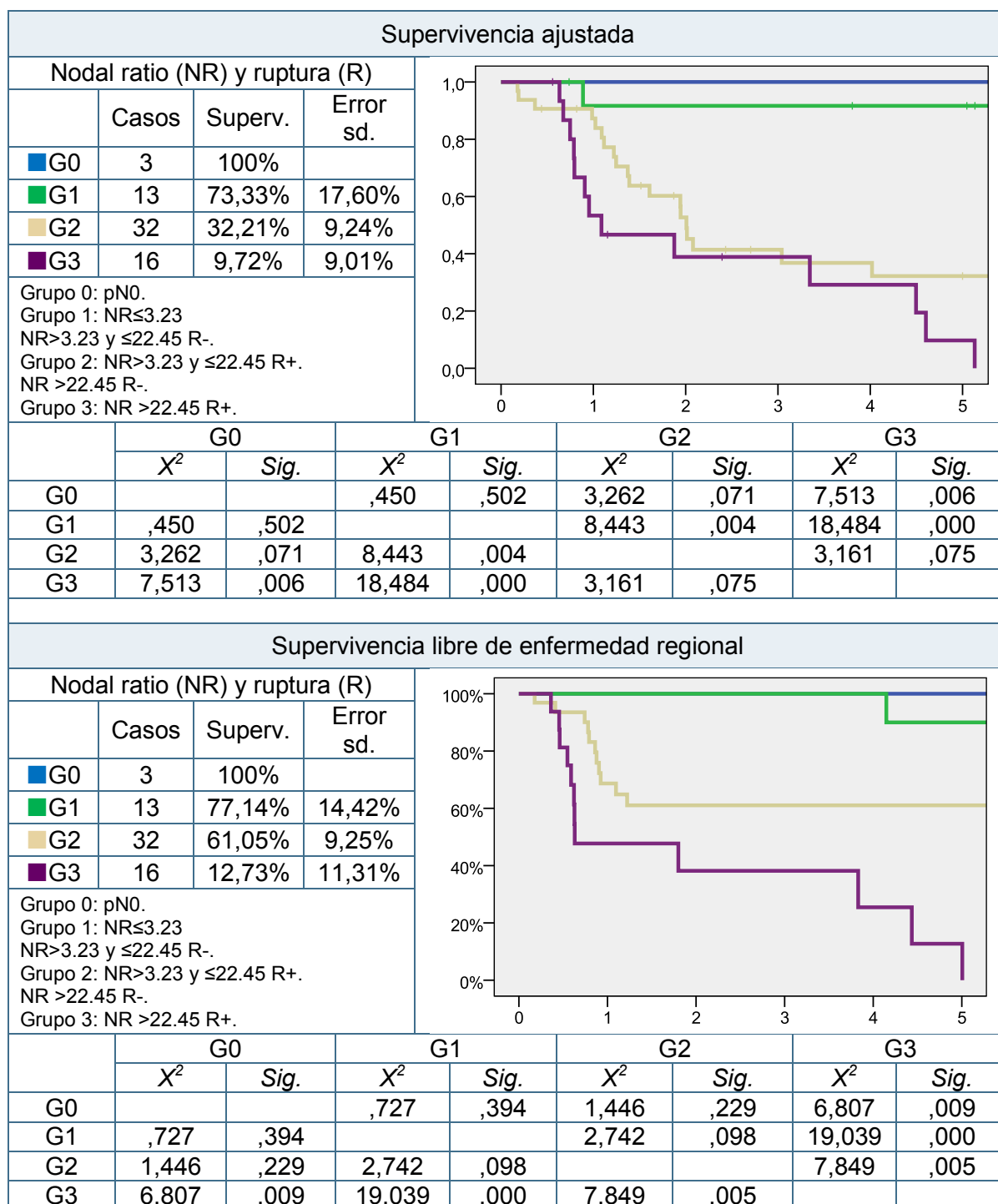


Tabla 112: Supervivencia ajustada y libre de enfermedad regional. Clasificación nodal ratio-ruptura en N sin T.

# DISCUSIÓN

<i>Significado pronóstico del numerador (adenopatías positivas)</i> .....	165
<i>Significado pronóstico del denominador (ganglios obtenidos)</i> .....	166
<i>Factores que influyen en el valor del nodal ratio</i> .....	171
<i>Categorización de los valores del nodal ratio</i> .....	175
<i>Supervivencia según análisis histológico del vaciamiento</i> .....	178
<i>Comparación con la literatura</i> .....	183
<i>Integración del nodal ratio y la ruptura capsular</i> .....	187
<i>Valoración de los resultados</i> .....	190



En los últimos años se ha propuesto el nodal ratio como factor pronóstico en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello<sup>88-92</sup>.

El nodal ratio pretende mejorar la capacidad pronóstica de la clasificación pN del TNM al integrar la información aportada por el número de adenopatías positivas con la que depende de la exhaustividad y extensión del vaciamiento realizado (número de adenopatías obtenidas).

$$\text{Nodal ratio} = \frac{\text{Número de adenopatías positivas}}{\text{Número de ganglios obtenidos}}$$

### **Significado pronóstico del numerador (adenopatías positivas)**

La capacidad pronóstica de la presencia de adenopatías metastásicas en los carcinomas de cabeza y cuello ha sido ampliamente confirmada a través de diferentes estudios<sup>5,8-10,15,17-23,105</sup>.

En la presente serie se observa un empeoramiento progresivo del pronóstico al aumentar el número de adenopatías positivas, pudiéndose establecer 4 grupos de riesgo: pacientes sin afectación ganglionar con una supervivencia ajustada a 5 años del 85,9%, pacientes con un único ganglio positivo (supervivencia: 63,4%), pacientes con dos a cinco ganglios positivos (supervivencia: 39,7%), y pacientes con seis o más ganglios positivos (supervivencia: 18,4%). Resultados similares han sido hallados por otros autores con leves variaciones en el número de ganglios que definen los grupos de riesgo (*Tabla 113*).

Autor	Grupos de riesgo	Supervivencia
Mamelle <sup>22</sup>	1 ganglio positivo	50,3%
	2 ganglios positivos	40%
	≥ 3 ganglios positivos	29,6%
Pinsolle <sup>24</sup>	1 ganglio positivo	47,7%
	2 a 4 ganglios positivos	32,4%
	≥ 4 ganglios positivos	14,3%

*Tabla 113: Número de ganglios positivos y supervivencia ajustada.*

### Significado pronóstico del denominador (ganglios obtenidos)

El significado pronóstico del denominador del nodal ratio (número de adenopatías obtenidas) es más controvertido. La disección ganglionar además de ser un arma terapéutica, permite la estadificación que indicará el pronóstico y determinará las terapias adyuvantes. Estudios en cáncer colorrectal<sup>33-36,106-109</sup>, mama<sup>60,64,110,111</sup>, vejija<sup>112-114</sup>, esófago<sup>115</sup> y gástrico<sup>116</sup> han demostrado una asociación positiva entre el número de ganglios obtenidos y la supervivencia. El empeoramiento de la supervivencia al disminuir el número de ganglios obtenidos se relaciona con la posibilidad de que una resección limitada deje enfermedad tumoral en las zonas ganglionares no disecadas y, además, se produzca un infraestadiaje que condicione la aplicación de las terapias postoperatorias adecuadas. En base a esta teoría, en los carcinomas de colon se ha propuesto un número mínimo de ganglios a resecar<sup>117,118</sup>.

Son pocos los estudios en cabeza y cuello que hacen referencia al número mínimo de ganglios obtenidos para estadiar correctamente al paciente.

Agrama y cols.<sup>17</sup> realizó un estudio utilizando la base de datos SEER en el que se valoraba la relación entre el número de ganglios obtenidos y la posibilidad de encontrar metástasis ganglionares en 564 pacientes con carcinomas escamosos

de cabeza y cuello T1 y T2. Los autores observaron que uno de los factores relacionados con la posibilidad de hallar metástasis cervicales en el estudio histológico fue que el vaciamiento ganglionar incluyese más de 20 ganglios.

Ampil y cols.<sup>119</sup> estudiaron la relación entre el número total de ganglios disecados y la supervivencia en 52 pacientes con carcinomas de cavidad oral en estadios I y II tratados quirúrgicamente entre 1985 y 2005. La media de ganglios obtenidos libres de enfermedad por paciente fue de 27 ganglios. Los autores separaron a los pacientes en dos grupos en función si el número de ganglios disecados no metastásicos era superior o inferior a 27, no hallando diferencias significativas en la supervivencia de ambos grupos.

