

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA.**

**FACULTAD DE MEDICINA.**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA.**



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**“ ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS SISTEMAS DE ESTADIAJE  
EN EL CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO”.**

**Juan Ramón Gras Cabrerizo.  
Barcelona 2008.**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA.**

**FACULTAD DE MEDICINA.**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA.**

**“ ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS SISTEMAS DE ESTADIAJE  
EN EL CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO”.**

**Tesis doctoral presentada por Juan Ramón Gras Cabrerizo.**

**Director: Miquel Quer i Agustí.  
Xavier León i Vintró.**

## ÍNDICE GENERAL

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
1.1. Sistema de clasificación TNM. ....	5
1.2. Limitaciones del sistema TNM. ....	24
1.3. Modificaciones del TNM. Nuevos sistemas de clasificación. ....	46
<b>2. OBJETIVOS. ....</b>	<b>69</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS. ....</b>	<b>71</b>
3.1. Caracterización de la población estudiada. ....	72
3.2. Métodos estadísticos empleados. ....	79
3.3. Criterios para evaluar los sistemas de clasificación. ....	81
3.4. Cálculo de la puntuación total. ....	87
3.5. Nomenclatura utilizada. ....	88
3.6. Metodología del desarrollo del programa estadístico. ....	88

<b>4. RESULTADOS.</b> .....	<b>90</b>
4.1. Distribución de los pacientes según los diferentes esquemas. ....	91
4.2. Análisis de la supervivencia. ....	95
4.3. Análisis de los criterios de evaluación utilizados para comparar los diferentes sistemas de clasificación en el total de la población. ....	103
4.4. Análisis de los criterios de evaluación utilizados para comparar los diferentes sistemas de clasificación según localizaciones. ....	110
4.5. Tabla puntuación: valores de homogeneidad, heterogeneidad y distribución o balance para cada sistema. ....	121
4.6. Comparación del sistema UICC 97 con y sin subestadios. ....	139
4.7. Comparación gráfica entre diferentes sistemas de clasificación. ....	140
<b>5. DISCUSIÓN.</b> .....	<b>145</b>
5.1. Limitaciones atribuibles a todos los sistemas en general. ....	146
5.2. Ventajas e inconvenientes de cada sistema. ....	150
5.3. Valoración de los resultados tras comparar los diferentes grupos de clasificación según los 3 criterios establecidos por Gromme. ....	156
<b>6. CONCLUSIONES.</b> .....	<b>181</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.</b> .....	<b>185</b>
<b>8. ANEXO.</b> .....	<b>192</b>

## **INTRODUCCIÓN**

## 1. INTRODUCCIÓN

La idea de clasificar los casos de cáncer en grupos denominados “**estadios**”, comenzó a utilizarse en el momento en que los diferentes terapeutas (cirujanos, oncólogos, radiólogos) se dieron cuenta que las tasas de supervivencia eran más elevadas en los pacientes donde la enfermedad se encontraba localizada frente a aquellos donde se había extendido más allá del órgano de origen. Se hacía referencia a estas diferencias utilizando los términos “casos precoces y casos tardíos” implicando una cierta progresión regular con el tiempo. Parecía evidente la necesidad de emplear estos procedimientos para poder evaluar distintos grupos de enfermos. Sin embargo, estas primeras clasificaciones aportaban una información muy pobre, y era necesario crear una clasificación que suministrara la suficiente información a los clínicos para poder comparar estudios y resultados entre diferentes centros.

La clasificación de pacientes con lesiones neoplásicas sigue siendo hoy en día un tema de gran interés en el ámbito de la oncología moderna, y es la base para la comunicación internacional en términos de epidemiología y evaluación de resultados. La clasificación más utilizada, a pesar de los numerosos sistemas alternativos propuestos, sigue siendo en la actualidad el sistema TNM.

La revisión del sistema TNM y de los diferentes sistemas de clasificación se ha desarrollado en 3 apartados:

1. Sistema de clasificación TNM.
2. Limitaciones del sistema TNM.
3. Modificaciones del sistema TNM.

## **1.1 Sistema de clasificación TNM**

### ***1.1.a. Historia del TNM.***

Entre los años 1943 y 1952 **Pierre Denoix**<sup>1</sup>, desarrolló el sistema de clasificación TNM basado en la relación observada entre la extensión inicial del proceso tumoral y la supervivencia. Para describir la extensión anatómica de cada caso valoraba tres parámetros:

- a. la extensión del tumor primario o **T**.
- b. el estado de los ganglios linfáticos regionales o **N**
- c. la ausencia o presencia de metástasis a distancia o **M**.

En **1950** la UICC nombró un *Comité de Nomenclatura de Tumores y Estadística*, y adoptó como base para su trabajo de clasificación de estadios las definiciones generales de extensión local de los tumores malignos sugeridas por el Sub-comité de la OMS de Registro de Casos con Cáncer y su Presentación Estadística<sup>2</sup>.

En **1953** este *Comité* realizó una reunión con la *Comisión Internacional sobre Agrupamiento en Estadios en Cáncer y Presentación de Resultados de Tratamiento* designada por el Congreso Internacional de Radiología en Copenhague. En dicho encuentro, se llegó a un acuerdo sobre la técnica general para la clasificación y división en estadios de los tumores utilizando el sistema TNM.

En **1954** la Comisión de Investigación de la UICC designó un *Comité Especial para la Clasificación Clínica de Estadios y Estadística Aplicada* con el fin de proseguir estudios en este campo y extender la técnica general de clasificación de cánceres a todas las localizaciones.

En **1958** el *Comité* publicó sus primeras recomendaciones para la clasificación clínica en estadios y la presentación de resultados en **mama y laringe**<sup>3</sup>. Entre **1960 y 1967** el *Comité* publicó 9 folletos, describiendo diferentes propuestas para la clasificación de los tumores en 23 localizaciones. Recomendó que las clasificaciones propuestas para cada localización fueran sometidas a ensayos prospectivos o retrospectivos durante un periodo de 5 años para someterlas posteriormente a discusión.

En **1966** la UICC reorganizó la estructura del comité y pasó a denominarse *Comité de Clasificación TNM*. Se establecieron diversos Comités Nacionales de Clasificación TNM

en diferentes países. El más activo de ellos fue **the American Joint Committee for Cancer Staging and end Result Reporting (AJC)** fundado en 1959 ( desde 1983 **AJCC**).

En **1968** estos folletos fueron reunidos en un **Libro de Bolsillo (“Livre de Poche”)** donde constaban las clasificaciones realizadas y las bases del TNM <sup>4</sup>. Este Libro de Bolsillo fue traducido a 11 idiomas.

En **1974 y 1978** se publicaron la **segunda**<sup>5</sup> y **tercera edición**<sup>6</sup> respectivamente conteniendo nuevas clasificaciones y enmiendas de las anteriormente publicadas.

La **tercera edición** fue revisada en **1982**, añadiendo nuevas clasificaciones para determinados tumores infantiles. Fue llevada a cabo con la colaboración de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica.

El comité TNM de la UICC y el de la AJCC estuvieron trabajando en líneas y objetivos similares durante muchos años. Diferentes reuniones culminaron en un acuerdo para establecer una clasificación común, llegando las recomendaciones de ambos comités a fusionarse en **1987**. Desde entonces las recomendaciones de la AJCC y las publicaciones de la UICC son idénticas. La **cuarta edición**<sup>7</sup>, elaborada en **1987**, fue revisada posteriormente en **1992**.

En **1993** la UICC publicó el **“Suplemento TNM”**<sup>8</sup>. El objetivo de esta publicación fue promover y unificar la utilización del TNM proporcionando explicaciones precisas complementadas con ejemplos prácticos.

En **1995** la UICC publica el manual **“Factores Pronósticos en Cáncer”**<sup>9</sup> donde se recopilan y discuten los diferentes factores pronósticos relacionados con el cáncer en sus diferentes localizaciones. La segunda (2001)<sup>10</sup> y tercera edición (2003)<sup>11</sup> del “Suplemento TNM” y la tercera del monográfico sobre “Factores Pronósticos en Cáncer” (2006)<sup>12</sup> han sido publicados recientemente.

La **5ª edición** de la UICC (1997)<sup>13</sup> es idéntica a la de la AJCC (**5ª edición 1997**) con lo que se ha conseguido un mayor grado de estandarización.

Además, está acompañado de una guía ilustrada, **Atlas TNM** <sup>14</sup>, que describe gráficamente las diferentes categorías T y N. La estructura es similar a las diferentes ediciones del TNM publicadas, acompañada de diferentes gráficos que ayudan a la comprensión y aplicación de las diferentes categorías del sistema TNM.

Desde el año 1998 también está disponible un **CD-ROM** (TNM interactivo) que combina la clasificación TNM con figuras del Atlas.

A finales del 2001 apareció la versión electrónica en PDA (asistente digital personal), **TNM Mobile Edition**, capaz de calcular automáticamente el estadio tumoral al introducir las variables T, N, M.

En el año **2002** se editó la sexta edición<sup>15</sup>, la última publicada hasta la fecha. Aunque en líneas generales no se han realizado grandes cambios en la mayoría de localizaciones, en cabeza y cuello se han revisado y modificado algunos aspectos, el más destacable es la división de los tumores localmente avanzados (T4) en dos grupos.

El sistema de clasificación TNM es actualmente esencial en la clasificación de pacientes con cáncer y en la evaluación y predicción de sus resultados. Según publica la Base Nacional de Datos de Estados Unidos (NCDB), la utilización del sistema de estadiaje TNM/AJCC en el diagnóstico y clasificación de tumores ha aumentado espectacularmente, de un 30% de casos nuevos de cáncer diagnosticados en 1985 a más de un 90% de los diagnosticados actualmente.<sup>16</sup>

**Resumen historia TNM.**

- **Desarrollo:** 1943-1960.
- **Publicación:** 1968. 1° edición.
- **Ilustración:** 1982. (Atlas 1° edición.)
- **Unificación:** 1982-1987; TNM 4° edición.
- **Perfeccionamiento:** 1993. Suplemento TNM.
- **Factores pronósticos:** 1995. Monográfico.
- **TNM 5° edición:** 1997.
- **TNM CD- ROM:** 1998.
- **TNM Mobil-Edition:** 2001.
- **TNM 6° edición:** 2002.

### ***1.1.b Objetivos del TNM.***

Es importante obtener una información lo más exacta posible de la extensión de la enfermedad en todas sus localizaciones y así obtener una descripción clínica precisa de los tumores malignos. Esta información ayuda a alcanzar los principales objetivos del sistema TNM, que son:

- Ayudar al clínico en la decisión terapéutica.
- Aportar datos para el pronóstico.
- Evaluar los resultados del tratamiento.
- Facilitar el intercambio de información entre distintos centros.
- Fomentar y contribuir a la investigación sobre el cáncer en el hombre.

El principal propósito del acuerdo internacional llevado a cabo para clasificar a los tumores por la **extensión** de la enfermedad es el de aportar un método que transmita experiencia clínica sin ambigüedad.

La tarea inmediata del clínico es hacer un juicio referente al pronóstico y tomar una decisión en cuanto al tratamiento más efectivo. Este juicio y esta decisión requieren, entre otras cosas, una evaluación objetiva de la extensión anatómica de la enfermedad.

El sistema TNM intenta lograrlo cumpliendo unos **objetivos**:

1. Que los principios básicos sean aplicables a todas las localizaciones cualquiera que sea el tratamiento.
2. Que pueda ser complementado más tarde por informaciones que se obtienen de la histopatología y/o de la cirugía.

***1.1.c. Reglas generales del sistema TNM para los carcinomas de cabeza y cuello.***

***(Resumen 6ª edición UICC-AJCC 2002)***

Para describir la extensión anatómica de la enfermedad el sistema TNM está basado en la evaluación de tres componentes:

**T** - extensión del tumor primario.

**N** - estado de los ganglios linfáticos regionales y en ciertas regiones la de los ganglios linfáticos yuxtarrregionales.

**M** - ausencia o presencia de metástasis a distancia.

El agregado de números a estos tres componentes indica la extensión de la enfermedad:

T0, T1, T2, T3, T4.      N0, N1, N2, N3.      M0, M1.

El sistema está regido por unas **normas generales** aplicables a todas las localizaciones:

A. Todos los casos deben ser histológicamente confirmados.

B. Existen **dos clasificaciones** para cada región:

**1. Clasificación clínica** pretratamiento, denominada TNM (o **cTNM**)

Basada en la evidencia adquirida antes del tratamiento, a través de la exploración física, de la exploración por imagen, de la endoscopia, de la información aportada por la biopsia y de la exploración quirúrgica.

**2. Clasificación patológica** (denominada **pTNM**) determinada mediante la histopatología del tumor y/o de los ganglios linfáticos tras el tratamiento quirúrgico. Está basada en la evidencia adquirida antes del tratamiento, complementada o modificada por las evidencias adicionales que proporcionan la cirugía y el análisis de la pieza operatoria.

Se requiere el examen patológico de al menos 10 ganglios linfáticos para verificar la categoría pN0 en un vaciamiento radical y de al menos 6 ganglios en un vaciamiento selectivo.

Por lo tanto, el sistema TNM es un sistema dual donde la clasificación clínica nos es útil en la elección del mejor tratamiento, mientras que la clasificación patológica nos informa sobre el pronóstico de los pacientes y sus posibles tratamientos adyuvantes.

C. Una vez establecida la clasificación TNM o pTNM, los tumores de una misma región pueden agruparse en diferentes **estadios**.

Cuando se ha asignado a un tumor una clasificación clínica y/o patológica y su estadio correspondiente, esta clasificación no puede modificarse.

D. Si hay dudas sobre la correcta clasificación de la categoría T, N o M, se escogerá la clasificación más baja.

E. En caso de tumores simultáneos en un mismo órgano o región se reseñará la clasificación del tumor con la categoría T más elevada escribiendo entre paréntesis el hecho de que se trata de un tumor múltiple, por ejemplo: T2(m) o bien el número de tumores simultáneos, por ejemplo: T2(5).

F. Las categorías T, N y M se pueden subdividir, con criterios clínicos o de investigación, siempre y cuando se respeten las definiciones básicas del TNM.

Hay casos que deberán ser analizados separadamente, o situaciones en las que se desee poseer más información sobre los mismos. El sistema TNM ofrece estas posibilidades mediante los descriptores adicionales y los descriptores opcionales.

Descriptores adicionales (vienen reseñados mediante sufijos o prefijos):

- Prefijo y ( yTNM). Cuando la clasificación se hace durante o después de un tratamiento multimodal. Es decir, el prefijo “y” estima la extensión del tumor en el momento de la exploración en el transcurso de un tratamiento neoadyuvante y no con anterioridad al tratamiento multimodal.
- Prefijo r ( rTNM ). Clasificación en la que se indica la aparición de una recidiva tras un intervalo libre de enfermedad.
- Prefijo a ( aTNM ). Clasificación realizada después de la autopsia.
- Sufijo m ( Tm). Indica tumores primarios múltiples en una misma región.

Descriptorios opcionales.

- **L. Invasión linfática.**

Lx: no puede establecerse si hay o no invasión linfática.

L0: no hay invasión linfática.

L1: existe invasión linfática.

- **V. Invasión venosa.**

Vx: no puede establecerse si hay o no-invasión venosa.

V0: no hay invasión venosa.

V1: existe invasión venosa microscópica.

V2: existe invasión venosa macroscópica.

- **Factor de certeza.**

Refleja la validez de la clasificación en función de los métodos de diagnóstico empleados.

Puede aplicarse a cualquiera de las tres categorías (ej. : T3C2, N2C1, M0C2).

C1: diagnóstico realizado por la exploración estándar (inspección, palpación, radiografía estándar y endoscopia intraluminal para ciertos tumores).

C2: diagnóstico realizado mediante técnicas especiales (TC, RM, angiografía, linfografía, ecografía, gammagrafía, endoscopia, biopsia y citología).

C3: diagnóstico por exploración quirúrgica incluyendo la biopsia y citología.

C4: diagnóstico de la extensión de la enfermedad establecido por cirugía radical y examen histopatológico de la pieza extirpada.

C5: diagnóstico por autopsia.

**Clasificación del tumor residual.**

Nos indica si después de un tratamiento existe o no tumor residual. Se puede poner de manifiesto mediante la clasificación R (opcional).

Rx: no puede establecerse la presencia de tumor residual.

R0: no hay tumor residual.

R1: hay tumor residual a nivel microscópico.

R2: hay tumor residual a nivel macroscópico.

**Clasificación del grado histopatológico.**

Gx: no puede establecerse el grado de diferenciación.

G1: tumor bien diferenciado.

G2: tumor moderadamente diferenciado.

G3: tumor pobremente diferenciado.

G4: tumor indiferenciado.

**Clasificación de las metástasis a distancia.**

La clasificación M1 puede ser subdividida según la siguiente anotación:

Pulmonar	PUL	Ósea	OSS	Hepática	HEP
Cerebral	BRA	Pleura	PLE	Ganglios linfáticos	LYM
Peritoneo	PER	Piel	SKI	Médula ósea	MAR
Adrenales	ADR	Otros	OTH		

**Tumores de cabeza y cuello (6° edición).**

Actualmente se incluyen las siguientes localizaciones:

1. Labio, cavidad oral.
2. Faringe: orofaringe, nasofaringe, hipofaringe.
3. Laringe.
4. Senos paranasales ( maxilar y complejo nasoetmoidal.)
5. Cavidad nasal ( septum, suelo, pared lateral y vestíbulo.)
6. Glándulas salivares mayores ( parótida, submaxilar y sublingual.)
7. Glándula tiroides.

Los carcinomas que afectan a las glándulas salivares menores del tracto aereodigestivo son clasificados de acuerdo con las reglas de los tumores correspondientes a su lugar anatómico de origen.

Una de las novedades aparecidas en esta última edición es la introducción de las definiciones de **ganglio centinela** y **células tumorales aisladas** en la clasificación patológica pTNM, concretamente en la clasificación patológica de los ganglios linfáticos p(N).

**Ganglio centinela.**

El ganglio centinela es el primer ganglio que recibe el drenaje del tumor primario. Si existen metástasis tumorales indica que otros ganglios también pueden contener células tumorales. Si por el contrario, no existe evidencia de metástasis tumorales en el ganglio centinela, es poco probable que otros ganglios las tengan. Ocasionalmente puede haber más de un ganglio centinela.

PNx (sn): no puede establecerse la presencia del ganglio centinela.

PN0 (sn): no hay evidencia de metástasis en el ganglio centinela.

PN1 (sn): presencia de metástasis en el ganglio centinela.

**Células tumorales aisladas.**

Las células tumorales aisladas (CTA) son células tumorales únicas o agregados de células habitualmente detectadas mediante pruebas de inmunohistoquímica u otros métodos moleculares<sup>17</sup>. No todas las células tumorales detectadas en los ganglios o en la circulación presentan una significación clínica. Sólo un porcentaje de éstas (0,05%) sobrevive y crean focos metastásicos<sup>18</sup>.

No se debe confundir la presencia de células tumorales aisladas con la presencia de micrometástasis (metástasis ocultas). Estas últimas aparecen cuando hay una implantación, extravasación y proliferación de células tumorales en un determinado órgano. Su diagnóstico requiere únicamente un examen histológico.

**Células tumorales aisladas versus Micrometástasis.** <sup>17</sup>

**Células tumorales**                      **Micrometástasis**  
*metástasis ocultas*                                      aisladas

Tamaño.	Células tumorales únicas o agregado células	Mayores 0.2 cm en su mayor dimensión
Contacto pared vasos o linfáticos.	No	Sí
Extravasación (invasión y penetración de los vasos o linfáticos.)	No	Sí
Extravascular (extrasinusoidal) reacción del estroma.	No	Sí
Extravascular (extrasinusoidal) proliferación células tumorales.	No	Sí

*Modificado de Hermanek P.1999<sup>17</sup>*

Los casos con presencia únicamente de micrometástasis pueden ser identificados añadiendo el símbolo “*mi*”. Por ejemplo pN1(mi).

**Células tumorales aisladas en los ganglios linfáticos.**

En los casos en que no hay evidencia histológica de metástasis en los ganglios linfáticos pero existe un examen morfológico (pe. Pruebas inmunoquímicas) que demuestra la presencia de células tumorales aisladas se utilizará el símbolo “i” después de pN0.

En caso de exámenes no morfológicos (pe. citometría, polimerasas) utilizaremos el símbolo “mol” (molecular).

- **pN0:** No presencia histológica de metástasis ganglionares ni realización de pruebas complementarias morfológicas sobre la presencia de células tumorales aisladas. (ITC)
- **pN0 (i -):** No evidencia histológica de metástasis ganglionares y pruebas complementarias morfológicas negativas en el hallazgo de ITC.
- **pN0 (i+):** No presencia histológica de metástasis ganglionares con pruebas morfológicas positivas en el hallazgo de ITC.
- **pN0 (mol -):** No presencia histológica de metástasis ganglionares con pruebas no- morfológicas negativas en el hallazgo de ITC.
- **pN0 (mol +):** no presencia histológica de metástasis ganglionares con pruebas no-morfológicas positivas en el hallazgo de ITC.

### **Clasificación por estadios.**

El sistema TNM aporta una descripción bastante precisa sobre la aparente extensión de la enfermedad. Si tenemos en cuenta que un tumor puede presentar 4 grados de T, cuatro grados de N y dos grados de M, tiene 32 posibilidades, denominadas categorías, de clasificación TNM.

Es por tanto preciso poder agrupar estas categorías en un determinado número de estadios, con la finalidad de obtener un número razonable de grupos que puedan ser usados para un posterior análisis.

Para conseguirlo, las características que definen a los componentes de cada estadio deben ser lo más homogéneas posible, especialmente en cuanto a porcentajes de supervivencia, y además que estas características difieran claramente de un grupo a otro.

Uno de los requisitos necesarios a cumplir en el desarrollo de esta clasificación por estadios a partir de las diferentes categorías TNM, es el de construir un sistema que sea **simple y fácil de reproducir** por cualquier investigador, sin que por ello se altere la capacidad pronóstica del mismo.

El objetivo final de este agrupamiento de categorías en estadios es el de conseguir una planificación, evaluación e intercambio de información entre diferentes centros o autores.

Desde el año 1968 han sido publicadas seis ediciones del TNM, adaptando cada una de ellas nuevas propuestas con el fin de mejorar la capacidad pronóstica del sistema de clasificación.

Existen múltiples estudios que validan el actual sistema TNM. Waldfaher F. y cols<sup>19</sup> evaluaron los cambios acontecidos en la 5ª edición TNM al analizar 3247 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello encontrando una mejor discriminación pronóstica respecto a la 4ª edición. La supervivencia libre a los 5 años mostró una excelente distribución entre los diferentes estadios: I: 91%, II: 77%, III: 61%, IVa: 32%, IVb: 25%, IVc: 4%.

Resultados similares obtuvieron Ghouri AF. y colaboradores<sup>20</sup> al comparar la 3ª y 4ª edición del TNM en 531 pacientes con carcinomas de cavidad oral.

Numata T.<sup>21</sup> confirmó la validez de la 5ª edición al analizar 1683 carcinomas de glándulas salivares mayores. Propusieron además una modificación en la conformación del estadio III. Tras analizar sus resultados aconsejaron la incorporación de la agrupación de categorías T1N1M0, T2N1M0, T3N1M0 y T4N0M0 en el estadio III. Actualmente, la 6ª edición considera las tres primeras combinaciones T-N componentes de este estadio III.

En la actualidad, después de las diversas modificaciones acontecidas en las sucesivas ediciones, dividimos a los tumores de cabeza y cuello en 7 estadios (0, I, II, III, IVa, IVb, IVc), en 8 estadios a los tumores de nasofaringe (0, I, IIa, IIb, III, IVa, IVb, IVc) y en 6 estadios a los tumores de glándulas salivares (I, II, III, IVa, IVb, IVc).

Los tumores de la glándula tiroides presentan una clasificación con algunas diferencias destacables. Se dividen en 2 estadios (I-II) en los tipos histológicos papilar o folicular en pacientes con menos de 45 años. Se dividen en 6 estadios (I- II- III- IVa- IVb- IVc) si el paciente tiene una edad superior a 45 años y presenta un carcinoma papilar o folicular, o si bien si el diagnóstico patológico es el de un carcinoma medular. El carcinoma anaplásico indiferenciado se divide en 3 estadios (IVa- IVb- IVc).

**Clasificación por estadios de los tumores malignos cabeza y cuello 6ª edición.**  
**(excepto nasofaringe, glándulas salivares y tiroides)**

<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T1-T2	N1	M0

	T3	N0-N1	M0
IVa	T1-T2-T3	N2	M0
	T4a	N0-N1-N2	M0
IVb	T4b	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
IVc	Cualquier T	Cualquier N	M1

#### 1.1.d. Principales novedades de las últimas ediciones del TNM en cabeza y cuello.

##### 4º edición (1987-92 UICC.)

En esta edición se añade un 5º grupo (el **estadio 0**) a la clasificación previa con la finalidad de poder incluir en el sistema de estadiaje el **carcinoma “in situ”** (excluyendo tiroides y glándulas salivares).

Se introduce la clasificación del tumor Residual (R) y se modifica la clasificación del grado histopatológico (G). Se añade a las localizaciones descritas previamente en la 3ª edición la clasificación de los tumores de los senos maxilares y glándulas salivares.

Otro de los importantes cambios que se publican en esta edición, en referencia a la descripción de los tumores de cabeza y cuello, se plasma en la clasificación de las metástasis ganglionares (N), donde el concepto de **“fijación”** “ganglionar, previamente descrito como categoría N3, es eliminado.

La clasificación de las metástasis ganglionares (N) es desde entonces descrita según el número, tamaño y lateralidad de los ganglios. Se producen también, cambios en la categoría T de nasofaringe, subglotis y supraglotis (desaparece la división del estadio I en T1a y T1b, en las localizaciones de supraglotis y subglotis).

En esta edición se introduce por primera vez el uso de **variables no-anatómicas** en los estadios de cabeza y cuello. En concreto, esta novedad se observa en el grupo de

pacientes con carcinoma de glándula tiroides donde se incluye la **edad** del paciente y el **tipo histológico** en el sistema de estadiaje junto con las variables anatómicas T, N, M.

5° edición (1997 UICC / 1997 AJCC.)

La principal aportación de esta edición fue la división del estadio IV.

Este estadio IV es dividido, con excepción del carcinoma de tiroides, en 3 subgrupos:

- IVa :** Tumores localmente avanzados (T4) con invasión regional (N0, N1,N2) y sin metástasis a distancia (M0).
- IVb :** Extensión regional avanzada ( N3) sin metástasis a distancia (M0) independientemente de la categoría T.
- IVc:** Presencia de metástasis a distancia (M1) independientemente de la categoría T y N.

Además, se realizaron otros cambios en esta quinta edición entre los que destacan:

- La revisión de la variable “T” en los carcinomas de nasofaringe, hipofaringe, supraglotis y tumores de glándulas salivares.

- La inclusión por primera vez de una clasificación para los carcinomas de etmoides. Anteriormente, en la 4° edición sólo se hacía referencia a la clasificación de los carcinomas originados en el seno maxilar.
- La introducción de una nueva agrupación por estadios para los carcinomas de nasofaringe y glándulas salivares.

6° edición (2002 UICC / 2002 AJCC.)

En esta edición las lesiones clasificadas como T4 han sido divididas, en las diferentes localizaciones de cabeza y cuello, en dos categorías según la facilidad de resección de estos tumores localmente avanzados.

**T4a= lesiones resecables.**

**T4b= lesiones irresecables.**

Esta nueva subdivisión de la categoría T4, junto con las categorías N y M, ha permitido una nueva clasificación del estadio IV en 3 grupos en referencia a los tumores avanzados de cabeza y cuello:

**IVa = pacientes con enfermedad avanzada resecable.**

**IVb = pacientes con enfermedad avanzada irresecable.**

**IVc = pacientes con metástasis a distancia.**

Una aportación destacable es la inclusión de todas las localizaciones anatómicas en los tumores rinosinusales. En la 5ª edición sólo estaban clasificados los tumores de senos maxilares y senos etmoidales. En la 6ª edición se incorpora la localización “fosas nasales” de manera independiente a los senos paranasales.

Por tanto, los carcinomas nasosinusales se clasifican en dos grupos:

- 1- Carcinomas del **seno maxilar**.
- 2- Carcinomas del complejo nasoetmoidal, integrado por dos regiones independientes, los carcinomas de las **fosas nasales** y los carcinomas de los **senos etmoidales**.

A su vez, la localización fosa nasal ha sido dividida en 4 sublocalizaciones: Septum, suelo, pared lateral y vestíbulo.

También han sido revisadas las categorías T y N de los tumores de glándula tiroides, así como su clasificación por estadios. Uno de los cambios más destacables es la desaparición de las categorías T1-T2-T3 de los carcinomas anaplásicos. En esta edición todos los carcinomas anaplásicos se consideran T4a o T4b.

La categoría T3 de los tumores de glándulas salivares también ha sido modificada, desapareciendo el límite superior de 6 cm. considerado en anteriores ediciones.

Se especifica la afectación del espacio paraglótico como T3 en las clasificaciones de supraglotis y glotis omitido hasta entonces. Además, se distingue entre los carcinomas laríngeos con mínima erosión del cartílago tiroides (T3) de los carcinomas que lo destruyen (T4a).

A excepción del cáncer de tiroides no se han producido cambios en la clasificación de los ganglios linfáticos.

El desarrollo de nuevas técnicas ha contribuido a la elaboración del símbolo “sn”= *sentinel node* (ganglio centinela), y la utilización de pruebas inmunohistoquímicas ha permitido la introducción de nuevas definiciones como la de células tumorales aisladas y micrometástasis.

## **1.2. Limitaciones del sistema TNM.**

A pesar que las sucesivas ediciones han ido perfeccionando el sistema TNM, éste sigue presentando algunas deficiencias. **Piccirillo**<sup>22</sup> (1995) fue uno de los primeros autores que consciente de las limitaciones del TNM decidió abordar este tema con profundidad. Para ello realizó un cuestionario entre 101 miembros de la *Sociedad Americana de Cirugía de Cabeza y Cuello*. A partir de los resultados de la encuesta, expuso diferentes problemas que presentaba la clasificación TNM, estableciendo una serie de propuestas. Éstas y otras mencionadas por otros autores nos han permitido elaborar las principales críticas atribuibles al sistema TNM:

- a. La variabilidad existente en las **definiciones** de las diferentes categorías.
- b. La omisión del **volumen tumoral** como factor pronóstico.
- c. La variabilidad observada según el **explorador**.
- d. La exclusión de **factores no anatómicos** (relacionados con paciente, con el tumor o con el entorno).

- e. Utilización de la misma clasificación para los tumores primarios y para las **recidivas**.
- f. Las deficiencias presentes en la agrupación por **estadios**.

**1.2.a. Ambigüedad y variabilidad existente en las definiciones** de diferentes categorías en determinadas localizaciones.

Para la mayoría de los profesionales es preciso mejorar algunas definiciones, de manera que permitan describir de una manera más precisa las diferentes lesiones tumorales.

Las principales carencias conciernen a la descripción de la movilidad de la cuerda vocal (fijación, paresia, normalidad) y a las definiciones de la categoría T en diferentes localizaciones como supraglotis, glotis y seno piriforme.

Un tumor de supraglotis que provoque por infiltración una fijación de la cuerda vocal es definido como un T3, mientras un tumor aislado de cuerda vocal que por su propio peso pueda provocar una inmovilidad glótica es también clasificado como un T3, presentando ambos comportamientos y pronósticos claramente diferentes.

Diferentes autores creen necesario también emplear **nuevas definiciones** en lo que respecta a otras características morfológicas de los tumores, como por ejemplo, especificar si el tumor es exofítico o endofítico o introducir el concepto de invasión en profundidad.

La categoría N (estado de los ganglios linfáticos) ha estado expuesta a un gran número de variaciones en su definición. Una de las clasificaciones alternativas más interesante y completa fue la propuesta por Glanz y cols.<sup>23</sup> en 1992. Publicaron una clasificación donde

además de considerar el número, tamaño y uni / bilateralidad de los ganglios, integran la localización y presencia de rotura capsular.

Clasificación ganglionar propuesta por Glanz y colaboradores. (1992)<sup>23</sup>

- **N0** : No se evidencian metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- **N1** : Presencia de metástasis en 1 o 2 ganglios linfáticos regionales unilaterales de los 2/3 superiores del cuello, menor o igual a 2 cm. de diámetro, sin afectación capsular.
- **N2** : Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales de los 2/3 superiores del cuello sin afectación capsular, si son bilaterales, hay afectación de más de dos ganglios, o son mayores de 2 cm de diámetro.
- **N3** : Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales con afectación capsular o afectación del tercio inferior del cuello.

También, en referencia a la clasificación ganglionar destacar otras propuestas a las características ya descritas como:

- especificar el tamaño del ganglio de mayor tamaño.
- incluir las características de los ganglios (blando, móvil, firme..).
- incluir las características microscópicas del nódulo ganglionar.

A su vez, la falta de exactitud en la descripción de determinadas localizaciones puede dificultar la definición de algunas lesiones. Por ejemplo, en los tumores de fosas nasales se especifica la afectación de la *pared lateral* como una de sus sublocalizaciones. Esta definición tan escueta y poco exhaustiva provoca una dificultad evidente a la hora de distinguir un tumor del complejo etmoidal, de un tumor de la fosa nasal con invasión de la pared lateral. La mejoría en la descripción de las diferentes localizaciones proporcionará una mejora en la definición de las diferentes categorías.

**1.2.b. El volumen tumoral** es un factor pronóstico importante en la evaluación de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello que no es valorado por el sistema TNM y que puede originar situaciones paradójicas.

- Tumores con igual volumen y diferente T.

Lesiones con el mismo volumen tumoral pueden clasificarse con diferentes categorías “T”. Por ejemplo, un tumor de orofaringe de 3,5 cm de diámetro puede tener idéntico volumen tumoral que otro tumor de 4,5 cm en la misma localización y ser definidos el primero como un T2 y como un T3 el segundo.

- Tumores con idéntica categoría T y volumen diferente.

Los carcinomas clasificados como T2 en glotis y supraglotis incluyen lesiones tumorales que abarcan más de una sublocalización de la glotis y supraglotis respectivamente sin fijar la cuerda vocal. Esta definición tan amplia da pie a que una lesión pequeña ( lesión tumoral gloto-subglótica), tenga la misma categoría “T” que

otra lesión con un mayor volumen tumoral ( tumor que ocupe toda la supraglotis sin fijar la cuerda vocal.)

Incluso lesiones “pequeñas” pueden tener una categoría “T” superior a otras lesiones de mayores dimensiones. Por ejemplo, un tumor glótico de 1 cm. de grosor puede ser clasificado como un T2, mientras que un tumor supraglótico de 3 cm puede ser un T1 si está limitado a una única sublocalización de la supraglotis y no afecta a la movilidad de la cuerda vocal.

**El volumen tumoral** en la actual clasificación TNM, aún siendo un factor pronóstico muy importante, como queda demostrado en diversos estudios recogidos en la literatura <sup>24-26</sup>, no es tenido en cuenta, analizándose únicamente la extensión anatómica de la lesión.

Pameijer MD y cols.<sup>27</sup> analizaron la variabilidad del volumen tumoral existente en las lesiones clasificadas como “T3” en diferentes localizaciones de cabeza y cuello.

Mediante técnicas de imagen endoscópicas y radiológicas estudiaron un total de 42 pacientes. Los hallazgos obtenidos fueron sorprendentes, encontrándose una gran variabilidad en el análisis del volumen tumoral en lesiones clasificadas todas dentro de la misma categoría “T” como se puede observar en la siguiente tabla.

	<b>Rango del Volumen tumoral en T3(ml).</b>	<b>Media. (ml)</b>
<b>Laringe (n=12).</b>	1,7-17.0	3.7
<b>Orofaringe (n=13).</b>	10.0-41.2	18.3
<b>Hipofaringe (n=10).</b>	8,9-67.8	17,4
<b>Nasofaringe (n=3).</b>	3.7-30,1	
<b>Seno maxilar (n=4).</b>	56.0-103.1	

Esta notable diferencia de volúmenes cuestiona la actual clasificación de la categoría “T3” en los tumores de cabeza y cuello, demostrando que al utilizar exclusivamente el diámetro tumoral o la fijación de la cuerda vocal, no se consigue crear un grupo homogéneo de pacientes dentro de la categoría “T3”.

Probablemente una posible solución para evitar estos problemas en la definición tumoral sería la introducción progresiva en el sistema de estadiaje de los hallazgos exploratorios obtenidos mediante las nuevas técnicas de imagen cuyos resultados permitirían una mejor y más precisa descripción y estudio de las lesiones.

**1.2.c.** Otro de los problemas atribuible al sistema de clasificación TNM es la **gran variabilidad observada según el explorador**. Dos clínicos pueden valorar desde su punto de vista subjetivo una misma lesión de dos formas diferentes.

Por ejemplo, un tumor de hipofaringe que invade la supraglotis puede ser clasificado como un T2, sin embargo, si se considera que es un tumor de supraglotis que invade el seno piriforme (pared lateral) se le asigna una categoría T3. El asignar una categoría u otra es un acto condicionado por la subjetividad del explorador. Esta circunstancia confirma la importancia de constituir comités oncológicos en la toma de decisiones terapéuticas en los tumores de cabeza y cuello.

**1.2.d.** La **exclusión de factores relacionados con el paciente** es otra de las limitaciones del sistema TNM.

El sistema TNM pretende conseguir múltiples objetivos estudiando como única variable pronóstica **la morfología y la extensión tumoral**.

El fundamento del sistema TNM se basa en que el tratamiento y la supervivencia de los pacientes se relaciona con la extensión del tumor en su localización primaria (**T**), con la

presencia o ausencia de metástasis regionales (N) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M).

Es posible que la inclusión de otras variables pudiera mejorar la capacidad pronóstica del sistema, y en esta línea de investigación han trabajado rigurosamente diferentes autores. Actualmente se ha identificado un gran número de **factores no anatómicos**.

El primer paso llevado a cabo por la UICC en este sentido, fue la publicación del “**Suplemento TNM** <sup>8</sup>” en 1993, y posteriormente en 1995 la edición del “**Monográfico sobre Factores Pronósticos en Cáncer** <sup>9</sup>”, donde se recopila toda la información respecto a los factores pronósticos para la mayoría de localizaciones y tipos de tumor.