Köhler y Kowalsky<sup>120</sup> estudiaron 608 pacientes con un carcinoma de cavidad oral u orofaringe (T1-T4, N0-N3) tratados con cirugía entre 1975 y el 2000. La media de ganglios disecados en los pacientes N0 fue de 41 y en los pacientes N+ de 45,7 (P=0,001). Se analizó el impacto del número de ganglios disecados en la supervivencia que fue estadísticamente significativo en el análisis univariante, pero no en el análisis multivariante. Se repitió el análisis en los pacientes en estadio I o II. En este caso, el número de ganglios disecados conservó su capacidad pronóstica en el estudio multivariante (HR: 1,022, IC 95%:1,004–1,040, P=0,018) y además, fue la única variable asociada a un incremento del riesgo de recidiva regional (HR: 1,039, IC 95%:1,004–1,074, P=0,028). Los autores destacan la importancia del número de ganglios disecados en la probabilidad de hallar ganglios metastásicos en los estadios iniciales de la enfermedad donde la extensión de la cirugía ganglionar se relacionó con la supervivencia y las tasas de recurrencia.

En febrero del 2011, Ebrahimi y cols.<sup>121</sup> publicaron un estudio donde se valoraba la relación entre el número de ganglios disecados y la supervivencia a través del análisis de 225 pacientes con carcinomas de cavidad oral (T1-T4, N0-N2) tratados inicialmente con cirugía entre 1987 y 2009. No observaron diferencias significativas entre la medida de ganglios obtenidos entre los pacientes pN- y pN+. En el caso de pacientes con un vaciamiento bilateral se utilizó el valor de la media de los ganglios disecados entre los dos vaciamientos. Los pacientes con un número de ganglios disecados inferior a 18, presentaron peor supervivencia observada con respecto a los pacientes con un número mayor de ganglios disecados (51% vs 74%). El mismo efecto se observó al analizar la supervivencia ajustada (69% vs 87%). En el análisis multivariante el número de ganglios disecados mantuvo su capacidad pronóstica (*Tabla 114*).

Supervivencia	Observada		Ajustada		Libre de enfermedad	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad (≥65 vs <65)	3,9 (2,0-7,4)	<0,001	6,3 (2,3-16)	<0,001	2,7 (1,7-4,5)	<0,001
Ganglios obtenidos (<18 vs ≥18)	2,0 (1,1-3,6)	0,020	2,2 (1,1-4,5)	0,043	1,7 (1,1-2,8)	0,040
pN+ vs pN0	2,2 (1,2-4,1)	0,009	3,3 (1,5-7,3)	0,003	1,7 (1,1-2,7)	0,089
T3-4 vs T1-2	1,6 (0,8-2,0)	0,164	2,1 (1,0-4,6)	0,061	1,5 (0,0-2,5)	0,100
Radioterapia	2,4 (1,3-4,6)	0,010	2,8 (1,1-6,9)	0,027	1,6 (1,1-2,9)	0,028

*Tabla 114: Análisis multivariante. Fuente: Ebrahimi<sup>121</sup>.*

Repitieron el estudio en la subpoblación de pacientes pN0 obteniéndose resultados similares; en el análisis multivariante se observó una relación entre el número de ganglios hallados (<18 vs ≥18) y la supervivencia observada (HR: 3,0; IC 95%:1,2-7,3; P=0 ,016), y el intervalo libre de enfermedad (HR: 2,2; IC 95%: 1,1-4,1; P =0 ,019). Los autores concluyen que el número de ganglios obtenidos es un factor pronóstico de la supervivencia en pacientes con carcinomas de



cavidad oral, sugiriendo que se debe de obtener un mínimo de 18 ganglios disecados para considerar la cirugía ganglionar satisfactoria.

En la presente serie, el número de ganglios disecados como variable continua se relacionó con la supervivencia ajustada tanto en el estudio univariante como multivariante, aumentando la supervivencia a medida que se incrementaba el número de ganglios disecados (HR: 0,991, IC 95%: 0,984-0,998, P=0,009) (pág. 92 y 100). Pero si en el estudio multivariante se sustituía el pN por el nodal ratio, el número de ganglios obtenidos perdía capacidad pronóstica (pág. 101). Cuando se analizó de forma independiente cada categoría de pN se observó que el número de ganglios obtenidos solo tenía un efecto estadísticamente significativo en los pacientes pN0 y pN1 (pág. 96). En estos pacientes el número de ganglios obtenidos conservó su capacidad pronóstica en el análisis multivariante que incluía el nodal ratio (pág.102). Siguiendo el esquema del estudio de Ebrahimi<sup>121</sup>, en los pacientes con un vaciamiento bilateral se utilizó la media de los ganglios disecados entre los dos vaciamientos. Al repetir el análisis multivariante con los nuevos valores se observó que en los pacientes pN0 y pN1 un número de ganglios obtenidos inferior a 17 era un factor de mal pronóstico (HR: 1,988, IC 95%: 1,213-3,260, P=0,006) (pág. 103). Estos resultados están en la línea de los hallados por Agrama y cols.<sup>17</sup>, Ebrahimi y cols.<sup>121</sup> y Köhler y Kowalsky<sup>120</sup> que destacan la importancia de obtener un número mínimo de ganglios en estadios iniciales de la enfermedad que garanticen un correcto estadiaje y tratamiento. El estudio Ampil y cols.<sup>119</sup> no detectó una relación entre el número de ganglios disecados y la supervivencia; esto puede deberse al escaso número de pacientes incluidos (57) y al elevado número de ganglios que se utiliza como punto de corte (27 ganglios).

El número de ganglios obtenidos no solo es atractivo como un posible marcador pronóstico de supervivencia, sino que su interés también reside en ser un indicador de la exhaustividad del vaciamiento. El número de adenopatías obtenidas aumenta al incrementarse el número de áreas resecaadas y al incluir en el vaciamiento estructuras extraganglionares como el músculo esternocleidomastoideo, el nervio espinal, o la vena yugular interna (Tabla 115).

Autor	Número de vaciamientos	Tipo vaciamiento	Media ganglios	Desviación estándar
Bhattachary <sup>122</sup>	135	Radical	21,8	10,9
		Funcional	16,1	10,8
		Selectivo	9,9	9,3
Köhler y Kowalski <sup>120</sup>	762	Radical	46	17,5
		Selectivo	33,6	16,69
Busaba y Fabian <sup>123</sup>	164	Radical	34	14,2
		Radical modificado	27	12,6
		Funcional	22	10,7
Presente estudio	1.713	Radical	25,1	11,75
		Funcional	23,3	10,28
		Selectivo	17,9	9,61
<i>Todas las series presentaban diferencias significativas entre los diferentes vaciamientos.</i>				

**Tabla 115: Media de ganglios obtenidos en función del tipo de vaciamiento.**

Por este motivo, el número de adenopatías obtenidas no solo tendría importancia en el estadiaje y tratamiento de las áreas ganglionares en los estadios precoces de la enfermedad, sino que también sirve como un indicador de la calidad de la disección y permitiría la comparación de resultados entre diferentes instituciones.

## Factores que influyen en el valor del nodal ratio

Si bien el nodal ratio depende del número de adenopatías positivas (extensión regional de la enfermedad) y del número de adenopatías obtenidas (extensión del vaciamiento), existen otros factores que pueden afectar al valor del nodal ratio.

En el presente estudio se observó una variación de los valores del nodal ratio en función de si previamente a la cirugía ganglionar se había realizado algún tratamiento sobre las áreas ganglionares (pág.87). En los pacientes que habían recibido radioterapia o quimiorradioterapia antes del vaciamiento, el número de ganglios obtenidos fue menor que en los pacientes no tratados o tratados exclusivamente con quimioterapia independientemente del tipo de vaciamiento realizado. Resultados similares fueron presentados por Bhattacharyya y cols.<sup>122</sup> en un estudio de 135 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, en el que se observó que la radioterapia preoperatoria disminuía significativamente la media de ganglios disecados de 22 a 17 ( $P=0.02$ ) en todos los tipos de vaciamiento. La disminución del número de adenopatías obtenidas puede explicarse porque la radioterapia tiende a producir fibrosis e involución del tejido linfoide que dificulta la obtención de ganglios no metastásicos en la pieza de vaciamiento. En consecuencia, para el mismo número de ganglios positivos se incrementó el valor del nodal ratio en los vaciamientos de pacientes tratados previamente con radioterapia o quimiorradioterapia debido a una disminución del número de adenopatías obtenidas no relacionada con el tipo de vaciamiento realizado (pág.82). Este incremento del valor del nodal ratio refleja una situación de riesgo específica: paciente con enfermedad ganglionar resistente al tratamiento previo y con posibilidades limitadas de realizar un tratamiento complementario postcirugía.

En el caso de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante aunque hubo un incremento del número de adenopatías resecaadas, el incremento del número de adenopatías positivas halladas fue proporcionalmente superior traduciéndose en una elevación del nodal ratio (pág. 82, pág. 87).

Pero el número de ganglios hallados no sólo depende del tipo de vaciamiento, del tratamiento previo con radioterapia o de la exhaustividad con la que el cirujano realiza el vaciamiento; también depende del estudio histopatológico. En el resultado del estudio histopatológico influyen factores tan diversos como el modo de presentación del vaciamiento al patólogo, el método de fijación, la técnica utilizada en la detección de metástasis o el rigor con el que el patólogo examina la pieza.