A través de estas publicaciones, la UICC insta a médicos e instituciones a utilizar algunas de las recomendaciones descritas para mejorar las clasificaciones ya existentes y a su vez estimula a crear y evaluar nuevos estudios a partir de estos nuevos factores pronósticos.

Uno de los comités nacionales del TNM, la **AJCC**, publicó una serie de recomendaciones establecidas en la *Conferencia sobre los Factores Pronósticos, Manejo y Estadíaje Tumoral* que tuvo lugar en Virginia en el año 1999<sup>28</sup>.

En ella, se evaluó el papel que los diferentes factores biológicos, genéticos, moleculares y demás factores no anatómicos desempeñan en el sistema de estadíaje tumoral.

Una de las propuestas fue la división de los factores pronósticos en tres grupos según estuvieran asociados al tumor, al paciente o al entorno, y su posible incorporación a nuevos sistemas de clasificación.<sup>28,29</sup>

#### Factores pronósticos relacionados con el tumor.

**a.** Factores relacionados con la **anatomía patológica del tumor** como son el tipo histológico, el grado histológico o el patrón de crecimiento.

**b.** Factores relacionados con la **extensión anatómica tumoral**.

Además de la información que suministra la clasificación TNM, existen otros factores que también proporcionan datos sobre la extensión anatómica como son el tamaño, el volumen tumoral o el número de lesiones.

**c.** Factores relacionados con la **biología** tumoral.

Incluye el análisis de diferentes índices de proliferación ( MIB-1, Ki-67), marcadores genéticos (t (2:5) translocación), marcadores moleculares ( p53, RB, Bcl2) o el nivel de marcadores tumorales (  $\alpha$ -fetoproteína, CA-125,PSA, $\beta$ -HCG) <sup>30-33</sup>

**d.** Valorar los **síntomas** locales o sistémicos que pudieran estar asociados al tumor.

A menudo estos factores son ignorados y definidos erróneamente como factores asociados al paciente o huésped. Esos factores hacen referencia a aquellos síntomas que son causados por el tumor o por las características de su crecimiento, como por ejemplo, la pérdida de peso, dolor, edema o fiebre.<sup>34</sup>

#### Factores pronósticos relacionados con el paciente.

Este segundo grupo incluye:

a. Factores **demográficos** como: la edad, la raza, el sexo, el nivel de educación, la religión, el nivel socioeconómico...

Diferentes estudios han demostrado que los pacientes con mayor edad tienen porcentajes de supervivencia inferiores respecto a los más jóvenes en diferentes enfermedades como linfomas o glioblastomas<sup>35, 36</sup>. En el carcinoma de tiroides (papilar o folicular) la edad es un factor importante, presentando mejor pronóstico los pacientes con una edad inferior a 45 años<sup>15</sup>. El sexo está peor definido como factor pronóstico. Sin embargo, en diferentes estudios los varones han presentado peores resultados respecto al sexo femenino en la enfermedad de Hodking, melanoma maligno o en el carcinoma de laringe.

En el carcinoma de próstata los pacientes afroamericanos presentaron porcentajes de recidiva más elevados respecto a la raza caucasiana después de la realización de una prostatectomía radical.<sup>37</sup>

**b. Comorbilidad.**

Patologías asociadas (cardiopatías, enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades renales), enfermedades mentales o enfermedades hereditarias influirían en el pronóstico final de los pacientes oncológicos, condicionando en ocasiones las posibilidades de tratamiento.

Los resultados de tratamiento de los linfomas son inferiores en los pacientes inmunodeprimidos que en los inmunocompetentes<sup>38</sup> y el estado de depresión se ha asociado con peores resultados de supervivencia en el carcinoma de pulmón<sup>39</sup>.

c. Seguimiento de las **recomendaciones médicas**, como son la supresión del consumo de drogas y tabaco.

#### Factores pronósticos relacionados con el entorno.

Son los menos comunes y por tanto los menos estudiados. Estos factores pueden estar relacionados con el paciente de una manera individual, con la población o con el entorno que rodea al paciente.

Abarcan actitudes del profesional médico, del sistema sanitario o de la sociedad en su conjunto. Los más comunes son el nivel socioeconómico del paciente, la facilidad de acceso a los métodos diagnósticos, las listas de espera, la elección del médico, el nivel cultural del paciente, la experiencia y la habilidad del profesional médico.

El Comité de Factores Pronósticos, además de formular esta clasificación en tres grupos, propuso un agrupamiento de los mismos basado en el **grado de repercusión** que tuviera cada uno de ellos sobre el paciente.

#### *a. Factores pronósticos esenciales.*

Son aquellos factores considerados como fundamentales y necesarios a la hora de tomar decisiones sobre los objetivos a cumplir y los tratamientos a realizar.

Se utilizan para desarrollar guías basadas en la evidencia clínica, y sin ellos el clínico no puede crear un plan de tratamiento adecuado. El más importante es la extensión anatómica de la enfermedad (estadios y categorías T, N y M) pero también otros como el tipo y el grado histológico, la edad o la comorbilidad asociada.

*b. Factores pronósticos adicionales.*

Estos factores permiten mejorar el poder de predicción de los pacientes y realizar un pronóstico más exacto. Sin embargo, no son necesarios para la elección del tratamiento. Algunos ejemplos de factores pronósticos adicionales son: el sexo, la raza o el nivel socioeconómico.

*c. Nuevos y prometedores factores pronósticos.*

Hacen referencia a aquellos factores que han sido identificados con el objetivo de mejorar el pronóstico de los pacientes, y consecuentemente mejorar la elección de los tratamientos, pero que todavía no han podido ser incorporados a la práctica clínica.

Por ejemplo, los factores moleculares pueden ser usados para predecir respuestas a determinadas modalidades de tratamiento, como es la presencia de Her-2/neu receptor, que puede ser utilizado como predictor de respuesta al tratamiento con quimioterapia en pacientes con carcinoma de mama<sup>40</sup>, o la presencia de CD20 antígeno que es un requisito para la respuesta al tratamiento con Rituximab en los linfomas<sup>41</sup>.

Existen algunos ejemplos publicados en diferentes estudios donde emplean este tipo de variables no anatómicas. **Cooper** y colaboradores<sup>42</sup> analizaron 27 variables en un estudio desarrollado con 2.105 pacientes diagnosticados de un carcinoma escamoso donde se incluyeron factores anatómicos, factores relacionados con el paciente, factores relacionados con el tumor y factores relacionados con el tratamiento empleado.

Es un estudio que refleja la importancia de las **variables no anatómicas** en los sistemas de clasificación de tumores. Sin embargo, en esta publicación la población estudiada se limitó a pacientes con estadios avanzados tratados con quimioterapia adyuvante o con técnicas modificadas de radioterapia, y por lo tanto, los hallazgos encontrados no pueden extrapolarse a toda la población ni a todos los tipos de tratamientos.

Si bien sería importante poder incorporar diversas variables no anatómicas con el objetivo de construir y mejorar el sistema TNM, no hay que caer en el error de **sobrecargar** los sistemas de clasificación con multitud de factores que impidan obtener métodos fácilmente reproducibles y prácticos a la hora de valorar resultados e intercambiar información.

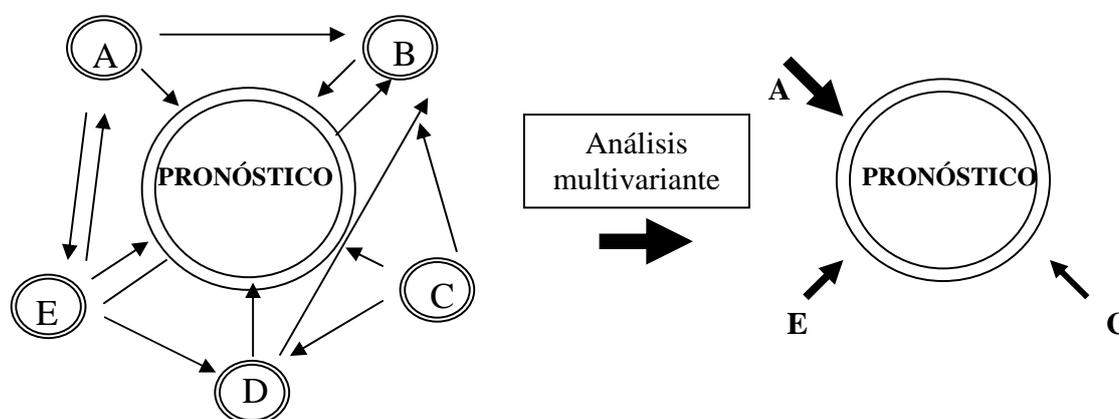
Cada una de las tres variables que forman el sistema TNM pueden ser combinadas entre sí de 32 formas diferentes ( $4 \times 4 \times 2$ ). Si añadimos una nueva variable al sistema, por ejemplo el grado histológico (4 tipos) obtendríamos entonces 128 posibles formas de combinar las variables del TNM ( $4 \times 4 \times 2 \times 4$ ). De esta forma, se podrían ir añadiendo diversas variables que tendrían como resultado la formación de un sistema de clasificación excesivamente **complejo y poco útil**.

La inclusión de una nueva variable al sistema de clasificación TNM no es tarea fácil. Es cierto que todas las variables relacionadas con el paciente tienen capacidad de ser potencialmente pronósticas, pero actualmente muy pocas tienen por sí mismas una capacidad pronóstica de forma independiente.

En 1993 *The American Joint Committee on Cancer*<sup>43</sup> definió una serie de **criterios** que debería cumplir todo factor pronóstico que se quisiera incluir en un sistema de clasificación tumoral:

a. Independiente.

El factor estudiado debe conservar su valor pronóstico a pesar de la inclusión de nuevas variables. Esto es posible con la utilización de análisis multivariantes que permitan hallar los riesgos relativos de cada variable o factor pronóstico de una manera individual, tras interactuar con el resto de variables consideradas.



El diagrama de la izquierda representa la influencia pronóstica de varias variables (A-E) según un análisis univariante. En la representación de la derecha el análisis multivariante identifica únicamente a las variables A-C-E como factores pronósticos independientes indicando además su fuerza pronóstica.

De Hermanek P.1997 <sup>44</sup>.

a. Clínicamente importante.

El factor debe tener la capacidad de poder cambiar el manejo de los pacientes y modificar los resultados finales.

b. Significativo.

Debe demostrarse con pruebas de significación que el factor pronóstico estudiado raramente ocurre debido al azar.

### **1.2.e. Clasificación pronóstica de las recidivas.**

El sistema de estadiaje actual se aplica tanto para los tumores primarios como para las recurrencias tumorales. Siguiendo las reglas generales del sistema TNM (apartado 1.3), únicamente la utilización del prefijo “r” hace referencia a si se trata o no de una recidiva. Realizar el estadiaje tumoral utilizando el sistema TNM en pacientes previamente tratados en los que posteriormente se evidencia una recidiva tumoral, puede llegar a ser realmente complicado y con poca exactitud.

**Lacy y Piccirillo** <sup>45</sup> (1998) analizaron la supervivencia de 124 pacientes en los que se detectó una recidiva tumoral a nivel de la laringe, identificando aquellos factores que pudieran estar relacionados con su pronóstico, con el fin de combinarlos entre sí y de esta manera crear un nuevo sistema de clasificación que mejorara la capacidad pronóstica del actual sistema.

Tras la realización de un **estudio multivariante** con variables relacionadas con la supervivencia, encontraron que sólo 3 variables tenían una capacidad pronóstica independiente del resto: **estadiaje TNM inicial, tratamiento inicial** (monoterapia vs tratamiento combinado) y **extensión de la recidiva** (local, regional o a distancia).

Como la variable “tratamiento inicial” es una variable dependiente y controlada por el especialista, combinaron entre sí las otras dos variables (TNM inicial y extensión de la recidiva).

Posteriormente aquellos grupos o celdas con supervivencias similares los distribuyeron en 4 estadios (I-IV): En la tabla se exponen los diferentes valores de supervivencia a los 2 años correspondiente a cada uno de los estadios.

**Clasificación para las recidivas laríngeas.**

Nuevo sistema	Supervivencia
<b>ESTADIO I.</b> Estadio I TNM- recidiva local Estadio I TNM- recidiva regional	67%
<b>ESTADIO II.</b> Estadio II TNM- recidiva local Estadio III TNM- recidiva local	56%
<b>ESTADIO III.</b> Estadio II TNM- recidiva regional Estadio III TNM- recidiva regional	39%
<b>ESTADIO IV.</b> Estadio IV TNM Metástasis a distancia	13%
<b>Total</b>	40 %

Supervivencia a los 2 años ( $p < 0.001$ )

La creación de estos 4 estadios con diferentes valores de supervivencia representaría los diferentes estadios de un posible nuevo sistema de **estadiaje** para las **recidivas laríngeas**. Sin duda, es una interesante aportación que debería estar presente en futuras ediciones. Recientemente (2004) estos resultados han sido validados por los mismos autores.<sup>46</sup>

### 1.2.f. Agrupación por estadios.

La distribución en 4 estadios fue creada con el fin de obtener grupos homogéneos de pacientes respecto a la supervivencia y para poder facilitar y simplificar la comunicación entre diferentes centros.

Sin embargo, esta agrupación desembocó en una pérdida de exactitud y de minuciosidad en la distribución de estos pacientes, que se ha intentado corregir con la progresiva publicación de nuevas ediciones.

A pesar de los diferentes cambios aparecidos en un intento por mejorar estas deficiencias, la actual clasificación TNM presenta **carencias y limitaciones** evidentes en la distribución por estadios. Existen ejemplos bastante demostrativos: el pronóstico de un determinado paciente con un tumor extenso a nivel local sin enfermedad ganglionar (T4N0) puede llegar a ser muy diferente del de un paciente con un tumor limitado a nivel local y que presenta extensión ganglionar(T1N2) y ambos, ser clasificados dentro del mismo estadio IVa.

Resulta difícil entender como un paciente clasificado como un T4N0 tenga el mismo pronóstico que un paciente con T4N3 o que un paciente clasificado como un M1 (todos incluidos en el mismo estadio IV).

También es bastante discutible desde un punto de vista tanto pronóstico como terapéutico, situar en el mismo estadio III a un paciente con un tumor T1N1 y a otro paciente con un tumor clasificado como un T3N0.

En ocasiones, puede ocurrir que haya más diferencia entre dos pacientes integrados dentro de un mismo estadio, que entre dos incluidos en diferentes estadios pero que estén al límite del criterio de separación entre uno y otro. Es decir, son más parecidos desde el punto de vista pronóstico, un paciente con un tumor T3N0 (estadio III) y un paciente con un tumor T4N0 (estadio IVa), que no un tumor T4N0 y un tumor T4N2 y ambos estar clasificados dentro del mismo estadio IVa.

Por lo tanto, uno de los principales objetivos que pretende alcanzar el sistema TNM con la construcción de los estadios, es el de conseguir la máxima **homogeneidad** en los integrantes de cada estadio, y que a su vez, exista la máxima diferencia entre los diferentes estadios o **heterogeneidad**, con el fin de evitar situaciones similares a las previamente descritas.

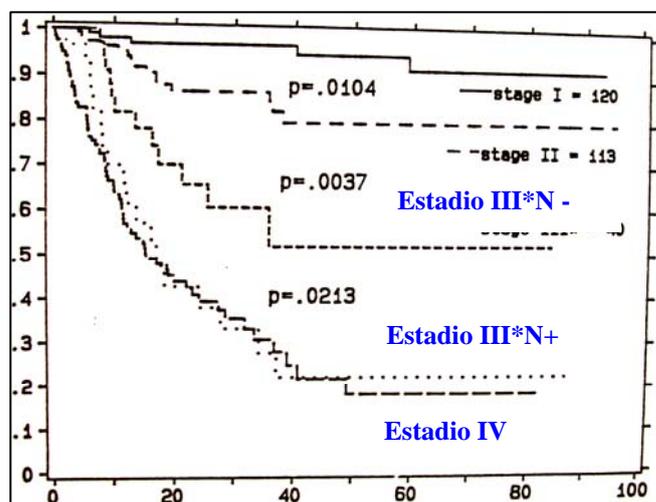
En mayor o menor medida se ha conseguido crear grupos diferentes con las sucesivas ediciones del TNM.

En general, si comparamos los porcentajes de supervivencia entre los dos estadios iniciales (I-II) hallamos datos que nos permiten clasificar con rigurosidad a estos pacientes en uno u otro estadio. Estas diferencias se hacen más evidentes si comparamos estos estadios precoces (I-II) con los estadios avanzados (III-IV).

Sin embargo, las diferencias entre los estadios III y IV no están tan claramente demostradas y podemos encontrarnos situaciones en la que grupos de pacientes muy similares, pertenezcan a estadios avanzados diferentes.

En 1994 **Hall y Dixon** <sup>47</sup> reclasificaron los subgrupos del estadio III en dos grupos: pacientes sin afectación ganglionar (**N0**) y pacientes con afectación ganglionar (**N+**).

Analizaron las curvas de supervivencia obtenidas por el método Kaplan – Meier en 462 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello y encontraron que el grupo de pacientes clasificados como **estadio III-N+** (T1N1, T2N1, T3N1) tenía un pronóstico similar a los pacientes que integraban el **estadio IV**. Demostraron de esta forma, la inclusión en estadios diferentes de pacientes con porcentajes de supervivencia prácticamente iguales y consecuentemente la falta de heterogeneidad entre estos estadios más avanzados.



*Modificado de Hall y Dixon 1994* <sup>47</sup>

Como se observa en la gráfica, las curvas de supervivencia del estadio III-N+ y del estadio III N- están claramente distanciadas, mientras que la curva del estadio III-N+ y la curva del estadio IV prácticamente se solapan.

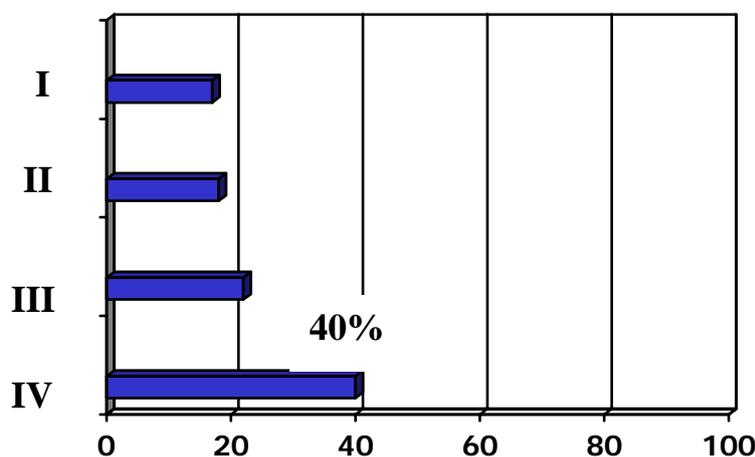
La falta de homogeneidad dentro de los diferentes estadios tiene un referente claro en el **estadio IV**. Las diferencias halladas entre los propios pacientes que integran este estadio son excesivamente grandes. Es un grupo de pacientes diferente al resto de estadios (I-II-III), pero que no está integrado por una población de pacientes con porcentajes de supervivencia similares, es decir, no está formado por una población homogénea.

**Mendenhall y colaboradores** <sup>48</sup> en 1984 fueron uno de los primeros autores en cuestionar la falta de homogeneidad existente dentro de los subgrupos que componían el estadio IV. Cita textualmente *“obviamente un paciente con una lesión de 2cm en base de lengua y dos ganglios ipsilaterales de 1 cm tiene mejor pronóstico que un paciente con un T4 masivo de base lengua y ambos pacientes son clasificados dentro del mismo estadio IV”*

La 5ª edición de la clasificación TNM, en los tumores de cabeza y cuello, intenta corregir esta falta de homogeneidad dentro del estadio IV con la subdivisión de éste en **3 subestadios (a, b, c)**. Sin embargo, a pesar de conseguir evidentes mejoras en la discriminación pronóstica de los pacientes, no se ha conseguido alcanzar los objetivos previstos, al no poder crear suficiente heterogeneidad entre estos 3 subgrupos, pues los subestadios IVa y IVb son muy similares entre sí y excesivamente diferentes al estadio IVc, que es el que presenta de una manera evidente el peor pronóstico.

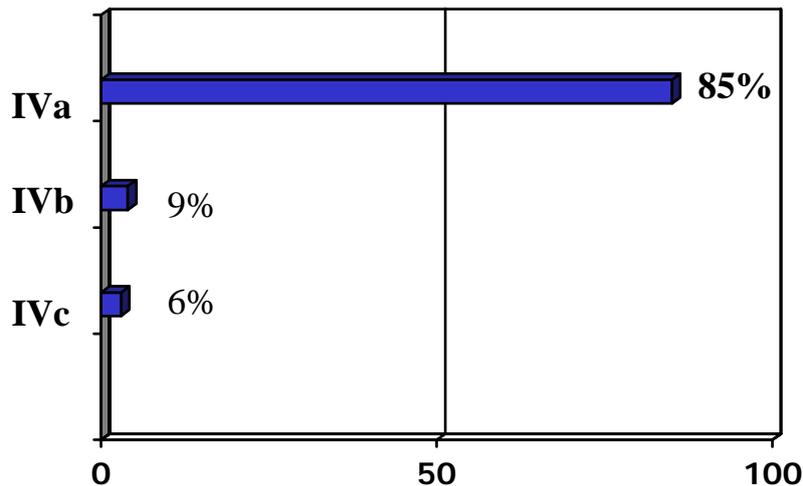
Además de no conseguir una homogeneidad intraestadio y una heterogeneidad interestadio suficiente, la distribución del número de pacientes que integran cada uno de estos estadios, es claramente asimétrica, existiendo un claro predominio de pacientes en el del estadio IV.

En el estudio de **Iro y Waldfaher** <sup>49</sup> de un total de 3247 de pacientes con tumores de cabeza y cuello, el 40% integraban el estadio IV.



Modificado de Iro y cols.1998<sup>49</sup>

Esta asimetría era aún más marcada al evaluar la distribución únicamente dentro del estadio IV. El 85% de estos pacientes estudiados correspondieron al estadio IVa, un 9% al IVb y finalmente un 6% al estadio IVc, demostrando el desbalance existente en la distribución de pacientes en este estadio final (IV).



*Modificado de Iro y cols.1998<sup>49</sup>.*

A pesar del esfuerzo realizado por esta 5ª edición, observamos otro inconveniente al no considerar la posibilidad que, en función de la extensión local y regional del tumor, el enfoque terapéutico y los fallos en el control de la enfermedad podrían ser diferentes.

Por ejemplo, dentro del estadio IV se agrupan pacientes con tumores avanzados a nivel local (T4) sin enfermedad ganglionar clínica (N0) en el que el objetivo terapéutico fundamental sería conseguir el control local de la enfermedad y el patrón de fallo fundamental sería la recidiva local del tumor.

Por el contrario, existen grupos de pacientes con tumores con una extensión local limitada (T1-T2) y con enfermedad ganglionar clínica (N+), en la que la dificultad fundamental del tratamiento consistiría en conseguir un control de la extensión regional de la enfermedad, especialmente en casos avanzados (N2-N3), y en los que el fallo de control de la enfermedad sería la recidiva regional y la posible aparición de metástasis a distancia.

Por último, existiría un grupo de pacientes con tumores avanzados a nivel local (T3-T4) y presencia de enfermedad ganglionar (N+) en los que la dificultad de tratamiento y

fallo de la enfermedad vendría representado por la conjunción de los expresados para los dos grupos anteriores.

El grupo de pacientes M1 representa una pequeña fracción dentro de los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, siendo considerados en principio no candidatos a maniobras terapéuticas con intención radical.

La 6ª edición ha intentado mejorar estos conceptos manteniendo la subdivisión del estadio IV pero aportando algunos cambios importantes. Los pacientes con tumores localmente avanzados (T4) actualmente se dividen en 2 subcategorías, a y b, en función de su resecabilidad.

T4a= tumores localmente avanzados resecables.

T4b= tumores localmente avanzados irresecables.

Esta subdivisión es una aportación interesante, aunque llevarla a cabo en función de la resecabilidad de la lesión es más discutible. Es un término hipotético y muy subjetivo, pues una misma lesión puede clasificarse en una subcategoría u otra según el centro o cirujano que lo trate. Probablemente, sería más exacto hablar de lesiones T4a cuando se considera que un tratamiento radical sobre ellas tiene un porcentaje considerable de curación y como T4b aquellas lesiones en las que no podemos ofrecer unos resultados de supervivencia aceptables.

Además no es fácil determinar la utilidad de esta subdivisión según los porcentajes de supervivencia, fundamentalmente porque la mayoría de lesiones clasificadas como T4b habitualmente no reciben un tratamiento radical curativo.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, en nuestro servicio hemos realizado una comparación de estos 2 grupos en 46 pacientes con carcinomas de senos paranasales<sup>50</sup>. Mientras los T4a tenían una supervivencia cercana al 20% a los 5 años, los T4b presentaron una supervivencia del 6%, datos que demuestran la probable utilidad de dividir este grupo de pacientes con mal pronóstico en dos subgrupos. En resumen, es indiscutible la necesidad de conseguir la máxima homogeneidad en los pacientes que integran cada estadio manteniendo la máxima diferencia entre los diferentes estadios.

Como describe textualmente **Byron J.Bailey**<sup>51</sup> (presidente del Comité de estudio de la clasificación TNM para el cáncer de laringe) ” *los médicos tienen como principal objetivo encontrar el **tratamiento óptimo**, mientras que la principal preocupación de los pacientes es saber cual será su **pronóstico**. El sistema TNM no está diseñado para proporcionar la respuestas a estas cuestiones. El actual sistema TNM no es ni un mapa*

*de carreteras que se pueda utilizar para el manejo de estos pacientes, ni una bola de cristal que proporcionen las respuestas a las preguntas de los pacientes”*

Por lo tanto, no podemos afirmar que se halla conseguido crear el sistema de clasificación ideal, y de todo ello se deduce la necesidad de mejorar el sistema de clasificación del cáncer de cabeza y cuello.

Al respecto, uno de los primeros autores que ha intentado construir nuevos sistemas de clasificación es **Piccirillo**<sup>22</sup>. Este autor señaló que, los criterios utilizados por el sistema TNM para definir la agrupación por estadios son criterios creados a partir de "**supuestos pronósticos**", no habiéndose realizado ningún estudio prospectivo ni multivariante para construir estos 4 estadios según las diferentes combinaciones T, N y M.

Por esta razón, propuso la realización de nuevos estadios basados precisamente en **estudios multivariantes** donde tuvieran cabida más variables y que a pesar de ello pudieran continuar siendo fáciles de utilizar por todos los centros. Existen diferentes métodos para realizar estos análisis multivariantes como el análisis de regresión logística, el método Feinstein o el Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Cada uno de ellos tiene sus características específicas pero cualquier análisis multivariante que se utilice está influenciado por una serie de factores como son:

- Selección de los factores incluidos.
- Selección de los pacientes.
- Proporción de datos perdidos.
- Objetivos elegidos.
- Número de pacientes incluidos.
- Diferencias en la recogida de datos.

Uno de los puntos más importantes es la **selección de los factores a analizar**. Si no se incluyen factores en los que previamente se ha comprobado su capacidad pronóstica, otras variables con poca influencia pronóstica pueden ocupar un primer plano e influir sobre los resultados finales. Por ello en 1995, la UICC en la publicación "*Factores pronósticos en Cáncer*<sup>9</sup>" editó todos los posibles factores pronósticos comprobados y probables para la mayoría de los tumores.

En esta publicación se estableció la diferencia entre factores pronósticos **comprobados** y **probables**.

- Factores pronósticos **comprobados**: Aquellos factores identificados en diferentes análisis multivariantes, utilizando una base de datos amplia, comprobado por al menos dos instituciones diferentes.
- Factores pronósticos **probables**: Aquellos factores comprobados por un único estudio multivariante.

**Factores pronósticos comprobados y probables en pacientes con diversos tipos histológicos de carcinoma de tiroides según UICC.**

<b>Factor</b>	<b>Papilar y Folicular</b>	<b>Medular</b>	<b>Indiferenciado</b>
<b>Edad</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>*</b>
<b>Extensión anatómica.TNM</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>
<b>Grado histológico</b>	<b>C</b>	<b>*</b>	<b>*</b>
<b>Sexo</b>	<b>P</b>	<b>*</b>	<b>*</b>
<b>Calcitonina/amiloide.</b>	<b>/</b>	<b>P</b>	<b>/</b>

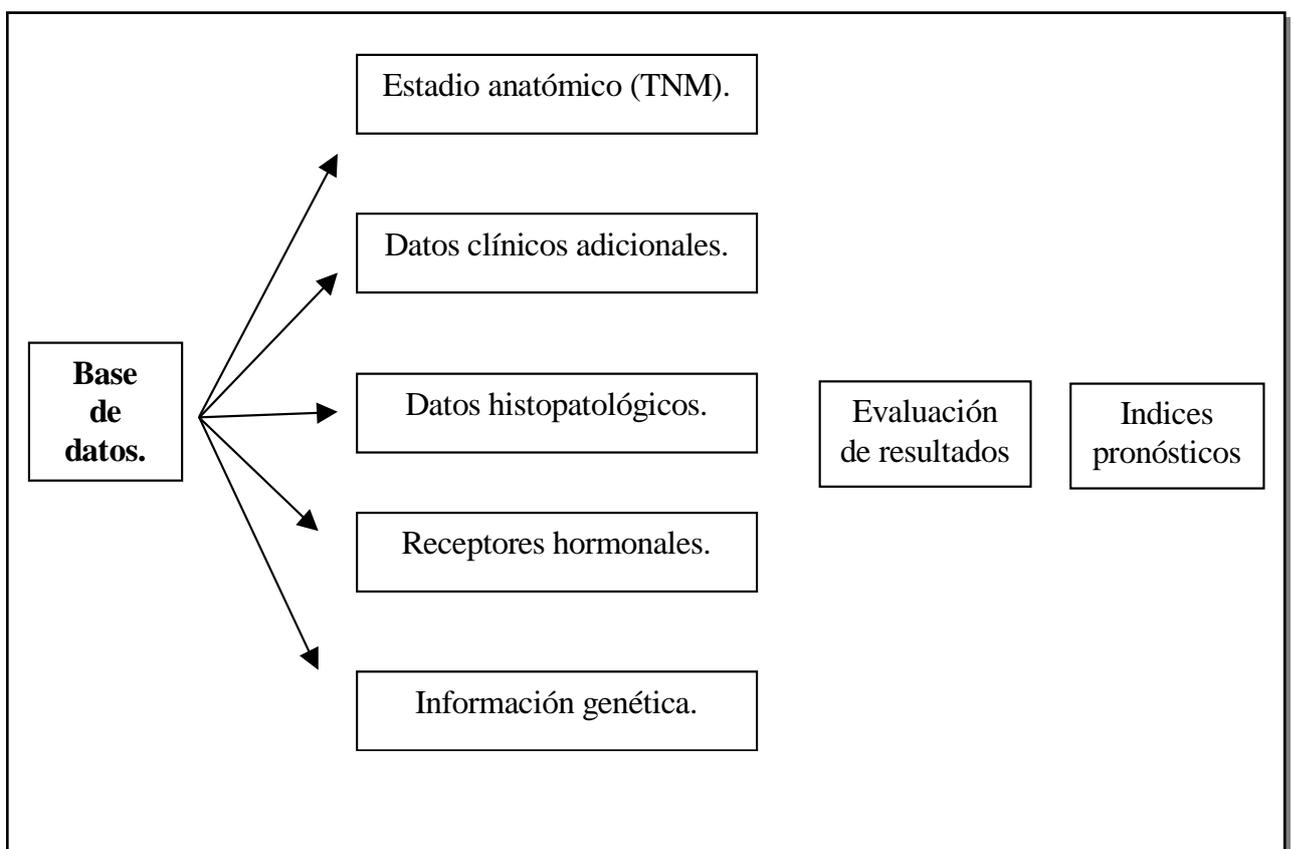
C = comprobado

P = probable

\* = ni comprobado ni probable

/ = no aplicable

Para un determinado tumor es muy útil poder definir cuales son los factores que influyen en su pronóstico, para posteriormente poder comparar y evaluar sus resultados entre diferentes centros. Todo ello es posible generando los llamados “índices pronósticos”. Estos índices deben ser validados por otras bases de datos independientes para poder ser recomendados (validación externa).



*Modificado Fielding 1993<sup>52</sup>*

**Criterios a cumplir por los sistemas pronósticos.**

Estos criterios fueron presentados por la AJCC en el Congreso sobre factores pronósticos en 1993<sup>43</sup>. El objetivo para cualquier sistema de predicción de resultados en el manejo del cáncer debería incluir los siguientes criterios (no en orden de importancia).

1. Debe ser fácil de utilizar y manejar por cualquier profesional de la medicina.  
Idealmente debería obtener datos inmediatos y estar disponible en ordenadores.
2. Debe proporcionar predicciones pronósticas sobre cualquier tipo de cáncer.
3. Debe proporcionar las predicciones más precisas sobre las posibles recidivas y sobre la supervivencia de los pacientes.
4. Debe proporcionar curvas de supervivencia, donde los grupos a estudiar puedan estar formados por cualquier variable.
5. Debe ajustar valores perdidos y pacientes censurados.
6. No debe realizar suposiciones a priori respecto al tipo de datos, la distribución de las variables o la relación entre las variables. Debe evaluar eficientemente fenómenos no-monotónicos e interacciones complejas entre las variables.
7. Debe evaluar supuestos factores pronósticos independientes y con relevancia clínica.
8. Debe incorporar información sobre el tratamiento a la hora de evaluar los posibles factores pronósticos.
9. Debe incorporar nuevos factores pronósticos sin tener que cambiar el modelo del sistema.
10. Debe incorporar nuevas técnicas de diagnóstico, no sólo test moleculares sino también nuevas técnicas de imagen (endoscopia, TC, RM...).
11. Debe proporcionar información respecto a la importancia de cada variable.
12. Es automático, es decir, el resultado del modelo no depende del operador. Los resultados del modelo no deberían depender de la habilidad del individuo que establece los parámetros, selecciona las variables y valida el modelo.

Los objetivos de cualquier sistema pronóstico deben ser la precisión y la utilidad. El sistema pronóstico que mejor reúna los doce criterios anteriormente comentados será el sistema más útil y preciso. En este sentido, en un intento por alcanzar este sistema de clasificación “ideal”, diversos autores han propuesto modificaciones del sistema TNM.

### **1.3. Modificaciones del TNM. Nuevos sistemas de clasificación.**

Diversos autores han intentado reclasificar a los tumores de cabeza y cuello. Según el criterio empleado para construir estas nuevas clasificaciones podemos definir 2 tipos de trabajo.

1. Creación de nuevos métodos de clasificación utilizando diferentes **variables anatómicas y no-anatómicas** ( Piccirillo, Cooper)
2. Creación de nuevos métodos de clasificación basados en la reagrupación de las **categorías T, N y M.** ( Berg, TANIS, Snyderman, Hart, Kirikuta, Hall.).

1. El primer grupo representaría a aquellos autores que emplean técnicas de clasificación donde integran nuevas variables además de las utilizadas por el sistema TNM, como son los sistemas creados por Piccirillo o por Cooper.

En un estudio sobre 193 pacientes con carcinoma escamoso de laringe, Piccirillo y sus colaboradores <sup>53</sup> crearon una nueva clasificación de tumores basada en los **síntomas clínicos** y en las patologías asociadas (**comorbilidad**). El autor demostró que con la inclusión de estas variables clínicas se podía mejorar la capacidad pronóstica del sistema TNM.

En primer lugar clasificó los síntomas de los pacientes en 4 grupos:

1. **Síntomas locales**, atribuidos al tumor en su localización primaria, como por ejemplo, la presencia de disfonía.
2. **Síntomas perilocales**, atribuidos a la inflamación provocada por el tumor en su localización primaria. Por ejemplo, la otalgia o la presencia de hemoptisis.
3. **Síntomas extralocales**, cuando el tumor interfiere en la correcta funcionalidad del tracto aerodigestivo superior o sobre el cuerpo o ambos. Por ejemplo, la presencia de insuficiencia respiratoria, disfagia, odinodisfagia, pérdida de peso o fatiga.
4. **Síntomas a distancia**, provocados por la extensión del tumor primario, como pueden ser el dolor cervical o la aparición del síndrome Horner.

La **comorbilidad** la clasificaron en 3 grados ( leve, moderado y severo) siguiendo la clasificación ya existente de Kaplan –Feinstein.

Grados de comorbilidad.

- a. **Grado Severo:** Infarto de miocardio reciente, enfermedad hepática severa o enfermedad pulmonar severa.
- b. **Grado Moderado:** Pancreatitis aguda reciente o ICC.
- c. **Grado Leve:** Enfermedad coronaria electrocardiográfica, tuberculosis activa, claudicación intermitente o infecciones urinarias de repetición.

Posteriormente crearon 3 estadios ( **alfa, beta y gamma**) producto de la combinación de los 4 grupos de síntomas clínicos (local, perilocal, extralocal y síntomas a distancia) y la presencia o ausencia de enfermedades asociadas (comorbilidad), agrupándolos según los diferentes porcentajes de supervivencia obtenidos.

**Clasificación de Picirillo según los síntomas clínicos y la presencia de comorbilidad.**

**Comorbilidad**

Síntomas	Ausente	Presente
<b>1. local</b>	84% alfa	20% gamma
<b>2. perilocal</b>	81% alfa	33% gamma
<b>3. extralocal</b>	60% beta	13% gamma
<b>4. a distancia</b>	50% beta	0% gamma

\* supervivencia a los 5 años resultado de la combinación síntomas- comorbilidad.

Como los síntomas y la comorbilidad hacen referencia al estado funcional del paciente, a estos nuevos estadios descritos (alfa, beta y gamma) los denominaron “**estados de severidad funcional (ESF)**”. Posteriormente estos estadios los combinaron con el sistema TNM con el fin de diseñar un nuevo sistema de estadiaje.

La unión de los dos peores estadios, el estadio IV según el TNM y el estadio gamma según la ESF, con cualquiera de los demás integraron el nuevo **estadio “D”**.

La unión de los dos siguientes estadios con peor pronóstico, el estadio III según el TNM y el estadio beta según la ESF, con cualquiera de los demás integraron el nuevo **estadio “C”**.

La asociación del estadio alfa con el estadio de mejor pronóstico según la clasificación TNM constituyó el **estadio “A”** y en conjunción con el estadio II el **estadio “B”**.

El resultado final fue la creación de 4 nuevos estadios (A, B, C y D) constituidos por asociación de los estadios de severidad funcional y los estadios del TNM.

### **Clasificación final de Picirillo**

<b>Estadio</b>	<b>Supervivencia</b>
<b>A</b>	88%
<b>B</b>	80%
<b>C</b>	63%
<b>D</b>	28%
<b>TOTAL</b>	66%

Supervivencia a los 5 años  $p < 0.001$ .

Los diferentes porcentajes de supervivencia obtenidos indicaron una clara diferencia entre los estadios B y C (80% vs 63%) y entre los estadios C-D (63% vs 28%). No ocurrió lo mismo al analizar los estadios A-B que presentan resultados muy similares (88% vs 80%).

En conclusión, los autores destacaron como principales ventajas de este sistema de clasificación:

- A. La excelente correlación de los síntomas con la anatomía intralaringea, que además proporcionaba una nueva dimensión pronóstica que no podía ser percibida únicamente por la anatomía.
- B. La aplicación de este nuevo sistema no requiere técnicas especiales de información y puede ser utilizado por la mayoría de los centros hospitalarios.

En 1996 Cooper y cols.<sup>42</sup> desarrollaron una nueva técnica matemática de clasificación tumoral llamada “**recursive partitioning analysis (RPA)**”, y demostraron que esta técnica dividía a los pacientes en grupos más homogéneos al examinar la supervivencia y el control locoregional en pacientes tratados con radioterapia.

Numerosas variables fueron examinadas, incluyendo en el estudio aquellas que aportaban una discriminación pronóstica significativa entre los pacientes. De acuerdo con este modelo, propusieron una clasificación basada en la extensión local y regional del tumor, la localización de la lesión, la edad y el estado general del paciente según el índice de Karnofsky.

El método se basa en la creación de un árbol de clasificación en el que las diferentes ramas vienen definidas por las variables incluidas en el modelo. De esta manera se consigue una clasificación homogénea de los pacientes en función del resultado. Sólo se incluyen en el modelo las variables que aportan una discriminación significativa entre pacientes. Cuanto más cerca están las variables del origen del árbol, mayor poder pronóstico poseen. Así, por ejemplo, cuando utilizamos la supervivencia observada como medida pronóstica, el factor predictivo más importante es la extensión del tumor (T) a partir de la cual se desarrolla el árbol. Cuando el control locoregional es el resultado estudiado, el factor predictivo más importante es la presencia o ausencia de adenopatías regionales (N).

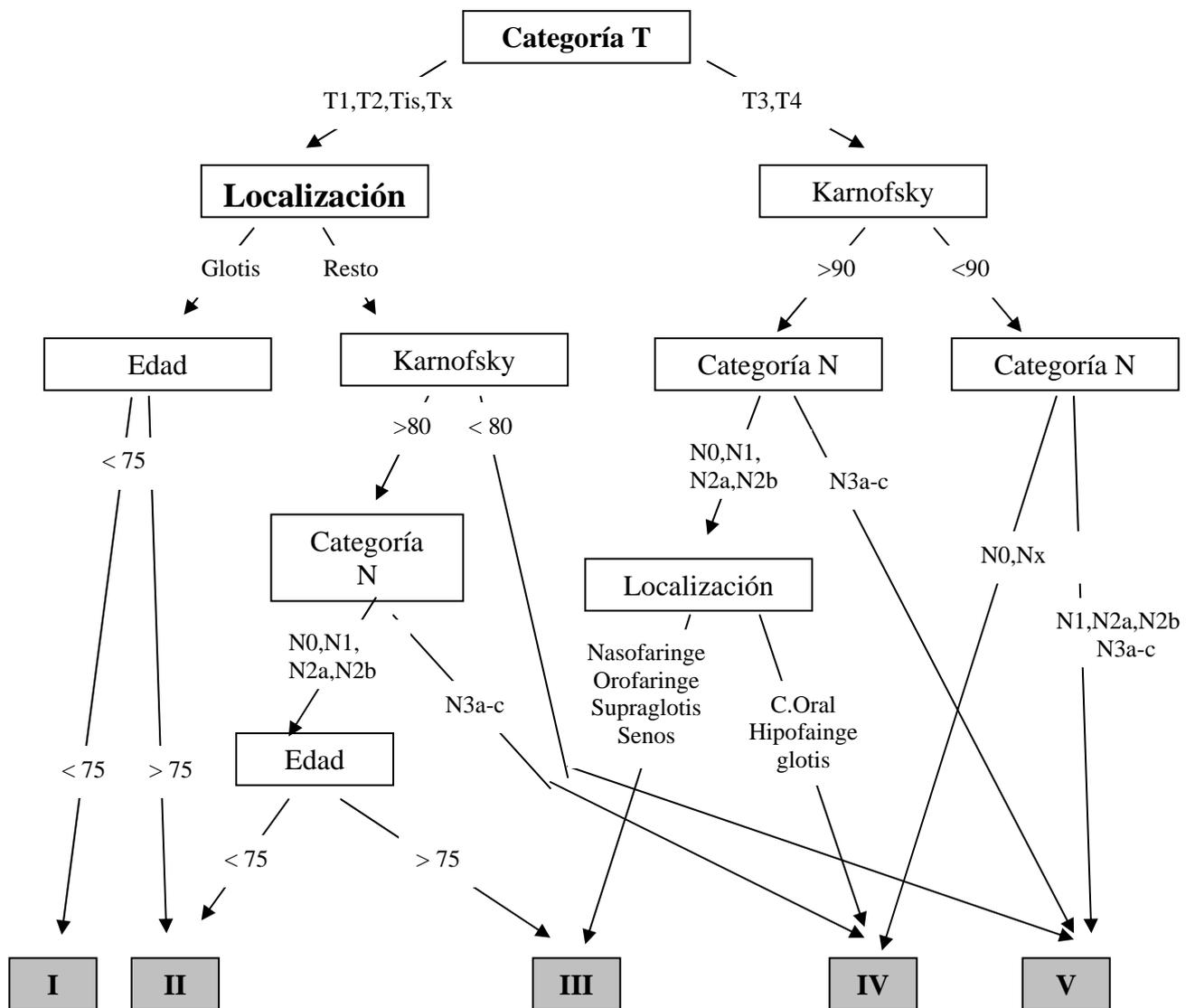
La clasificación que considera como resultado final la supervivencia observada define 13 categorías agrupadas en 6 estadios. Una segunda clasificación considera como resultado el control loco-regional, definiendo 9 categorías agrupadas en 5 estadios.

En 2001 Cooper<sup>54</sup> reorganizó sus diagramas iniciales en 5 estadios para la supervivencia observada y en 6 estadios para el control locoregional realizando algunos cambios en la redistribución de las diferentes categorías.

Siendo un modelo que mejora la homogeneidad entre los diferentes estadios respecto al TNM, es difícil llevar a cabo su generalización debido al gran número de variables empleadas.

El siguiente diagrama refleja la distribución en 5 estadios (I-V) de los pacientes siguiendo el modelo de Cooper y utilizando como resultado final la supervivencia observada.

**RPA según supervivencia observada. (Cooper y colaboradores.2001<sup>54</sup>)**



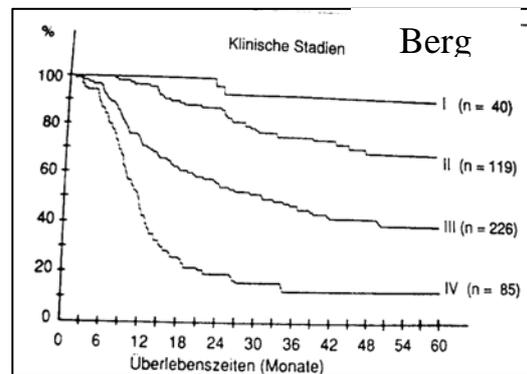
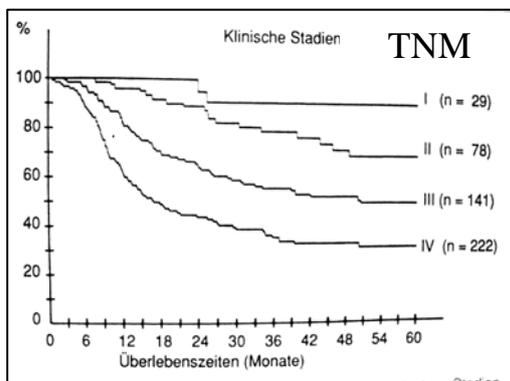
2. El segundo grupo de autores propone la aplicación de sistemas alternativos al TNM reagrupando las diferentes **categorías T, N y M**. Estos autores comparan sus nuevos sistemas de clasificación con el sistema TNM en sus diferentes ediciones según el año de creación del nuevo modelo.

Las primeras modificaciones en este sentido fueron publicadas por Berg (1992), Jones (1993) y Snyderman (1995). Estos autores han hecho hincapié y han puesto en evidencia las carencias que ofrece el actual sistema TNM y han desarrollado nuevos métodos de clasificación intentando mejorar la capacidad pronóstica del actual sistema.

**BERG<sup>55</sup>(1992)**

Berg propone una modificación del sistema TNM-1987 basado en el análisis de 470 pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe tratados con cirugía, radioterapia o ambos. Estimando las curvas de supervivencia con los procedimientos de Kaplan-Meier y comparándolos con la prueba de Mantel-Haenszel (logrank) crea cuatro nuevos estadios.

Compara el sistema TNM en su cuarta edición con su nuevo esquema de clasificación y demuestra que con las modificaciones incluidas en su sistema se obtiene una mejor discriminación pronóstica de los pacientes.



*Modificado de Berg H.1992*

Visualmente al analizar las curvas de supervivencia se observa una mayor discriminación entre los diferentes estadios y una mayor amplitud entre el estadio I y el estadio IV empleando el sistema de Berg respecto al sistema TNM.

**BERG**

	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>M1</b>
<b>N0</b>	1	2	3	3	4b
<b>N1</b>	1	2	3	4a	4b
<b>N2</b>	2	3	3	4a	4b
<b>N3</b>	3	3	4a	4a	4b

**JONES<sup>56</sup> (1993)**

Jones y sus colaboradores desarrollaron un estudio publicado en 1993 a partir de 86 pacientes clasificados en estadios II de cavidad oral y III-IV incluyendo todas las localizaciones de cabeza y cuello tratados con radioterapia. Sugirieron que las categorías T y N son igualmente importantes e independientes como indicadores pronósticos de supervivencia. Así, presentaron un sistema de clasificación denominado **TANIS (Tumor And Node Integer Score)** donde, a partir de la suma de las categorías T+N, obtuvieron unos valores absolutos que permitían clasificar a los pacientes en 7 grupos.

Por ejemplo, un paciente clasificado como un T2N1 siguiendo las normas de la UICC, se denominaría utilizando este nuevo modelo como **TANIS 3 (2+1)**, resultado de la suma de las dos categorías (2T+1N), y un paciente T3N2, se clasificaría como un **TANIS 5 (3 + 2)**.

**TANIS-7**

	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>M1</b>
<b>N0</b>	1	2	3	4	7
<b>N1</b>	2	3	4	5	7
<b>N2</b>	3	4	5	6	7
<b>N3</b>	4	5	6	7	7

Jones comparó su método con el sistema de clasificación TNM (1987). En primer lugar, utilizando un modelo de regresión logística estudió el riesgo de cada variable (T, N, grupo TNM y TANIS) en función de la respuesta al tratamiento con radioterapia. Se comparó el riesgo de “no-respuesta” a la radioterapia entre el mayor nivel y el menor de cada variable. Es decir, para la variable T comparó los riesgos de “no respuesta” de T4 a T1, para la variable TANIS comparó los riesgos del grupo 7 al grupo 2 etc...

Al comparar ambos sistemas, el método TANIS presentó el mayor valor de RR. El riesgo de “no respuesta” al tratamiento radioterápico fue 37 veces superior en el estadio 7 que en el estadio 2, mientras que los pacientes del estadio IV según el TNM sólo presentaron un riesgo de “no respuesta” del 5,2 respecto al estadio I.

Regresión logística en función respuesta a radioterapia

VARIABLES	RR	P
<b>T</b>	10	0.005
N	4.2	0.037
TNM	5.2	0.011
<b>TANIS</b>	<b>37</b>	<b>0.0003</b>

*RR: riesgo relativo de “no respuesta” a radioterapia.*

En segundo lugar analizó la supervivencia utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox, que nos permite predecir la evolución de la tasa de riesgo a partir del conjunto de variable pronósticas. Todas las variables fueron estadísticamente significativas obteniéndose la mejor significación con la variable TANIS. Al igual que con la respuesta a la radioterapia, al analizar la supervivencia fue la variable TANIS la que obtuvo el mejor valor de riesgo relativo. Además, demostró que a medida que aumentaba la puntuación y por tanto los valores de los niveles TANIS, disminuían los valores de supervivencia de la población estudiada.

**Análisis supervivencia con CPHM**

VARIABLES	RR	P
<b>T</b>	5.7	0.001
N	4.0	0.003
TNM	4.5	0.006
<b>TANIS</b>	<b>14</b>	<b>0.000005</b>

Por lo tanto, el autor demostró que el sistema T+N (TANIS) era el mejor indicador pronóstico con respecto a la respuesta al tratamiento empleado (radioterapia) y el que presentaba una mejor capacidad pronóstica de resultados al analizar los porcentajes de supervivencia.

Observó también que, al reagrupar el original sistema TANIS-7 en 3 estadios, proporcionaba una mejor discriminación pronóstica respecto al sistema TANIS 7 y consecuentemente superior al sistema TNM. Esta nueva reagrupación la denominó TANIS-3 (1=1,2,3; 2=4; 3=5,6,7.),

TANIS-3

	T1	T2	T3	T4	M1
N0	1	1	1	2	3
N1	1	1	2	3	3
N2	1	2	3	3	3
N3	2	3	3	3	3

En conclusión, Jones y colaboradores presentaron un sistema **simple, fácilmente reproducible**, que presentaba una **mejor discriminación pronóstica** respecto al sistema TNM (1987) al analizar 86 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados con radioterapia.

Diversos autores han confirmado los resultados de Jones demostrando la superioridad pronóstica de este sistema respecto al TNM.

Uno de los principales valedores del sistema TANIS es el italiano Francesco Carinci. Este autor demostró un mejor valor pronóstico del sistema TANIS respecto al TNM publicado en 1987 ( 4ª edición) tras el análisis de 164 pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe<sup>57</sup> y posteriormente confirmó estos resultados en comparación con la quinta edición<sup>58</sup>.

**SNYDERMAN<sup>59</sup> (1995)**

Snyderman y cols. compararon de forma retrospectiva los sistemas de clasificación TNM (1987) y TANIS analizando 186 pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral (lengua y suelo de boca) con un seguimiento mínimo de 1 año.

Al analizar la supervivencia, encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.0001$ ) entre los diferentes estadios utilizando tanto la clasificación **TNM** como el método **TANIS** ( $p < 0.0001$ ). Sin embargo, analizando la clasificación TNM observaron una pobre discriminación entre el estadio I y el estadio II, con valores de supervivencia muy similares. Al observar las curvas de supervivencia entre el estadio menor (estadio I) y el mayor (estadio IV) obtuvieron un rango aceptable, 77% del estadio I frente al 33% del estadio IV, aunque inferior al conseguido por el sistema TANIS, 77% frente a un 23%, que por tanto, obtuvo una mejor discriminación y separación entre estadios y estadios extremos.

Al igual que Jones, demostraron que los resultados mejoraban al reagrupar en menos estadios el sistema original. Snyderman y colaboradores obtuvieron una mejor discriminación pronóstica al modificar el sistema inicial de clasificación TANIS de 7 a 4 grupos.

**Conversión de TANIS 7 en TANIS 4 según Snyderman.**

- **Estadio I** = 1-2.
- **Estadio II** = 3.
- **Estadio III** = 4.
- **Estadio IV** = 5-6-7.

En la siguiente tabla se muestra la comparación de los 3 sistemas de clasificación analizados, el sistema TNM, el sistema original TANIS creado Jones y el estadiaje propuesto por Snyderman, según la supervivencia a los 2 años. Se puede observar la discriminación entre estadios y la amplitud entre el estadio menor y mayor en referencia a cada modelo.

Estadios	(%) n° pacientes	Valor p
<b>TNM</b>		
I	70 % (23)	<0.0001
II	<b>77%</b> (36)	
<b>III</b>	46% (24)	
IV	<b>33%</b> (18)	
<b>TANIS original</b>		
1	70% (23)	0.0002
2	<b>77%</b> (37)	
3	50%(15)	
4	40%(14)	
5	32% (7)	
6	<b>23%</b> (3)	
7	40%(2)	
<b>TANIS modificado</b>		
1,2	<b>74%</b> (60)	<0.0001
3	50%(15)	
4	40%(14)	
5,6,7	<b>30%</b> (12)	

En resumen, demostró una mejor discriminación pronóstica con el sistema TANIS-7 respecto al TNM, y mejor aún tras la modificación del sistema original TANIS en cuatro estadios (TANIS-4).

#### TANIS-7

	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>M1</b>
<b>N0</b>	1	2	3	4	7
<b>N1</b>	2	3	4	5	7
<b>N2</b>	3	4	5	6	7
<b>N3</b>	4	5	6	7	7

#### UICC/AJCC 87

	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>M1</b>
<b>N0</b>	1	2	3	4	4
<b>N1</b>	3	3	3	4	4
<b>N2</b>	4	4	4	4	4
<b>N3</b>	4	4	4	4	4

#### SNYDERMAN (TANIS 4)

	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>M1</b>
<b>N0</b>	1	1	2	3	4
<b>N1</b>	1	2	3	4	4
<b>N2</b>	2	3	4	4	4
<b>N3</b>	3	4	4	4	4

En un intento por mejorar los sistemas de clasificación conocidos hasta ese momento, **Hart** y colaboradores, a mediados de la década de los 90, presentaron una nueva modificación de los 4 estadios TNM utilizando diversos modelos estadísticos.

### **HART<sup>60</sup> (1995)**

Hart y cols. realizaron un estudio a partir de 640 pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe. Propusieron un nuevo sistema de clasificación de tumores comparándolo con el sistema de clasificación TNM1992 /AJCC1988.

Diversos datos relacionados con la epidemiología, con el tumor, con el tratamiento empleado, con el estadiaje y con la supervivencia fueron recogidos y analizados en una base de datos. Posteriormente se incluyeron todas las posibles combinaciones T, N, M en un modelo de selección de variables por pasos ("*stepwise backward elimination model*") que permitió obtener aquellas variables con mejor valor según el criterio de selección establecido.

#### Nota estadística

*La Selección de variables por pasos: consiste en **incorporar** al modelo en cada paso aquel término predictor con mejor valor en el criterio de inclusión o **eliminar** del modelo el predictor con mejor valor en el criterio de exclusión.*

#### *a. Inclusión secuencial = forward selection*

*Criterios inclusión  $p \leq 0,05$  o  $0,10$  y tolerancia  $>0,01$*

#### *b. Exclusión secuencial ("backward elimination")*

*Primero se introducen todos los términos predictores y se estima la ecuación de regresión máxima. Sólo entran en la ecuación los términos cuya tolerancia son superiores al límite establecido. Posteriormente se realiza la exclusión secuencial. Primero se selecciona el que tiene mayor  $p$ , si satisface el criterio de exclusión ( $>0,05$  o  $0,10$ ) se excluye del modelo. El programa termina cuando ningún predictor satisface el criterio de exclusión o ya no quedan términos por eliminar.*

#### *c. Regresión paso a paso ("stepwise regression")*

*Es la suma de forward y backward.*

Siguiendo este modelo de regresión múltiple definieron 4 estadios.

### HART

	T1	T2	T3	T4	M1
<b>N0</b>	1	1	2	2	4
<b>N1</b>	1	1	2	3	4
<b>N2</b>	2	2	3	4	4
<b>N3</b>	3	3	4	4	4

Esta nueva distribución de las categorías T, N y M les permitió obtener algunas ventajas sobre el sistema TNM original.

En primer lugar, el nuevo modelo presentó una mejor **distribución (balance)** de los pacientes entre los diferentes estadios creados.

#### Porcentaje de pacientes que integran cada estadio.

	HART	TNM-92
<b>Estadio I</b>	31%	7%
<b>Estadio II</b>	31%	17%
<b>Estadio III</b>	18%	24%
<b>Estadio IV</b>	14%	50%
<b>Desconocido</b>	5%	2%

Como se observa en la tabla, la distribución según el sistema TNM presentaba el mayor porcentaje de pacientes en los estadios más avanzados. La mitad de la población estaba incluida en el estadio IV y el 75% de los pacientes presentaban tumores en estadios III y IV. El sistema propuesto por Hart reflejaba, sin embargo, una mejor distribución.

En segundo lugar, obtuvo una mejor discriminación **pronóstica** para la supervivencia específica a 5 años entre los diferentes estadios y una mayor amplitud entre el mejor y peor estadio analizando el modelo de Hart.

	<b>HART</b>	<b>TNM-92</b>
<b>ESTADIO I</b>	67%	68%
<b>ESTADIO II</b>	42%	64%
<b>ESTADIO III</b>	28%	44%
<b>ESTADIO IV</b>	11%	27%

Como se puede observar en la tabla, la discriminación entre estadios fue superior utilizando el sistema de Hart. Por ejemplo, la diferencia obtenida entre los valores de supervivencia de los estadios I y II, es mucho más amplia con el sistema de Hart que con el TNM.

- Diferencia entre estadio I-II según Hart:  $67\% - 42\% = \mathbf{25\%}$ .
- Diferencia entre estadio I-II según el sistema TNM-97:  $68\% - 64\% = \mathbf{4\%}$ .

Además, la diferencia entre el mejor y peor estadio presentó una mayor amplitud con el modelo de Hart respecto al TNM.

- Diferencia entre estadio I-IV según Hart:  $67\% - 11\% = \mathbf{56\%}$
- Diferencia entre estadio I-IV según el sistema TNM-97:  $68\% - 27\% = \mathbf{41\%}$ .

Estos resultados fueron contrastados por Ambrosch y colaboradores<sup>61</sup> que compararon este nuevo sistema, a partir del estudio de 224 pacientes con carcinoma de orofaringe, llegando a las mismas conclusiones que había publicado previamente Hart:

- Mejor distribución** de los pacientes al analizar su serie con el sistema Hart.
- Mayor discriminación** pronóstica con este nuevo sistema.

**KIRIKUTA** <sup>62</sup> (1996)

**Kirukuta** propuso un nuevo esquema de clasificación, no tan elaborado como los anteriores autores, basándose en una serie de modificaciones aplicadas al sistema desarrollado por Hart en 1995.

Modificaciones de Kirikuta en relación con el sistema de Hart.

1. Consideró que el estadio I debería estar integrado por las categorías T1N0-T2N0 y no por las categorías T1-2N0,T1-2N1 como propuso previamente Hart (ver tabla).
2. El estadio IV lo dividió en 2 subestadios:
  - **IVa**, formado por las categorías T4N2,T4N3 y T3N3.
  - **IVb**, formado por los pacientes con metástasis a distancia M1 y por los pacientes a los que el autor clasificó como "**Nsupra**".

Kirikuta creó esta nueva definición (“*Nsupra*”) para incluir en él a los pacientes con ganglios supramediastínicos, considerándolos con un pronóstico igual a los M1 y por lo tanto, considerándolos como pacientes con metástasis a distancia.

**KIRIKUTA**

	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>M1</b>
<b>N0</b>	1	1	2	3	4b
<b>N1</b>	2	2	2	3	4b
<b>N2</b>	2	2	3	4a	4b
<b>N3</b>	3	3	4a	4a	4b

**HALL<sup>63</sup>(1998)**

**Hall** y sus colaboradores presentaron un estudio donde analizaron 637 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello en diferentes localizaciones, con objeto de identificar grupos de pacientes con porcentajes de supervivencia similares.

Estudiaron los efectos que de una forma individual tenían las diferentes variables (T, N, localización, edad y sexo) sobre la supervivencia utilizando el modelo estadístico de Cox.

Los resultados fueron expresados en términos de riesgo relativo (RR). Los coeficientes obtenidos con este método estiman el efecto que un cambio de una categoría a otra supone en los porcentajes de supervivencia dentro de la misma variable manteniendo constantes el resto.

Por ejemplo, un RR de 2.3 cuando pasamos de T1 a T2, significa que los pacientes del grupo T2 tienen 2.3 veces más de riesgo de fallecimiento por la enfermedad que los pacientes clasificados como T1.

Uno de los pilares de la clasificación de Hall, es la **nueva distribución de la categoría N**.

Esta nueva redistribución de la categoría N se apoya en los resultados obtenidos en un estudio previo realizado por el mismo grupo de investigadores<sup>64</sup>, donde valoraron los efectos de la categoría N cuando se mantenía constantes el resto de variables. Sus resultados confirmaron un aumento importante en el RR cuando se aumentaba de la categoría N0 a N1 y de la categoría N2 a N3, pero no así de **N1 a N2**, lo que sugirió que no existían diferencias desde el punto de vista pronóstico entre N1 y N2 mientras se mantenía constante la variables T y la variable localización.

<b>Categoría N</b>	<b>RR</b>	<b>P</b>
N0/N1	2,54	0,001
<b>N1/N2</b>	<b>1,23</b>	<b>0,41</b>
N2/N3	2,36	0,004

Similares resultados observaron al analizar la población con 637 pacientes, donde confirmaron incrementos progresivos en los valores de RR conforme se incrementan los valores de T y N. En esta ocasión al dividir la categoría N en sus tres componentes, demostraron que los incrementos observados de **N1 a N2a** eran mínimos (1.48 a 1.99) confirmando de esta manera el hallazgo que previamente había demostrado en su anterior publicación.

<b>Categoría N</b>	<b>n</b>	<b>RR</b>
N0	466	1.0
<b>N1</b>	65	<b>1.48</b>
<b>N2a</b>	28	<b>1.99</b>
N2b	33	3.69
N2c	21	4.71
N3	24	6.15

Por lo tanto, encontraron que los pacientes clasificados como N1 y N2a tenían supervivencias similares y propuso un sistema de clasificación ganglionar diferente:

Distribución de la categoría N según Hall

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N0</li> <li>▪ <b>N limitado:</b> N1, N2a.</li> <li>▪ <b>N extendido:</b> N2b, N2c, N3.</li> </ul> |
|--|

Con todas estas modificaciones construyeron un nuevo sistema de clasificación formado por 5 estadios.

### HALL

	T1	T2	T3	T4	M1
N0	1	2	3	4	5
N1	2	3	4	4	5
N2a	2	3	4	4	5
N2bc	3	4	4	5	5
N3	3	4	4	5	5

Hall comparó su nuevo sistema con los diferentes sistemas publicados hasta la fecha. Para analizar la **homogeneidad** dentro de los estadios, todas las curvas de supervivencia de cada una de las categorías que componían los diferentes estadios fueron analizadas y comparadas mediante el “*log rank test*”, basándose en los diferentes valores de “p”. Valores bajos ( $p < 0.05$ ) al comparar los diferentes componentes de cada grupo, indicaba que alguno o todos eran diferentes, por tanto, no homogéneos. Como se observa en la tabla esto ocurre en todos los sistemas, excepto en el creado por ellos mismos. Este es un dato de suma importancia pues es el primer autor en valorar la **homogeneidad** dentro de cada estadio, demostrando que su sistema de clasificación era el único que cumplía este criterio.

Comparación de las categorías T y N dentro de cada grupo o estadio utilizando los valores de “p” de las curvas de supervivencia actuarial.(modificado de Hall SF 1999<sup>63</sup>)

Grupos	Hall	TNM	TANIS-7	TANIS-3	Snyderman	Hart	Berg
1	NA	NA	NA	0.0001*	0.08	0.003*	0.18
2	<b>0.20</b>	NA	0.91	0.56	0.61	0.05*	0.01*
3	<b>0.29</b>	0.0003*	0.61	0.006*	0.56	0.01*	0.002*
4	<b>0.47</b>	0.005*	0.56		0.006*	0.16	0.006*
5	<b>0.29</b>		0.01*				
6			0.08				
7			NA				

NA: sólo un componente incluido en el estadio, por lo tanto, no se realiza el test estadístico

\* resultado significativo

En cuanto a la **heterogeneidad** que debe encontrarse entre cada uno de los estadios de los diferentes sistemas, sólo el **TNM**, el sistema **Berg** y el sistema **Hall** definieron grupos estadísticamente diferentes y por tanto heterogéneos entre ellos. En este caso valores altos de p (>0.05) indicaban falta de heterogeneidad entre grupos.

Comparación de los diferentes estadios o grupos adyacentes utilizando los valores de significación “p”(modificado de Hall SF 1999)

Grupos	Hall	TNM	TANIS-7	TANIS-3	Snyderman	Hart	Berg
<b>1 vs 2</b>	0.020	0.03	0.03	0.0001	0.0001	0.0001	0.005
<b>2 vs 3</b>	0.003	0.007	0.002	<b>0.08*</b>	0.003	<b>0.11*</b>	0.0001
<b>3 vs 4</b>	0.0001	0.0001	0.003		<b>0.08*</b>	0.04	0.01
<b>4 vs 5</b>	0.002		<b>0.74*</b>				
<b>5 vs 6</b>			<b>0.09*</b>				
<b>6 vs 7</b>			<b>0.62*</b>				

*\* resultado no significativo*

En conclusión, este trabajo desarrollado por Hall y colaboradores demostró que el sistema que habían creado era el único que era homogéneo para cada grupo y heterogéneo entre ellos.

Por tanto, en el desarrollo de esta introducción se ha podido constatar como el sistema de clasificación TNM es un sistema que ofrece diferentes alternativas en la agrupación de los tumores en diferentes estadios. El planteamiento de nuestro estudio pretende profundizar en este tema y para ello se han elaborado una serie de objetivos.

**OBJETIVOS**

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivos principales:**

1. Analizar la agrupación por estadios **TNM** propuesta por la UICC ( 5ª edición), y compararla con seis agrupaciones alternativas propuestas por diferentes autores, considerando como elementos de estudio tanto la supervivencia observada, como la supervivencia ajustada, como la supervivencia libre de enfermedad TNM.
2. Evaluar el sistema de clasificación que ofrezca de forma objetiva un mayor rendimiento, considerando el **global** de pacientes.
3. Evaluar el sistema de clasificación que ofrezca de forma objetiva un mayor rendimiento, considerando cada una de las principales **localizaciones** tumorales en cabeza y cuello.

### **Objetivos secundarios:**

4. Valorar la posible relación entre los resultados obtenidos en la **localización original** seleccionada por cada uno de los diferentes sistemas de clasificación alternativos, y los resultados obtenidos en el resto de localizaciones.
5. Analizar los cambios que puedan producirse en los **valores de homogeneidad intraestadio y heterogeneidad interestadio** según se modifique el número de estadios, y en consecuencia, su repercusión en el cómputo global.
6. Valorar si la inclusión de **subestadios** según publicado en la 5ª edición del sistema TNM, consigue mejorar el sistema UICC con cuatro estadios.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. Caracterización de la población estudiada.

- 3.1.1. Distribución del número total de pacientes.
- 3.1.2. Consumo de alcohol y tabaco.
- 3.1.3. Distribución histológica.
- 3.1.4. Distribución por localizaciones.
- 3.1.5. Distribución según el tipo de tratamiento realizado.

#### 3.2. Métodos estadísticos empleados.

#### 3.3. Criterios para evaluar los sistemas de clasificación.

- 3.3.1. Homogeneidad.
- 3.3.2. Heterogeneidad.
- 3.3.3. Distribución o balance.

#### 3.4. Cálculo de la puntuación total.

#### 3.5. Nomenclatura utilizada.

#### 3.6. Metodología del desarrollo del programa estadístico.

### **3.1. Caracterización de la población estudiada.**

Los datos se obtuvieron a partir de la información contenida en la base de datos oncológica del servicio de ORL del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. En el periodo comprendido entre enero de 1984 y enero de 2004 se trataron un total de 2.611 pacientes con carcinomas escamosos localizados en cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe. No se incluyeron los tumores localizados en nasofaringe, fosas y senos paranasales, glándulas salivares mayores ni tiroides.

Se excluyeron 107 pacientes tratados con intención radical que no habían sufrido ningún tipo de recidiva TNM y que se perdieron antes de completar los 2 años de seguimiento.

En relación con la supervivencia libre de enfermedad loco-regional, todos los pacientes en tratamiento paliativo fueron considerados casos de persistencia de la enfermedad con fecha de recidiva correspondiente a la finalización del tratamiento paliativo.

En 48 ocasiones los pacientes presentaron carcinoma in situ (CIS): Cuarenta y dos localizados en la glotis, 3 en la cavidad oral y 3 en la orofaringe. A efectos de cálculo estos pacientes se consideraron como T1.

En consecuencia, el presente estudio fue realizado a partir de una cohorte de 2.504 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello con un seguimiento mínimo de dos años o hasta el fallecimiento.

Los pacientes fueron clasificados en el momento del diagnóstico por un Comité Oncológico de acuerdo con la 5ª edición del TNM (UICC/AJCC). Dicho Comité está compuesto por un otorrinolaringólogo, un oncólogo y un radioterapeuta, con el asesoramiento ocasional de un radiólogo y /o un patólogo. Aquellos casos en que los pacientes fueron susceptibles de cambios en el estadiaje debido a cambios en las definiciones del sistema de clasificación TNM, fueron revisados y re-estadiados de acuerdo con los criterios de la 5ª edición del TNM.

## 3.1.1. Distribución del total de pacientes según la 5ª edición UICC / AJCC

Categorías	N0	N1	N2	N3	Total
<b>T1</b>	626	18	26	15	685
<b>T2</b>	443	94	88	21	646
<b>T3</b>	384	148	153	41	726
<b>T4</b>	156	96	126	54	432
<b>Total</b>	1609	356	393	131	<b>2489</b>

**M1**

15

La **edad** media de los pacientes en el momento del diagnóstico fue de 61.11 años con un rango comprendido entre 19 y 93 años. Un 93.3% de los pacientes eran varones (n= 2.337) y el 6.7 % mujeres (n= 167), demostrando el claro predominio del **sexo masculino** en las cuatro principales localizaciones de cabeza y cuello para los carcinomas escamosos.

El consumo de tabaco se agrupó en tres categorías: no fumadores, fumadores moderados (< 20 cigarrillos al día) y fumadores severos (>= 20 cigarrillos día). El consumo de alcohol se agrupó también en tres categorías: no bebedores, bebedores moderados (< 100 gramos de alcohol al día) y bebedores severos (>= 100 gramos de alcohol al día).

### 3.1.2. Consumo de alcohol y tabaco.

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de acuerdo con las categorías en el consumo de tabaco y alcohol.

		ALCOHOL			
		No consumo	Moderado	Severo	Total
TABACO	No consumo	140 ( 5,6%)	35 (1,4%)	5 (0,2%)	180
	Moderado	73 (3,0%)	241 (9,6%)	80 (3,2%)	394
	Severo	181 (7,2%)	756 (30,2%)	993 ( 40%)	1930
	Total	394	1032	1078	2.504

El porcentaje de pacientes sin hábitos tóxicos fue del 5.6% (n=140), confirmando el antecedente de elevado consumo de tabaco y alcohol en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

### 3.1.3. Distribución histológica.

La siguiente tabla muestra la distribución de los diferentes tipos de carcinomas analizados, donde el carcinoma escamoso moderadamente diferenciado fue el más frecuente (43%).

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Carcinoma in situ</b>	48	1.9 %
<b>Escamoso Bien diferenciado</b>	339	13.5 %
<b>Escamoso Moderadamente diferenciado</b>	1077	43 %
<b>Escamoso Mal diferenciado</b>	240	9.6 %
<b>Indiferenciado</b>	16	0.4 %
<b>Verrucoso</b>	11	0.4 %
<b>Sarcomatoide</b>	11	0.4 %
<b>Escamoso sin especificar</b>	762	30.4 %
<b>Total</b>	<b>2.504</b>	100 %

### 3.1.4. Distribución por localizaciones.

Por localizaciones la laringe representó más de la mitad de la población estudiada, seguida de la orofaringe, la cavidad oral y la hipofaringe, tal como se expone en la siguiente tabla.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Cavidad oral</b>	299	12%
<b>Orofaringe</b>	504	20%
<b>Hipofaringe</b>	252	10%
<b>Laringe</b>	1449	<b>58%</b>
<i>Supraglotis</i>	584	23%
<i>Glottis</i>	725	29%
<i>Subglottis-transglottis</i>	140	6%
<b>Total</b>	2504	100%

Dentro de la laringe un total de 584 pacientes (23%) presentaron una localización supraglótica y 725 una localización a nivel glótico (29%). En los 140 pacientes restantes (6%) el tumor estaba localizado en la subglottis o bien era un tumor de localización transglótico.

### 3.1.5. Distribución según el tipo de tratamiento realizado.

En los pacientes tratados con intención radical el tratamiento empleado consistió en cirugía, radioterapia, quimioterapia o varias combinaciones de estas modalidades según diferentes protocolos. En general, los pacientes con tumores precoces (estadios I y II) recibieron un tratamiento con cirugía o radioterapia. Los pacientes con tumores avanzados (estadios III-IV) recibieron un tratamiento combinado con cirugía y radioterapia; o bien iniciaron un tratamiento con quimioterapia de inducción. En caso de existir una respuesta completa a la quimioterapia el paciente fue tratado a continuación con radioterapia; en caso de falta de respuesta, se llevó a cabo un tratamiento quirúrgico. En aquellos pacientes con tumores avanzados donde no fue posible iniciar un tratamiento con quimioterapia de inducción, se realizó un tratamiento con cirugía, radioterapia o ambos en función de la localización, extensión tumoral y estado general del paciente.

A nivel regional se mantuvo una actitud expectante en los pacientes con tumores incipientes del plano glótico y en los T1 de lengua móvil. En el resto de pacientes y localizaciones se llevo a cabo un tratamiento cervical profiláctico (N0) o terapéutico (N+) de estas áreas cervicales dependiendo del tipo de tratamiento realizado sobre la localización primaria.

Del total de 2504 pacientes, 213 pacientes fueron tratados con intención paliativa.

#### Tratamiento realizado

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Radical</b>	2291	<b>91,5 %</b>
<b>Paliativo</b>	213	8,5 %
<b>Total</b>	<b>2504</b>	100 %

A nivel local se realizó tratamiento quirúrgico con intención radical, complementado o no con radioterapia postoperatoria, en 756 pacientes. En 1.535 se realizó un tratamiento con radioterapia. De estos, en 614 pacientes este tratamiento radioterápico estuvo precedido de un tratamiento con quimioterapia de inducción.