Kerawala y cols.<sup>124</sup> evaluaron si el modo de presentar el vaciamiento al patólogo influía en el número total de adenopatías halladas. Se analizaron 87 vaciamientos cervicales realizados de forma consecutiva en 80 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. Los autores observaron que la presentación por separado de cada una de las áreas ganglionares disecadas se asociaba a un mayor número de ganglios obtenidos que la presentación en una pieza del vaciamiento; aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística ( $P=0.4$ ).

Woolgar y Triantafyllou<sup>125</sup> revisaron los protocolos de estudio histológico de los vaciamientos cervicales, haciendo especial énfasis en aquellos detalles que podían dificultar o facilitar la tarea del patólogo. Los autores comentan como la fijación durante un periodo superior a 24 horas hace los ganglios más palpables, lo que facilita su identificación y disección. Por otro lado, el aspecto macroscópico de los ganglios también podría influir en su identificación. Por ejemplo, a nivel de las áreas ganglionares superiores, los autores describen los ganglios como islas

marrones en un mar amarillo, mientras que en las áreas IIB y V, donde los ganglios suele ser de menor tamaño, su aspecto es más parecido al tejido adiposo o conectivo lo que dificultaría su identificación.

Del mismo modo que pueden existir diferencias en el número de ganglios hallados en función de cómo se realiza el examen histológico, pueden haber variaciones en la detección de los focos tumorales en los ganglios. La probabilidad de detectar un foco tumoral, especialmente en el caso de las micrometástasis y de las células tumorales aisladas, depende del número total de cortes histológicos examinados y del tipo de tinción utilizada. Kwon y cols.<sup>126</sup> realizaron un estudio sobre 1.710 ganglios procedentes de 69 pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello y en los que el estudio con hematoxilina–eosina no detectó la presencia de células tumorales. Tras utilizar técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos frente a queratinas se demostró la presencia de metástasis ganglionares en un 13,8% de los pacientes. Por este motivo, los autores aconsejan la utilización de la inmunohistoquímica con citoqueratinas en aquellos pacientes en que el estudio inicial con hematoxilina – eosina dio un resultado negativo. Similares resultados obtuvieron Guo y cols.<sup>127</sup> en un estudio de 163 ganglios procedentes de 26 pacientes con carcinomas escamosos de cavidad oral. En este caso, la tinción con hematoxilina-eosina detectó metástasis en 52 ganglios mientras que el estudio inmunohistoquímico con citoqueratinas detectó 162 ganglios metastásicos.

Elsheikh y cols.<sup>128</sup> realizaron una revisión de la literatura sobre el papel del análisis molecular en la detección de las metástasis ganglionares en el cuello. Varios de los estudios examinados demostraron que las técnicas de biología

molecular como la RT-PCR<sup>a</sup> son extraordinariamente sensibles en la detección de depósitos diminutos a nivel ganglionar. Los autores concluyen que si bien se podría recomendar el uso de estas técnicas en pacientes en que el estudio con hematoxilina–eosina resultó negativo, todavía está por determinar el significado clínico de estas micrometástasis.

Obviamente, los sesgos en la identificación de ganglios y de los depósitos metastásicos afectan por igual a todas las clasificaciones basadas en el análisis histológico del vaciamiento: pN, número de ganglios positivos, presencia de ruptura capsular y nodal ratio.

---

<sup>a</sup> RT-PCR del inglés *Reverse transcription polymerase chain reaction*: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

## Categorización de los valores del nodal ratio

El nodal ratio es una variable numérica continua que se relaciona con la supervivencia de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, observándose un empeoramiento progresivo de la supervivencia a medida que el nodal ratio incrementa su valor. Pero para su uso en la práctica clínica es necesaria su transformación en una variable categórica que permita la estratificación de pacientes en diferentes grupos de riesgo.

Entre los artículos que analizan el valor nodal ratio en los carcinomas de cabeza y cuello puede observarse diferencias en los puntos de corte seleccionados para definir los grupos de riesgo. Esta variabilidad puede ser explicada por la utilización de diferentes métodos estadísticos (Tabla 116).

Artículo	Método de selección	Puntos de corte
Shrime <sup>88</sup>	técnica del rango estadístico máximo	6% y 12,5%
Shrime <sup>90</sup>	técnica del rango estadístico máximo	6% y 13%
Gil <sup>91</sup>	selección de la mediana	6%
Süslu <sup>89</sup>	selección de la mediana	4%
Ebrahimi <sup>92</sup>	transformación logarítmica	2,5%, 7,5% y 20%

Tabla 116: Puntos de corte según método estadístico empleado en la literatura..

En el presente estudio se optó por utilizar el método de partición recursiva para seleccionar los puntos de corte. Si se hubiesen utilizado otros métodos como la división por cuartiles o el método de transformación logarítmica los resultados hubieran sido diferentes (Tabla 117).

Método de selección	Puntos de corte
Cuartiles	0%, 4,3% y 17,5%
Transformación logarítmica	2,7%, 7,25% y > 20%
CHAID	0%, 3,23% y 22,45%

Tabla 117: Puntos de corte según método empleado en la presente serie.

Pero la variación en el método estadístico empleado no explica por completo las diferencias entre los puntos de corte de los diferentes estudios. Gil y cols.<sup>91</sup> y Sülsu y cols.<sup>89</sup> utilizaron como punto de corte la mediana de los valores del nodal ratio, obteniendo ambas diferencias significativas al analizar tanto la supervivencia ajustada como la observada. Sin embargo el valor de la mediana para Gil fue un 6% y para Sülsü un 4%. La mediana del nodal ratio en los pacientes pN+ en el presente estudio fue de 8,7%, para Ebrahimi y cols.<sup>92</sup> del 6,9%, para Shrima en su primer artículo<sup>88</sup> fue de 9,1% y en el segundo<sup>88</sup> del 6%. Por lo tanto las variaciones en los puntos de corte no se deben solo a la diferencia en el método de selección empleado, sino que también influye el hecho de que han sido obtenidos a partir del análisis de una población determinada. En la presente serie al dividir la población en subgrupos en función del tumor primario se observó que para cada localización los puntos de corte óptimos fueron diferentes a pesar de haber sido obtenidos con el mismo método estadístico. En varias localizaciones el método de repartición recursiva (nodo CHAID) solo identificó un único punto de corte que dividía a la población en dos grupos de riesgos (Tabla 118).

Localización	Recuento	Puntos de corte
Todas	1.126	0%, 3,23% y 22,45%
Cavidad oral	205	0% y 14,29%
Orofaringe	190	2,08% y 26,79%
Hipofaringe	173	2,94%
Supraglotis	306	2,94%
Glottis	169	2,08%
Primario desconocido	64	7,5%

**Tabla 118: Puntos de corte en función de la localización obtenidos por CHAID.**



El problema en la selección de los puntos de corte, no solo afecta a los carcinomas de cabeza y cuello. En colon y mama, donde el nodal ratio ha sido ampliamente estudiado, se observó una situación similar. Al inicio cada grupo de investigación presentaba sus propios puntos de corte, pero a medida que aparecieron estudios con mayor número de pacientes la tendencia fue a validar los puntos de corte de las grandes series. De este modo se obtuvieron los puntos de corte que permitían la reproducción de los resultados.

## Supervivencia según análisis histológico del vaciamiento

Se estudió la supervivencia ajustada en función de diferentes variables derivadas del análisis histológico de la pieza de vaciamiento ganglionar. Las cuatro clasificaciones analizadas (número de adenopatías positivas, número de ganglios con ruptura capsular, pN y nodal ratio) mostraron similar capacidad pronóstica; incluyendo cuatro grupos de riesgo con diferencias significativas entre sus curvas de supervivencia (pág.104). La similitud de los resultados obtenidos con las diferentes clasificaciones analizadas era esperable ya que todas las clasificaciones tienen en cuenta el número de adenopatías metastásicas. El pN se basa en el número y tamaño de los ganglios positivos y en la lateralidad de la afectación, el nodal ratio se basa en la relación entre el número de ganglios positivos y número de ganglios disecados, y la ruptura capsular se relacionaba con el número de ganglios metastásicos (pág.80). Esta relación entre el número de adenopatías positivas y la presencia de ruptura capsular también fue valorada por Imre y cols.<sup>129</sup> en estudio de 76 pacientes con carcinomas de laringe o hipofaringe tratados quirúrgicamente. Todos los pacientes presentaban metástasis cervicales en el estudio histológico y en el 40,7% de los casos con ruptura capsular. Las variables que se relacionaron con la presencia de ganglios con extensión extraganglionar fueron: la categoría de extensión regional de la enfermedad tanto clínica como patológica, el tamaño ganglionar, el número de ganglios positivos, y la presencia de adenopatías metastásicas contralaterales. De estas variables, sólo el número de adenopatías metastásicas mantuvo su capacidad pronóstica en el estudio multivariante. En este estudio, el riesgo de presentar adenopatías con ruptura en los pacientes con 3 o más ganglios positivos respecto a los pacientes

con un menor número de ganglios positivos fue 11,6 veces superior ( $P < 0,05$ ). En la presente serie, este riesgo fue del 3,17 (IC del 95%: 2,3-4,35).