Tipo de tratamiento realizado con intención radical

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Quirúrgico</b>	<b>756</b>	33%
<b>Radioterapia</b>	<b>1535</b>	67%
<i>RT sola</i>	921	40%
<i>QT + RT</i>	614	27%
<b>Total</b>	<b>2291</b>	100%

En el momento del cierre del estudio 1525 pacientes (61%) no habían sufrido ningún tipo de recidiva relacionada con el tumor. Durante el seguimiento se diagnosticaron 576 recidivas locales con un buen control regional, 156 recidivas ganglionares con buen control local y 247 pacientes con un fallo en el control de la enfermedad tanto a nivel local como regional.

Control locoregional

<b>Recidiva T</b>	<b>Recidiva N</b>		<b>TOTAL</b>
	<b>NO</b>	<b>SI</b>	
<b>NO</b>	<b>1525</b>	156	1681
<b>SI</b>	576	247	823
<b>TOTAL</b>	2101	403	2504

La actualización en el seguimiento de los pacientes se llevo a cabo cada vez que el paciente era visitado en nuestro servicio de ORL a través de la realización de un cuestionario, o cuando se produjo un ingreso por cualquier incidencia ocurrida durante el seguimiento. La información de los cuestionarios fue posteriormente introducida en una base de datos. En caso de que algún paciente no acudiera a las visitas programadas se contactó telefónicamente. En general, se realizan visitas cada 2-3 meses durante el primer año, cada 3-4 meses durante el segundo y tercer año y cada 6 meses a partir de entonces<sup>65</sup>.

### **3.2.Métodos estadísticos empleados.**

El test de Chi-Cuadrado se aplicó para comparar variables cualitativas entre grupos. La supervivencia observada, ajustada y libre de recidiva T,N,M se calculó con el método de Kaplan-Meier, y la comparación de las diferentes curvas con la prueba de Mantel-Haenszel (logrank). Los diferentes valores de “hazard ratios” ( Razón de tasas) para cada grupo de categorías y para los diferentes estadios según las diversas clasificaciones se han obtenido con el modelo estadístico de riesgos proporcionales de Cox.

La clasificación en estadios de los 2.504 pacientes fue llevada a cabo de acuerdo con los criterios propuestos en la clasificación TNM (5ª edición UICC)<sup>13</sup> y según diferentes modificaciones de este sistema de estadiaje publicados por diferentes autores: Berg y col.<sup>55</sup>, Jones y col.<sup>56</sup>, Snyderman y col.<sup>59</sup>, Hart y col.<sup>60</sup>, Kiricuta y col.<sup>62</sup> y Hall y col.<sup>63</sup>. La distribución de estos esquemas de clasificación se expone en las siguientes tablas.

En aquellos sistemas de estadiaje en los que los estadios avanzados se dividían en subestadios (a, b, c...) se analizó el sistema de clasificación considerando los diferentes subestadios como un estadio único, excepto en la clasificación TNM-UICC que se realizó de dos maneras:

1. Manteniendo esta categorización en subestadios (IVa, IVb, IVc).
2. Considerando los subestadios IVa, IVb, IVc como un único estadio IV.

Las siguientes tablas muestran la distribución por estadios según las diferentes clasificaciones estudiadas.

**UICC 5ª edición**

	T1	T2	T3	T4	M1
N0	1	2	3	4a	4c
N1	3	3	3	4a	4c
N2	4a	4a	4a	4a	4c
N3	4b	4b	4b	4b	4c

**TANIS 3**

	T1	T2	T3	T4	M1
N0	1	1	1	2	3
N1	1	1	2	3	3
N2	1	2	3	3	3
N3	2	3	3	3	3

**TANIS 7**

	T1	T2	T3	T4	M1
N0	1	2	3	4	7
N1	2	3	4	5	7
N2	3	4	5	6	7
N3	4	5	6	7	7

**Snyderman**

	T1	T2	T3	T4	M1
N0	1	1	2	3	4
N1	1	2	3	4	4
N2	2	3	4	4	4
N3	3	4	4	4	4

**Hart**

	T1	T2	T3	T4	M1
N0	1	1	2	2	4
N1	1	1	2	3	4
N2	2	2	3	4	4
N3	3	3	4	4	4

**Berg**

	T1	T2	T3	T4	M1
N0	1	2	3	3	4
N1	1	2	3	4	4
N2	2	3	3	4	4
N3	3	3	4	4	4

**Kircuta**

	T1	T2	T3	T4	M1
N0	1	1	2	3	4
N1	2	2	2	3	4
N2	2	2	3	4	4
N3	3	3	4	4	4

**Hall**

	T1	T2	T3	T4	M1
N0	1	2	3	4	5
N1	2	3	4	4	5
N2a	2	3	4	4	5
N2bc	3	4	4	5	5
N3	3	4	4	5	5

### **3.3. Criterios para evaluar los sistemas de clasificación.**

La comparación de estas diferentes clasificaciones se realizó de acuerdo con los criterios propuestos por Gromme y col. <sup>66-68</sup> La base de sus trabajos se basan en el desarrollo de 3 criterios que debe cumplir todo sistema de clasificación por estadios.

#### **3.3.1. Homogeneidad (hazard consistency).**

Lo ideal es que las diferentes categorías incluidas en un determinado estadio tengan porcentajes de supervivencia similares. Un estadio será más homogéneo cuanto menor sean las diferencias encontradas en el control de la enfermedad entre las diferentes categorías TNM que agrupa.

Este criterio se estudió calculando la diferencia entre los valores de supervivencia actuarial para cada estadio de un determinado sistema de clasificación y las diferentes combinaciones de categorías TNM que integran el estadio. El cálculo en la diferencia de la supervivencia se llevó a cabo para cada mes de los 5 primeros años de seguimiento, modulando las diferencias en función del número de pacientes incluidos en cada cálculo mensual de supervivencia.

#### **Fórmula:**

$$C1_{sg, ty} = abs(s_{g, ty} - s_{sg, ty}) * \frac{pt_{sg, ty}}{\sum_{y=1}^{60} pt_{sg, ty}} \quad C2_{sg} = \left( \sum_{y=1}^{60} C1_{sg, ty} \right) * \frac{\sum_{y=1}^{60} pt_{sg, ty}}{\sum_{y=1}^{60} p t_{g, ty}}$$

$$C3_g = \left( \sum_{nsg=1}^{nsG} C2_{nsg, g} \right) * \frac{\sum_{y=1}^{60} p t_{g, ty}}{\sum_{y=1}^{60} pt_{sg, ty}} \quad M1 = \sum_{g=1}^G C3_g$$

$t_y$ : intervalos mensuales.

s: valor de supervivencia para un determinado intervalo.

pt: número de pacientes en riesgo para un determinado intervalo.

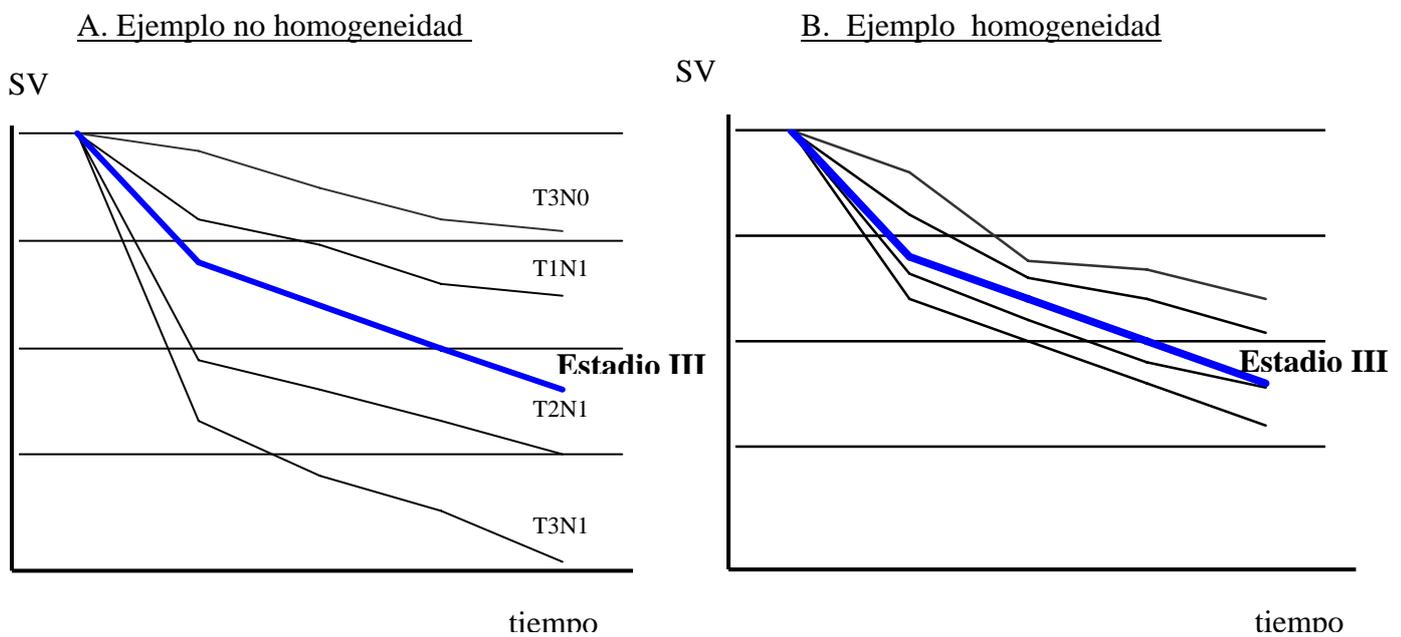
sg: indica las categorías T, N y M.

g: indica los estadios de un determinado sistema de clasificación.

G: número de estadios de cada sistema clasificación.

ns: indica el número de categorías TNM en cada estadio( g).

$\Sigma$ : sumatorio



Como se observa en el ejemplo, la supervivencia de un determinado estadio (ej: estadio III, línea azul) representado en ambas figuras es idéntica. En la figura A, los valores de supervivencia de los pacientes que integran las diferentes categorías T-N incluidas en el estadio III están muy alejados del valor de supervivencia del estadio al que pertenecen, lo que supone que la homogeneidad de este sistema de clasificación es deficiente. Por el contrario, la supervivencia del estadio de la figura B es muy similar a la supervivencia de las diferentes categorías que lo componen, lo que significa que es un estadio homogéneo.

### 3.3.2. Heterogeneidad (hazard discrimination).

El sistema ideal de clasificación sería aquel en que la diferencia entre el mejor y el peor estadio fuese lo más amplia posible, y que a su vez los estadios intermedios se distribuyeran de forma regular dentro del campo de supervivencias entre los estadios extremos.

Este criterio se evaluó calculando la diferencia existente entre las curvas de supervivencia para cada estadio y la manera en que se distribuyeron dichas curvas. La regularidad en la distribución de las curvas se midió como la relación existente entre la distancia entre cada par de curvas de supervivencia consecutivas y el espaciado ideal obtenido considerando las curvas como equidistantes. El campo de supervivencia se obtuvo calculando la proporción del campo total de supervivencia (100% vs 0%) ocupado entre la curva con mejor y peor supervivencia. Todos los cálculos se realizaron para cada mes del intervalo de seguimiento (5 años) ponderado en base al número de pacientes incluidos en dicho intervalo de seguimiento.

#### Fórmula:

$$D_1 = 1/60 \sum_{y=1}^{60} \frac{\prod_{g=1}^{G-1} abs(s_{g,ty} - s_{g+1,ty})}{\left( \frac{max_{ty}(s_{g,ty}) - min_{ty}(s_{g,ty})}{G-1} \right)^{G-1}}$$

$$D_2 = 1/60 \sum_{y=1}^{60} (max_{ty}(s_{g,ty}) - min_{ty}(s_{g,ty}))$$

$$M_2 = 1/60 \sum_{y=1}^{60} 1/2 \left( \frac{\prod_{g=1}^{G-1} abs(s_{g,ty} - s_{g+1,ty})}{\left( \frac{max_{ty}(s_{g,ty}) - min_{ty}(s_{g,ty})}{G-1} \right)^{G-1}} \right) + (max_{ty}(s_{g,ty}) - min_{ty}(s_{g,ty}))$$

$t_y$ : intervalos mensuales.

$s$ : valor de supervivencia para un determinado intervalo.

$pt$ : número de pacientes en riesgo para un determinado intervalo.

$sg$ : indica las categorías T, N y M.

$g$ : indica los estadios de un determinado sistema de clasificación.

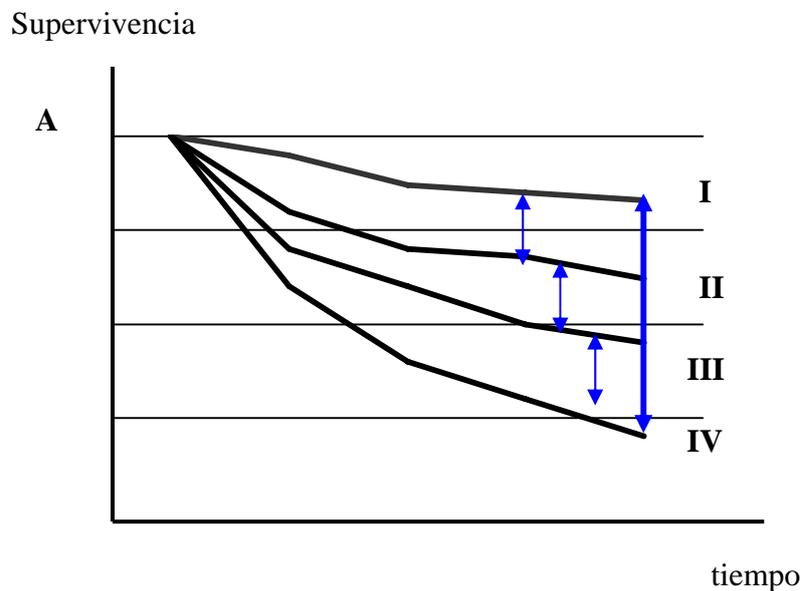
$G$ : número de estadios de cada sistema clasificación.

$ns$ : indica el número de categorías TNM en cada estadio(  $g$ ).

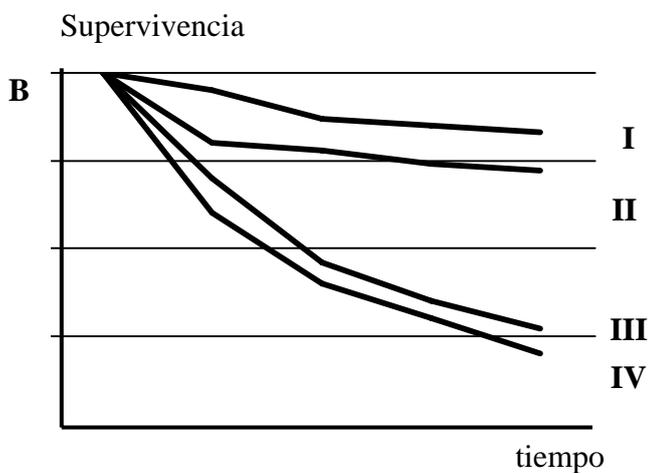
$\Sigma$ : sumatorio.

$\prod$ : Producto continuo.

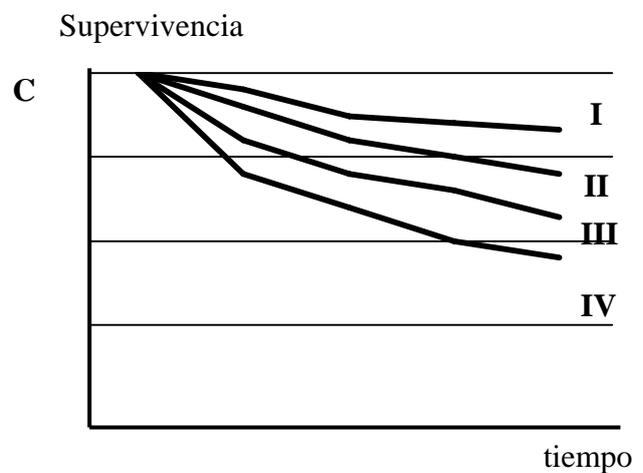
Distribución heterogénea entre estadios.



Distribuciones no heterogéneas entre estadios.



**Ausencia de la regularidad en la distribución**



**Amplitud de la distribución disminuida**

La figura A muestra una correcta heterogeneidad entre estadios, pues la diferencia entre el estadio con mejor pronóstico (I) y el estadio con peor pronóstico (IV) es alta y todos los estadios están distanciados proporcionalmente. La figura B también presenta una amplitud alta ente los estadios extremos I-IV, pero la distribución de los diferentes estadios no es proporcional, pues los estadios iniciales (I-II) y finales (III-IV) son prácticamente iguales. La figura C presenta una distribución regular entre estadios, pero la diferencia en supervivencia entre los estadios extremos es escasa. En las ocasiones en que las curvas de supervivencia de los diferentes estadios se cruzaron, se utilizó un factor de corrección que valoró negativamente la superposición de las curvas.

### 3.3.3. Distribución (balance).

La distribución de pacientes entre los diferentes estadios debería estar equilibrada. Lo ideal sería que cada estadio estuviera formado por el mismo número de pacientes. Una clasificación estará mejor balanceada cuanto menor sea la diferencia entre la distribución real de los pacientes y la distribución ideal en la que todos los estadios están integrados por el mismo número de pacientes.

Se calcula con la suma de la diferencia entre la proporción de casos observada en cada estadio y la proporción ideal de proporciones iguales entre estadios.

#### **Fórmula:**

$$M_4 = 1/G \sum_{g=1}^G \frac{abs(casos_g - esperados)}{esperados}$$

s: valor de supervivencia para un determinado intervalo.

pt: número de pacientes en riesgo para un determinado intervalo.

sg: indica las categorías T, N y M.

g: indica los estadios de un determinado sistema de clasificación.

G: número de estadios de cada sistema clasificación.

ns: indica el número de categorías TNM en cada estadio( g).

$\Sigma$ : sumatorio.

### 3.4. Cálculo de la puntuación total.

El resultado final fue un valor numérico. Al analizar la homogeneidad y la distribución o balance se consideró el valor inverso al hallado para que los tres criterios fueran interpretados con la misma tendencia ascendente.

**Es decir, a mayor valor numérico obtenido, mejor es el criterio analizado.**

Una vez obtenidos estos valores, se procedió a su normalización en valores comprendidos entre 0,00 (peor) y 1,00 (mejor) a partir de la formula:

$$\frac{X - \text{PEOR valor}}{\text{MEJOR valor} - \text{PEOR valor}}$$

X= valor del criterio estudiado.

La suma de estos valores correspondientes a cada uno de los criterios estudiados nos da un valor total, donde **3 es el valor máximo** que puede obtener un sistema y **0 el valor mínimo.**

Estos cálculos se realizaron en la población total y para cada una de las localizaciones analizando la supervivencia observada, la supervivencia ajustada y la supervivencia libre de enfermedad TNM. En el análisis por localizaciones, para una mejor comprensión de los resultados se omitieron los subestadios en aquellos sistemas que los incluían (Kirikuta y Berg.) excepto para el sistema UICC que se analizó de ambas formas.

### **3.5. Nomenclatura utilizada.**

Con el fin de facilitar la comprensión y comparación entre los diferentes sistemas de clasificación se expone la nomenclatura empleada en el análisis de los mismos.

- Sistemas de clasificación: cualquier clasificación empleada en tumores malignos. Por ejemplo, el sistema TNM, la escala de puntuación TANIS o el modelo de Hart.
- Estadios: grupo de pacientes que integran cada sistema de clasificación. Por ejemplo, estadio II del sistema TNM o estadio 5 del sistema TANIS.
- Categorías: grupo de pacientes con la misma extensión local (T) o ganglionar (N). Por ejemplo T2,N1...La combinación de las diferentes categorías T y N integrarán diferentes estadios correspondientes a diferentes sistemas de clasificación.

### **3.6. Metodología del desarrollo del programa estadístico.**

El desarrollo de los diferentes programas para calcular la homogeneidad, la heterogeneidad y el balance o distribución fue procesada y registrada con el programa SPSS versión 11.0 para Windows.

En el anexo se expone a modo de ejemplo la sintaxis del desarrollo de estos 3 criterios en un determinado sistema de clasificación.(supervivencia ajustada UICC 4 estadios).

**RESULTADOS**

## 4. RESULTADOS

- 4.1. Distribución de los pacientes según los diferentes esquemas.
- 4.2. Análisis de la supervivencia.
  - 4.2.1. según la clasificación TNM en el total de la población n=2504.
  - 4.2.2. según los diferentes estadios TNM.
  - 4.2.3 según la clasificación TNM en las diferentes localizaciones.
  - 4.2.4 hazard ratios para cada categoría T,N,M según 5ª edición TNM.
  - 4.2.5 hazard ratios según los diferentes sistemas clasificación.
- 4.3. Análisis de los criterios de evaluación utilizados para comparar los diferentes sistemas de clasificación en el total de la población.
  - 4.3.1 homogeneidad.
  - 4.3.2 heterogeneidad.
  - 4.3.3 balance o distribución.
- 4.4. Análisis de los criterios de evaluación utilizados para comparar los diferentes sistemas de clasificación según localizaciones.
  - 4.4.1. homogeneidad, heterogeneidad y distribución o balance en cavidad oral.
  - 4.4.2. homogeneidad, heterogeneidad y distribución o balance en orofaringe.
  - 4.4.3. homogeneidad, heterogeneidad y distribución o balance en hipofaringe.
  - 4.4.4. homogeneidad, heterogeneidad y distribución o balance en supraglotis.
  - 4.4.5. homogeneidad, heterogeneidad y distribución o balance en glotis.
- 4.5. Tabla puntuación: valores de homogeneidad, heterogeneidad y distribución o balance para cada sistema.
  - 4.5.1 población total (supervivencia observada, ajustada y libre T,N,M.).
  - 4.5.2 por localizaciones (supervivencia observada, ajustada y libre T,N,M.).
    - 4.5.2.a. cavidad oral
    - 4.5.2.b. orofaringe
    - 4.5.2.c. hipofaringe
    - 4.5.2.d. supraglotis
    - 4.5.2.e. glotis
- 4.6. Comparación del sistema UICC -97 con y sin subestadios.  
Análisis de los criterios de evaluación utilizados para comparar los 2 sistemas UICC en el total de la población.
- 4.7. Comparación gráfica entre los diferentes sistemas de clasificación.

**4.1. Distribución pacientes según los diferentes esquemas.**

En las siguientes tablas se muestra la distribución de los 2504 carcinomas analizados según los diferentes sistemas de clasificación. El sistema UICC incluye dos clasificaciones, una con 4 estadios y otra considerando los subestadios del estadio IV.

**UICC 1997.5° EDICIÓN ( 6 estadios: 3 estadios + 3 subestadios).**

<b>Estadios</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>I</b>	626	25,0 %
<b>II</b>	443	17,7 %
<b>III</b>	644	25,7 %
<b>IV a</b>	645	25,8 %
<b>IV b</b>	131	5,2 %
<b>IV c</b>	15	0,6 %
<b>Total</b>	2.504	100 %

**UICC 1997.5° EDICIÓN (4 estadios).**

<b>Estadios</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>I</b>	626	25,0 %
<b>II</b>	443	17,7 %
<b>III</b>	644	25,7 %
<b>IV</b>	791	31,6 %
<b>Total</b>	2504	100 %

**BERG**

<b>Estadios</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>1</b>	644	25,7 %
<b>2</b>	563	22,5 %
<b>3</b>	965	38,5 %
<b>4</b>	332	13,3 %
<b>Total</b>	2504	100 %

**TANIS 7**

<b>Estadios</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>1</b>	626	25 %
<b>2</b>	461	18,4 %
<b>3</b>	504	20,1 %
<b>4</b>	407	16,3 %
<b>5</b>	270	10,8 %
<b>6</b>	167	6,7 %
<b>7</b>	69	2,8 %
<b>Total</b>	2504	100 %

**SNYDERMAN**

<b>Estadios</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>1</b>	1087	43,4 %
<b>2</b>	504	20,1 %
<b>3</b>	407	16,3 %
<b>4</b>	506	20,2 %
<b>Total</b>	2504	100 %

**KIRIKUTA**

<b>Estadios</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>1</b>	1069	42,7 %
<b>2</b>	758	30,3 %
<b>3</b>	441	17,6 %
<b>4</b>	236	9,4 %
<b>Total</b>	2504	100 %

**HART**

<b>Estadios</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>1</b>	1181	47,2 %
<b>2</b>	802	32,0 %
<b>3</b>	285	11,4 %
<b>4</b>	236	9,4 %
<b>Total</b>	2504	100 %

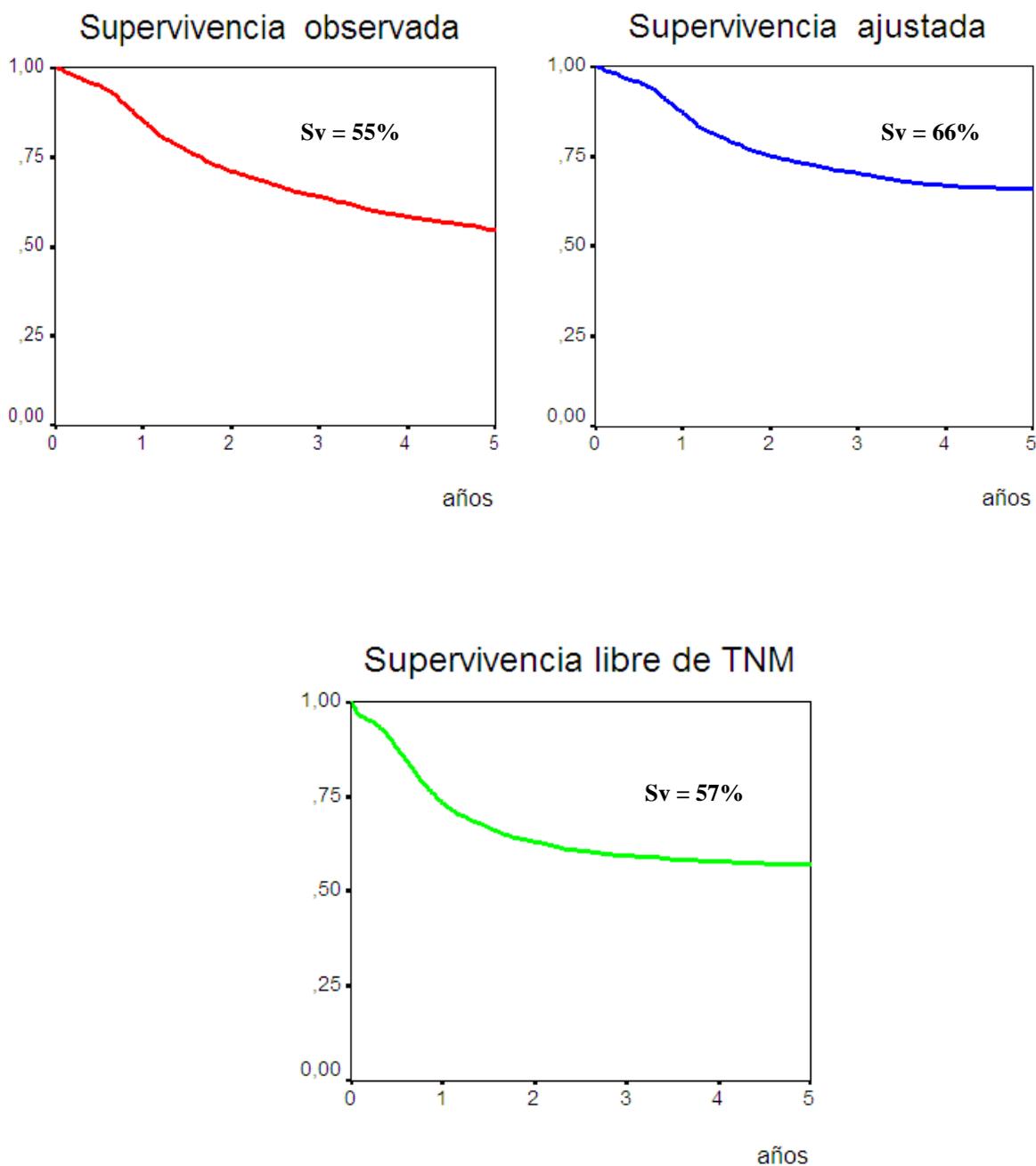
**HALL**

<b>Estadios</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>1</b>	626	25,0 %
<b>2</b>	469	18,7 %
<b>3</b>	543	21,7 %
<b>4</b>	700	28,0 %
<b>5</b>	166	6,6 %
<b>Total</b>	2504	100 %

## 4.2. Análisis de la supervivencia

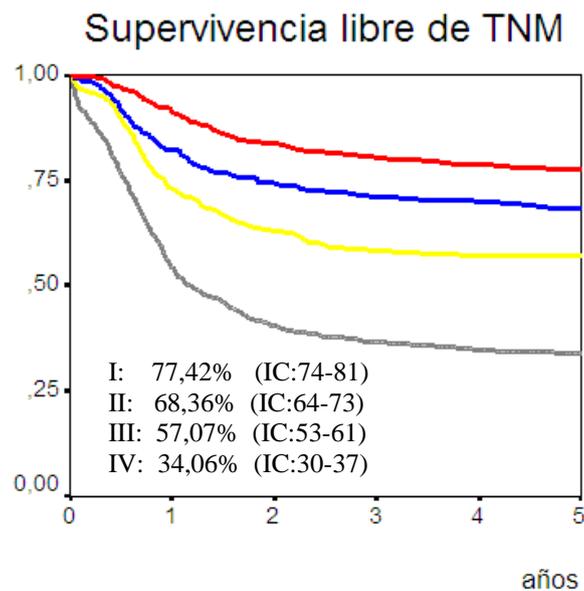
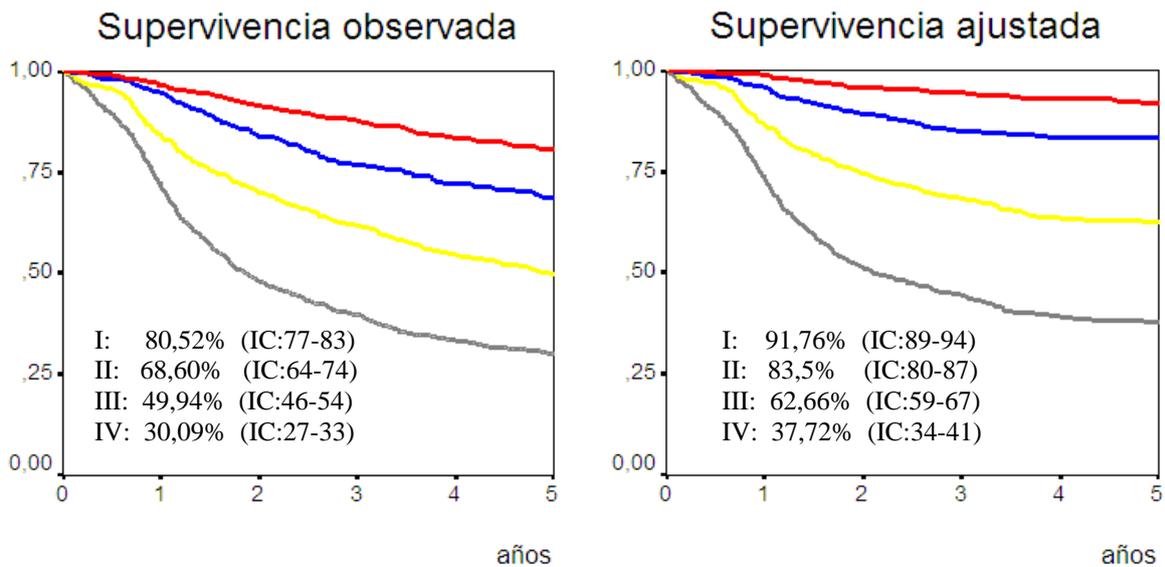
### 4.2.1. Valores de supervivencia según la clasificación TNM en el total de la población

La supervivencia *ajustada* a los 5 años de los 2.504 carcinomas diagnosticados fue del 66% (IC:64-68), la supervivencia *observada* del 55% (IC:53-57) y la supervivencia *libre de enfermedad* del 57% (IC:55-59).

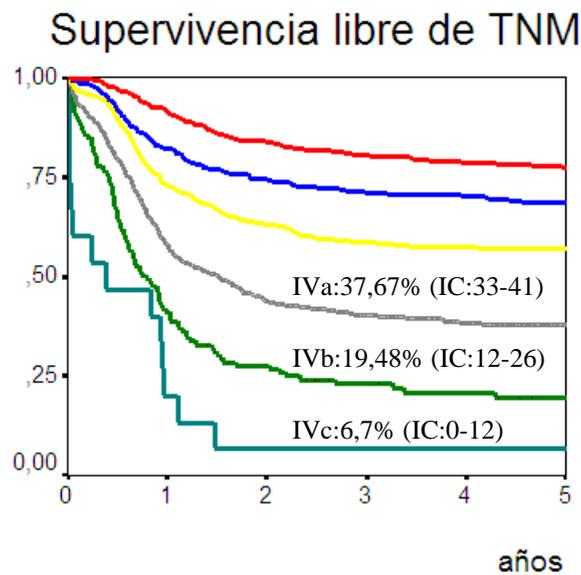
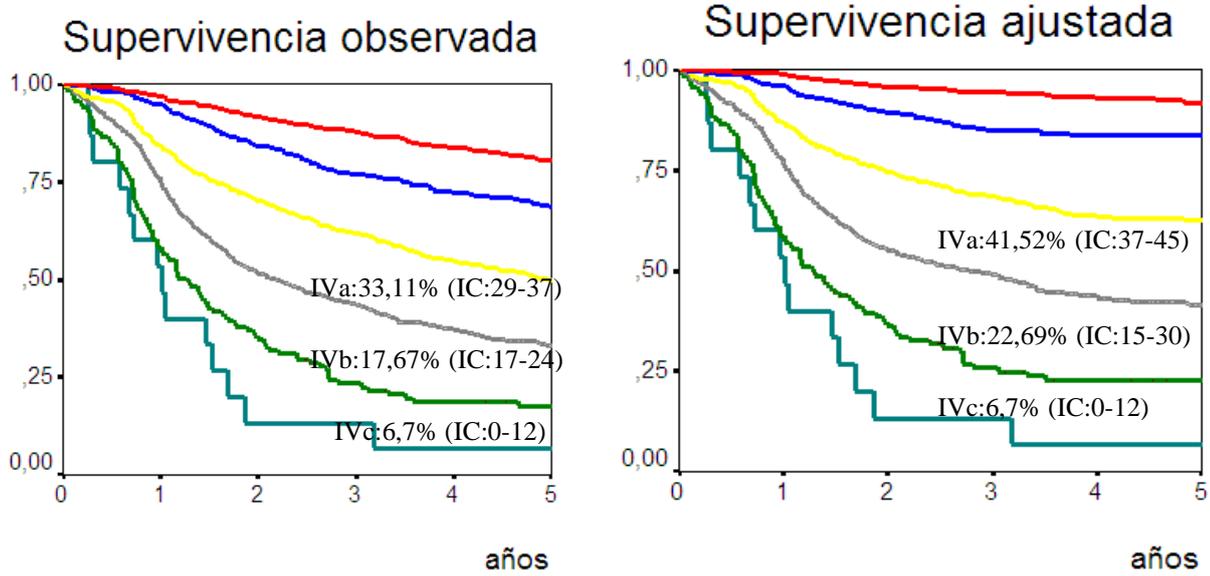


4.2.2. Valores de supervivencia según los diferentes estadios TNM (4 estadios y con subestadios) en el total de la población

Los siguientes gráficos muestran las curvas de supervivencia de acuerdo con el sistema TNM (5ª edición UICC) considerado como “gold standard”. Puede verificarse una disminución monotonía en la supervivencia en función del incremento del estadio con este sistema de clasificación para los diferentes cálculos de supervivencia.



Las siguientes gráficas muestran los valores de supervivencia considerando los 3 subestadios del estadio IV.



4.2.3. Valores de supervivencia según clasificación TNM en las diferentes localizaciones.

En la siguiente tabla se muestran los valores de supervivencia y los intervalos de confianza del 95% para los cálculos de la supervivencia ajustada, observada y libre de TNM en las 4 localizaciones estudiadas (cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe).

Resumen de los valores de supervivencia según localizaciones.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Observada</b>	<b>Ajustada</b>	<b>Libre</b>
<b>Cavidad oral</b>	299	49% (IC 95%: 43-55)	57% (IC 95%: 51-63)	49% (IC 95%: 43-55)
<b>Orofaringe</b>	504	35% (IC 95%: 31-39)	41% (IC 95%: 37-45)	35% (IC 95%: 31-39)
<b>Hipofaringe</b>	252	34% (IC 95%: 28-40)	42% (IC 95%: 36-48)	40% (IC 95%: 34-46)
<b>Laringe</b>	1449	66% (IC 95%: 68-63)	80% (IC 95%: 78-82)	69% (IC 95%: 67-71)

4.2.4. cálculos de **Hazard ratios** para cada una de las **categorías T,N y M** según la clasificación TNM 5ª edición (Supervivencia ajustada).

La siguiente tabla representa el riesgo relativo a partir del análisis de regresión de Cox para cada subgrupo T, N, M. Considerando la supervivencia ajustada y tomando como categoría de referencia los tumores T1N0, se observa un incremento progresivo del riesgo (hazard ratio) de muerte asociado al tumor de cabeza y cuello a medida que aumenta la extensión del tumor (T). Resultados similares se observan al incrementar el tamaño ganglionar (N) y con la aparición de metástasis(M).

El resultado confirma la capacidad de la extensión local, regional y a distancia de la enfermedad en la evaluación pronóstica de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. Los cálculos de hazard ratio en función de las diferentes categorías de clasificación TNM para la supervivencia observada y libre de enfermedad TNM ofrecieron unos resultados similares (datos no mostrados).

*Hazard ratios o Razón de tasas, es el cociente entre dos tasas de incidencia.  
Tasa de incidencia o “hazard rate” es una medida del ritmo de ocurrencia de un evento clínico en la población expuesta, ya sea en un determinado instante o en un periodo.*

<b>Categorías</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>M1</b>
<b>N0</b>	1.00 (626)	2.12 (443)	4.29 (384)	7.82 (156)	31.12 (15)
<b>N1</b>	3.97 (18)	5.96 (94)	7.67 (148)	13.33 (96)	
<b>N2a</b>	4.85 (8)	8.49 (32)	11.52 (33)	17.04 (29)	
<b>N2b</b>	3.37 (10)	4.85 (27)	6.92 (53)	17.97 (45)	
<b>N2c</b>	7.48 (8)	8.40 (29)	9.21 (67)	18.52 (52)	
<b>N3</b>	12.55 (15)	12.86 (21)	16.33 (41)	25.36 (54)	

#### 4.2.5. Cálculos de **Hazard ratios** para cada una de las diferentes **clasificaciones** (Cox).

La **tabla 1** muestra el riesgo relativo analizando la **supervivencia ajustada** para cada esquema de clasificación según los diferentes estadios que los integran de acuerdo con el método de regresión de Cox. Se analiza la diferencia entre el estadio inicial y el estadio final.

La **tabla 2** representa el riesgo relativo para cada esquema de clasificación según los diferentes estadios que los integran al analizar la **supervivencia libre de recidiva TNM** (control de la enfermedad).

Todos los sistemas de clasificación, tanto al analizar la supervivencia ajustada como la supervivencia libre de recidiva, presentan un aumento progresivo del riesgo relativo a medida que aumenta la severidad del estadio.

Si se considera como criterio de calidad de clasificación la diferencia en riesgo relativo entre los estadios extremos, la máxima diferencia la alcanzaron las clasificaciones de TANIS 7 ( 26,47) y Hall (21,18), en cuanto que la menor correspondió a la clasificación TANIS 3 (5,85).

Resultados similares se encontraron al analizar la supervivencia libre de TNM. Las máximas diferencias halladas entre los estadios extremos aparecieron en los sistemas TANIS 7 y Hall, en tanto que la menor diferencia se obtuvo con la clasificación TANIS 3.

**TABLA 1. Supervivencia ajustada-Hazard Ratios para cada esquema de clasificación**

	TNM-97	TANIS-7	TANIS-3	SNYDERMAN	HART	BERG	KIRIKUTA	HALL
Estadio 1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Estadio 2	2.12	2.19	3.25	3.12	3.27	2.62	3.76	2.23
Estadio 3	5.22	4.63	<b>5.85</b>	5.21	5.94	6.05	6.61	4.96
Estadio 4	<b>11.67</b>	7.76		<b>9.39</b>	<b>11.05</b>	<b>16.27</b>	<b>13.61</b>	<b>9.32</b>
Estadio 5		10.52						<b>21.18</b>
Estadio 6		17.50						
Estadio 7		<b>26.47</b>						

TABLA 2. Supervivencia libre -Hazard Ratios para cada esquema de clasificación

	TNM-97	TANIS-7	TANIS-3	SNYDERMAN	HART	BERG	KIRIKUTA	HALL
Estadio 1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Estadio 2	1.53	1.55	2.02	1.74	1.86	1.70	1.94	1.55
Estadio 3	2.29	2.13	<b>3.73</b>	2.50	3.28	2.66	3.22	2.24
Estadio 4	4.47	3.05		4.53	5.72	6.74	6.25	3.72
Estadio 5		4.30						<b>8.15</b>
Estadio 6		6.77						
Estadio 7		<b>10.09</b>						

**4.3. Análisis de los criterios utilizados en la evaluación de los sistemas de clasificación en el total de la población estudiada.**

**4.3.1. Homogeneidad intraestadio.**

Al analizar la tabla de resultados los mejores valores de homogeneidad según la supervivencia observada, ajustada y libre de recidiva TNM se obtuvieron con el sistema de clasificación **TANIS 7** (homogeneidad =72, 66,60).El sistema **TNM-UICC** presentó unos valores de homogeneidad aceptables siendo el 3er mejor sistema aunque con valores claramente inferiores si lo comparamos con el mejor esquema de clasificación. El sistema **TANIS 3** presentó los peores valores.

RECORDAR: a mayor valor, mejor homogeneidad

**1,00 = Mejor**

**0,00 = Peor**

**HOMOGENEIDAD**

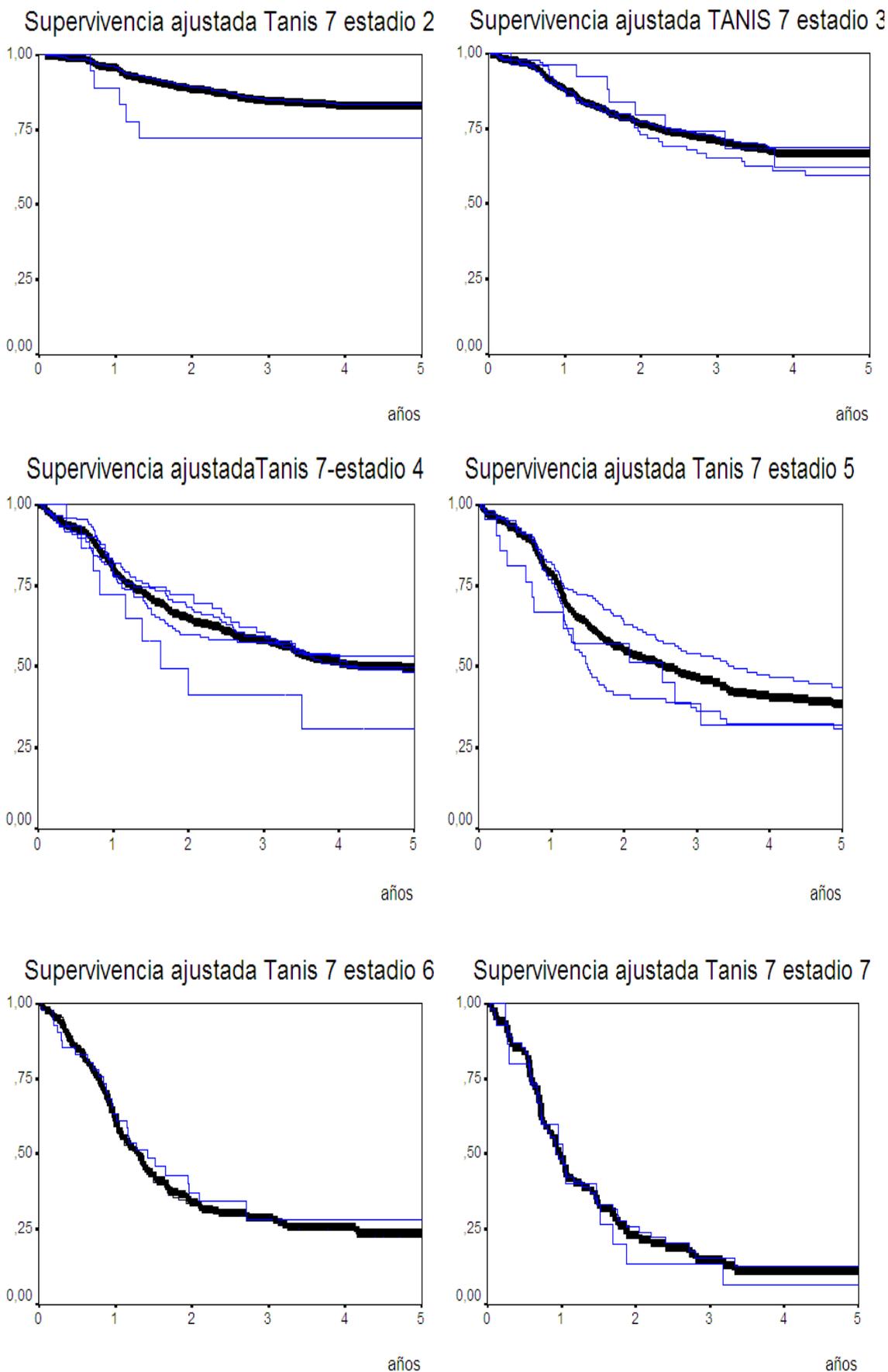
**Observada**

**Ajustada**

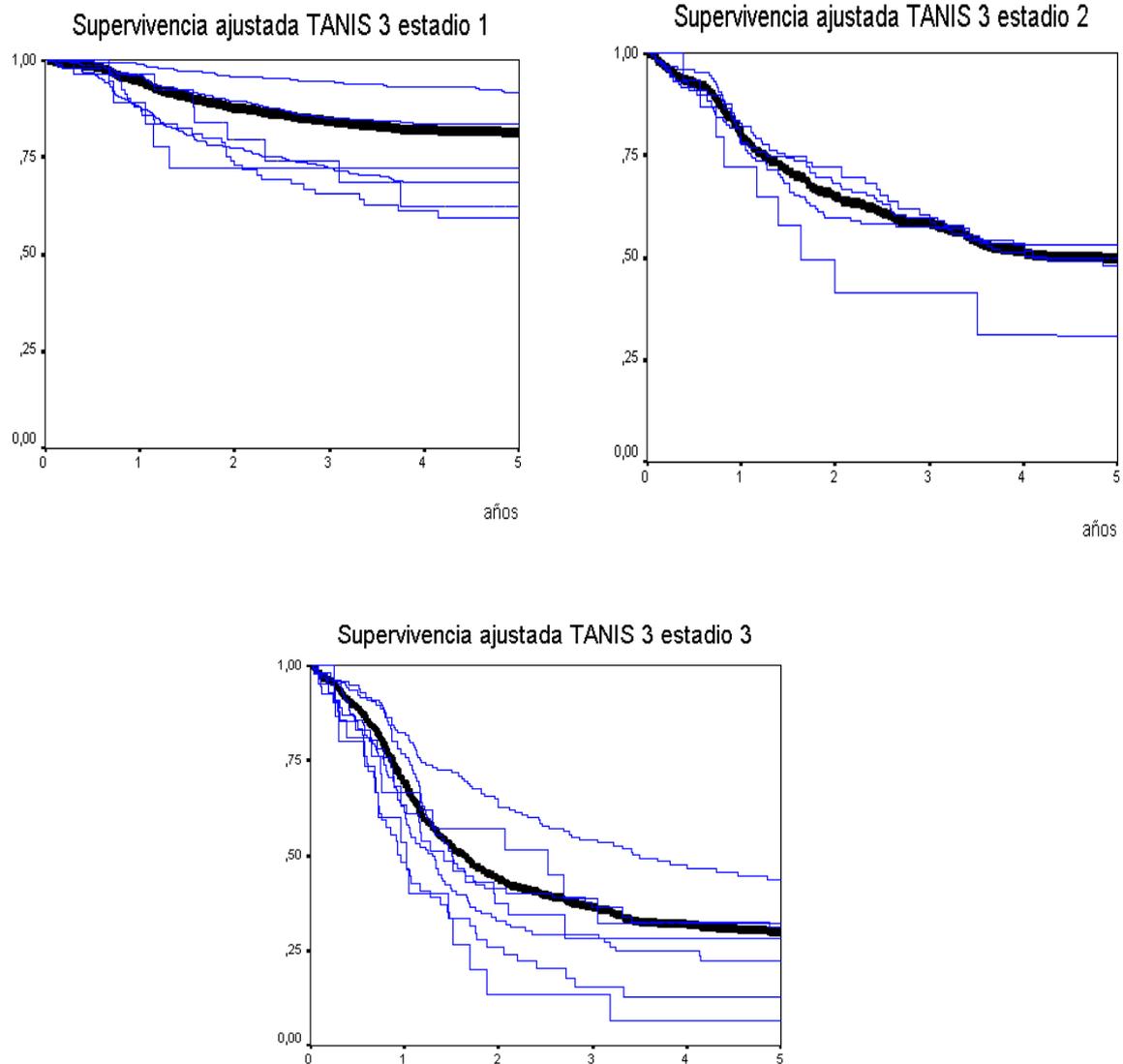
**Libre de TNM**

	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank
<b>TANIS 7</b>	<b>72,46</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	<b>65,69</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	<b>60,24</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>
<b>Hall</b>	58,14	0,75	2°	56,82	0,82	2°	48,08	0,72	2°
<b>UICC</b>	37,04	0,37	3°	33,11	0,34	3°	30,03	0,30	3°
<b>Berg</b>	30,49	0,26	4°	26,88	0,22	6°	27,55	0,24	4°
<b>Kirikuta</b>	29,07	0,23	5°	27,55	0,23	5°	23,47	0,15	5°
<b>Snyderman</b>	27,32	0,20	6°	28,17	0,24	4°	23,31	0,15	6°
<b>Hart</b>	22,22	0,11	7°	22,12	0,12	7°	19,38	0,06	7°
<b>TANIS 3</b>	<b>15,85</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	<b>16,21</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	<b>16,98</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>

**Análisis de la homogeneidad de TANIS 7 (mejor sistema).**



**Análisis homogeneidad TANIS 3 (peor sistema).**



La línea gruesa (**negro**) representa la supervivencia del estadio analizado. Las líneas finas (**azul**) representan la agrupación de categorías que integran el estadio correspondiente.

Como se observa en el sistema TANIS 7, los valores de supervivencia de las diferentes categorías que se agregan en un estadio determinado son muy parecidas a la supervivencia del estadio estudiado, por lo tanto, representan un **estadio homogéneo**. En cambio, observamos mayor dispersión al analizar los estadios según la clasificación TANIS 3.

### 4.3.2. Heterogeneidad interestadio

Al analizar la tabla de resultados los mejores valores de heterogeneidad según la supervivencia observada, ajustada y libre de recidiva TNM se obtienen con el sistema de clasificación propuesto por **Kirikuta** (heterogeneidad =71,73,73). El sistema UICC presenta los peores valores.

RECORDAR: a mayor valor, mejor heterogeneidad

**1,00 = Mejor**

**0,00 = Peor**

### HETEROGENEIDAD

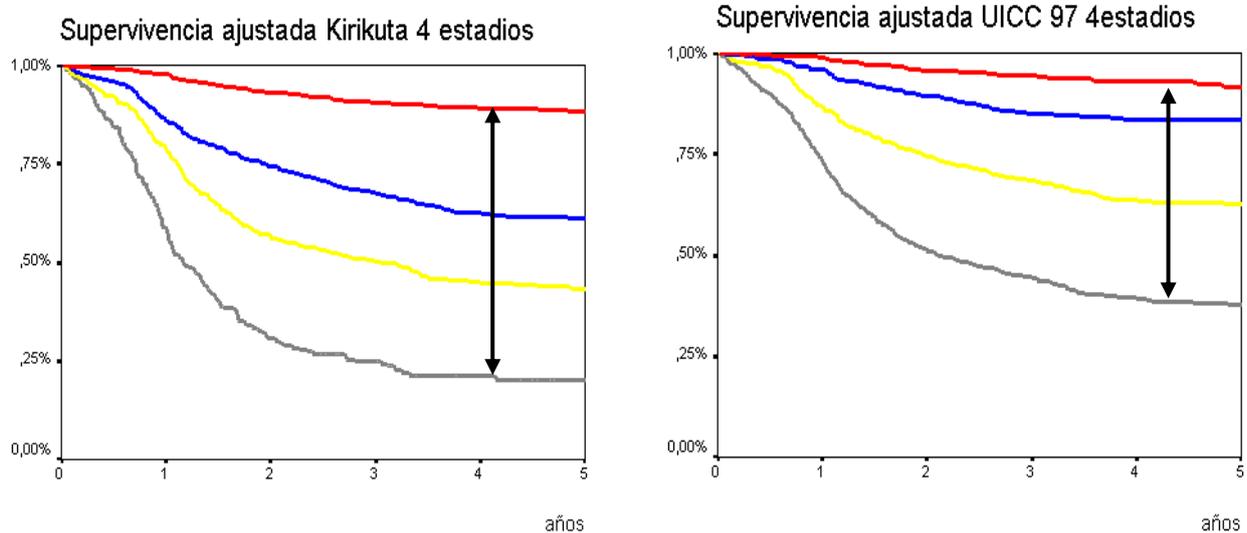
Observada

Ajustada

Libre de TNM

	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank
<b>Kirikuta</b>	<b>70,85</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	<b>73,22</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	<b>72,75</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>
Hart	66,97	0,74	2°	70,71	0,82	2°	72,28	0,88	2°
<b>TANIS 3</b>	64,73	0,59	3°	67,18	0,64	4°	68,72	0,66	4°
<b>Snyderman</b>	64,60	0,58	4°	67,80	0,67	3°	64,90	0,43	5°
<b>TANIS 7</b>	61,77	0,39	5°	65,47	0,55	5°	70,53	0,77	3°
<b>Berg</b>	61,10	0,35	6°	60,50	0,30	7°	61,20	0,21	7°
<b>Hall</b>	60,65	0,32	7°	60,72	0,31	6°	61,63	0,23	6°
<b>UICC</b>	<b>55,86</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	<b>54,58</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	<b>57,75</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>

### Análisis heterogeneidad Kirikuta y UICC.



El sistema de clasificación propuesto por Kirikuta presenta una excelente amplitud entre los valores de supervivencia del mejor y peor estadio. Además la supervivencia de los diferentes estadios se distribuye proporcionalmente, como se observa en la gráfica. Por el contrario, el sistema UICC 4 estadios presenta una distancia entre el estadio I-IV más reducida y la distribución del resto de estadios no es tan regular, presentando por ejemplo supervivencias muy similares los estadios I y II.

### 4.3.3. Balance o distribución.

La siguiente tabla refleja los valores obtenidos al analizar el criterio balance o distribución. Se observa como esta característica es la mejor aportación del sistema UICC, que presenta una excelente distribución del número de pacientes en cada estadio. En cambio, el sistema TANIS 3 muestra una distribución de los pacientes muy asimétrica

RECORDAR: a mayor valor, mejor balance

**1,00 = Mejor**

**0,00 = Peor**

	Valores	Marcador	Rank
<b>UICC</b>	<b>85,50</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>
<b>Berg 4</b>	71,50	0,70	2°
<b>Hall</b>	70,80	0,68	3°
<b>Snyderman</b>	63,20	0,51	4°
<b>TANIS 7</b>	54,71	0,33	5°
<b>Kirikuta_4</b>	54,00	0,33	6°
<b>Hart</b>	41,50	0,03	7°
<b>TANIS 3</b>	<b>39,67</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>

**Distribución pacientes según UICC (mejor sistema).**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Estadio I</b>	626	<b>25,0 %</b>
<b>Estadio II</b>	443	<b>17,7 %</b>
<b>Estadio III</b>	644	<b>25,7 %</b>
<b>Estadio IV</b>	791	<b>31,6 %</b>
<b>Total</b>	2504	100,0 %

**Distribución pacientes según TANIS 3 (peor sistema).**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Estadio I</b>	1591	<b>63,5 %</b>
<b>Estadio II</b>	407	<b>16,3 %</b>
<b>Estadio III</b>	506	<b>20,2 %</b>
<b>Total</b>	2504	100,0 %

El sistema UICC sigue una regularidad en la distribución de los pacientes entre los diferentes estadios, mientras el sistema TANIS incluye más del 60% de los pacientes en el estadio inicial.

**4.4. Análisis de los criterios de evaluación utilizados para comparar los diferentes sistemas de clasificación según localizaciones.**

Las siguientes tablas muestran los diferentes valores absolutos, su normalización en valores comprendidos entre 0 y 1 y la posición que ocupan según los resultados obtenidos. Se analizan los tres criterios estadísticos según los diferentes valores de supervivencia en todas las **localizaciones** estudiadas.

RECORDAR: a mayor valor, mejor homogeneidad 1,00 =Mejor  
 a mayor valor, mejor heterogeneidad 0,00 =Peor  
 a mayor valor, mejor balance

4.4.1. homogeneidad, heterogeneidad y balance en **CAVIDAD ORAL.**

**Homogeneidad cavidad oral n=299**

**Observada**

**Ajustada**

**Libre de TNM**

	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank
<b>Hall</b>	<b>35,97</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	33,90	0,96	2°	28,41	0,91	2°
<b>TANIS 7</b>	34,48	0,94	2°	<b>34,72</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	<b>29,76</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>
<b>UICC 97</b>	24,51	0,50	3°	22,42	0,40	5°	22,83	0,53	4°
<b>Berg</b>	24,10	0,48	4°	25,45	0,55	3°	21,00	0,40	5°
<b>Snyderman</b>	20,66	0,33	5°	22,99	0,43	4°	24,21	0,62	3°
<b>Kiricuta</b>	17,54	0,20	6°	18,69	0,22	7°	19,76	0,32	6°
<b>Hart</b>	17,09	0,18	7°	19,46	0,26	6°	18,87	0,26	7°
<b>TANIS 3</b>	<b>12,99</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	<b>14,20</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	<b>15,04</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>

Heterogeneidad cavidad oral n=299ObservadaAjustadaLibre de TNM

	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank
<b>Berg</b>	<b>58,80</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	59,57	0,87	2°	55,40	0,84	3°
<b>TANIS 3</b>	57,58	0,96	2°	<b>64,03</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	<b>61,53</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>
<b>Hall</b>	53,50	0,84	3°	53,03	0,69	5°	25,18	0,04	7°
<b>UICC 97</b>	51,56	0,79	4°	50,08	0,61	6°	38,52	0,39	5°
<b>Snyderman</b>	41,33	0,48	5°	55,32	0,75	3°	60,70	0,98	2°
<b>Kiricuta</b>	39,63	0,43	6°	53,18	0,69	4°	47,47	0,63	4°
<b>TANIS 7</b>	27,55	0,08	7°	36,05	0,21	7°	<b>23,53</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>
<b>Hart</b>	<b>25,00</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	<b>28,58</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	25,37	0,04	6°

Balance cavidad oral n=299

	Valores	Marcador	Rank
<b>UICC 97</b>	<b>82,25</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>
<b>Berg</b>	75,50	0,86	2°
<b>Hall</b>	67,40	0,69	3°
<b>Snyderman</b>	63,75	0,62	4°
<b>Kiricuta</b>	54,25	0,42	5°
<b>TANIS 7</b>	48,43	0,30	6°
<b>TANIS 3</b>	37,00	0,06	7°
<b>Hart</b>	<b>34,00</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>

Al analizar las diferentes tablas de resultados según la supervivencia observada, ajustada y libre de recidiva TNM, se observa que el sistema desarrollado por **Hall** y el sistema **TNM-UICC 97** obtienen excelentes valores en el análisis de la homogeneidad, heterogeneidad y distribución por estadios en la localización **cavidad oral**. Los sistemas de puntuación TANIS, al igual que ocurre en el estudio de la población global, cuando están integrados por pocos estadios (TANIS 3) obtienen altos valores en heterogeneidad con bajos valores en homogeneidad. Cuando están formados por muchos estadios (TANIS 7) ocurre al contrario, muestran excelentes valores numéricos en el análisis de la homogeneidad y muy discretos cuando la heterogeneidad es el criterio estudiado. La cavidad oral es una de las localizaciones donde el sistema **UICC-97** obtiene sus mejores resultados. Como se aprecia en la tabla de balance o distribución es el sistema que mejor reparte los pacientes según los diferentes estadios.

4.4.2. homogeneidad, heterogeneidad y balance en OROFARINGE.Homogeneidad orofaringe n=504ObservadaAjustadaLibre de TNM

	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank
<b>Hart</b>	<b>23,26</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	19,65	0,75	2°	16,50	0,68	3°
<b>Hall</b>	22,12	0,90	2°	<b>22,27</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	<b>19,42</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>
<b>Kiricuta</b>	20,12	0,72	3°	19,31	0,72	3°	16,31	0,66	4°
<b>Berg</b>	19,23	0,65	4°	16,92	0,49	5°	17,06	0,74	2°
<b>TANIS 7</b>	18,21	0,56	5°	18,28	0,62	4°	14,93	0,51	5°
<b>UICC 97</b>	16,31	0,39	6°	16,03	0,41	6°	13,67	0,37	6°
<b>Snyderman</b>	15,67	0,33	7°	15,55	0,36	7°	13,25	0,32	7°
<b>TANIS 3</b>	<b>11,90</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	<b>11,70</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	<b>10,29</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>

Heterogeneidad orofaringe n=504ObservadaAjustadaLibre de TNM

	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank
<b>Kiricuta</b>	<b>63,43</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	<b>67,48</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	<b>68,85</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>
<b>TANIS 3</b>	63,13	0,99	2°	64,12	0,91	4°	64,63	0,87	3°
<b>Hart</b>	61,63	0,95	3°	65,68	0,95	2°	64,78	0,87	2°
<b>Snyderman</b>	60,33	0,92	4°	62,78	0,87	5°	59,78	0,71	4°
<b>Hall</b>	42,83	0,44	5°	64,53	0,92	3°	59,57	0,70	5°
<b>TANIS 7</b>	34,17	0,20	6°	47,63	0,45	7°	37,50	0,01	7°
<b>UICC 97</b>	29,83	0,08	7°	50,25	0,52	6°	48,55	0,35	6°
<b>Berg</b>	<b>26,88</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	<b>31,50</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	<b>37,32</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>

**Balance orofaringe n=504**

	Valores	Marcador	Rank
<b>Hart</b>	<b>81,25</b>	<b>1,00</b>	<b>1°</b>
<b>Kiricuta</b>	78,25	0,93	2°
TANIS 3	76,33	0,89	3°
<b>Snyderman</b>	70,25	0,75	4°
TANIS 7	66,71	0,67	<b>5°</b>
<b>Berg</b>	54,25	0,38	6°
<b>Hall</b>	53,40	0,36	7°
<b>UICC 97</b>	<b>37,75</b>	<b>0,00</b>	<b>8°</b>

En la localización **orofaringe**, destaca fundamentalmente los sistema desarrollados por **Hart** y **Kiricuta**, que obtienen valores altos en homogeneidad y heterogeneidad, siendo ambos los sistemas que mejor distribuyen a los pacientes por estadios.

El sistema **UICC-97** es uno de los peores sistemas en el análisis de los tres criterios estudiados en dicha localización.

4.4.3. homogeneidad, heterogeneidad y balance en HIPOFARINGE.Homogeneidad hipofaringe n=252ObservadaAjustadaLibre de TNM

	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank
TANIS 7	23,64	1,00	1°	24,69	1,00	1°	19,01	1,00	1°
Hall	20,75	0,78	2°	21,97	0,81	2°	16,31	0,74	2°
Kiricuta	17,24	0,51	3°	17,61	0,52	4°	14,35	0,55	3°
Hart	17,06	0,50	4°	17,67	0,52	3°	13,39	0,46	4°
UICC 97	13,76	0,25	5°	13,61	0,24	5°	11,10	0,24	6°
Snyderman	13,70	0,24	6°	13,39	0,23	6°	10,68	0,20	7°
Berg	13,30	0,21	7°	12,87	0,19	7°	12,29	0,35	5°
TANIS 3	10,54	0,00	8°	10,03	0,00	8°	8,64	0,00	8°

Heterogeneidad hipofaringe n=252ObservadaAjustadaLibre de TNM

	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank
TANIS 7	53,05	1,00	1°	45,87	0,91	2°	39,23	0,53	4°
Berg	52,08	0,97	2°	48,06	1,00	1°	45,17	0,80	2°
TANIS 3	35,12	0,40	3°	45,43	0,89	3°	49,35	1,00	1°
Hart	34,17	0,36	4°	35,90	0,49	4°	33,10	0,24	6°
UICC 97	28,83	0,18	5°	25,12	0,05	7°	32,18	0,20	7°
Hall	26,53	0,11	6°	30,92	0,29	6°	36,98	0,42	5°
Kiricuta	25,42	0,07	7°	32,42	0,35	5°	40,68	0,59	3°
Snyderman	23,37	0,00	8°	24,02	0,00	8°	27,95	0,00	8°

**Balance hipofaringe n=252**

	<b>Valores</b>	<b>Marcador</b>	<b>Rank</b>
<b>TANIS 3</b>	74,67	<b>1,00</b>	<b>1°</b>
<b>Hart</b>	71,50	0,95	2°
<b>Kiricuta</b>	63,50	0,82	3°
<b>Snyderman</b>	54,00	0,68	4°
<b>TANIS 7</b>	46,86	0,56	<b>5°</b>
<b>Berg</b>	35,00	0,38	6°
<b>Hall</b>	32,40	0,34	7°
<b>UICC 97</b>	11,00	<b>0,00</b>	<b>8°</b>

En la localización **hipofaringe** observamos un resultado “atípico” en los sistemas TANIS. El sistema TANIS 7 obtiene un excelente resultado el análisis de la homogeneidad, valor esperado al estar integrado por un número alto de estadios, sin que por ello se alterare la heterogeneidad entre los diferentes estadios.

El sistema UICC obtiene unos valores muy pobres siendo el sistema que peor distribuye a los pacientes en los diferentes estadios.

4.4.4. homogeneidad, heterogeneidad y balance en SUPRAGLOTIS.Homogeneidad supraglotis n= 584

	<u>Observada</u>			<u>Ajustada</u>			<u>Libre de TNM</u>		
	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank
Hall	29.23	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	32.15	0,91	2°	25.31	0,55	2°
TANIS 7	28.24	0,92	2°	33.44	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	32.68	<b>1,00</b>	<b>1°</b>
UICC 97	23.20	0,49	3°	22.57	0,28	5°	22.52	0,38	3°
Kiricuta	22.22	0,40	4°	22.83	0,29	4°	21.88	0,34	4°
Snyderman	20.20	0,23	5°	22.88	0,30	3°	21.28	0,30	5°
Berg	19.65	0,18	6°	18.76	0,02	7°	16.28	<b>0,00</b>	<b>8°</b>
Hart	18.38	0,07	7°	19.12	0,05	6°	18.45	0,13	6°
TANIS 3	17.51	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	18.41	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	17.89	0,10	7°

Heterogeneidad supraglotis n= 584

	<u>Observada</u>			<u>Ajustada</u>			<u>Libre de TNM</u>		
	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank
TANIS 3	55,30	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	59.11	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	64.33	<b>1,00</b>	<b>1°</b>
Snyderman	53,50	0,95	2°	55.90	0,92	2°	56.40	0,82	4°
Kiricuta	51,73	0,90	3°	53.78	0,86	3°	62.38	0,96	2°
Hart	45,12	0,73	4°	53.37	0,85	4°	58.00	0,86	3°
Berg	31,30	0,36	5°	33.73	0,34	5°	26.82	0,14	7°
TANIS 7	27,75	0,26	6°	32.50	0,30	6°	35.20	0,34	5°
Hall	25,81	0,21	7°	29.23	0,22	7°	30.02	0,22	6°
UICC 97	17,96	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	20.91	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	20.51	<b>0,00</b>	<b>8°</b>

**Balance supraglotis n= 584**

	<b>Valores</b>	<b>Marcador</b>	<b>Rank</b>
<b>Snyderman</b>	75,00	<b>1,00</b>	<b>1°</b>
<b>UICC 97</b>	65,75	0,76	2°
<b>Kiricuta</b>	45,00	0,24	3°
<b>Hall</b>	43,60	0,20	4°
TANIS 3	41,70	0,15	5°
TANIS 7	39,86	0,10	6°
<b>Hart</b>	38,00	0,06	7°
<b>Berg</b>	35,75	<b>0,00</b>	<b>8°</b>

4.4.5. homogeneidad, heterogeneidad y balance en **GLOTIS**.**Homogeneidad glotis n= 725**

	<b><u>Observada</u></b>			<b><u>Ajustada</u></b>			<b><u>Libre de TNM</u></b>		
	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank
<b>TANIS 7</b>	217,39	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	232,56	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	166,67	<b>1,00</b>	<b>1°</b>
<b>Hall</b>	166,67	0,74	2°	166,67	0,69	2°	111,11	0,63	2°
<b>Berg</b>	140,84	0,61	3°	147,06	0,59	3°	89,28	0,49	3°
<b>UICC 97</b>	105,26	0,44	4°	104,17	0,39	4°	86,96	0,47	4°
<b>Kiricuta</b>	35,21	0,08	5°	40,32	0,09	5°	18,48	0,02	5°
<b>Snyderman</b>	34,60	0,08	6°	38,91	0,08	7°	17,92	0,02	7°
<b>Hart</b>	34,48	0,08	7°	39,53	0,08	6°	18,21	0,02	6°
<b>TANIS 3</b>	18,83	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	21,55	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	14,97	<b>0,00</b>	<b>8°</b>

**Heterogeneidad glotis n= 725**

	<b><u>Observada</u></b>			<b><u>Ajustada</u></b>			<b><u>Libre de TNM</u></b>		
	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank	Valores	Marcador	Rank
<b>TANIS 3</b>	58,85	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	56,96	<b>1,00</b>	<b>1°</b>	45,77	<b>1,00</b>	<b>1°</b>
<b>UICC 97</b>	53,10	0,83	2°	55,92	0,97	2°	25,85	0,32	4°
<b>Berg</b>	50,90	0,77	3°	39,65	0,49	3°	24,71	0,30	5°
<b>TANIS 7</b>	36,28	0,35	4°	38,95	0,47	4°	40,03	0,80	2°
<b>Hart</b>	32,75	0,24	5°	24,93	0,05	7°	26,23	0,35	3°
<b>Hall</b>	31,67	0,21	6°	30,53	0,22	5°	18,85	0,10	7°
<b>Snyderman</b>	24,47	0,01	7°	28,03	0,14	6°	16,20	<b>0,00</b>	<b>8°</b>
<b>Kiricuta</b>	24,35	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	23,25	<b>0,00</b>	<b>8°</b>	22,88	0,23	6°

**Balance glotis n= 725**

	<b>Valores</b>	<b>Marcador</b>	<b>Rank</b>
<b>Hall</b>	68,40	<b>1,00</b>	<b>1°</b>
<b>Berg</b>	41,75	0,61	2°
<b>UICC 97</b>	41,75	0,61	3°
TANIS 7	7,29	0,11	4°
<b>Snyderman</b>	2,75	0,04	5°
<b>Kiricuta</b>	2,75	0,04	6°
<b>Hart</b>	2,25	0,03	7°
<b>TANIS 3</b>	0	<b>0,00</b>	<b>8°</b>

En los carcinomas localizados en la **laringe**, el sistema **UICC-97** alcanza unos valores altos cuando se analiza la sublocalización glótica (cuarta posición en homogeneidad, segunda en heterogeneidad y tercera en la distribución de los pacientes), no ocurriendo lo mismo cuando se estudia la supraglotis, disminuyendo claramente su capacidad pronóstica en esta sublocalización.

**4. 5. Tabla puntuación: valores homogeneidad, heterogeneidad y balance para cada sistema.**

Las siguientes tablas reflejan la suma de los valores correspondientes a cada uno de los criterios analizados, donde **3,00** es el máximo y **0,00** el mínimo que puede obtener un sistema de clasificación.

**4.5.1 población total (supervivencia observada, ajustada y libre T, N, M.)**

*4.5.1.a Tabla valores de todas las características: supervivencia observada*

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
<b>HOMO</b>	0,00	1,00	0,37	0,20	0,11	0,26	0,75	0,23
<b>HETER</b>	0,59	0,39	0,00	0,58	0,74	0,35	0,32	1,00
<b>BALAN</b>	0,00	0,33	1,00	0,51	0,03	0,70	0,68	0,33
<b>TOTAL</b>	<b>0,59</b>	1,72	1,37	1,29	0,88	1,31	<b>1,75</b>	1,56

SISTEMAS	Rank	Valores
<b>Hall</b>	<b>1°</b>	<b>1,75</b>
<b>TANIS 7</b>	2°	1,72
<b>Kiricuta</b>	3°	1,56
<b>UICC</b>	4°	1,37
<b>Berg</b>	5°	1,31
<b>Snyderman</b>	6°	1,29
<b>Hart</b>	7°	0,88
<b>TANIS 3</b>	<b>8°</b>	<b>0,59</b>

4.5.1.b Tabla valores de todas las características: supervivencia ajustada

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
<b>HOMO</b>	0,00	1,00	0,34	0,24	0,12	0,22	0,82	0,23
<b>HETER</b>	0,64	0,55	0,00	0,67	0,82	0,30	0,31	0,95
<b>BALAN</b>	0,00	0,33	1,00	0,51	0,03	0,70	0,68	0,33
<b>TOTAL</b>	<b>0,64</b>	<b>1,88</b>	1,34	1,42	0,97	1,22	<b>1,81</b>	1,57

SISTEMAS	Rank	Valores
<b>TANIS 7</b>	<b>1°</b>	<b>1,88</b>
<b>Hall</b>	2°	1,81
<b>Kiricuta</b>	3°	1,57
Snyderman	4°	1,42
<b>UICC</b>	5°	1,34
<b>Berg</b>	6°	1,22
<b>Hart</b>	7°	0,97
<b>TANIS 3</b>	<b>8°</b>	<b>0,64</b>

4.5.1.c Tabla valores de todas las características: supervivencia libre

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
<b>HOMO</b>	0,00	1,00	0,30	0,15	0,06	0,24	0,72	0,15
<b>HETER</b>	0,66	0,77	0,00	0,43	0,88	0,21	0,23	0,91
<b>BALAN</b>	0,00	0,33	1,00	0,51	0,03	0,70	0,68	0,33
<b>TOTAL</b>	<b>0,66</b>	<b>2,10</b>	1,30	1,09	0,97	1,15	1,63	1,39

SISTEMAS	Rank	Valores
<b>TANIS 7</b>	<b>1°</b>	<b>2,10</b>
<b>Hall</b>	2°	1,63
<b>Kiricuta</b>	3°	1,39
<b>UICC</b>	4°	1,30
<b>Berg</b>	5°	1,15
<b>Snyderman</b>	6°	1,09
<b>Hart</b>	7°	0,97
<b>TANIS 3</b>	<b>8°</b>	<b>0,66</b>

## 4.5.2. Según localizaciones (supervivencia observada, ajustada y libre T, N, M.).

## 4.5.2.a cavidad oral.

Tabla valores de todas las características (cavidad oral) :supervivencia observada.

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
<b>HOMO</b>	0,00	0,94	0,50	0,33	0,18	0,48	1,00	0,20
<b>HETER</b>	0,96	0,08	0,79	0,48	0,00	1,00	0,84	0,43
<b>BALAN</b>	0,06	0,30	1,00	0,62	0,00	0,86	0,69	0,42
<b>TOTAL</b>	1,02	1,32	2,29	1,43	<b>0,18</b>	2,34	<b>2,53</b>	1,05

SISTEMAS	Rank	Valores
<b>Hall</b>	<b>1°</b>	<b>2,53</b>
<b>Berg</b>	2°	2,34
<b>UICC</b>	3°	2,29
Snyderman	4°	1,43
<b>TANIS 7</b>	5°	1,32
<b>Kiricuta</b>	6°	1,05
TANIS 3	7°	1,02
<b>Hart</b>	<b>8°</b>	<b>0,18</b>

Tabla valores de todas las características (cavidad oral) : supervivencia ajustada.