Al haberse observado variaciones significativas en la supervivencia en función de la localización (*pág.107*) se procedió al análisis de la supervivencia según las diferentes clasificaciones histológicas en cada localización del tumor primario

En los tumores glóticos ninguna de las clasificaciones alcanzó la diferencia significativa entre todas las curvas; siendo la que peor se adaptaba el pN (*pág.108*).

En los tumores supraglóticos, el pN y la clasificación basada en la ruptura capsular fueron las únicas que mostraron diferencias significativas entre todas las curvas de supervivencia. La ruptura capsular presentó una mejor distribución de los estadios intermedios y de los pacientes entre los grupos de riesgos (*pág.111*).

En los tumores de cavidad oral, la clasificación basada en el número de adenopatías fue la única que mostró diferencias significativas entre todas las curvas de supervivencia (*pág.113*). También destaca la ruptura capsular donde al unificarse las categorías correspondientes a los pacientes con ruptura, se obtiene tres grupos de riesgo diferenciados con una buena distribución de las diferentes categorías y de los pacientes. En el nodal ratio el solapamiento de supervivencias se producía entre las categorías intermedias. Y en el pN, la categoría pN3 no se diferenciaba de ninguna de las otras categorías de su serie.

En los tumores de hipofaringe todas las clasificaciones mostraban un patrón similar, observándose que la supervivencia de una categoría determinada no se diferenciaba estadísticamente de la categoría previa (*pág. 115*). En la clasificación según el nodal ratio este solapamiento de las supervivencias solo se observa en

las dos primeras categorías por lo que se considera que es la clasificación que mejor se adapta a los tumores de hipofaringe.

En los tumores de orofaringe, al igual que en los de cavidad oral, la única clasificación que mostró diferencias significativas entre todas las curvas de supervivencia fue la basada en el número de adenopatías positivas (*pág.117*). En el caso de la ruptura capsular, al unificarse las categorías correspondientes a los pacientes con ruptura se obtienen tres grupos de riesgo diferenciados con una buena distribución de las diferentes categorías y de los pacientes. En el pN la agrupación se producía por ambos extremos y en el nodal ratio solo la categoría de peor pronóstico mostraba diferencias significativas con el resto.

En los tumores sin primario conocido la única clasificación que mostró una categoría significativamente diferenciada del resto fue el nodal ratio, donde los pacientes con un nodal ratio superior a 22,45% presentaban peor supervivencia (*pág.118*).

Al igual que en el análisis de la supervivencia ajustada, en el análisis de la supervivencia libre de enfermedad regional las cuatro clasificaciones mostraron similar capacidad pronóstica. Todas la clasificaciones incluían cuatro grupos de riesgo con diferencias significativas entre sus curvas de supervivencia (*pág. 123*).

En el análisis por localizaciones, en general, se repitió el patrón hallado en el análisis de la supervivencia ajustada.

En los tumores glóticos ninguna de las clasificaciones alcanzó la diferencia significativa entre todas las curvas; siendo la que peor se adaptaba el pN (*pág.126*).

En los tumores supraglóticos, el pN fue el que mejor clasificaba a los pacientes tras asumir la agrupación de las categorías iniciales que presentaban una supervivencia similar (pág.128). De este modo se obtenía la mayor amplitud entre categorías extremas con una buena distribución interestadios.

En los tumores de cavidad oral, las clasificaciones que mejor se adaptaban eran las basadas en el número de adenopatías positivas y en la ruptura capsular. Pero en ninguna de ellas se alcanzó la diferencia estadísticamente significativa entre las categorías de peor pronóstico (pág.130).

En los tumores de hipofaringe todas las clasificaciones mostraban un patrón similar, observándose que la supervivencia de una categoría determinada no se diferenciaba estadísticamente de las otras (pág.132). Se consideró que la clasificación que mejor se adapta era el nodal ratio ya que fue la única que mostró una categoría significativamente diferenciada. De este modo, se obtenían dos grupos riesgo: pacientes con un nodal ratio superior o inferior al 22,45%.

En los tumores de orofaringe, la clasificación basada en el número de adenopatías positivas tras la agrupación de las categorías intermedias era la que mejor capacidad pronóstica mostró; mayor diferencia entre categorías extremas y una buena distribución interestadios (pág.134).

En los tumores sin primario conocido la única clasificación que mostró una categoría significativamente diferenciada del resto fue el nodal ratio, donde los pacientes con un nodal ratio superior a 22,45% eran los de peor pronóstico (pág.136).

En resumen, si bien las cuatro clasificaciones (número de adenopatías positivas, número de ganglios con ruptura capsular, pN y nodal ratio) mostraron similar capacidad pronóstica al analizar la supervivencia ajustada y la supervivencia libre de enfermedad regional en el conjunto de todos los pacientes, en el análisis por localizaciones el rendimiento de cada clasificación fue diferente. El pN fue la clasificación que mejor se adaptaba en los tumores de supraglotis, el número de adenopatías en los tumores de cavidad oral y orofaringe, y el nodal ratio en los tumores de hipofaringe y sin primario conocido. Aunque todos los pacientes presentaban un carcinoma escamoso de cabeza y cuello hay diferencias en la extensión al diagnóstico y en el protocolo de tratamiento aplicado que podrían justificar la variabilidad de la capacidad pronóstica de las clasificaciones en función de la localización del tumor primario (*pág. 75*). Además, el proceso de carcinogénesis es extraordinariamente complejo y no siempre sigue el mismo patrón. Existen factores como son la morfología del tumor (exofítico o infiltrante), la interacción con los tejidos circundantes (expansión por compresión o infiltración), la invasión vascular y perineural o el grado de respuesta inmunitaria celular promovido por el tumor que pueden modificar los resultados en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello<sup>130</sup>. Dadas las diferencias en la capacidad pronóstica de una clasificación en función de la localización cabe preguntarse si estaría justificado desde un punto de vista clínico la existencia de una clasificación pronóstica adaptada a cada localización del tumor primario.

## Comparación con la literatura

Los estudios publicados sobre el nodal ratio en carcinomas de cabeza y cuello presentan grandes diferencias en la población que incluyen lo que dificulta la comparación de resultados (Tabla 119). Por este motivo se optó por aplicar los puntos de corte mencionados en la literatura a la presente serie. Se utilizaron los puntos de corte referidos por Shirme<sup>88</sup> (6% y 12.5%), ya que era el estudio con mayor número de pacientes (2.955) y además incluía el punto de corte seleccionado por Gil<sup>91</sup>. Además, también se emplearon los puntos de corte propuestos por Ebrahimi<sup>92</sup> (2,5%, 7,5% y 20%) porque fue el único estudio que incluyó a los pacientes pN0 en la selección de los valores de corte.

Descriptivo población por estudio						
		Shirme <sup>88</sup>	Shirme <sup>88</sup>	Gil <sup>91</sup>	Süslü <sup>89</sup>	Ebrahimi <sup>92</sup>
Nº pacientes		2.955	143	386	142	313
Localización		Oral	Oral	Oral	Varias	Oral
Sexo masculino		71,3%	65,7%	59%	82%	65,2
T	T1-T2	61,2%	45,8%	59%	58%	63,3%
	T2-T4	38,8%	54,2%	42%	42%	36,7%
pN0		0%	0%	57%	0%	47,3%
pN+	pN1	36,1%	33,6%	18,5%	NE	16%
	pN2	63,9%	66,4%	24%	NE	36,7%
	pN3	0%	0%	0,5%	NE	0%
RT pre-IQ		3,6%	0%	0%	0%	0%
RT post-IQ		75,6%	65%	40%	66%	
Puntos de corte		6% y 12,5%	6% y 13%	6%	4%	2,5%, 7,5% y 20%
<i>RT: radioterapia, NE: no especificado.</i>						

**Tabla 119: Características de las poblaciones de los estudios sobre nodal ratio en cabeza y cuello.**

Al aplicar los puntos de corte de la literatura, no se observaron grandes cambios a excepción de una mejoría en la capacidad pronóstica del nodal ratio en los carcinomas de cavidad oral y orofaringe al utilizar los puntos de corte sugeridos por Ebrahimi<sup>92</sup> (pág.138 y 139). Hay que destacar que al emplear en la presente serie el método de selección de puntos de corte propuesto por Ebrahimi (la transformación logarítmica) se obtuvieron los mismos valores (2,5%, 7,5% y 20%).

En los tumores de cavidad oral y orofaringe, la clasificación en función del número de adenopatías positivas había ofrecido un mejor rendimiento frente al pN, la ruptura y el nodal ratio con los puntos de corte 2,23% y 22,45%. Esta clasificación, número de adenopatías positivas, presentó resultados muy similares en supervivencia y distribución de los pacientes por grupos de riesgo a los obtenidos con el nodal ratio con los puntos de corte de Ebrahimi (2,5%, 7,5% y 20%). Este hecho contrasta con los resultados de los artículos publicados previamente sobre el papel del nodal ratio en los carcinomas de cabeza y cuello. En estos artículos no se encontró una relación significativa entre el número de ganglios positivos y la supervivencia en el análisis multivariante (Tabla 120).