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
<b>HOMO</b>	0,00	1,00	0,40	0,43	0,26	0,55	0,96	0,22
<b>HETER</b>	1,00	0,21	0,61	0,75	0,00	0,87	0,69	0,69
<b>BALAN</b>	0,06	0,30	1,00	0,62	0,00	0,86	0,69	0,42
<b>TOTAL</b>	1,06	1,51	2,01	1,80	<b>0,26</b>	2,28	<b>2,34</b>	1,33

SISTEMAS	Rank	Valores
<b>Hall</b>	<b>1°</b>	<b>2,34</b>
<b>Berg</b>	2°	2,28
<b>UICC</b>	3°	2,01
<b>Snyderman</b>	4°	1,80
<b>TANIS 7</b>	5°	1,51
<b>Kiricuta</b>	6°	1,33
<b>TANIS 3</b>	7°	1,06
<b>Hart</b>	<b>8°</b>	<b>0,26</b>

Tabla valores de todas las características (cavidad oral): *supervivencia libre*.

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
<b>HOMO</b>	0,00	1,00	0,53	0,62	0,26	0,40	0,91	0,32
<b>HETER</b>	1,00	0,00	0,39	0,98	0,04	0,84	0,04	0,63
<b>BALAN</b>	0,06	0,30	1,00	0,62	0,00	0,86	0,69	0,42
<b>TOTAL</b>	1,06	1,30	1,92	<b>2,22</b>	<b>0,30</b>	2,1	1,64	1,35

SISTEMAS	Rank	Valores
Snyderman	1°	<b>2,22</b>
Berg	2°	2,10
UICC	3°	1,92
HALL	4°	1,64
Kiricuta	5°	1,35
TANIS 7	6°	1,30
TANIS 3	7°	1,06
<b>Hart</b>	<b>8°</b>	<b>0,30</b>

## 4.5.2.b Orofaringe.

Tabla valores de todas las características (orofaringe): supervivencia observada.

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
<b>HOMO</b>	0,00	0,56	0,39	0,33	1,00	0,65	0,90	0,72
<b>HETER</b>	0,99	0,20	0,08	0,92	0,95	0,00	0,44	1,00
<b>BALAN</b>	0,89	0,67	0,00	0,75	1,00	0,38	0,36	0,93
<b>TOTAL</b>	1,88	1,43	<b>0,47</b>	2,00	<b>2,95</b>	1,03	1,7	2,65

SISTEMAS	Rank	Valores
<b>Hart</b>	<b>1°</b>	<b>2,95</b>
<b>KIRICUTA</b>	2°	2,65
Snyderman	3°	2,00
TANIS 3	4°	1,88
<b>HALL</b>	5°	1,70
<b>TANIS 7</b>	6°	1,43
<b>Berg</b>	7°	1,03
<b>UICC</b>	<b>8°</b>	<b>0,47</b>

Tabla valores de todas las características (orofaringe): *supervivencia ajustada*.

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
<b>HOMO</b>	0,00	0,62	0,41	0,36	0,75	0,49	1,00	0,72
<b>HETER</b>	0,91	0,45	0,52	0,87	0,95	0,00	0,92	1,00
<b>BALAN</b>	0,89	0,67	0,00	0,75	1,00	0,38	0,36	0,93
<b>TOTAL</b>	1,98	1,74	0,93	1,98	<b>2,70</b>	<b>0,87</b>	2,28	2,65

SISTEMAS	Rank	Valores
<b>Hart</b>	<b>1°</b>	<b>2,70</b>
<b>Kiricuta</b>	2°	2,65
<b>Hall</b>	3°	2,28
Snyderman	4°	1,98
TANIS 3	5°	1,98
<b>TANIS 7</b>	6°	1,74
<b>UICC</b>	7°	<b>0,93</b>
<b>Berg</b>	<b>8°</b>	<b>0,87</b>

Tabla valores de todas las características (orofaringe): *supervivencia libre*.

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
HOMO	0,00	0,51	0,37	0,32	0,68	0,74	1,00	0,66
HETER	0,87	0,01	0,35	0,71	0,87	0,00	0,70	1,00
BALAN	0,89	0,67	0,00	0,75	1,00	0,38	0,36	0,93
TOTAL	1,76	1,19	0,72	1,78	2,55	1,12	2,06	2,59

SISTEMAS	Rank	Valores
Kiricuta	1°	2,59
Hart	2°	2,55
Hall	3°	2,06
Snyderman	4°	1,78
TANIS 3	5°	1,76
TANIS 7	6°	1,19
Berg	7°	1,12
UICC	8°	0,72

## 4.5.2.c Hipofaringe

Tabla valores de todas las características (hipofaringe): supervivencia observada.

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
<b>HOMO</b>	0,00	1,00	0,25	0,24	0,50	0,21	0,78	0,51
<b>HETER</b>	0,40	1,00	0,18	0,00	0,36	0,97	0,11	0,07
<b>BALAN</b>	1,00	0,56	0,00	0,68	0,95	0,38	0,34	0,82
<b>TOTAL</b>	1,40	<b>2,56</b>	<b>0,35</b>	0,92	1,81	1,56	1,23	1,40

SISTEMAS	Rank	Valores
<b>TANIS 7</b>	<b>1°</b>	<b>2,56</b>
<b>Hart</b>	2°	1,81
<b>Berg</b>	3°	1,56
<b>Kiricuta</b>	4°	1,40
TANIS 3	5°	1,40
<b>Hall</b>	6°	1,23
Snyderman	7°	0,92
<b>UICC</b>	<b>8°</b>	<b>0,35</b>

Tabla valores de todas las características (hipofaringe): supervivencia ajustada.

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
<b>HOMO</b>	0,00	1,00	0,24	0,23	0,52	0,19	0,81	0,52
<b>HETER</b>	0,89	0,91	0,05	0,00	0,49	1,00	0,29	0,35
<b>BALAN</b>	1,00	0,56	0,00	0,68	0,95	0,38	0,34	0,82
<b>TOTAL</b>	1,89	<b>2,47</b>	<b>0,29</b>	0,91	1,96	1,57	1,44	1,69

SISTEMAS	Rank	Valores
<b>TANIS 7</b>	<b>1°</b>	<b>2,47</b>
<b>Hart</b>	2°	1,96
TANIS 3	3°	1,89
<b>Kiricuta</b>	4°	1,69
<b>Berg</b>	5°	1,57
<b>Hall</b>	6°	1,44
Snyderman	7°	0,91
<b>UICC</b>	<b>8°</b>	<b>0,29</b>

Tabla valores de todas las características (hipofaringe): supervivencia libre.

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
<b>HOMO</b>	0,00	1,00	0,24	0,20	0,46	0,35	0,74	0,55
<b>HETER</b>	1,00	0,53	0,20	0,00	0,24	0,80	0,42	0,59
<b>BALAN</b>	1,00	0,56	0,00	0,68	0,95	0,38	0,34	0,82
<b>TOTAL</b>	2,00	<b>2,09</b>	<b>0,44</b>	0,88	1,65	1,53	1,50	1,96

SISTEMAS	<u>Rank</u>	Valores
<b>TANIS 7</b>	<b>1°</b>	<b>2,09</b>
TANIS 3	2°	2,00
<b>Kiricuta</b>	3°	1,96
<b>Hart</b>	4°	1,65
<b>Berg</b>	5°	1,53
<b>Hall</b>	6°	1,50
Snyderman	7°	0,88
<b>UICC</b>	<b>8°</b>	<b>0,44</b>

## 4.5.2.d Supraglotis.

Tabla valores de todas las características (supraglotis): *supervivencia observada*.

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
<b>HOMO</b>	0,00	0,92	0,49	0,23	0,07	0,18	1,00	0,40
<b>HETER</b>	1,00	0,26	0,00	0,95	0,73	0,36	0,21	0,90
<b>BALAN</b>	0,15	0,10	0,76	1,00	0,06	0,00	0,20	0,24
<b>TOTAL</b>	1,15	1,28	1,25	<b>2,18</b>	0,86	<b>0,54</b>	1,41	1,54

SISTEMAS	Rank	Valores
<b>Snyderman</b>	<b>1°</b>	<b>2,18</b>
<b>Kiricuta</b>	2°	1,54
<b>Hall</b>	3°	1,41
<b>TANIS 7</b>	4°	1,28
<b>UICC</b>	5°	1,25
<b>TANIS 3</b>	6°	1,15
<b>Hart</b>	7°	0,86
<b>Berg</b>	<b>8°</b>	<b>0,54</b>

Tabla valores de todas las características (supraglotis): supervivencia ajustada.

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
<b>HOMO</b>	0,00	1,00	0,28	0,30	0,05	0,02	0,91	0,29
<b>HETER</b>	1,00	0,30	0,00	0,92	0,85	0,34	0,22	0,86
<b>BALAN</b>	0,15	0,10	0,76	1,00	0,06	0,00	0,20	0,24
<b>TOTAL</b>	1,15	1,40	1,04	<b>2,22</b>	0,96	<b>0,36</b>	1,33	1,39

SISTEMAS	Rank	Valores
Snyderman	1°	<b>2,22</b>
TANIS 7	2°	1,40
Kiricuta	3°	1,39
Hall	4°	1,33
TANIS 3	5°	1,15
UICC	6°	1,04
Hart	7°	0,96
<b>Berg</b>	<b>8°</b>	<b>0,36</b>

Tabla valores de todas las características (supraglotis): *supervivencia libre*.

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
<b>HOMO</b>	0,10	1,00	0,38	0,30	0,13	0,00	0,55	0,34
<b>HETER</b>	1,00	0,34	0,00	0,82	0,86	0,14	0,22	0,96
<b>BALAN</b>	0,15	0,10	0,76	1,00	0,06	0,00	0,20	0,24
<b>TOTAL</b>	1,25	1,44	1,14	<b>2,12</b>	1,05	<b>0,14</b>	0,97	1,54

SISTEMAS	Rank	Valores
<b>Snyderman</b>	<b>1°</b>	<b>2,12</b>
<b>Kiricuta</b>	2°	1,54
<b>TANIS 7</b>	3°	1,44
<b>TANIS 3</b>	4°	1,25
<b>UICC</b>	5°	1,14
<b>Hart</b>	6°	1,05
<b>Hall</b>	7°	0,97
<b>Berg</b>	<b>8°</b>	<b>0,14</b>

## 4.5.2.e glotis

Tabla valores de todas las características (glotis): *supervivencia observada*.

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
<b>HOMO</b>	0,00	1,00	0,44	0,08	0,08	0,61	0,74	0,08
<b>HETER</b>	1,00	0,35	0,83	0,01	0,24	0,77	0,21	0,00
<b>BALAN</b>	0,00	0,11	0,61	0,04	0,03	0,61	1,00	0,04
<b>TOTAL</b>	1,00	1,46	1,88	0,13	0,35	<b>1,99</b>	1,95	<b>0,12</b>

SISTEMAS	Rank	Valores
<b>Berg</b>	<b>1°</b>	<b>1,99</b>
<b>Hall</b>	2°	1,95
<b>UICC</b>	3°	1,88
<b>TANIS 7</b>	4°	1,46
<b>TANIS 3</b>	5°	1,00
<b>Hart</b>	6°	0,35
<b>Snyderman</b>	7°	0,13
<b>Kiricuta</b>	<b>8°</b>	<b>0,12</b>

Tabla valores de todas las características (glotis): *supervivencia ajustada*.

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
<b>HOMO</b>	0,00	1,00	0,39	0,08	0,08	0,59	0,69	0,09
<b>HETER</b>	1,00	0,47	0,97	0,14	0,05	0,49	0,22	0,00
<b>BALAN</b>	0,00	0,11	0,61	0,04	0,03	0,61	1,00	0,04
<b>TOTAL</b>	1,00	1,58	<b>1,97</b>	0,26	0,16	1,69	1,91	<b>0,13</b>

SISTEMAS	<u>Rank</u>	Valores
<b>UICC</b>	<b>1°</b>	<b>1,97</b>
<b>Hall</b>	2°	1,91
<b>Berg</b>	3°	1,69
<b>TANIS 7</b>	4°	1,58
TANIS 3	5°	1,00
Snyderman	6°	0,26
<b>Hart</b>	7°	0,16
<b>Kiricuta</b>	<b>8°</b>	<b>0,13</b>

Tabla valores de todas las características (glotis): supervivencia libre.

	TANIS 3	TANIS 7	UICC	SNYDER	HART	BERG	HALL	KIRIK
HOMO	0,00	1,00	0,47	0,02	0,02	0,49	0,63	0,02
HETER	1,00	0,80	0,32	0,00	0,35	0,30	0,10	0,23
BALAN	0,00	0,11	0,61	0,04	0,03	0,61	1,00	0,04
TOTAL	1,00	<b>1,91</b>	1,40	<b>0,06</b>	0,40	1,40	1,73	0,29

SISTEMAS	<u>Rank</u>	Valores
TANIS 7	1°	<b>1,91</b>
Hall	2°	1,73
Berg	3°	1,40
UICC	4°	1,40
TANIS 3	5°	1,00
Hart	6°	0,40
Kiricuta	7°	0,29
Snyderman	8°	<b>0,06</b>

**4.6. Comparación del sistema UICC 97 con y sin subestadios.**

Análisis de los criterios de evaluación utilizados para comparar los 2 sistemas UICC en el total de la población.

**HOMOGENEIDAD****Observada****Ajustada****Libre de TNM**

	Valores	Rank	Valores	Rank	Valores	Rank
<b>UICC 6 estadios</b>	44,64	1°	39,64	1°	34,97	1°
<b>UICC 4 estadios</b>	37,04	2°	33,11	2°	30,03	2°

**HETEROGENEIDAD****Observada****Ajustada****Libre de TNM**

	Valores	Rank	Valores	Rank	Valores	Rank
<b>UICC 6 estadios</b>	66,03	1°	67,00	1°	71,51	1°
<b>UICC 4 estadios</b>	55,86	2°	54,58	2°	57,75	2°

**BALANCE**

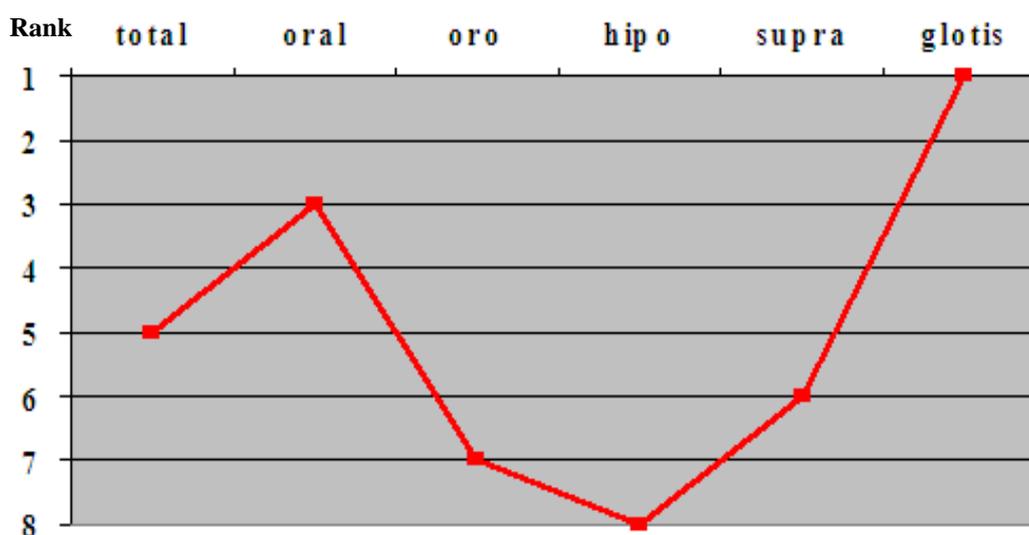
	Valores	<u>Rank</u>
<b>UICC 4 estadios</b>	85,50	1°
<b>UICC 6 estadios</b>	45,00	2°

El sistema UICC con subestadios mejora al sistema con 4 estadios en homogeneidad y heterogeneidad aunque implica una peor distribución de los pacientes.

#### **4.7. Comparación gráfica entre diferentes sistema de clasificación**

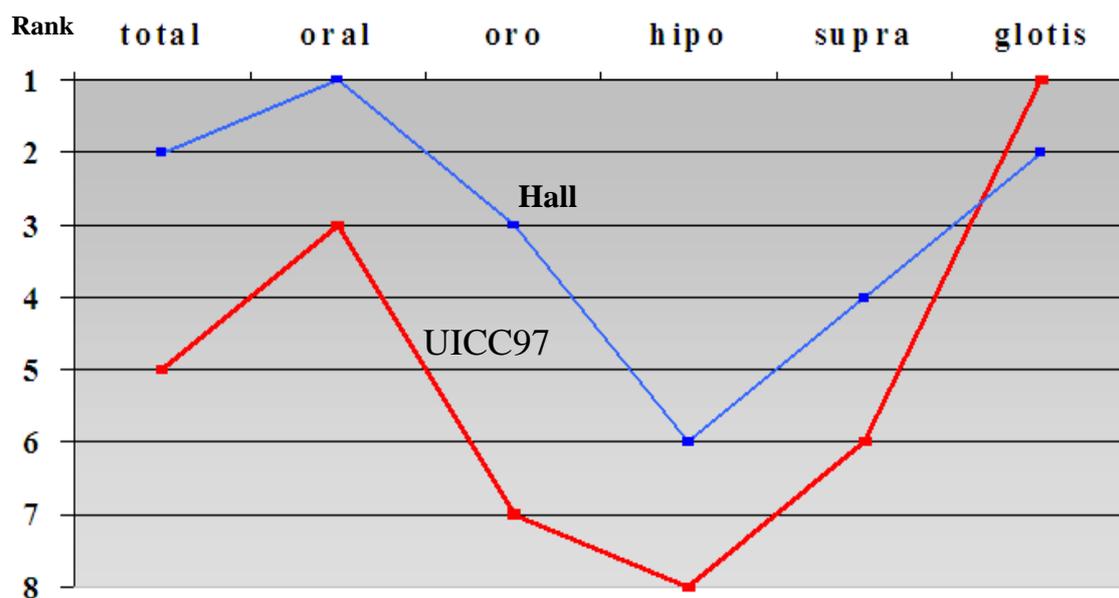
Se ha comparado visualmente las posiciones obtenidas por el sistema UICC 97, con respecto a algunos sistemas alternativos, en el total de la población y en las diferentes localizaciones superponiendo las gráficas. En el eje de abscisas hemos representado las diferentes posiciones del primero al octavo que puede ocupar un sistema de clasificación respecto al resto. En el eje de ordenadas hemos colocado las diferentes poblaciones estudiadas (total de la población, cavidad oral, hipofaringe, orofaringe, supraglotis y glotis). De esta manera, en un solo gráfico podemos observar para un mismo sistema dónde obtiene los mejores y peores resultados, y a su vez, compararlo con el resto de esquemas de clasificación.

#### **Puntuación en todas localizaciones UICC-97 (supervivencia ajustada)**



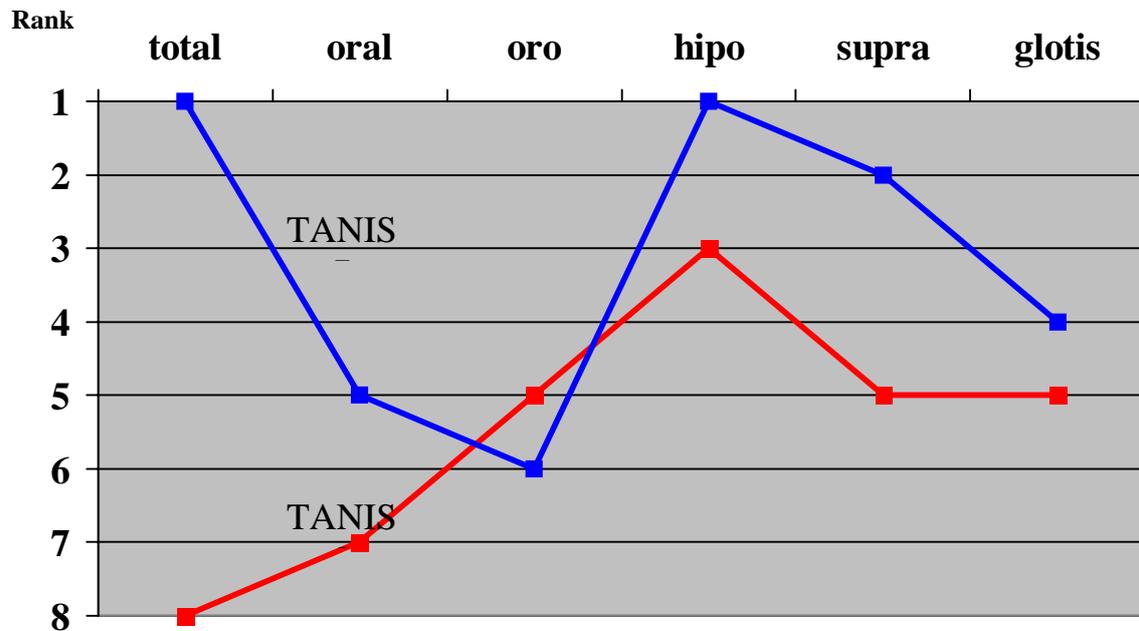
Se puede observar como el sistema UICC-97 consigue excelentes resultados en cavidad oral (3º) y glotis (1º), valores intermedios en supraglotis (6º) y en cambio, ocupa las últimas posiciones en orofaringe (7º) e hipofaringe (8º).

**Comparación del sistema del sistema UICC-97 con el sistema Hall según la supervivencia ajustada en el total de la población y en todas las localizaciones**



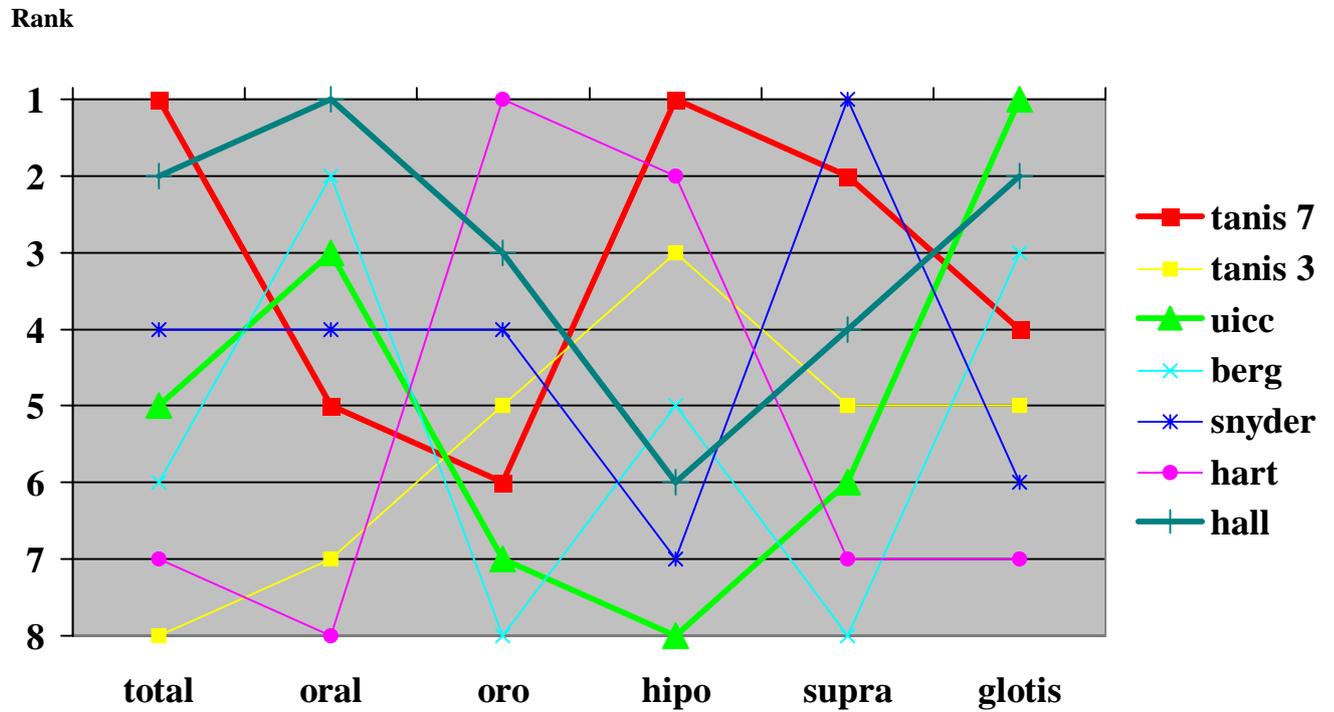
Se visualiza como ambos sistemas obtienen los mejores y peores resultados en las mismas localizaciones, presentando el sistema UICC peores posiciones. Únicamente en la glotis el sistema UICC es superior al sistema de Hall aunque con mínimas diferencias.

**Comparación del sistema TANIS 7 con el sistema TANIS3 según la supervivencia ajustada en el total de la población y en todas las localizaciones.**



Al comparar los dos sistemas TANIS, se evidencia la superioridad clara del sistema elaborado con siete estadios respecto al sistema con tres estadios, en todas las localizaciones excepto en la orofaringe.

**Comparación de todos los sistemas según la supervivencia ajustada en el total de la población y en todas las localizaciones.**



Este gráfico representaría el resumen final de todos los datos comentados para todos los sistemas y todas las localizaciones de una manera visual. Analizando cada columna se puede ver las posiciones que ocupan los diferentes sistemas en cada localización.

## **DISCUSIÓN**

## **5. DISCUSIÓN**

### **5.1. Limitaciones atribuibles a todos los sistemas en general.**

- 1.1. Generabilidad (validación externa)
- 1.2. Métodos analíticos utilizados para comparar los diferentes sistemas de clasificación.

### **5.2. Ventajas e inconvenientes de cada sistema.**

- 2.1. Berg.
- 2.2. TANIS y equivalentes.
- 2.3. Hart.
- 2.4. Kirikuta.
- 2.5. Hall (concepto de homogeneidad intraestadio.).

### **5.3. Valoración de los resultados tras comparar los diferentes grupos de clasificación según los 3 criterios establecidos por Gromme.**

- 3.1. Valoración en el total de la población.
- 3.2. Valoración según las diferentes localizaciones.
- 3.3. Valoración del sistema UICC 97 con y sin subestadios.

## **5. DISCUSIÓN.**

En un intento por conseguir mejorar su capacidad pronóstica, han sido propuestas en los últimos años diferentes modificaciones en la agrupación por estadios del método de clasificación de tumores TNM. La gran mayoría de estas propuestas han consistido en variar la posición de las diferentes categorías T, N o M, ampliando habitualmente las categorías incluidas en los estadios iniciales, y asignando un mayor número de categorías al estadio III en detrimento del estadio IV.

Estos cambios han permitido obtener un mayor conocimiento de los sistemas de clasificación y han aportado una información útil y precisa cuyo objetivo final ha sido la mejora del sistema de clasificación TNM. A pesar de ello, todos los métodos propuestos presentan deficiencias que han impedido su generalización.

### **5.1. Limitaciones atribuibles a todos los sistemas generales.**

Los diferentes sistemas de clasificación basados en factores pronósticos, bien sean sistemas de estadiaje, modelos estadísticos o algoritmos diagnósticos, han sido desarrollados para poder estandarizar y aumentar la exactitud de los diferentes cálculos pronósticos. Un problema relativamente común en la aplicación de estos sistemas es la disminución de la exactitud en las predicciones del programa inicial, la población a partir del cual se desarrolló el sistema, respecto a sucesivas aplicaciones en otras poblaciones diferentes. Este problema define lo que conocemos como generabilidad o validación externa de un sistema de clasificación.

#### **5.1.1. Generabilidad (validación externa)**

Una de las razones por la que los nuevos sistemas de clasificación no han podido ser generalizados, se debe a que no emplean bases de datos independientes para poder confirmar sus resultados en otras poblaciones. Las conclusiones de los estudios son obtenidas únicamente a partir de los datos con los que se han construido los propios sistemas, produciéndose una **sobreestimación de los resultados (“over optimism”)**. Este hecho es un problema relativamente común que ocurre al aplicar un nuevo sistema de clasificación. Para establecer el verdadero poder predictivo de un sistema, éste necesita ser validado por una población independiente, y de esta manera poder ser generalizado. Este concepto es lo que en estadística se denomina validación externa, que podemos definir como la capacidad de un sistema en proporcionar predicciones

correctas y minuciosas en poblaciones diferentes, es decir, la extrapolación de los resultados a otras poblaciones<sup>69, 70</sup>

Uno de los objetivos de nuestro estudio es, precisamente, verificar si los resultados de las diferentes clasificaciones propuestas se pueden generalizar. Para ello hemos estudiado los resultados de los diferentes sistemas aplicados a nuestra base de datos, una base de datos independiente, obteniendo diferentes conclusiones que serán desarrolladas posteriormente.

Por el contrario, el concepto de “**validez interna**” se refiere a la exactitud de las conclusiones que se observan en la población de estudio y de referencia. La validez interna se consigue con una buena calidad en la construcción del diseño, en la recolección de los datos y en su análisis, requisitos que, en general, cumplen todos los sistemas de clasificación analizados.

Por tanto, el principal inconveniente, es conseguir la validación externa o generabilidad de los resultados. Es importante recordar que la validez interna es un prerrequisito fundamental para conseguir la validez externa. Para que los resultados de un estudio puedan aplicarse a otros sujetos, previamente deben ser válidos internamente<sup>69</sup>.

Para que un sistema sea generalizable, debe cumplir dos requisitos:

1. Debe ser reproducible: reproducibilidad.
2. Debe ser transportable: transportabilidad.

Que sea **reproducible** requiere que la exactitud de los resultados obtenidos en los pacientes donde se desarrolla inicialmente el modelo se repita en pacientes no incluidos en el estudio, pero que sí pertenecen a esa población.

Ser **transportable** conlleva reproducir estos resultados en poblaciones relacionadas pero diferentes. Cuando un sistema es reproducible pero no transportable está evaluando únicamente la **validez interna**.

Se describen 5 tipos de transportabilidad:

1. *Transportabilidad histórica*: la exactitud pronóstica se mantiene al evaluar pacientes en diferentes periodos de tiempo.
2. *Transportabilidad geográfica*: la exactitud pronóstica se mantiene al evaluar pacientes de diferentes localizaciones y países.
3. *Transportabilidad metodológica*: la exactitud pronóstica se mantiene al evaluar pacientes utilizando métodos estadísticos alternativos. Para la mayoría de autores la

ausencia de cumplimiento de este requisito es el principal responsable de la no validación de un sistema<sup>71</sup>.

4. *Amplitud de la transportabilidad*: la capacidad de generar resultados con la misma exactitud pronóstica en pacientes con diferentes estadios de enfermedad.

5. *Seguimiento de la transportabilidad*: la capacidad de generar resultados con la misma exactitud pronóstica en pacientes con diferentes periodos de seguimiento.

### 5.1.2 Métodos analíticos utilizados en la comparación de sistemas

Los diferentes autores utilizan para construir sus nuevos sistemas de clasificación, métodos analíticos basados fundamentalmente en dos premisas:

- a. Comparación de los diferentes valores de “p”, nivel de significación<sup>72</sup>.
- b. Valoración “visual” de la distribución de los pacientes y de sus curvas de supervivencia, o bien la utilización del valor del “log rank test” y la cuantificación de la distancia entre las curvas, a través del “Cox proporcional hazard model”<sup>73</sup>.

Hay que recordar que el *valor “p”* debe ser utilizado de forma flexible, considerándolo un elemento más en la investigación científica, debiendo ser cautos en su interpretación. Un resultado *no significativo* ( $p > 0.05$ ), sólo indica que el resultado obtenido es compatible con la hipótesis nula (hipótesis nula = no hay diferencias entre las poblaciones comparadas). Por el contrario, un resultado *significativo* ( $p < 0,05$ ), indica que éste no es compatible con la hipótesis nula, y en consecuencia, sí existen diferencias entre las poblaciones comparadas.

En alguno de los trabajos analizados observamos la utilización de expresiones como, “significativos”, “muy significativos”, para comparar diferentes sistemas, y de esta manera poder concluir si un sistema de clasificación es superior al otro. Es importante recordar que la expresión “significativo” es un término estadístico que se utiliza para indicar que la hipótesis nula es poco creíble, y nada tiene que ver con la importancia clínica, biológica o práctica de la hipótesis. De esta forma, un resultado puede ser muy significativo y carecer de relevancia clínica.

Tampoco tiene nada que ver con la magnitud del efecto ni con la intensidad de la relación entre las variables. Por ejemplo, un resultado puede ser muy significativo al comparar 2 modelos de clasificación ( $p < 0.000001$ ), y sin embargo, la diferencia real entre las dos medidas de sus efectos puede ser tan pequeña que carezca de interés

clínico. Por ello, el análisis más racional de los resultados debe hacerse utilizando intervalos de confianza, y evitar la tentación de responder únicamente a si las diferencias son o no estadísticamente significativas. No debemos caer en el error de interpretar el valor “p” como un indicador de magnitud de efecto.

Además, la significación estadística depende también del número de pacientes incluidos en el estudio. Así, en las pruebas realizadas en muestras con pocos sujetos, casi nunca se encontrarán diferencias significativas porque la zona de no significación es muy amplia. Al aplicar la prueba a muestras con muchos casos es probable obtener un valor “p” pequeño, con el consecuente peligro de interpretarlo erróneamente. En definitiva, no creemos que la utilización de los valores “p” sea un método estadístico apropiado para comparar sistemas de clasificación, valor que hemos evitado emplear en el análisis de nuestros resultados.

El análisis visual de la distribución de los pacientes y de sus curvas de supervivencia, no proporcionan una comparación de tipo “cuantitativo” entre los diversos sistemas. Es un análisis “grosero”, poco exacto y con un margen de interpretación muy amplio. Además, puede ser relativamente fácil comparar dos sistemas, dos curvas de supervivencia, pero extremadamente difícil extrapolar estas comparaciones a más de 2 sistemas de clasificación.

Por otra parte, el modelo “Cox proporcional hazards model” sí puede ser definido como un método cuantitativo, pero únicamente es enfocado por los diferentes autores en el análisis de la heterogeneidad entre estadios, medida útil pero, como analizaremos posteriormente, insuficiente.

En definitiva, existen múltiples métodos que pueden ser utilizados en la comparación de los diferentes sistemas de clasificación, entre los que se incluyen los previamente descritos<sup>74</sup>. En nuestra opinión el método propuesto por Groome y sus colaboradores, es el más apropiado, puesto que evalúa los factores más importantes implicados en la construcción de un sistema clasificación por estadios en pacientes oncológicos analizando tres criterios estadísticos. La base de nuestro trabajo se basa en el desarrollo y evaluación de estos tres criterios.

- a. Los pacientes incluidos en cada estadio deben tener supervivencias similares **(Homogeneidad)**.
- b. Cada estadio debe diferenciarse suficientemente de los demás **(Heterogeneidad)**.
- c. El número de pacientes incluidos en cada uno de los estadios debe quedar balanceado **(Distribución o balance)**.

## **5.2. Ventajas e inconvenientes de los sistemas alternativos al TNM.**

### 5.2.1. Berg.

Propone una modificación del sistema TNM basado en el análisis de 470 pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe tratados con cirugía, radioterapia o ambas modalidades terapéuticas. Estimando las curvas de supervivencia con los procedimientos de Kaplan-Meier y comparándolos con la prueba de Mantel-Haenszel (logrank), crea cuatro nuevos estadios, demostrando una mejor discriminación pronóstica al emplear su nuevo sistema con relación al sistema TNM. Cabe destacar que es el **primer autor** en publicar un sistema alternativo (1992) recombina las diferentes categorías T, N, M, y que por tanto, compara ediciones muy antiguas, la tercera edición editada en 1978 con la cuarta edición publicada en 1987. Sugiere tras su análisis la modificación del sistema clásico en cuatro estadios diferentes. Es una interesante aportación cuyo principal inconveniente es que está limitada únicamente a los tumores localizados en la orofaringe.

### 5.2.2. Sistema “TANIS” y equivalentes.

Tiene como base de sus estudios el análisis visual de las curvas de supervivencia obtenidas después de redistribuir las diferentes categorías T, N, M y de compararlas con el TNM clásico.

La principal **ventaja** de este modelo es la facilidad con que se pueden aplicar y reproducir, conociendo previamente las diferentes categorías T, N y M. Estos autores construyen tres tipos de sistemas en relación al número de estadios creados, TANIS-7, TANIS-4 o sistema de Snyderman y TANIS-3. Trabajar con 3 o 4 estadios lo consideramos un número razonable, sin embargo, el sistema TANIS 7 tiene como principal inconveniente el exceso de estadios empleados, que puede provocar una utilización poco manejable y reproducible del sistema como sería conveniente.

Independientemente del número de estadios, la principal crítica, es la supuesta **equivalencia entre las variables T y N**, característica que define la construcción del modelo originariamente creado por Jones. Evidentemente, este requisito no siempre es cierto y consecuentemente pone en duda la validez del sistema. Por ejemplo, es difícil entender que un paciente clasificado como T3N0 tenga el mismo estadio, y por tanto el mismo pronóstico, que un paciente clasificado como T1N2 (ambos están incluidos en el estadio TANIS 3).

Destacar además que ninguno de estos sistemas tiene en cuenta la **categoría M**. Aunque es lógico pensar que deberíamos incluir a la categoría M1 en el nivel más alto, éstos autores únicamente consideran las categorías T y N (suma de los valores T y N) en sus respectivas clasificaciones, obviando el valor que representa la categoría M. En nuestro estudio sí hemos considerado esta premisa, incluyendo los pacientes con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (M1=15) en los estadios más avanzados.

Jones en su trabajo publicado en 1993 propone una clasificación formada a partir de 7 estadios. El primero de ellos es el estadio TANIS 1 (T1N0). Revisando dicha publicación, no encontramos ningún paciente de los estudiados que se corresponda con esta categoría inicial. En nuestra opinión, todas las categorías y todos los estadios analizados deberían estar representados en la población. En nuestro trabajo, todas las reagrupaciones analizadas incluyen una muestra de pacientes.