Análisis multivariante por estudio (HR; IC 95%)					
	pN	Ganglios positivos	Nodal ratio		Ruptura
*Shrime <sup>88</sup>	NI	NS	1.051 (1.029-1.073) variable continua		NI
**Shrime <sup>90</sup>	NI	NS	1.52 (1.09-2.11) variable continua		2,07 (1,20-3,54)
**Gil <sup>91</sup>	NS	NS	2.3 (1.1-4.7) (≤6% vs >6%)		NS
Süslu <sup>89</sup>	No realizado estudio multivariante				
**Ebrahimi <sup>92</sup>	NI	NI	NR2 vs NR1	2,6 (1,2-5,6)	NS
			NR3 vs NR1	3,7 (1,7-7,9)	
			NR4 vs NR1	4,4 (1,6-12,1)	
*Supervivencia observada, ** Supervivencia ajustada. NI: No incluido, NS: No significativo. NR1: ≤2,5%, NR2: >2,5% y ≤7,5%, NR3: >7,5% y ≤20%, NR4: >20%.					

Tabla 120: Resumen análisis multivariante en estudios sobre el nodal ratio en cabeza y cuello.



En el presente estudio no se integró de forma simultánea en el modelo multivariante las clasificaciones pN, nodal ratio y número de adenopatías dada su elevada correlación (pág. 100). Una alta correlación entre un conjunto de variables independientes incluidas en un modelo da lugar al fenómeno de colinealidad. La colinealidad se produce al aportar las variables una información muy similar, por lo que es muy difícil separar el efecto propio de cada una de estas variables y las estimaciones de los coeficientes de regresión son muy inestables<sup>131</sup>. Por lo tanto, dado que la incorporación del nodal ratio, el número de adenopatías positivas y el pN en el mismo modelo multivariante conduciría a resultados confusos se realizó el estudio multivariante excluyendo las variables más altamente correlacionadas<sup>a</sup>. Inicialmente se realizó el estudio multivariante incluyendo la clasificación pN, siendo las variables que se relacionaron de forma independiente con la supervivencia ajustada: la ruptura capsular, la presencia de márgenes positivos, la extensión local pT4, el número de ganglios obtenidos (variable continua) y el pN (pág. 100). Al sustituir en el análisis multivariante la clasificación pN por el número de adenopatías positivas o por el nodal ratio se obtuvieron resultados similares, permaneciendo el nodal ratio y el número de adenopatías como un factor pronóstico independiente junto a las variables anteriormente mencionadas (pág.100).

---

<sup>a</sup> La eliminación del modelo de las variables correlacionadas es una de las alternativas para solucionar problemas de colinealidad<sup>131</sup>.

Otro de los ejercicios realizados fue comprobar la capacidad del nodal de discriminar grupos de riesgo dentro de las diferentes categorías de pN.

Al igual que en los estudios de Ebrahimi<sup>92</sup> y Gil<sup>91</sup>, el nodal ratio discriminó dos grupos de riesgos entre los pacientes pN1 (punto de corte 3,23%) y entre los pacientes pN2 (punto de corte 23,45%). Esta diferencia de supervivencia era independiente de la presencia de ruptura capsular (*pág.140 y 141*). En los pacientes pN3 no se encontró diferencias significativas en función del valor de nodal ratio (*pág.142*).

En resumen, coincidimos con los anteriores estudios en que el nodal ratio es un marcador pronóstico independiente de la supervivencia ajustada y del intervalo libre de enfermedad regional en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello. Además, destaca la capacidad del nodal ratio de diferenciar entre dos grupos de riesgo en los pacientes con una única adenopatía, independientemente de la presencia de ruptura capsular.

## Integración del nodal ratio y la ruptura capsular en una variable pronóstica.

Del mismo modo que se consideró interesante el concepto de combinar en una única variable la capacidad pronóstica del número de adenopatías positivas con la información sobre la calidad del tratamiento quirúrgico que aporta el número de ganglios obtenidos, se decidió continuar el estudio incorporando al nodal ratio otro variable con demostrada capacidad pronóstica: la ruptura capsular<sup>27-30</sup>.

Para agrupar la información aportada por el nodal ratio con la dependiente de la existencia de metástasis ganglionares con ruptura capsular, se utilizó la técnica de partición recursiva incluyendo como variables ambos parámetros (pág.143).

Tras la fusión de los nodos terminales con similar supervivencia se obtuvieron cuatro grupos de riesgo:

- Grupo 0: pacientes sin metástasis ganglionares.
- Grupo 1: pacientes con nodal ratio inferior o igual a 3,23% con o sin ruptura, y pacientes con nodal ratio superior a 3,23% e inferior o igual a 22,45% sin ruptura.
- Grupo 2: pacientes con nodal ratio superior a 3,23% e inferior o igual a 22,45% con ruptura, y pacientes con nodal ratio superior a 22,45% sin ruptura.
- Grupo 3: pacientes con nodal ratio superior a 22,45% con ruptura.

Esta clasificación, basada en la integración del nodal ratio y la ruptura, mostró una capacidad pronóstica superior a la clasificación del pN y a la basada exclusivamente en el nodal ratio tanto en la valoración de la supervivencia ajustada como en la supervivencia libre de enfermedad regional. Mejoró la diferencia de supervivencia entre categorías extremas y consiguió una distribución más equilibrada interestadios y de los pacientes incluidos en los grupos de riesgo (*pág.145,146*).

En los tumores glóticos, la integración de la ruptura a la clasificación nodal ratio, supuso una mejoría de la capacidad pronóstica de la supervivencia ajustada con respecto a las otras clasificaciones una vez agrupadas las categorías de peor pronóstico (*pág.148*). En lo referente a la supervivencia libre de enfermedad ninguna de las clasificaciones podría considerarse un buen predictor (*pág.149*). Esta deficiencia en la detección de diferencias al valorar la supervivencia libre de enfermedad puede estar en relación con el escaso número de eventos (*pág.121*).

En los tumores supraglóticos aunque se mejora la eficacia pronóstica del nodal ratio aislado no se alcanza la capacidad pronóstica de la ruptura capsular o el pN en la supervivencia ajustada. Lo mismo pasa en referencia a la supervivencia libre de enfermedad donde el pN clasifica mejor a los pacientes (*pág.151 y 152*).

En los tumores de cavidad oral, la clasificación nodal ratio-ruptura presentó una capacidad pronóstica similar a la clasificación basada en el número de adenopatías positivas en referencia a la supervivencia ajustada (*pág.154*). En el caso de la supervivencia libre de enfermedad superó al resto de clasificaciones al diferenciar tres grupos de riesgo con la máxima diferencia entre categorías extremas y buena distribución interestadios (*pág. 155*).

En los tumores de hipofaringe donde el nodal ratio se consideró que era la clasificación con mejor capacidad pronóstica, la integración de la ruptura capsular mejoró la diferencia entre categorías extremas y la distribución los de pacientes entre los grupos de riesgo. Esta mejoría se produjo tanto en la supervivencia ajustada como en la libre de enfermedad regional (*pág.157 y 158*).

En los tumores de orofaringe, el nodal ratio-ruptura fue la mejor clasificación pronóstica en el análisis de la supervivencia ajustada, con unos resultados muy parecidos a los obtenidos con la clasificación basada en el número de adenopatías (*pág. 160*). En la supervivencia libre de enfermedad regional supera al número de adenopatías positivas al conseguir una mayor diferencia entre categorías extremas y una mejor distribución interestadios (*pág. 161*).

Los tumores sin primario conocido son una situación muy particular en la que todas las clasificaciones apunta hacia la existencia de dos grupos de riesgo pero sin estar claramente definidos (*pág.118, 136 y 162*).

En resumen, la clasificación basada en la integración de la variable nodal ratio y ruptura capsular dio lugar a una clasificación pronóstica válida tanto para el global de pacientes como en el análisis individual por localizaciones. Su capacidad pronóstica solo fue superada por la clasificación pN en los tumores de supraglotis.

El interés del nodal ratio-ruptura como variable pronóstica reside en que es una variable que integra la información de dos índices de reconocido valor pronóstico como son el número de adenopatías positivas y la presencia de ruptura capsular, y asocia esta información a la proporcionada por el número de ganglios obtenidos (indicador de la extensión de la cirugía e índice para la comparación de las cirugías ganglionares realizadas en diferentes instituciones). Además, toda la información requerida para elaborar esta variable está disponible en el informe histopatológico básico de la pieza de vaciamiento.