Otro de los inconvenientes que destacamos en la mayoría de los sistemas analizados, y especialmente en éste, es el sesgo en la selección de los pacientes. El estudio fue aplicado casi exclusivamente a **tumores de la cavidad oral**, incluyendo únicamente pacientes con tumores en **estadios finales**, estadios III – IV, y tratados con una única modalidad terapéutica (radioterapia). Existe por tanto un evidente sesgo en la selección de los pacientes, acotando el estudio a una población determinada que consecuentemente puede repercutir en la generabilidad del sistema.

### 5.2.3. Hart

Incluye todas las posibles combinaciones T, N y M en un modelo de selección de variables por pasos ("stepwise backward elimination model") que permite obtener aquellas con mejores valores según el criterio de selección establecido. Obtiene una heterogeneidad superior y una mejor distribución de los pacientes analizando su base de datos en comparación al clásico sistema TNM. Este nuevo modelo desarrollado aporta una información muy útil, fundamentalmente demostrando la enorme heterogeneidad existente entre los estadios finales de los pacientes con carcinomas de orofaringe. Sin embargo, como ocurre en la mayoría de estos nuevos sistemas, sólo analizan una población determinada dentro de los carcinomas de cabeza y cuello, en este caso, pacientes diagnosticados de un carcinoma de **orofaringe** y obvian el resto de localizaciones.

Es un dato conocido que la presencia de metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico disminuye la supervivencia de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. Este hecho se plasma en el TNM a partir del estadio III mientras que los pacientes con afectación ganglionar según el modelo de Hart ya están representados en los estadios iniciales I y II. Probablemente sería más razonable reservar el estadio inicial I para aquellos pacientes que presentan enfermedad local poco avanzada sin metástasis ganglionares y considerar la afectación ganglionar al menos a partir del estadio II.

### 5.2.4. Kiricuta

**Propuso un nuevo esquema de clasificación basado en una serie de modificaciones aplicadas al sistema desarrollado previamente por Hart en 1995. La principal crítica a este sistema es que incluye una**

**serie de propuestas basadas exclusivamente en su experiencia personal y no aporta ninguna base de datos ni resultados al respecto.**

Además, su principal aportación, considerar los **ganglios supraclaviculares** como metástasis a distancia, es difícil de incorporar a una base de datos, pues es una información que generalmente no se recoge en la práctica diaria.

Una de las características no evaluada por ninguno de los sistemas expuestos, y por tanto una deficiencia atribuible a todos ellos, es la no inclusión de un análisis de la **homogeneidad** presente en las categorías integrantes de cada estadio. Si analizamos los métodos de comparación de los diferentes sistemas, están basados en la comparación de la heterogeneidad presente entre los diferentes estadios. Analizan las diferencias existentes entre la supervivencia de los estadios iniciales y la supervivencia de los estadios finales, o por ejemplo, observan si se aproximan en exceso las curvas de supervivencia de los estadios más precoces o las de los estadios más avanzados, con la finalidad de construir mayor o menor número de estadios. Este análisis es importante, pero ninguno de los autores estudia las posibles diferencias presentes en los pacientes dentro de cada estadio.

Esta falta de **homogeneidad intraestadio**, analizada ampliamente en nuestro trabajo, queda reflejada al analizar las tablas de “hazard ratio” para cada categoría T, N y M en los diferentes sistemas.

Utilizamos el sistema estadístico CPHM (Cox Proportional Hazard Model), para investigar la influencia que ejercían determinadas variables (T y N) de forma independiente sobre la supervivencia, es decir, el efecto que un cambio en una variable provoca en la supervivencia, cuando se controlan las demás variables, expresando los resultados en forma de Riesgo Relativo (RR). Por ejemplo, un RR de 2,65 cuando el cambio es de N0 a N1, significa que los pacientes de este segundo grupo (N1) tienen 2,65 veces más riesgo de “muerte” que los del primer grupo. Por contra, un RR de 1 significaría que no existe una diferencia de riesgo entre los grupos comparados. Al analizar la tabla observamos que los valores de RR varían considerablemente dentro de cada estadio.

Ejemplo: análisis de la homogeneidad en los estadios iniciales del sistema TANIS 7.

<u>TANIS 7</u>	Componentes	RR
<b>1</b>	T1N0	1.0
<b>2</b>	T1N1	3.9
	T2N0	2.1
<b>3</b>	T1N2	3.6
	T2N1	6.1

El valor de referencia es T1N0(RR =1).

Por ejemplo, un paciente T1N2 tiene un “riesgo de muerte” de 3.6 respecto a un paciente T1N0, que es el valor de referencia. Un paciente T2N1 presenta el doble de riesgo (RR: 6.1) que el paciente T1N2 anterior, y los dos pertenecen al mismo estadio 3. Resultados similares se obtuvieron al analizar el resto de sistemas.

En conclusión, demostramos que el sistema TANIS con sus diferentes modificaciones, el sistema de Hart y el sistema de Berg, contienen grupos de pacientes dentro de un mismo estadio, claramente heterogéneos, por lo tanto, expresan una **falta de homogeneidad** al configurar los componentes de los diferentes estadios tumorales.

El primer autor que analizó en sus trabajos esta característica fue Hall y su grupo, avanzando un “escalón” más en la construcción de un sistema de clasificación alternativo.

5.2.5. Hall

Estudiaron los efectos que de una forma individual tenían las diferentes variables (T, N, localización, edad y sexo) sobre la supervivencia utilizando el modelo estadístico CPHM (Cox Proportional Hazard Model). Los resultados fueron expresados en términos de riesgo relativo (RR).

La principal aportación de este sistema es que es aplicable a las principales localizaciones de cabeza y cuello, no se limita a una o dos localizaciones como las anteriores clasificaciones, y como hemos comentado anteriormente, es el primero que valora la homogeneidad intraestadio, característica no analizada por ninguno de los estudios previos.

El principal inconveniente es la aplicación de una **nueva distribución de la categoría N** en la construcción de los diferentes estadios (N limitado vs. N extenso)

- **N0**
- **N limitado:** N1, N2a.
- **N extendido:** N2b, N2c, N3.

Esta modificación provocaría un reajuste importante en la elaboración de la mayoría de las bases de datos, y además, complicaría la comprensión de los sistemas de clasificación, no siendo tan simples, intuitivos y reproducibles como sería deseable.

Este mismo grupo de investigadores canadienses, encabezados por Groome PA<sup>66</sup>, ha publicado recientemente una serie de criterios para comparar los diferentes grupos de clasificación que ha sido la base de nuestro estudio.

### **5.3. Valoración de los resultados tras comparar los diferentes grupos de clasificación según los 3 criterios establecidos por Gromme.**

La comparación de las diferentes clasificaciones estudiadas se realizó a través del análisis de los 3 criterios propuestos por Gromme y su grupo de colaboradores<sup>66-68</sup>

- Homogeneidad.
- Heterogeneidad.
- Distribución o balance.

En primer lugar se analizaron los resultados en el total de la población, según las diferentes supervivencias analizadas (global, ajustada y libre de recidiva). Posteriormente, se llevó a cabo un análisis similar, pero evaluando las principales localizaciones de cabeza y cuello de forma independiente (cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, glotis y supraglotis). Finalmente, se comparó el sistema UICC-97 con y sin subestadios (IVa, IVb, IVc).

5.3.1. Valoración de los resultados en el **total** de la población.

5.3.2. Valoración de los resultados según las diferentes **localizaciones**.

5.3.3. Comparación del sistema **TNM-UICC 97** con y sin subestadios.

**5.3.1. Valoración de los resultados en el total de la población.**

Analizamos en primer lugar, los resultados de las 3 características descritas en el total de la población, para todas las clasificaciones.

5.3.1.a. El sistema que mejor distribuyó los valores de supervivencia, de los pacientes que integran las diferentes categorías T-N incluidas en cada estadio (**homogeneidad**), fue el sistema **TANIS 7**.

HOMOGENEIDAD

Observ   Ajust   Libre

	<b>Rank</b>	<b>Rank</b>	<b>Rank</b>
<b>TANIS 7</b>	<b>1°</b>	<b>1°</b>	<b>1°</b>
<b>Hall</b>	2°	2°	2°
<b>UICC</b>	3°	3°	3°
<b>Berg</b>	4°	6°	4°
<b>Kirikuta</b>	5°	5°	5°
<b>Snyderman</b>	6°	4°	6°
<b>Hart</b>	7°	7°	7°
<b>TANIS 3</b>	<b>8°</b>	<b>8°</b>	<b>8°</b>

Al ser un sistema de clasificación compuesto por un número importante de estadios (n=7), los valores de supervivencia de las diferentes categorías que constituyen un estadio determinado son muy parecidas a la supervivencia del estadio al que pertenecen. Por el contrario, en un sistema con pocos estadios, como es el caso del sistema TANIS 3 (n=3), los pacientes que pertenecen a cada uno de estos 3 estadios, tendrán valores de supervivencia muy dispares. Estas diferencias en la homogeneidad se reflejan al analizar los valores de supervivencias en las siguientes tablas.

Supervivencia ajustada del estadio III en el total de la población, comparando el sistema TANIS 7 y el sistema TANIS 3

<p><b><u>TANIS 7</u></b></p> <p><b>Estadio III:66,64%</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ T3N0: 68,56%</li> <li>▪ T2N1: 59,46%</li> <li>▪ T1N2: 62,16%</li> </ul>	<p><b><u>TANIS 3</u></b></p> <p><b>Estadio III:29,93%</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ T4N1: 31,01%</li> <li>▪ T3N2: 43,68%</li> <li>▪ T4N2: 22,43%</li> <li>▪ T2N3: 32,14%</li> <li>▪ T3N3: 28,12%</li> <li>▪ T4N3: 12,73%</li> </ul>
--	--

Los valores de supervivencia de los pacientes que integran el estadio III, según TANIS 7, son semejantes a los valores de supervivencia del estadio que los integra, mientras que los valores de supervivencia de los pacientes del estadio III, según la clasificación TANIS 3, son distantes entre sí y distantes con relación a la supervivencia del estadio III. Por ejemplo, si observamos la tabla del sistema TANIS 3 (tabla situada a la derecha), encontramos como los pacientes clasificados como T4N3 presentan una supervivencia ajustada del 12%, los pacientes clasificados como T3N2, una supervivencia ajustada del 43% y ambos pertenecen al mismo estadio III, que presenta a su vez, una supervivencia ajustada del 29%. Por tanto, una premisa que se cumple al analizar la homogeneidad en todos los sistemas, es que a mayor número de estadios se obtienen mejores valores de homogeneidad, y viceversa a menor número de estadios peores valores de homogeneidad.

A mayor número estadios: mejor homogeneidad  
A menor número estadios: peor homogeneidad

5.3.1.b. El sistema que obtuvo el mejor valor al analizar la **heterogeneidad**, es decir, el sistema de clasificación que presentó una diferencia lo más amplia posible entre el mejor y peor estadio, y el que a su vez, distribuyó de forma más regular los estadios intermedios, fue el sistema creado por Kirikuta.

HETEROGENEIDAD

Observ   Ajust   Libre

	<b>Rank</b>	<b>Rank</b>	<b>Rank</b>
<b>Kirikuta</b>	<b>1°</b>	<b>1°</b>	<b>1°</b>
<b>Hart</b>	2°	2°	2°
<b>TANIS 3</b>	3°	4°	4°
<b>Snyderman</b>	4°	3°	5°
<b>TANIS 7</b>	5°	5°	3°
<b>Berg</b>	6°	7°	7°
<b>Hall</b>	7°	6°	6°
<b>UICC</b>	<b>8°</b>	<b>8°</b>	<b>8°</b>

En general, los sistemas integrados por pocos estadios como, Kirikuta (4 estadios), Hart (4 estadios) o TANIS 3 (3 estadios), obtuvieron los mejores valores en el análisis de la heterogeneidad. Si comparamos los resultados obtenidos por estos sistemas, con los obtenidos en el análisis de la homogeneidad, observamos que en todos los casos la heterogeneidad obtuvo mejores puntuaciones que la homogeneidad.

Por el contrario, los sistemas con más estadios, como TANIS 7 (7 estadios) o Hall (5 estadios) obtuvieron peores valores en el análisis de la heterogeneidad en comparación

con el de la homogeneidad, donde como habíamos presentado anteriormente, eran los mejores sistemas.

Destaca que el sistema que obtuvo el peor valor de heterogeneidad fue el sistema UICC-TNM. Esta deficiente heterogeneidad se ha subsanado notablemente con la incorporación de subestadios en el estadio IV, datos que se analizarán posteriormente.

Cuanto más estadios se construyen, existe una probabilidad más alta de semejanza entre ellos, llegando incluso en algunas ocasiones a producirse un solapamiento.

Puede ocurrir un cruzamiento entre las curvas de supervivencia, y por tanto, desembocar en un empeoramiento de la heterogeneidad del sistema. Esto hecho es improbable si un sistema de clasificación está integrado por pocos estadios.

A mayor número estadios: peor heterogeneidad  
 A menor número estadios: mejor heterogeneidad

De todo ello se deduce que, se puede mejorar la homogeneidad de un sistema, aumentando el número de estadios, sabiendo que este aumento, conlleva una disminución de la heterogeneidad del mismo. Este es un dato muy importante, puesto que, en todos los estudios previos a los trabajos realizados por Hall y Gromme<sup>55, 56,59,60,62</sup> los resultados y conclusiones publicados fueron obtenidos tras el análisis de una sola de estas características, la heterogeneidad, sin valorar la repercusión que la mejora de este criterio provoca en la homogeneidad. En definitiva, es fundamental encontrar un sistema que analice estas dos características y que a su vez, mantenga un equilibrio entre ambas.

A mayor número estadios: mejor homogeneidad  
 peor heterogeneidad

A menor número estadios: peor homogeneidad  
 mejor heterogeneidad

Nuestro estudio por tanto, trata de obtener el mejor sistema de clasificación para los carcinomas de cabeza y cuello, a través del análisis de estas dos características a la que hemos añadido una tercera, siguiendo las recomendaciones del grupo de Gromme, la distribución de los pacientes en los diferentes estadios o *balance*.

5. 3.1.c. El actual sistema UICC-97 fue el que mejor distribuyó (**Balance**) los pacientes en sus 4 estadios: Estadio I (25%), Estadio II (17,7%), Estadio III (25,7%), Estadio IV (31,6%).

Como se observa el número de pacientes que integra cada uno de los estadios está próximo al 25%, es decir, los pacientes se reparten de manera proporcional.

El sistema TANIS 3 fue el que peor distribuyó sus pacientes: Estadio I (63,5%), Estadio II (16,3%), Estadio III (20,2%). Más del 60% de la población estaba incluida en el estadio inicial, mientras que los 2 estadios restantes constituyeron aproximadamente un 20% de la población respectivamente. Es pues, una distribución mal balanceada.

En conclusión, tras el **análisis de los tres criterios** descritos en la población total según las diferentes clasificaciones, se deduce que el sistema ideal es aquel que mejor integra las tres características, y por tanto, el que obtiene el mejor resultado tras su valoración conjunta, y no aquel que consigue excelentes valores en un criterio determinado a expensas de perder potencia en otro.

Para conseguir seleccionar el mejor sistema, se obtuvo una puntuación global, un valor numérico, tras la evaluación de estos tres criterios. Los valores de cada criterio estaban comprendidos entre **0,00 (peor)** y **1,00 (mejor)**. La suma de los valores correspondientes a cada uno de los criterios estudiados ofreció un valor total, donde la **puntuación “3”** fue el valor máximo que pudo obtener un sistema y la **puntuación “0”** el mínimo. (Consultar material y métodos).

**Tabla de puntuación tras análisis de los valores de homogeneidad, heterogeneidad  
y balance para cada sistema en la población total**

Observada

Sistemas	<u>Rank</u>	Valores
<b>Hall</b>	1°	1,75
TANIS 7	2°	1,72
Kiricuta	3°	1,56
<b>UICC</b>	4°	1,37
Berg	5°	1,31
Snyderman	6°	1,29
Hart	7°	0,88
<b>TANIS 3</b>	8°	0,59

Ajustada

Sistemas	<u>Rank</u>	Valores
<b>TANIS 7</b>	1°	1,88
<b>Hall</b>	2°	1,81
Kiricuta	3°	1,57
<b>Snyderma</b>	4°	1,42
UICC	5°	1,34
Berg	6°	1,22
Hart	7°	0,97
<b>TANIS 3</b>	8°	0,64

Libre

Sistemas	<u>Rank</u>	Valores
<b>TANIS 7</b>	1°	2,10
<b>Hall</b>	2°	1,63
Kiricuta	3°	1,39
UICC	4°	1,30
Berg	5°	1,15
<b>Snyderman</b>	6°	1,09
Hart	7°	0,97
<b>TANIS 3</b>	8°	0,66

Nota: Valores comprendidos entre 0 (mínimo).

3 (máximo).

El sistema con mejor puntuación final, en la **población total**, al analizar la supervivencia observada, fue el sistema desarrollado por **Hall**. El sistema **TANIS 7** ocupó la segunda posición con un valor muy próximo aunque ligeramente inferior. (1,75 vs 1,72)

Tras analizar la supervivencia ajustada y la supervivencia libre de enfermedad, el sistema TANIS 7 fue el modelo de clasificación con mejor puntuación, seguido del sistema elaborado por Hall. El sistema UICC-97 obtuvo unos valores intermedios en comparación con el resto de los sistemas en los tres tipos de supervivencias analizadas. El sistema TANIS 3 ocupó la última posición en todos los casos, siendo por tanto, el peor sistema de clasificación estudiado. En consecuencia, podemos llevar a cabo varias reflexiones tras estos resultados:

1. El sistema desarrollado por **Hall** y el sistema de Jones (**TANIS 7**), obtuvieron los mejores valores en el cómputo global, y por tanto, han de considerarse dos excelentes sistemas de clasificación. Pensamos que el sistema de Hall, al estar integrado por un número menor de estadios que el TANIS 7, es más fácil y práctico de utilizar en la práctica clínica diaria. Además, la supuesta equivalencia entre las categorías T y N, con la que se crean los sistemas TANIS, no nos parece la mejor opción para clasificar a los pacientes desde el punto de vista oncológico, como se ha comentado previamente a pesar de los buenos resultados obtenidos. Por tanto, consideramos que la redistribución de las diferentes categorías T-N-M según el sistema de Hall, podría ser una alternativa válida a la distribución actual del sistema UICC-97 en el análisis del total de la población. Posteriormente, se analizarán aquellas localizaciones donde este sistema obtiene sus mejores resultados y que le hacen ser el mejor sistema en el total de la población.

2. El actual sistema **UICC-97**, a pesar de tener sus carencias y limitaciones, como todos los sistemas, se puede considerar un buen modelo de clasificación de tumores, ocupando posiciones intermedias en el cómputo global, tras compararlo con el resto de sistemas de clasificación alternativos (cuarta y quinta posición según las diferentes supervivencias analizadas). Posteriormente, se desarrollará con detenimiento las características en las que destaca este sistema y sus defectos según las diferentes localizaciones.

3. Es recomendable, construir sistemas con un **número moderadamente alto de estadios** (4 o 5), puesto que ello implica obtener mejores valores en el cómputo global, a pesar de perder potencia en el análisis de la heterogeneidad. El único sistema de los analizados que presentó un número reducido de estadios, TANIS-3, ocupó el último lugar en el análisis de la supervivencia global, observada y libre de enfermedad TNM, a pesar de obtener buenos valores en el criterio heterogeneidad.

**5.3.2. Valoración de los resultados según las diferentes localizaciones.**

Actualmente, las principales localizaciones de cabeza y cuello, cavidad oral, hipofaringe, orofaringe y laringe, comparten la misma clasificación por estadios, mientras que localizaciones como tiroides o nasofaringe, debido a sus características propias, como los factores de riesgo y los tratamientos utilizados, presentan clasificaciones independientes.

Considerar el análisis de los sistemas únicamente en la población total, o por el contrario analizarlo por localizaciones separadas, fue uno de los primeros planteamientos que se analizaron al establecer los objetivos del estudio.

Después de evaluar los valores de homogeneidad, heterogeneidad y distribución de los diferentes sistemas, en las 5 localizaciones estudiadas (la laringe se estudió en dos grupos, supraglotis y glotis), se llegó a las siguientes conclusiones:

En general, cada sistema analizado obtiene sus mejores resultados en la misma localización en la que desarrollaron sus propios sistemas de clasificación, es decir, en la localización seleccionada en la base de datos original.

Como se aprecia en la siguiente tabla, la mayoría de trabajos eligieron una única localización para desarrollar sus sistemas alternativos de clasificación de tumores, que mayoritariamente, coincidió con la localización que obtuvo mejor resultado en nuestro estudio.

<b>Sistema de clasificación</b>	<b>Localización original</b>	<b>Localización con mejor resultado en nuestro estudio</b>
<b>Berg</b> <sup>55</sup>	orofaringe	cavidad oral
<b>Jones</b> <sup>56</sup>	cavidad oral	hipofaringe
<b>Snyderman</b> <sup>59</sup>	<b>cavidad oral</b>	<b>cavidad oral y supraglotis</b>
<b>Hart</b> <sup>60</sup>	<b>orofaringe</b>	<b>orofaringe</b>
<b>Kirikuta</b> <sup>62</sup>	<b>orofaringe</b>	<b>orofaringe</b>
<b>Hall</b> <sup>63</sup>	<b>65% cavidad oral y laringe</b>	<b>cavidad oral y glotis</b>

En los dos primeros estudios que aparecen en la tabla (Berg y Jones), la localización en la cual se obtuvieron los mejores resultados, no coincidió con sus localizaciones originales. En el caso del sistema TANIS, tiene una explicación, pues está desarrollado exclusivamente con pacientes diagnosticados en estadios finales (III-IV) y tratados únicamente con radioterapia. Nuestro trabajo en cambio, incluye pacientes clasificados en todos los estadios y tratados con las diferentes modalidades terapéuticas que se emplean en el tratamiento de los carcinomas de cabeza y cuello. Estas diferencias encontradas según el tipo de tratamiento empleado han sido constatadas por otros autores. León y cols.<sup>73</sup> demostraron que la capacidad pronóstica de un sistema de clasificación disminuía cuando el tipo de tratamiento empleado era diferente al tratamiento recibido por los pacientes que integraban el sistema de clasificación original. Por el contrario, la capacidad pronóstica del sistema mejoraba al analizar pacientes con modalidades terapéuticas similares.

Esta podría ser una posible explicación, por la que no se refleja esta coincidencia en las localizaciones.

En el resto de clasificaciones (Snyderman, Kirikuta, Hart y Hall) sí se cumple esta premisa. El mejor resultado se obtuvo en los pacientes con tumores en la misma localización que la utilizada al desarrollar el método de clasificación.

Por ejemplo, Hart desarrolla su sistema de clasificación a partir de 640 pacientes diagnosticados de un carcinoma escamoso de **orofaringe**. Si observamos la clasificación final, tras valorar los tres criterios en la **población total**, evidenciamos como el sistema de Hart ocupa uno de los últimos lugares (7º), tanto en el análisis de la supervivencia observada, supervivencia ajustada, como en la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, si consideramos únicamente la localización original, la **orofaringe**, el sistema propuesto por Hart obtiene unos resultados excelentes, siendo en este caso el mejor sistema.

**Población total (observada)**

<b>Sistemas</b>	<b><u>Rank</u></b>	<b>Valores</b>
Hall	1°	1,75
TANIS 7	2°	1,72
Kiricuta	3°	1,56
<b>UICC</b>	4°	1,37
Berg	5°	1,31
Snyderman	6°	1,29
<b>Hart</b>	<b>7°</b>	<b>0,88</b>
<b>TANIS 3</b>	8°	0,59

**Orofaringe (observada)**

<b>Sistemas</b>	<b><u>Rank</u></b>	<b>Valores</b>
<b>Hart</b>	<b>1°</b>	<b>2,95</b>
Kiricuta	2°	2,65
<b>Snyderma n</b>	3°	2,00
<b>TANIS 3</b>	4°	1,88
Hall	5°	1,70
TANIS 7	6°	1,43
Berg	7°	1,03
UICC	8°	0,47

Este es un claro ejemplo de un sistema construido para una determinada localización y que en una base de datos independiente, como la nuestra, sigue conservando su validez, pero ello no implica, que se pueda generalizar al resto de localizaciones, ni que pueda ser un sistema universal para todas ellas en conjunto.

Analizando el resultado final, observamos que el sistema UICC-97 es el peor de todos los sistemas. Ello nos plantea la incógnita de si realmente la distribución de categorías según el actual sistema UICC es un buen sistema de clasificación para los carcinomas de orofaringe, sobre todo en comparación con los resultados conseguidos por el sistema de Hart. Analizamos y comparamos la distribución por estadios de estos dos sistemas para establecer las posibles causas de estas grandes diferencias halladas (mejor y peor sistema en orofaringe).

Comparación de los sistemas UICC 97 y Hart en la localización orofaringe

La principal diferencia en la distribución de las categorías T y N entre ambos es la reagrupación de los pacientes incluidos en el estadio I. Mientras el sistema UICC únicamente considera en este estadio inicial a los pacientes clasificados como T1N0, el sistema de Hart amplía este grupo a 4 agrupaciones en total ( T1N0, T2N0, T1N1, T2N1).

**UICC 97**

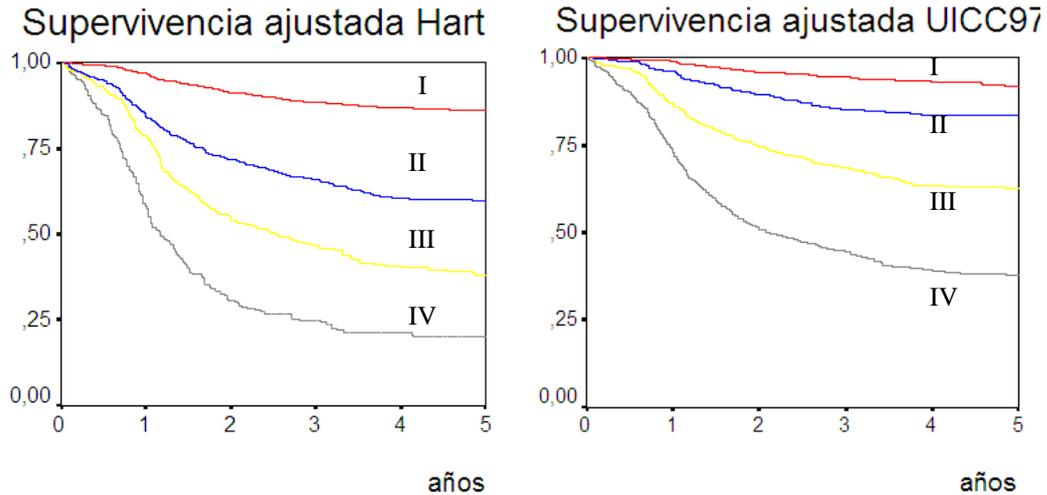
	T1	T2	T3	T4	M1
N0	1	2	3	4	4
N1	3	3	3	4	4
N2	4	4	4	4	4
N3	4	4	4	4	4

**Hart**

	T1	T2	T3	T4	M1
N0	1	1	2	2	4
N1	1	1	2	3	4
N2	2	2	3	4	4
N3	3	3	4	4	4

Como se observa en las siguientes gráficas de supervivencia, el sistema elaborado por Hart presentó una excelente amplitud entre el mejor y peor estadio (1-4), mientras el resto estaban distanciados proporcionalmente. En consecuencia, esta nueva redistribución del estadio inicial no supone una alteración de la heterogeneidad del sistema de clasificación.

Todo lo contrario, al compararlo con el sistema UICC 97 observamos una distancia más reducida entre el mejor y peor estadio (I-IV) y una distancia disminuida entre el resto, sobre todo entre el estadio I y II, que son prácticamente similares.



Estadios distanciados proporcionalmente

Buena amplitud I-IV

Estadio I-II muy similares

Amplitud I-IV disminuida

Estos resultados que parecen evidentes en el análisis visual de las gráficas, se confirman tras aplicar las fórmulas matemáticas correspondientes.

**Análisis de la heterogeneidad en la orofaringe**

**Observada**

**Ajustada**

**Libre de TNM**

	<b>Valores 0-1</b>	<b>Rank</b>	<b>Valores 0-1</b>	<b>Rank</b>	<b>Valores 0-1</b>	<b>Rank</b>
<b>Hart</b>	0,95	3°	0,95	2°	0,87	2°
<b>UICC 97</b>	0,08	7°	0,52	6°	0,35	6°

Como se observa en la tabla, para todas las supervivencias analizadas, el sistema de Hart obtiene valores superiores a los del sistema TNM. Podríamos interpretar estos resultados, afirmando que la heterogeneidad del sistema de Hart es superior a la del sistema UICC-97, y que probablemente, los dos estadios iniciales de este último podrían reunificarse en uno solo.

El resto de agrupaciones que sugiere Hart, (T1N1, T2N1) son más difíciles de integrar en este estadio inicial, puesto que probablemente este cambio supondría una alteración de la homogeneidad del mismo. Es el sistema que mejor valor obtiene en la homogeneidad dentro de todos los estadios, pero fundamentalmente a expensas de una buena agrupación de las categorías en los estadios del II al IV. Sin obtener un mal resultado, es en el estadio inicial donde encontramos los valores más bajos. Los valores de supervivencia de los pacientes T1N1 son claramente inferiores al resto y los pacientes T2N1, aún presentando unas cifras de supervivencia similares al estadio I, no se pueden interpretar correctamente puesto que el número de pacientes que integran este grupo es muy reducido ( $n < 9$ ).

**Supervivencia ajustada estadio I: 74,81%**

- T1N0: 81,68%
- T2N0: 76,40%
- T1N1: 42,1%
- T2N1: 71%

Es razonable reservar el estadio inicial I para aquellos pacientes que presentan enfermedad local poco avanzada sin metástasis ganglionares y considerar la afectación ganglionar al menos a partir del estadio II (T1N1, T2N1).

En definitiva, una de nuestras propuestas, tras el análisis de estos resultados, es el considerar en futuras ediciones del TNM, a los pacientes clasificados como T1N0 y T2N0 de orofaringe dentro del mismo estadio inicial.

Resultados similares se obtienen al analizar el sistema elaborado por **Snyderman** y colaboradores. Obtienen sus mejores resultados en la localización a partir de la que han desarrollado su sistema de clasificación, la **cavidad oral**. En la tabla, están representados los resultados tras el análisis de la supervivencia libre de enfermedad. El sistema de Snyderman ocupa una de las últimas posiciones (6°) si consideramos la población total a estudio. Si acotamos el análisis a una única localización, la cavidad oral, los resultados se invierten pasando este sistema a ocupar la primera posición. En este caso, no hemos realizado un estudio comparativo con el sistema UICC 97, ya que éste, está situado en los primeros lugares (3°), presentando unos valores muy próximos al obtenido por el mejor sistema ( 2,22 vs 1,92).

**Población total (libre TNM)**

<b>Sistemas</b>	<b><u>Rank</u></b>
TANIS 7	1°
Hall	2°
Kiricuta	3°
UICC	4°
Berg	5°
<b>Snyderman</b>	<b>6°</b>
Hart	7°
<b>TANIS 3</b>	8°

**Cavidad oral (libre TNM)**

<b>SISTEMAS</b>	<b><u>Rank</u></b>
<b>Snyderman</b>	<b>1°</b>
Berg	2°
UICC	3°
Hall	4°
Kiricuta	5°
TANIS 7	6°
<b>TANIS 3</b>	7°
Hart	8°

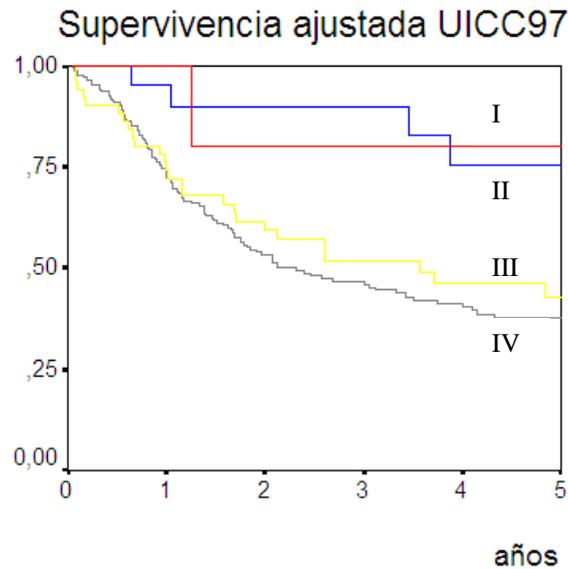
En la **laringe** destacan los excelentes resultados obtenidos por el sistema UICC-97. Por ejemplo, en la glotis, presenta unos buenos valores en la heterogeneidad y balance de los estadios, que, junto con unos valores aceptables en el análisis de la homogeneidad, le hacen ser el mejor sistema en esta localización al evaluar la supervivencia ajustada. Por tanto, la modificación de la clasificación en esta localización, no sería una prioridad en sucesivas ediciones del TNM.

**Puntuación total en la glotis para la supervivencia ajustada**

<b>Sistemas</b>	<b><u>Rank</u></b>
<b>UICC</b>	<b>1°</b>
Hall	2°
Berg	3°
TANIS 7	4°
<b>TANIS 3</b>	5°
<b>Snyderman</b>	6°
Hart	7°
Kiricuta	8°

En los carcinomas de **hipofaringe**, podemos mencionar algunos datos relevantes, si bien, hay que tener en cuenta que es la localización que presenta una frecuencia poblacional más baja (n=252). El sistema UICC 97 presenta unos resultados muy pobres, siendo claramente el peor sistema, con valores muy inferiores al resto en el estudio de la supervivencia global, ajustada y libre de enfermedad. En los gráficos se representa visualmente las carencias en la heterogeneidad y distribución del sistema UICC en dicha localización.

Supervivencia ajustada en hipofaringe según UICC-97



La diferencia de supervivencia entre los dos estadios iniciales (I-II) y la diferencia que presentan los dos estadios finales (III-IV) es prácticamente inexistente, pues las curvas son casi coincidentes. Además, la distancia entre el valor de la curva de supervivencia del estadio inicial (80%) y el valor del estadio final (38%) tiene una amplitud reducida. ( $80\% - 38\% = 42\%$ ). Este dato adquiere mayor relevancia si lo comparamos con el sistema que mejor cumple este criterio, el sistema TANIS 7. La distancia entre los valores de las curvas de supervivencia entre el mejor (80%) y el peor estadio (7%) para este sistema es claramente superior ( $80\% - 7\% = 73\%$ ).

La distribución de los pacientes en los 4 estadios del sistema UICC-97 tampoco es la idónea, demostrando una distribución claramente asimétrica. Mientras el 70% de los pacientes están incluidos en el estadio más avanzado, tan solo el 10% forman parte de los estadios iniciales (I-II).

**Distribución UICC97**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Estadio I</b>	5	2,1%
Estadio II	21	8,3%
Estadio III	51	20,2%
<b>Estadio IV</b>	<b>175</b>	<b>69,4%</b>
Total	252	100%

Al ser los tumores de esta localización diagnosticados en su gran mayoría en fases avanzadas, clasificaciones con muchos estadios obtendrán una mejor distribución de los pacientes que los formados por un número menor, pues los estadios finales quedarán desglosados en varios, repartiéndose así los pacientes de manera más proporcional. De igual manera ocurre con las otras dos características, la homogeneidad y la heterogeneidad. Como se ha explicado anteriormente, al aumentar el número de estadios mejora la homogeneidad del sistema, pero en este caso, no existe el riesgo de perder potencia en la heterogeneidad del sistema, porque prácticamente solo se ven afectados los estadios finales, debido a la distribución asimétrica de estos carcinomas de hipofaringe. Este hecho provoca una situación peculiar que sólo hemos constatado en esta localización.

**Tabla valores de todas las características (hipofaringe): supervivencia observada**

	TANIS 3	<b>TANIS 7</b>	UICC	Snyder	Hart	Berg	Hall	Kirikuta
<b>homogeneidad</b>	0,00	<b>1,00</b>	0,25	0,24	0,50	0,21	0,78	0,51
<b>heterogeneidad</b>	0,40	<b>1,00</b>	0,18	0,00	0,36	0,97	0,11	0,07
<b>balance</b>	1,00	<b>0,56</b>	0,00	0,68	0,95	0,38	0,34	0,82
<b>TOTAL</b>	1,40	<b>2,56</b>	0,35	0,92	1,81	1,56	1,23	1,40

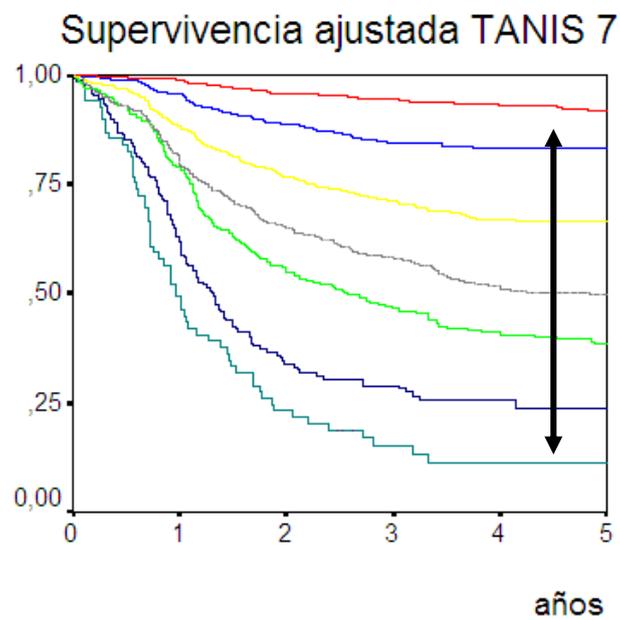
1,00 = valor máximo, mejor criterio

0,00 = valor mínimo, peor criterio

Un mismo sistema es el mejor en el análisis del criterio homogeneidad y también lo es en el análisis de la heterogeneidad. Es decir, con el aumento de los estadios, con el fin de mejorar la homogeneidad, la heterogeneidad no pierde potencia. Es el caso concreto del sistema TANIS 7.

Este sistema presenta, por una parte, una excelente distribución de la población. Si observamos el reparto de los pacientes, lo que realmente hace el sistema TANIS 7 es descomponer el estadio IV UICC en 4 estadios y de esta manera obtiene una distribución más homogénea. Por la misma razón, al aumentar el número de estadios consigue también una mejor homogeneidad entre los pacientes que integran cada uno de ellos, y como hemos comentado anteriormente, destaca que consiga también los mejores resultados en los valores de heterogeneidad, debido a que únicamente esta teniendo influencia sobre el estadio IV. Como se observa en la gráfica la amplitud de las curvas de supervivencia ajustada entre el mejor y el peor es máxima con una distancia proporcional entre el resto de estadios.