Si bien los resultados obtenidos en el presente estudio con la clasificación pronóstica nodal ratio-ruptura son muy satisfactorios, se debe de ser prudente en la interpretación de los mismos. Cuando un nuevo sistema de clasificación se aplica sobre aquella población a través de cuyo estudio ha sido obtenida, los resultados se ajustan perfectamente. Pero cuando ese nuevo índice pronóstico o instrumento predictivo es evaluado en una segunda población, los resultados suelen ser menos favorables<sup>132</sup>. Es necesario aplicar la propuesta clasificatoria sobre otras poblaciones para asegurar su reproductibilidad<sup>133</sup>. Además, las nuevas clasificaciones no solo tienen que mostrar diferencias estadísticamente significativas entre sus grupos de riesgo, sino que su aplicación debe de implicar cambios de suficiente relevancia clínica que justifiquen su uso<sup>134</sup>. Por estos motivos, para considerar que la clasificación nodal ratio-ruptura es superior al pN son necesarios estudios de validación externa.

# CONCLUSIONES





1. El nodal ratio es una variable pronóstica independiente de la supervivencia ajustada y la supervivencia libre de enfermedad regional en los pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello sometidos a un vaciamiento cervical.

2. La capacidad pronóstica del nodal ratio varía en función de la localización primaria del tumor, siendo superior a la clasificación pN en los tumores de glotis, cavidad oral, hipofaringe y orofaringe.

3. La integración de las variables nodal ratio y ruptura capsular supuso la creación de una clasificación pronóstica válida tanto en el análisis en conjunto de todos los carcinomas de cabeza y cuello como en el estudio individualizado de cada localización tumoral. Su capacidad pronóstica solo fue superada por la clasificación pN en los tumores de supraglotis. Esta clasificación basada en el nodal ratio y la ruptura distingue cuatro grupos de riesgo:

- Grupo 0: pacientes con ganglios negativos.
- Grupo 1: pacientes con nodal ratio  $\leq 3,23\%$  con o sin ruptura, y pacientes con nodal ratio  $>3,23\%$  y  $\leq 22,45\%$  sin ruptura.
- Grupo 2: pacientes con nodal ratio  $>3,23\%$  y  $\leq 22,45\%$  con ruptura, y pacientes con nodal ratio  $>22,45\%$  sin ruptura.
- Grupo 3: pacientes con nodal ratio  $>22,45$  con ruptura.



# BIBLIOGRAFÍA



1. Defunciones según la causa de muerte. Año 2009. [Internet] Madrid: Instituto nacional de estadística (INE); 2011 [consulta el 6 de febrero de 2011]. Disponible en: [www.ine.es/prensa/np664.pdf](http://www.ine.es/prensa/np664.pdf).
2. Globocan 2008. Cancer incidence and mortality worldwide in 2008. [Internet] Lyon: Internacional agency for research (IARC); 2010 [consulta el 6 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>.
3. Saiz I, Rubio J, Espiga I, Alonso BA, Blanco J, et al. Plan nacional de prevención y control del tabaquismo. *Revista española de salud pública* 2003; 77:441-473.
4. Torres MA, Santodomingo J, Pascual F, Freixa F, Alvarez C. Historia de las adicciones en la España contemporánea. [Internet] Ministerio de sanidad y consumo. Gobierno de España; 2009 [consulta el 6 de febrero de 2011]. Disponible en: [http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/HistoriaAdicciones\\_EspContem.pdf](http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/HistoriaAdicciones_EspContem.pdf).
5. Janot F, Klijanienko J, Russo A, Mamet JP, Braud F, et al. Prognostic value of clinicopathological parameters in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective analysis. *British journal of cancer* 1996; 73:531-538.
6. Chiesa F, Mauri S, Tradati N, Calabrese L, Giugliano G, et al. Surfing prognostic factors in head and neck cancer at the millennium. *Oral oncology* 1999; 35:590-596.
7. Ferlito A, Robbins KT, Shaha AR, Pellitteri PK, Kowalski LP, et al. Current considerations in neck dissection. *Acta oto-laryngologica* 2002; 122:323-329.
8. Layland Mk, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope* 2005; 115:629-639.
9. Jeremic B, Milicic B. Pretreatment prognostic factors of survival in patients with locally advanced nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy with or without concurrent chemotherapy. *American journal of clinical oncology* 2009; 32:163-168.
10. Quer M, León X. Metástasi ganglionares cervicales. Metástasis de origen desconocido. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J, editores. *Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. 2ª edición, tomo IV. Buenos Aires: Ed. Panamericana; 2008.
11. Barrera JE, Miller ME, Said S, Jafek BW, Campana JP, Shroyer KR. Detection of occult cervical micrometastases in patients with head and neck squamous cell cancer. *Laryngoscope* 2003;113:892–896.

12. Duvvuri U, Simental AA, D'Angelo G, Johnson JT, Ferris RL, et al. Elective neck dissection and survival in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope* 2004;114:2228–2234.
13. Wensing BM, Merx MA, Krabbe PF, Marres HA, Van den Hoogen FJ. Oral squamous cell carcinoma and a clinically negative neck: the value of follow-up. *Head Neck* 2011; 33:1400-1405.
14. Tomifuji M, Imanishi Y, Araki K, Yamashita T, Yamamoto S, et al. Tumor depth as a predictor of lymph node metastasis of supraglottic and hypopharyngeal cancers. *Annals of surgical oncology* 2011;18:490-496.
15. Gourin CG, Conger BT, Porubsky ES, Sheils WC, Bilodeau PA, Coleman TA. The effect of occult nodal metastases on survival and regional control in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2008; 118:1191-1194.
16. Tomik J, Skladzien J, Modrzejewski M. Evaluation of cervical lymph node metastasis of 1400 patients with cancer of the larynx. *Auris nasus larynx* 2001; 28:233-240.
17. Agrama MT, Reiter D, Cunnane MF, Topham A, Keane WM. Nodal yield in neck dissection and the likelihood of metastases. *Otolaryngology head and neck surgery* 2003; 128:185-190.
18. Barzan L, Talamini R. Analysis of prognostic factors for recurrence after neck dissection. *Archives of otolaryngology-head and neck surgery* 1996; 122:1299-1302.
19. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. Failure at distant sites following multimodality treatment for advanced head and neck-cancer. *Head and neck surgery* 1984; 6:730-733.
20. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JP, Vanderwaal I, Snow GB. Regional lymph-node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck-carcinoma. *Cancer* 1993; 71:452-456.
21. Leon X, Quer M, Orus C, Venegas MP, Lopez M. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head and neck* 2000; 22:680-686.
22. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinch A, Bosq J. Lymph-node prognostic factors in head and neck squamous-cell carcinomas. *American journal of surgery* 1994; 168:494-498.
23. Olsen KD, Caruso M, Foote RL, Stanley RJ, Lewis JE, et al. Primary head and neck-cancer: histopathologic predictors of recurrence after neck dissection in patients with lymph-node involvement. *Archives of otolaryngology-head and neck surgery* 1994;120:1370-1374.

24. Pinsolle J, Pinsolle V, Majoufre C, Duroux S, Demeaux H, Siberchicot F. Prognostic value of histologic findings in neck dissections for squamous cell carcinoma. *Archives of otolaryngology-head and neck surgery* 1997; 123:145-148.
25. Noone RB, Bonner H, Raymond S, Brown AS, Graham WP, Lehr HB. Lymph-node metastases in oral carcinoma: correlation of histopathology with survival. *Plastic and reconstructive surgery* 1974; 53:158-166.
26. Shah JP, Cendon RA, Farr HW, Strong EW. Carcinoma of oral cavity: factors affecting treatment failure at primary site and neck. *American journal of surgery* 1976; 132:504-507.
27. Andersen PE, Warren F, Spiro J, Burningham A, Wong R, et al. Results of selective neck dissection in management of the node-positive neck. *Archives of otolaryngology-head and neck surgery* 2002; 128:1180-1184.
28. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral oncology* 2003; 39:130-137.
29. Wenzel S, Sagowski C, Kehrl W, Metternich FU. The prognostic impact of metastatic pattern of lymph nodes in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *European archives of oto-rhino-laryngology* 2004; 261:270-275.
30. Shaw RJ, Lowe D, Woolgar JA, Brown JS, Vaughan ED, et al. Extracapsular spread in oral squamous cell carcinoma. *Head and Neck* 2010; 32:714-722.
31. Huang DT, Johnson CR, Schmidtullrich R, Grimes M. Postoperative radiotherapy in head and neck-carcinoma with extracapsular lymph-node extension and or positive resection margins: a comparative-study. *International journal of radiation, oncology, biology, physics* 1992; 23:737-742.
32. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editores. *TNM classification of malignant tumours*. 7<sup>a</sup> ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.
33. Berberoglu U. Prognostic significance of total lymph node number in patients with T1-4N0M0 colorectal cancer. *Hepato-gastroenterology* 2004; 51:1689-1693.
34. Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, et al. Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. *World journal of surgery* 2002; 26:384-389.
35. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Wang H, Mayer RJ, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Annals of surgical oncology* 2003; 10:213-218.

36. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *Journal of clinical oncology* 2003; 21:2912-2919.
37. Roder JD, Busch R, Stein HJ, Fink U, Siewert JR. Ratio of invaded to removed lymph-nodes as a predictor of survival in squamous-cell carcinoma of the esophagus. *British journal of surgery* 1994; 81:410-413.
38. Tachibana M, Dhar DK, Kinugasa S, Kotoh T, Shibakita M, et al. Esophageal cancer with distant lymph node metastasis: prognostic significance of metastatic lymph node ratio. *Journal of clinical gastroenterology* 2000; 31:318-322.
39. Ooki A, Yamashita K, Kobayashi N, Katada N, Sakuramoto S, et al. Lymph node metastasis density and growth pattern as independent prognostic factors in advanced esophageal squamous cell carcinoma. *World journal of surgery* 2007; 31:2184-2191.
40. Wilson M, Rosato EL, Chojnacki KA, Chervoneva I, Kairys JC, et al. Prognostic significance of lymph node metastases and ratio in esophageal cancer. *The journal of surgical resarch* 2008;146:11–15.
41. Liu YP, Ma L, Wang SJ, Chen YN, Wu GX, et al. Prognostic value of lymph node metastases and lymph node ratio in esophageal squamous cell carcinoma. *European journal of surgical oncology* 2010; 36:155-159.
42. Inoue K, Nakane Y, Iiyama H, Sato M, Kanbara T, et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Annals of surgical oncology* 2002; 9:27-34.
43. Hyung WJ, Noh SH, Yoo CH, Huh JH, Shin DW, et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in T3 gastric cancer. *World journal of surgery* 2002; 26:323-329.
44. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Annals of surgical oncology* 2002; 9:775-784.
45. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, Morgagni P, Garcea D, et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Annals of surgery* 2007;245:543-552.
46. Liu CG, Lu P, Lu Y, Xu HM, Wang SB, Chen JQ. Clinical implications of metastatic lymph node ratio in gastric cancer. *BMC Cancer* 2007;7:200.



47. Xu DZ, Geng QR, Long ZJ, Zhan YQ, Li W, et al. Positive lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after D2 resection regardless of the examined number of lymph nodes. *Annals of surgical oncology* 2009; 16:319-326.
48. Huang CM, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, et al. Prognostic impact of metastatic lymph node ratio on gastric cancer after curative distal gastrectomy. *World journal of gastroenterology* 2010; 16:2055-2060.
49. Lee SY, Hwang I, Park YS, Gardner J, Ro JY. Metastatic lymph node ratio in advanced gastric carcinoma: a better prognostic factor than number of metastatic lymph nodes?. *International journal of oncology* 2010; 36:1461-1467.
50. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *Journal of clinical oncology* 2005; 23:8706-8712.
51. Derwinger K, Carlsson G, Gustavsson B. A study of lymph node ratio as a prognostic marker in colon cancer. *European journal of surgical oncology* 2008; 34:771-775.
52. Peschard F, Benoist S, Julié C, Beauchet A, Penna C, et al. The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Annals of surgery* 2008; 248:1067-1073.
53. Lee HY, Choi HJ, Park KJ, Shin JS, Kwon HC, et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node-positive colon carcinoma. *Annals of surgical oncology* 2007; 14:1712-1717.
54. Park IJ, Choi GS, Jun SH. Nodal stage of stage III colon cancer: the impact of metastatic lymph node ratio. *Journal of surgical oncology* 2009; 100:240-243.
55. Song YX, Gao P, Wang ZN, Tong L, Xu YY, et al. Which is the most suitable classification for colorectal cancer, log odds, the number or the ratio of positive lymph nodes? *PLoS ONE* 2011; 6(12):e28937.
56. Storli KE, Søndena K, Bukholm IR, Nesvik I, Bru T, et al. Overall survival after resection for colon cancer in a national cohort study was adversely affected by TNM stage, lymph node ratio, gender, and old age. *International journal of colorectal disease* 2011; 26:1299-1307.
57. Wang JP, Hassett JM, Dayton MT, Kulaylat MN. Lymph node ratio: role in the staging of node-positive colon cancer. *Annals of surgical oncology* 2008; 15:1600-1608.
58. Rosenberg R, Engel J, Bruns C, Heitland W, Hermes N, et al. The prognostic value of lymph node ratio in a population-based collective of colorectal cancer patients. *Annals of surgery* 2010; 251:1070-1078.

59. Vinh-Hung V, Burzykowski T, Cserni G, Voordeckers M, De Steene JV, Storme G. Functional form of the effect of the numbers of axillary nodes on survival in early breast cancer. *International journal of oncology* 2003; 22:697-704.
60. Vinh-Hung V, Verschraegen C, Promish DI, Cserni G, Van de Steene J, et al. Ratios of involved nodes in early breast cancer. *Breast cancer research* 2004; 6:R680-R688.
61. Voordeckers M, Vinh-Hung V, Van De Steene J, Lamote J, Storme G. The lymph node ratio as prognostic factor in node-positive breast cancer. *Radiotherapy and oncology* 2004; 70:225-230.
62. Megale Costa LJ, Soares HP, Gaspar HA, Trujillo LG, Santi PX, et al. Ratio between positive lymph nodes and total dissected axillaries lymph nodes as an independent prognostic factor for disease-free survival in patients with breast cancer. *American journal of clinical oncology-cancer clinical trials* 2004; 27:304-306.
63. Truong PT, Berthelet E, Lee J, Kader HA, Olivotto IA. The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. *Cancer* 2005; 103:2006-2014.
64. Woodward WA, Vinh-Hung V, Ueno NT, Cheng YC, Royce M, et al. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology* 2006; 24:2910-2916.
65. Truong PT, Woodward WA, Thames HD, Ragaz J, Olivotto IA, Buchholz TA. The ratio of positive to excised nodes identifies high-risk subsets and reduces inter-institutional differences in locoregional recurrence risk estimates in breast cancer patients with 1-3 positive nodes: an analysis of prospective data from British Columbia and the M. D. Anderson Cancer Center. *International journal of radiation oncology biology physics* 2007; 68:59-65.
66. Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Rapiti E, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology* 2009; 27:1062-1068.
67. Danko ME, Bennett KM, Zhai J, Marks JR, Olson JA. Improved staging in node-positive breast cancer patients using lymph node ratio: results in 1,788 patients with long-term follow-up. *Journal of the American college of surgeons* 2010; 210:797-805.
68. Kim JY, Ryu MR, Choi BO, Park WC, Oh SJ, et al. The prognostic significance of the lymph node ratio in axillary lymph node positive breast cancer. *Journal of breast cancer* 2011; 14:204-212.

69. Chagpar AB, Camp RL, Rimm DL. Lymph node ratio should be considered for incorporation into staging for breast cancer. *Annals of surgical oncology* 2011; 18:3143-3148.
70. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: the concept of lymph node density. *Journal of urology* 2003; 170:35-41.
71. Herr HW. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *Journal of urology* 2003; 169:943-945.
72. Herr HW. The concept of lymph node density: is it ready for clinical practice? *Journal of urology* 2007; 177:1273-1275.
73. Kassouf W, Agarwal PK, Herr HW, Munsell MF, Spiess PE, et al. Lymph node density is superior to tnm nodal status in predicting disease-specific survival after radical cystectomy for bladder cancer: analysis of pooled data from mdacc and mskcc. *Journal of clinical oncology* 2008; 26:121-126.
74. Wright JL, Lin DW, Porter MR. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer* 2008; 112:2401-2408.
75. Osawa T, Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, Sazawa A, et al. Role of lymph node density in predicting survival of patients with lymph node metastases after radical cystectomy: a multi-institutional study. *International journal of urology* 2009; 16:274-278.
76. Bruins HM, Huang GJ, Cai J, Skinner DG, Stein JP, Penson DF. Clinical outcomes and recurrence predictors of lymph node positive urothelial cancer after cystectomy. *Journal of urology* 2009;182:2182-2187.
77. Fang AC, Ahmad AE, Whitson JM, Ferrell LD, Carroll PR, Konety BR. Effect of a minimum lymph node policy in radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy on lymph node yields, lymph node positivity rates, lymph node density, and survivorship in patients with bladder cancer. *Cancer* 2010; 116:1901-1908.
78. May M, Herrmann E, Bolenz C, Tiemann A, Brookman-May S, Fritsche HM, et al. Lymph node density affects cancer-specific survival in patients with lymph node-positive urothelial bladder cancer following radical cystectomy. *European urology* 2011; 59:712-718.
79. Polterauer S, Hefler L, Seebacher V, Rahhal J, Tempfer C, et al. The impact of lymph node density on survival of cervical cancer patients. *British journal of cancer* 2010; 103:613-616.

80. Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, Osann K, Shin JY, et al. The impact of the absolute number and ratio of positive lymph nodes on survival of endometrioid uterine cancer patients. *British journal of cancer* 2007; 97:605-611.
81. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, et al. Number of metastatic lymph nodes, but not lymph node ratio, is an independent prognostic factor after resection of pancreatic carcinoma. *Journal of the American college of surgeons* 2010; 211:196-204.
82. Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, et al. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *Journal of gastrointestinal surgery* 2009; 13:1337-1344.
83. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Ajioka Y, Akazawa K, Hatakeyama K. Assessment of the nodal status in ampullary carcinoma: the number of positive lymph nodes versus the lymph node ratio. *World journal of surgery* 2011; 35:2118-2124.
84. Beal SH, Chen SL, Schneider PD, Martinez SR. An evaluation of lymph node yield and lymph node ratio in well-differentiated thyroid carcinoma. *American surgeon* 2010; 76:28-32.
85. Leggett MD, Chen SL, Schneider PD, Martinez SR. Prognostic value of lymph node yield and metastatic lymph node ratio in medullary thyroid carcinoma. *Annals of surgical oncology* 2008; 15:2493-2499.
86. Xing Y, Badgwell BD, Ross MI, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Lymph node ratio predicts disease-specific survival in melanoma patients. *Cancer* 2009; 115:2505-2513.
87. Svatek RS, Munsell M, Kincaid JM, Hegarty P, Slaton JW, et al. Association between lymph node density and disease specific survival in patients with penile cancer. *Journal of urology* 2009; 182:2721-2727.
88. Shrime MG, Ma C, Gullane PJ, Gilbert RW, Irish JC, et al. Impact of nodal ratio on survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head and neck* 2009; 31:1129-1136.
89. Suslu N, Hosal AS, Sozeri B. Prognostic value of metastatic lymph node ratio in node-positive head and neck carcinomas. *American journal of otolaryngology* 2010; 31:315-319.
90. Shrime MG, Bachar G, Lea J, Volling C, Ma C, et al. Nodal ratio as an independent predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head and neck* 2009; 31:1482-1488.
91. Gil Z, Carlson DL, Boyle JO, Kraus DH, Shah JP, et al. Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer* 2009; 115:5700-5710.

92. Ebrahimi A, Clark JR, Zhang WJ, Elliott MS, Gao K, et al. Lymph node ratio as an independent prognostic factor in oral squamous cell carcinoma. *Head and neck* 2010; 33:1245-1251.
93. Lausen B, Schumacher M. Maximally selected rank statistics. *Biometrics* 1992; 48:73-85.
94. Cooper JS, Farnan NC, Asbell SO, Rotman M, Marcial V, et al. Recursive partitioning analysis of 2105 patients treated in radiation therapy oncology group studies of head and neck cancer. *Cancer* 1996; 77:1905-1911.
95. Cooper JS, Berkey B, Marcial V, Fu KK, Lee DJ. Validation of the RTOG recursive partitioning classification for head and neck tumors. *Head and neck* 2001; 23:669-677.
96. Leon X, Gich I, Orus C, Venegas MD, Gras JR, Quer M. Comparison of the radiation therapy oncology group recursive partitioning classification and Union Internationale Contre le Cancer TNM classification for patients with head and neck carcinoma. *Head and neck* 2005; 27:248-257.
97. Leon X, Lopez M, Pineiro Z, Langendijk JA, Leemans CR, Quer M. External validation of a risk group defined by recursive partitioning analysis in patients with head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Head and neck* 2007; 29:815-821.
98. Langendijk JA, Slotman BJ, Van Der Waal I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer* 2005; 104:1408-1417.
99. Jonkman A, Kaanders JH, Terhaard CH, Hoebbers FJ, Van den Ende PL, et al. Multicenter validation of recursive partitioning analysis classification for patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *International journal of radiation oncology biology physics* 2007; 68:119-125.
100. Groome PA, Schulze KM, Mackillop WJ, Grice B, Goh C, et al. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the tonsillar region. *Cancer* 2001; 92:1484-1494.
101. Groome PA, Schulze K, Boysen M, Hall SF, Mackillop WJ. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity. *Head and neck* 2001; 23:613-624.
102. Groome PA, Schulze K, Boysen M, Hall SF, Mackillop WJ, et al. A comparison of published head and neck stage groupings in laryngeal cancer using data from two countries. *Journal of clinical epidemiology* 2002; 55:533-544.

103. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American head and neck society and the American academy of otolaryngology-head and neck surgery. *Archives of otolaryngology-head and neck surgery* 2002; 128:751-758.
104. Chatterjee S, Hadi AS, Price B, editors. *Regression Analysis by Example*. 3<sup>a</sup> edición. New York: John Wiley & Sons; 2000.
105. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJP, Vanderwaal I, Snow GB. Recurrence at the primary site in head and neck-cancer and the significance of neck lymph-node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 1994; 73:187-190.
106. Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Annals of surgery* 2006; 244:602-610.
107. Mammen JMV, James LE, Molloy M, Williams A, Wray CJ, Sussman JJ. The relationship of lymph node dissection and colon cancer survival in the veterans affairs central cancer registry. *American journal of surgery* 2007; 194:349-354.
108. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Annals of surgery* 2002; 235:458-463.
109. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *Journal of clinical oncology* 2001; 19:157-163.
110. Sosa JA, Diener-West M, Gusev Y, Choti MA, Lange JR, et al. Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage I breast cancer. *Annals of surgical oncology* 1998; 5:140-149.
111. Weir L, Speers C, D'yachkova Y, Olivotto IA. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology* 2002; 20:1793-1799.
112. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *Journal of urology* 2002; 167:1295-1298.
113. Herr HW. Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcomes after radical cystectomy. *Urology* 2003; 61:105-108.
114. Konety BR, Joslyn SA, O'donnell MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the surveillance, epidemiology and end results program data base. *Journal of urology* 2003; 169:946-950.

115. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Annals of surgery* 2008; 248:549-554.
116. Volpe CM, Driscoll DL, Douglass HO. Outcome of patients with proximal gastric cancer depends on extent of resection and number of resected lymph nodes. *Annals of surgical oncology* 2000; 7:139-144.
117. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Annals of surgical oncology* 2003; 10:65-71.
118. Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *The American journal of surgical pathology* 2002; 26:179-189.
119. Ampil FL, Caldito G, Ghali GE, Baluna RG. Does the negative node count affect disease-free survival in early-stage oral cavity cancer? *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2009; 67:2473-2475.
120. Köhler H, Kowalski L. How many nodes are needed to stage a neck? A critical appraisal. *European archives of oto-rhino-laryngology* 2010; 267:785-791.
121. Ebrahimi A, Zhang WJ, Gao K, Clark JR. Nodal yield and survival in oral squamous cancer. *Cancer* 2011; 117:2917-2925.
122. Bhattacharyya N. The effects of more conservative neck dissections and radiotherapy on nodal yields from the neck. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery* 1998; 124:412-416.
123. Busaba NY, Fabian RL. Extent of lymphadenectomy achieved by various modifications of neck dissection: a pathologic analysis. *Laryngoscope* 1999; 109:212-215.
124. Kerawala CJ, Bisase B, Hopper A. Is total nodal yield in neck dissections influenced by the method of specimen presentation to the pathologist? *British journal of oral and maxillofacial surgery* 2009; 47:360-362.
125. Woolgar JA, Triantafyllou A. Pitfalls and procedures in the histopathological diagnosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and a review of the role of pathology in prognosis. *Oral oncology* 2009; 45:361-385.
126. Kwon SY, Kim HJ, Woo JS, Jung KY, Kim I. The usefulness of cytokeratin immunohistochemistry in detection of lymph node micrometastasis in neck dissection specimens. *Otolaryngology-head and neck surgery* 2004; 131:300-306.

127. Guo CB, Li YA, Gao Y. Immunohistochemical staining with cytokeratin combining semi-serial sections for detection of cervical lymph node metastases of oral squamous cell carcinoma. *Auris nasus larynx* 2007; 34:347-351.
128. Elsheikh MN, Rinaldo A, Hamakawa H, Mahfouz ME, Rodrigo JP, et al. Importance of molecular analysis in detecting cervical lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Head and neck* 2006; 28:842-849.
129. Imre K, Pinar E, Oncel S, Calli C, Tatar B. Predictors of extracapsular spread in lymph node metastasis. *European archives of oto-rhino-laryngology* 2008; 265: 337-339.
130. Manikantan K, Sayed SI, Syrigos KN, Rhys-Evans P, Nutting CM, et al. Challenges for the future modifications of the TNM staging system for head and neck cancer: case for a new computational model? *Cancer treatment reviews* 2009; 35:639-644.
131. Doménech JM. Análisis multivariante en ciencias de la salud: modelos de regresión. Unidad didáctica 7. Barcelona: Signo; 2004.
132. Charlson ME, Ales KL, Simon R, Mackenzie CR. Why predictive indexes perform less well in validation studies: is it magic or methods. *Archives of internal medicine* 1987; 147:2155-2161.
133. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Annals of internal medicine* 1999; 130:515-524.
134. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, Greene FI, Logan PA, Sobin LH. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 2004; 100:1-5.