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Estadio I</b>	5	2,0%
<b>Estadio II</b>	22	8,7%
<b>Estadio III</b>	41	16,3%
<b>Estadio IV</b>	68	27,0%
<b>Estadio V</b>	62	24,6%
<b>Estadio VI</b>	40	15,9%
<b>Estadio VII</b>	14	5,6%
<b>Total</b>	252	100,0



Como hemos podido constatar, hay sistemas de clasificación que son excelentes para unas localizaciones y que, al contrario, obtienen resultados por debajo de la media en otras. Si analizamos, por ejemplo, las posiciones finales obtenidas por el sistema UICC-97 en todas las localizaciones para la supervivencia ajustada, observamos buenos resultados en cavidad oral (3º) y glotis (1º), valores intermedios en supraglotis (6º) y en cambio, ocupa las últimas posiciones en orofaringe o hipofaringe.

Resultados similares se obtuvieron con los diferentes valores de supervivencia analizados. Pensamos sería recomendable tener en cuenta las clasificaciones alternativas descritas en este estudio en aquellas localizaciones donde el sistema UICC-TNM obtuvo peores resultados. Probablemente estas nuevas clasificaciones ofrecerían mejores resultados pronósticos.

Se ha comparado visualmente las posiciones obtenidas por el sistema UICC 97, con respecto a algunos sistemas alternativos, en el total de la población y en las diferentes localizaciones superponiendo las gráficas (consultar resultados 4.7.). De esta manera, en un solo gráfico podemos observar para un mismo sistema dónde obtiene los mejores y peores resultados, y a su vez, compararlo con el resto de esquemas de clasificación.

Por ejemplo, al comparar el sistema UICC 97 con el sistema elaborado por Hall, uno de los dos mejores sistemas en la clasificación final para la población total, observamos como obtiene sus mejores y peores resultados en idénticas localizaciones que el sistema UICC, aunque siempre ocupando posiciones superiores.

Por tanto, como describíamos al principio, el sistema elaborado por Hall debería ser un sistema a tener en cuenta en sucesivas ediciones, especialmente en localizaciones como **cavidad oral y orofaringe** donde obtiene magníficos resultados.

Estos dos sistemas obtienen una distribución simétrica de los mejores y peores resultados, presentando el sistema UICC peores posiciones. Únicamente en la **glotis** el sistema UICC es superior al sistema de Hall aunque con mínimas diferencias.

### **5.3.3 Comparación del sistema TNM-UICC 97 con y sin subestadios**

La principal aportación de la 5ª edición UICC-97, fue la división, con excepción del carcinoma de tiroides, del estadio IV en 3 subgrupos (a, b, c) con objetivo de distribuir estos pacientes tan heterogéneos en subgrupos con características más parecidas.

Dentro del estadio IV se agrupan pacientes con tumores avanzados a nivel local (T4) sin enfermedad ganglionar clínica (N0), pacientes con tumores que presentan una extensión local limitada (T1-T2) y una enfermedad ganglionar clínica (N+) y pacientes con tumores avanzados a nivel local (T3-T4) y presencia de enfermedad ganglionar(N+). Evidentemente, el fallo en el control de la enfermedad y el tratamiento a emplear es claramente diferente según se pertenezca a un grupo o a otro. La división en tres subestadios, tuvo como objetivo reagrupar mas homogéneamente estos pacientes dentro de este estadio final.

**IVa :** T4N0,T4N1,T1N2,T2N2,T3N2,T4N2.

**IVb :** T1N3,T2N3,T3N3,T4N3.

**IVc:** M1.

Si analizamos el resultado de esta subdivisión, siguiendo los criterios de Gromme, encontramos que con esta nueva agrupación de las diferentes categorías de este estadio final se ha conseguido mejorar la homogeneidad de los pacientes dentro de cada estadio y la heterogeneidad entre ellos en el análisis de todas las supervivencias estudiadas (recordad que a mayor valor obtenido, mejor es el criterio analizado).

Al verse afectado únicamente los estadios finales, este aumento en el número de estadios no repercute en el análisis de la heterogeneidad.

Homogeneidad.

Observada Ajustada Libre

	Valores	Valores	Valores
<b>con subestadios</b>	<b>44,64</b>	<b>39,64</b>	<b>34,97</b>
sin subestadios	37,04	33,11	30,03

Heterogeneidad.

Observada Ajustada Libre

	Valores	Valores	Valores
<b>con subestadios</b>	<b>66,03</b>	<b>67,00</b>	<b>71,51</b>
sin subestadios	55,86	54,58	57,75

Por tanto, desde el análisis de la homogeneidad y de la heterogeneidad, este cambio aparecido en la 5ª edición nos parece una gran aportación. Sin embargo, el tercero de los criterios analizados, distribución o balance, se ha visto gravemente afectado. En esta ocasión, el sistema UICC sin subestadios reparte mejor a los pacientes que el sistema UICC con subestadios, donde la distribución en cuanto al número de pacientes que integran cada estadio, queda claramente desbalanceada.

Balance.

	Valores
<b>sin subestadios</b>	<b>85,50</b>
con subestadios	45,00

Distribución de los pacientes en el estadio IV.

	Frecuencia	Porcentaje
IVa	645	81,5%
IVb	131	16,6%
IVc	15	1,9%
<b>Total</b>	<b>791</b>	<b>100,0</b>

En esta ocasión, el valor obtenido en el criterio balance, es superior en la clasificación UICC-97 sin subestadios que en el sistema UICC-97 con subestadios (85,50 vs 45,00). Al dividir el estadio IV en 3 subgrupos, más del 80% de los pacientes quedan incluidos en el estadio IVa, estando representado el resto de estadios por un porcentaje menor al 20%.

Esta asimetría poblacional no es exclusiva del análisis del total de la población, sino que queda reflejado también al analizar cada una de las localizaciones.

**Distribución del estadio IV**  
**UICC 97 en cavidad oral.**

<b>Estadios</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>IVa</b>	<b>88</b>	<b>93,6%</b>
IVb	6	6,4%
IVc	0	0%
Total	94	100%

**Distribución del estadio IV**  
**UICC-97 en orofaringe.**

<b>Estadios</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>IVa</b>	<b>217</b>	<b>77,8%</b>
IVb	59	21,1%
IVc	3	1,1%
Total	279	100%

En resumen, el sistema UICC-97 con subestadios según publicado en la 5ª edición del sistema TNM, consigue ser superior al sistema UICC con 4 estadios, en el análisis de la homogeneidad y de la heterogeneidad, aunque ello implica una peor distribución de los pacientes. A pesar de ello, creemos que globalmente este cambio proporciona una

mejor clasificación de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. Esta subdivisión en subestadios del estadio IV sigue vigente en la sexta edición del TNM.

## **CONCLUSIONES**

## **6. CONCLUSIONES**

1. La agrupación por estadios según el **TNM ( UICC-AJCC)** ha demostrado ser un buen sistema de clasificación. El sistema **UICC-97** al compararlo con los sistemas alternativos, ocupa el **cuarto** lugar tras la suma de todos los valores correspondientes a cada uno de los criterios analizados cuando se valora la supervivencia observada y la supervivencia libre de enfermedad, y la **quinta** posición tras el análisis de la supervivencia ajustada.

El sistema **UICC-97** consigue excelentes resultados en **cavidad oral (3º)** y **glotis (1º)**, valores intermedios en supraglotis (6º) y ocupa las últimas posiciones en orofaringe ( 7º) e hipofaringe (8º). En estas últimas localizaciones, sería recomendable tener en cuenta las clasificaciones alternativas.

2. Entre los sistemas de clasificación propuestos por otros autores, el sistema desarrollado por **Hall** obtuvo los mejores valores en el cómputo global al analizar la **población total**, y por tanto, ha de considerarse un excelente sistemas de clasificación. Este sistema podría ser una alternativa válida a la distribución actual del sistema UICC-97 en el análisis del total de la población, debiéndose tener en cuenta en sucesivas ediciones.

A pesar de los excelentes resultados obtenidos con el sistema **TANIS 7** en el análisis de la **población total**, no parece una opción válida para clasificar a los pacientes desde el punto de vista oncológico, dado que presupone una supuesta equivalencia entre las categorías T y N y que está formado por un excesivo número de estadios.

3. En la **orofaringe** el sistema UICC-97 es el peor de todos los sistemas de clasificación. Si se considera las recomendaciones del sistema desarrollado por **Hart**, donde los pacientes clasificados como T1N0 y T2N0 se agrupan dentro del mismo

estadio inicial I, se mejora notablemente la capacidad pronóstica, por lo que ésta reagrupación se debe recomendar en futuras ediciones del TNM.

En la **laringe** y en la **cavidad oral** destacan los excelentes resultados obtenidos por el sistema UICC-97. En la **glotis** presenta unos buenos valores en la heterogeneidad y distribución de los estadios, que, junto con unos valores aceptables en el análisis de la homogeneidad, le hacen ser el **mejor sistema** en esta localización al evaluar la supervivencia ajustada. Por tanto, la modificación de la clasificación en estas localizaciones, no sería una prioridad en sucesivas ediciones del TNM.

En la **hipofaringe** se produce un hecho excepcional, el que un mismo sistema, el sistema TANIS 7, sea el mejor en el análisis del criterio de homogeneidad y también en el análisis de la heterogeneidad. Con el aumento de los estadios, se obtiene excelentes valores de homogeneidad pero la heterogeneidad no pierde potencia porque prácticamente sólo se ven afectados los estadios avanzados.

4. En general cada sistema analizado obtuvo sus mejores resultados en la **misma localización** en la que se desarrolló. La localización donde desarrollaron sus sistemas Snyderman (cavidad oral), Hart (orofaringe), Kirikuta (orofaringe) y Hall (cavidad oral y laringe) coincidió con la localización que obtuvo un mejor resultado en nuestro estudio.

5. A **mayor número de estadios** se obtienen **mejores valores de homogeneidad**, y viceversa, a menor número de estadios, peores valores de homogeneidad.

A **mayor número de estadios**, se produce un **empeoramiento en la heterogeneidad** del sistema. De todo ello se deduce que se puede mejorar la homogeneidad de un sistema, aumentando el número de estadios, sabiendo que este aumento, conlleva una disminución de la heterogeneidad del mismo. Es fundamental encontrar el equilibrio entre ambas características.

Es recomendable construir sistemas con un número moderadamente **alto de estadios** (4 o 5), puesto que ello implica obtener mejores valores en el computo global, a pesar de perder potencia en el análisis de la heterogeneidad. El único sistema analizado con menos de cuatro estadios (TANIS 3) fue el peor sistema tras el análisis de los valores de homogeneidad, heterogeneidad y balance en la población total.

6. La inclusión de **subestadios** según publicado en la 5ª edición del sistema TNM ha conseguido mejorar globalmente el sistema UICC de 4 estadios, suponiendo una mejor clasificación de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. Esta mejoría se ha conseguido a expensas del incremento de la homogeneidad y de la heterogeneidad del sistema, aunque ello implica un empeoramiento en la distribución de los pacientes.

**BIBLIOGRAFÍA**

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Sobin LH. TNM: principles, history, and relation to other prognostic factors. *Cancer*. 2001; 91: 1589-1592.
2. World Health Organization. Technical Report Series. 53. Julio 1952. 47-48.
3. International Union Against Cancer. Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics: Clinical Stage Classification and Presentation of Results, Malignant Tumours of the Breast and Larynx. Paris 1958.
4. International Union Against Cancer. *TNM classification of malignant tumours*. Geneva: International Union Against Cancer, 1968.
5. International Union Against Cancer. *TNM classification of malignant tumours*. 2nd ed. Geneva: International Union Against Cancer, 1974.
6. Harmer MH, editor. *TNM classification of malignant tumours*, 3rd ed Geneva: International Union Against Cancer, 1978.
7. Hermanek P, Sobin LH, editors. *TNM classification of malignant tumours*, 4th ed New York: Springer-Verlag, 1987.
8. Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, editors. TNM Supplement 1993. commentary on uniform use. Berlin: Springer, 1993.
9. Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, editors. International Union Against Cancer (UICC): *Prognostic factors in cancer*. New York: Springer-Verlag, 1995.
10. Wittekind Ch., Henson D. E., Hutter R. V. P., Sobin L. H., TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use, 2nd Edition October 2001
11. Wittekind Ch., Greene F., Hutter R. V. P., Sobin L. H., Henson D. E. TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use, 3rd Edition October 2003.
12. Gospodarowicz M, O'Sullivan, et al., editors. Prognostic factors in cancer, 3<sup>rd</sup> edition. New Jersey: Wiley-Sons, 2006.
13. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. TNM classification of malignant tumours. 5th ed. New York: Wiley, 1997.

14. TNM Atlas Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumours Wittekind, C.; Greene, F.L.; Hutter, R.V.P.; Klimpfinger, M.; Sobin, L.H. 5th ed., 2005.
15. Sobin LH, Wittekind CL, editors. TNM classification of malignant tumors, 6th edition. New York: John Wiley & Sons, 2002.
16. Fleming ID, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on completeness of American Joint Committee on Cancer staging in United States cancer facilities. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1996 Oct 1;78(7):1498-504.
17. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999 Dec 1;86(11):2189-91.
18. Abati A, Liotta LA. Looking forward in diagnostic pathology: the molecular superhighway. *Cancer*. 1996 Jul 1;78(1):1-3.
19. Waldfahrer F, Maldea L, Altendorf-Hofmann A, Iro H. Evaluation of the "new" TNM classification of head and neck tumors in 3247 patients HNO. 1999 Nov;47(11):957-62.
20. Ghouri AF, Zamora RL, Harvey JE, Spitznagel EL Jr, Sessions DG. Epidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx: validity of the current AJCC staging system and new statistical tools for the prediction of subclinical neck disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993 Mar;108(3):225-32.
21. Numata T, Muto H, Shiba K, Nagata H, Terada N, Konno A. Evaluation of the validity of the 1997 International Union Against Cancer TNM classification of major salivary gland carcinoma. *Cancer*. 2000 Oct 15;89(8):1664-9.
22. Piccirillo JF. Purposes, problems, and proposals for progress in cancer staging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Feb;121(2):145-9.
23. Glanz HK. Carcinoma of the larynx. Growth, p-classification and grading of squamous cell carcinoma of the vocal cords. *Adv Otorhinolaryngol*. 1984;32:1-123.
24. Gilbert RW, Birt D, Shulman H, Freeman J, Jenkin D, MacKenzie R, Smith C. Correlation of tumor volume with local control in laryngeal carcinoma treated by radiotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987 Sep-Oct;96(5):514-8.
25. Howaldt HP, Pitz H, Frenz M. . Two years clinical documentation of head-neck tumors in the central tumor registry of the German-Austrian-Swiss Study Group *Fortschr Kiefer Gesichtschir*. 1992;37:8-10.

26. Johnson CR, Thames HD, Huang DT, Schmidt-Ullrich RK. The tumor volume and clonogen number relationship: tumor control predictions based upon tumor volume estimates derived from computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Sep 30;33(2):281-7.
27. Pameijer FA, Balm AJ, Hilgers FJ, Muller SH. Variability of tumor volumes in T3-staged head and neck tumors. *Head Neck.* 1997 Jan;19(1):6-13.
28. Gospodarowicz M, Mackillop W, O'Sullivan B, Sobin L, Henson D, Hutter RV, Wittekind C. Prognostic factors in clinical decision making: the future. *Cancer.* 2001 Apr 15;91(8 Suppl):1688-95.
29. Gospodarowicz M, O'Sullivan B. Prognostic factors in cancer. *Semin Surg Oncol.* 2003;21(1):13-8.
30. Jansen RL, Hupperets PS, Arends JW, Joosten-Achjanie SR, Volovics A, Schouten HC, Hillen HF. MIB-1 labelling index is an independent prognostic marker in primary breast cancer. *Br J Cancer.* 1998 Aug;78(4):460-5.
31. Mead GM, Stenning SP. Clin Oncol The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. *R Coll Radiol.* 1997;9(4):207-9.
32. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer.* 1997 Apr 1;79(7):1370-80.
33. Van Dalen A, Favier J, Baumgartner L, Hasholzner U, de Bruijn H, Dobbler D, Dombi VH, Fink D, Giai M, McGing P, Harlozinska A, Kainz C, Markowska J, Molina R, Sturgeon C, Einarsson R. Prognostic significance of CA 125 and TPS levels after chemotherapy in ovarian cancer patients. *Anticancer Res.* 1999 Jul-Aug;19(4A):2523-6.
34. Piccirillo JF, Feinstein AR. Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer.* 1996 Mar 1;77(5):834-42.
35. Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Bergsagel DE, Chua T. Radiation therapy in clinical stage I and II Hodgkin's disease. The Princess Margaret Hospital Lymphoma Group. *Eur J Cancer.* 1992;28A(11):1841-6.
36. Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer.* 1987 May 1;59(9):1617-25.
37. Moul JW, Douglas TH, McCarthy WF, McLeod DG. Black race is an adverse prognostic factor for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy in an equal access health care setting. *J Urol.* 1996 May;155(5):1667-73.

38. DeMario MD, Liebowitz DN. Lymphomas in the immunocompromised patient  
*Semin Oncol.* 1998 Aug;25(4):492-502.
39. Buccheri G. Depressive reactions to lung cancer are common and often followed by a poor outcome  
*Eur Respir J.* 1998 Jan;11(1):173-8.
40. Goldenberg MM. Trastuzumab, a recombinant DNA-derived humanized monoclonal antibody, a novel agent for the treatment of metastatic breast cancer.  
*Clin Ther* 1999;21:309-318
41. White CA, Larocca A, Grillo-López AJ. Anti-CD20 monoclonal antibodies as novel treatments for non-Hodgkin's lymphoma. *Pharm Sci Technol Today.* 1999 Mar;2(3):95-101.
42. Cooper JS, Farnan NC, Asbell SO, Rotman M, Marcial V, Fu KK, McKenna WG, Emami B. Recursive partitioning analysis of 2105 patients treated in Radiation Therapy Oncology Group studies of head and neck cancer. *Cancer.* 1996 May 1;77(9):1905-11.
43. Burke HB, Henson DE. The American Joint Committee on Cancer. Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system. *Cancer.* 1993 Nov 15;72(10):3131-5.
44. Grillo-Lopez AJ. Rituximab (Rituxan / Mabthera): the first decade. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2003 Dec 3(6):767-779.
45. Lacy PD, Piccirillo JF. Development of a new staging system for patients with recurrent laryngeal squamous cell carcinoma. *Cancer.* 1998 Sep 1;83(5):910-7.
46. Lacy PD, Kennedy JT, Piccirillo JF. Validation of the Composite Laryngeal Recurrence Staging System. *Cancer.* 2004 Aug 15;101(4):761-7.
47. Hall SF, Dixon PF. What we learn from a clinical database. *J Otolaryngol.* 1994 Jun;23(3):184-8.
48. Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, Cassisi NJ, Devine JW, Greene BD. A favorable subset of AJCC stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984 Oct;10(10):1841-3.
49. Iro H, Waldfahrer F. Evaluation of the newly updated TNM classification of head and neck carcinoma with data from 3247 patients. *Cancer.* 1998 Nov 15;83(10):2201-7.
50. Gras Cabrerizo JR, Orus Dotu C, Montserrat Gili JR, Fabra Llopis JM, León Vintro X, De Juan Beltrán J. Epidemiologic analysis of 72 carcinomas of the nasal cavity and paranasal sinuses *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2006 Oct;57(8):359-63.
51. Bailey BJ. Beyond the 'new' TNM classification. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991 Apr;117(4):369-70.

52. Fielding LP, Henson DE. Multiple prognostic factors and outcome analysis in patients with cancer. Communication from the American Joint Committee on Cancer. Cancer. 1993 Apr 1;71(7):2426-9.
53. Piccirillo JF, Wells CK, Sasaki CT, Feinstein AR. New clinical severity staging system for cancer of the larynx. Five-year survival rates. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1994 Feb;103(2):83-92.
54. Cooper JS, Berkey B, Marcial V, Fu KK, Lee DJ. Validation of the RTOG recursive partitioning classification for head and neck tumors. Head Neck. 2001 Aug;23(8):669-77.
55. Berg H. Die prognostische Relevanz des TNM Systems für Oropharynxkarzinome. Tumordiagn Ther 1992;13:171-177.
56. Jones GW, Browman G, Goodyear M, Marcellus D, Hodson DI. Comparison of the addition of T and N integer scores with TNM stage groups in head and neck cancer. Head Neck 1993 Nov-Dec;15(6):497-503
57. Carinci F, Pelucchi S, Farina A, Calearo C. A comparison between TNM and TANIS stage grouping for predicting prognosis of oral and oropharyngeal cancer. J Oral Maxillofac Surg. 1998 Jul;56(7):832-6.
58. Carinci F, Farina A, Longhini L, Urso RG, Pelucchi S, Calearo C. Is the new TNM (1997) the best system for predicting prognosis? Int J Oral Maxillofac Surg. 1999 Jun;28(3):203-5.
59. Snyderman CH, Wagner RL. Superiority of the T and N integer score (TANIS) staging system for squamous cell carcinoma of the oral cavity. Otolaryngol Head Neck Surg. 1995 Jun;112(6):691-4.
60. Hart AA, Mak-Kregar S, Hilgers FJ, Levendag PC, Manni JJ, Spoelstra HA, Bruaset IA, van der Laan BF, Annyas AA, van der Beek JM, et al. The importance of correct stage grouping in oncology. Results of a nationwide study of oropharyngeal carcinoma in The Netherlands. Cancer. 1995 Jun 1;75(11):2656-62.
61. Ambrosch P, Kron M, Freudenberg LS. Clinical staging of oropharyngeal carcinoma: a critical evaluation of a new stage grouping proposal. Cancer. 1998 May 1;82(9):1613-20.
62. Kiricuta IC. The importance of correct stage grouping in oncology. Results of a nationwide study of oropharyngeal carcinoma in The Netherlands. Cancer. 1996 Feb 1;77(3):587-90.

63. Hall SF, Groome PA, Rothwell D, Dixon PF. Using TNM staging to predict survival in patients with squamous cell carcinoma of head & neck. *Head Neck* 1999 Jan;21(1):30-8
64. Hall SF, Groome PA, Dixon PF. Does N stage predict survival? *J Otolaryngol* 1996 Oct;25(5):296-9
65. León X, Orús C, Quer M. Diseño, mantenimiento y explotación de una base de datos oncológica para pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2002; 53:185-190.
66. Groome PA, Schulze K, Boysen M, Hall SF, Mackillop WJ. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity. *Head Neck* 2001 Aug;23(8):613-24.
67. Groome PA, Schulze KM, Mackillop WJ, Grice B, Goh C, Cummings BJ, Hall SF, Liu FF, Payne D, Rothwell DM, Waldron JN, Warde PR, O'Sullivan B. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the tonsillar region. *Cancer* 2001 Sep 15;92(6):1484-94.
68. Groome PA, Schulze K, Boysen M, Hall SF, Mackillop WJ, O'Sullivan B, Irish JC, Warde PR, Schneider KM, Mackenzie RG, Hodson DI, Hammond JA, Gulavita SP, Eapen LJ, Dixon PF, Bissett RJ. A comparison of published head and neck stage groupings in laryngeal cancer using data from two countries. *J Clin Epidemiol* 2002 Jun;55(6):533-44.
69. Rothman kj. *Modern epidemiology*. Little, Brown & Co, Boston, 1986.
70. Rothman kj. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1998.
71. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA Assessing the generalizability of prognostic information.. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):515-24.
72. Doménech JM. Análisis multivariante: modelos de regresión. UD 11: Análisis de la supervivencia. Barcelona: Signo; 2004.
73. Doménech JM. Análisis multivariante: modelos de regresión. UD 12: Modelos de regresión con datos de supervivencia. Barcelona: Signo; 2004.
74. Graf E. Stat Assessment and comparison of prognostic classification schemes for survival data, *Med*. 1999 Sep 15-30;18(17-18):2529-45.



**8. ANEXO**

**8. ANEXO****\*CÁLCULO SUPERVIVENCIA AJUSTADA UICC 4 estadios**

\* -----.

\* Calcul de **homogeneitat**.

\* -----.

\*Cálculo de homogeneidad UICC 4 ESTADIOS.

GET FILE = 'a:tesisgras.sav'.

execute.

compute tnm16 = 99.

missing values tnm16 (99).

formats tnm16 (F2.0).

IF ((um eq 1)) tnm16 = 17.

IF ((um eq 0) and (ut eq 1) and (uncod eq 0)) tnm16 = 1.

IF ((um eq 0) and (ut eq 2) and (uncod eq 0)) tnm16 = 2.

IF ((um eq 0) and (ut eq 3) and (uncod eq 0)) tnm16 = 3.

IF ((um eq 0) and (ut eq 4) and (uncod eq 0)) tnm16 = 4.

IF ((um eq 0) and (ut eq 1) and (uncod eq 1)) tnm16 = 5.

IF ((um eq 0) and (ut eq 2) and (uncod eq 1)) tnm16 = 6.

IF ((um eq 0) and (ut eq 3) and (uncod eq 1)) tnm16 = 7.

IF ((um eq 0) and (ut eq 4) and (uncod eq 1)) tnm16 = 8.

IF ((um eq 0) and (ut eq 1) and (uncod eq 2)) tnm16 = 9.

IF ((um eq 0) and (ut eq 2) and (uncod eq 2)) tnm16 = 10.

IF ((um eq 0) and (ut eq 3) and (uncod eq 2)) tnm16 = 11.

IF ((um eq 0) and (ut eq 4) and (uncod eq 2)) tnm16 = 12.

IF ((um eq 0) and (ut eq 1) and (uncod eq 3)) tnm16 = 13.

IF ((um eq 0) and (ut eq 2) and (uncod eq 3)) tnm16 = 14.

IF ((um eq 0) and (ut eq 3) and (uncod eq 3)) tnm16 = 15.

IF ((um eq 0) and (ut eq 4) and (uncod eq 3)) tnm16 = 16.

execute.

use all.

filter off.

execute.

\* superviv de anys a mesos.

compute super60 = superviv \* 12.

execute.

save outfile = 'c:\doc\borra.sav'.

execute.

\* -----.

\* Creació de calculs per estadis i categories

\* -----.

\* - - - - -.

\* Creacio estadio 1 .

\* - - .

get file = 'c:\doc\borra.sav'.

USE ALL.

```

COMPUTE filter_$=((uicc4est EQ 1)) .
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

```

```

procedure output outfile = 'c:\doc\estadio1'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL = THRU 60 BY 1
  /STATUS = cecod (1)
  /write = table
  /PRINT = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\estadio1' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  nomI 30-37(2)
  /sobI 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:estadio1.sav'.
execute.

```

```
* - - - .
```

```
-----.
```

```
* Creacio estadio 2 .
```

```
* - - .
```

```
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
```

```
USE ALL.
```

```

COMPUTE filter_$=((uicc4est EQ 2)) .
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

```

```

procedure output outfile = 'c:\doc\estadio2'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL = THRU 60 BY 1
  /STATUS = cecod (1)
  /write = table
  /PRINT = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\estadio2' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  nomII 30-37(2)
  /sobII 24-31(6).
execute.

```

```
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
```

```
compute temps = temps + 1.
```

```
sort cases by temps.
```

```
select if (temps LE 60).
```

```
execute.
```

```
save outfile = 'a:estadio2.sav'.
```

```
execute.
```

```
* - - - .
```

```
-----.
```

```
* Creacio estadio 3 .
```

```
* - - .
```

```

get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((uicc4est EQ 3)) .
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\estadio3'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\estadio3' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  /nomIII 30-37(2)
  /sobIII 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:estadio3.sav'.
execute.
* - - - .

- - - - - .
* Creacio estadio 4 .
* - - .
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((uicc4est EQ 4)) .
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.

procedure output outfile = 'c:\doc\estadio4'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\estadio4' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  /nomIV 30-37(2)
  /sobIV 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:estadio4.sav'.
execute.
* - - - .

```

```
* Creacio categoria1.
* -----
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 1)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categor1'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor1' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  /nom1 30-37(2)
  /sob1 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categor1.sav'.
execute.
* - - - .
```

```
* Creacio categoria2.
* -----
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 2)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categor2'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor2' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  /nom2 30-37(2)
  /sob2 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categor2.sav'.
execute.
* - - - .
```

```

* Creacio categoria3.
* -----
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 3)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categor3'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor3' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  /nom3 30-37(2)
  /sob3 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categor3.sav'.
execute.
* - - - .

```

```

* Creacio categoria4.
* -----
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 4)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categor4'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor4' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  /nom4 30-37(2)
  /sob4 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categor4.sav'.
execute.
* - - - .

```

```

* Creacio categoria5.
* -----,
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 5)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categor5'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor5' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  nom5 30-37(2)
  /sob5 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categor5.sav'.
execute.
* - - - .

```

```

* Creacio categoria6.
* -----,
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 6)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categor6'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor6' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  nom6 30-37(2)
  /sob6 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categor6.sav'.
execute.

```

\* - - - - .

\* Creacio categoria7.

\* - - - - - - - - .

```
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 7)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categor7'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor7' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  nom7 30-37(2)
  /sob7 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categor7.sav'.
execute.
* - - - - .
```

\* Creacio categoria8.

\* - - - - - - - - .

```
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 8)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categor8'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categor8' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  nom8 30-37(2)
  /sob8 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
```

```

save outfile = 'a:categoria8.sav'.
execute.
* - - - .

* Creacio categoria9.
* - - - - - .
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 9)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categoria9'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)

  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categoria9' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  nom9 30-37(2)
  /sob9 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categoria9.sav'.
execute.
* - - - .

* Creacio categoria10.
* - - - - - .
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 10)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categoria10'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categoria10' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  nom10 30-37(2)
  /sob10 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.

```

```

select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categoria10.sav'.
execute.
* ---- .

* Creacio categoria11.
* ----- .
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 11)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categoria11'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categoria11' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  /nom11 30-37(2)
  /sob11 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categoria11.sav'.
execute.
* ---- .

* Creacio categoria12.
* ----- .
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 12)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categoria12'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categoria12' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  /nom12 30-37(2)
  /sob12 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.

```

```

select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categoria12.sav'.
execute.
* ---- .

* Creacio categoria13.
* ----- .
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 13)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categoria13'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categoria13' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  nom13 30-37(2)
  /sob13 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categoria13.sav'.
execute.
* ---- .

* Creacio categoria14.
* ----- .
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 14)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categoria14'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categoria14' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  nom14 30-37(2)
  /sob14 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.

```

```

select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categoria14.sav'.
execute.
* ---- .

* Creacio categoria15.
* ----- .
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 15)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categoria15'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categoria15' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  /nom15 30-37(2)
  /sob15 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categoria15.sav'.
execute.
* ---- .

* Creacio categoria16.
* ----- .
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 16)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categoria16'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categoria16' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  /nom16 30-37(2)
  /sob16 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.

```

```

sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categoria16.sav'.
execute.
* - - - .

* Creacio categoria17.
* - - - - - .
get file = 'c:\doc\borra.sav'.
USE ALL.
COMPUTE filter_$=((tnm16 EQ 17)).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
procedure output outfile = 'c:\doc\categoria17'.
SURVIVAL TABLE = super60
  /INTERVAL   = THRU 60 BY 1
  /STATUS     = cecod (1)
  /write      = table
  /PRINT      = TABLE.
DATA LIST FILE = 'c:\doc\categoria17' RECORDS = 2
  /temps 09-10
  /nom17 30-37(2)
  /sob17 24-31(6).
execute.
recode temps (sysmis = 0) (else=copy).
compute temps = temps + 1.
sort cases by temps.
select if (temps LE 60).
execute.
save outfile = 'a:categoria17.sav'.
execute.
* - - - .

```

```

*-----
* Càlcul del valor d'homogeneïtat
*-----

```

```

* - - - .

```

```
USE ALL.  
filter off.  
execute.  
MATCH FILES /file = 'a:estadio1.sav'  
             /file = 'a:estadio2.sav'  
             /file = 'a:estadio3.sav'  
             /file = 'a:estadio4.sav'  
             /file = 'a:categoria1.sav'  
             /file = 'a:categoria2.sav'  
             /file = 'a:categoria3.sav'  
             /file = 'a:categoria4.sav'  
             /file = 'a:categoria5.sav'  
             /file = 'a:categoria6.sav'  
             /file = 'a:categoria7.sav'  
             /file = 'a:categoria8.sav'  
             /file = 'a:categoria9.sav'  
             /file = 'a:categoria10.sav'  
             /file = 'a:categoria11.sav'  
             /file = 'a:categoria12.sav'  
             /file = 'a:categoria13.sav'  
             /file = 'a:categoria14.sav'  
             /file = 'a:categoria15.sav'  
             /file = 'a:categoria16.sav'  
             /file = 'a:categoria17.sav'
```

```
             /by = temps.  
EXECUTE.
```

\* COMPROBAR QUE TODA LA MATRIZ ESTA LLENA.

```
IF (sysmis(nom1)) nom1 = 0.  
IF (sysmis(sob1)) sob1 = 0.  
IF (sysmis(nom2)) nom2 = 0.  
IF (sysmis(sob2)) sob2 = 0.  
IF (sysmis(nom3)) nom3 = 0.  
IF (sysmis(sob3)) sob3 = 0.  
IF (sysmis(nom4)) nom4 = 0.  
IF (sysmis(sob4)) sob4 = 0.  
IF (sysmis(nom5)) nom5 = 0.  
IF (sysmis(sob5)) sob5 = 0.  
IF (sysmis(nom6)) nom6 = 0.  
IF (sysmis(sob6)) sob6 = 0.  
IF (sysmis(nom7)) nom7 = 0.  
IF (sysmis(sob7)) sob7 = 0.  
IF (sysmis(nom8)) nom8 = 0.  
IF (sysmis(sob8)) sob8 = 0.  
IF (sysmis(nom9)) nom9 = 0.  
IF (sysmis(sob9)) sob9 = 0.  
IF (sysmis(nom10)) nom10 = 0.  
IF (sysmis(sob10)) sob10 = 0.  
IF (sysmis(nom11)) nom11 = 0.  
IF (sysmis(sob11)) sob11 = 0.  
IF (sysmis(nom12)) nom12 = 0.  
IF (sysmis(sob12)) sob12 = 0.  
IF (sysmis(nom13)) nom13 = 0.
```

```

IF (sysmis(sob13)) sob13 = 0.
IF (sysmis(nom14)) nom14 = 0.
IF (sysmis(sob14)) sob14 = 0.
IF (sysmis(nom15)) nom15 = 0.
IF (sysmis(sob15)) sob15 = 0.
IF (sysmis(nom16)) nom16 = 0.
IF (sysmis(sob16)) sob16 = 0.
IF (sysmis(nom17)) nom17 = 0.
IF (sysmis(sob17)) sob17 = 0.
execute.

```

```

COMPUTE dif1 = abs(sob1- sobi) * nom1.

```

```

COMPUTE dif2 = abs(sob2- sobii) * nom2.

```

```

COMPUTE dif3 = abs(sob3- sobiii) * nom3.
COMPUTE dif5 = abs(sob5- sobiil) * nom5.
COMPUTE dif6 = abs(sob6- sobiii) * nom6.
COMPUTE dif7 = abs(sob7- sobiii) * nom7.

```

```

COMPUTE dif4 = abs(sob4- sobiv) * nom4.
COMPUTE dif8 = abs(sob8- sobiv) * nom8.
COMPUTE dif9 = abs(sob9- sobiv) * nom9.
COMPUTE dif10 = abs(sob10- sobiv) * nom10.
COMPUTE dif11 = abs(sob11- sobiv) * nom11.
COMPUTE dif12 = abs(sob12- sobiv) * nom12.
COMPUTE dif13 = abs(sob13- sobiv) * nom13.
COMPUTE dif14 = abs(sob14- sobiv) * nom14.
COMPUTE dif15 = abs(sob15- sobiv) * nom15.
COMPUTE dif16 = abs(sob16- sobiv) * nom16.
COMPUTE dif17 = abs(sob17- sobiv) * nom17.

```

```

execute.

```

```

compute sumdif = dif1 + dif2 + dif3 + dif4 + dif5 + dif6 + dif7 + dif8 + dif9 + dif10 + dif11 + dif12 +
dif13 + dif14 + dif15 + dif16 + dif17.

```

```

compute nom = nomi + nomii + nomiii + nomiv .

```

```

* ULL!! dividir SUM(sumdif) per SUM(nom).

```

```

DESCRIPTIVES VARIABLES = sumdif nom /STATISTICS = SUM.

```

**\* HAZARD DISCRIMINATION .**

\* -----.

```
MATCH FILES /file = 'a:estadio1.sav'
            /file = 'a:estadio2.sav'
            /file = 'a:estadio3.sav'
            /file = 'a:estadio4.sav'
            /by  = temps.
```

EXECUTE.

```
compute difsob12 = abs(sobi-sobii).
compute difsob23 = abs(sobii-sobiii).
compute difsob34 = abs(sobiii-sobiv).
```

```
compute produc  = difsob12 * difsob23 * difsob34 .
execute.
```

```
compute maxsob = max(sobi,sobii,sobiii,sobiv).
compute minsob = min(sobi,sobii,sobiii,sobiv).
execute.
```

\* ULL dividir per nombre estadis menys 1/canviar els DOS valors.

```
compute difmax = ((maxsob-minsob)/(4-1))**(4-1).
execute.
```

```
compute D1temps = (produc/difmax).
execute.
```

```
compute D2temps = (maxsob-minsob).
execute.
```

```
compute M2temps = (D1temps+D2temps)/2.
execute.
```

```
FRECUENCIAS VARIABLES = M2temps
  /format  = notable
  /STATISTICS = SUM.
```

execute.

\* ULL dividir Suma D1temps per 60.

**\* VERSION CONSIDERANDO EL ORDEN DE LOS ESTADIOS**

```
MATCH FILES /file = 'a:estadio1.sav'
            /file = 'a:estadio2.sav'
            /file = 'a:estadio3.sav'
```

```

        /file = 'a:estadio4.sav'
        /by = temps.
EXECUTE.

compute difsob12 = abs(sobi-sobii).
compute difsob23 = abs(sobii-sobiii).
compute difsob34 = abs(sobiii-sobiv).

*Filtro de cruce de las curvas.
IF (sobi < sobii) dif12def = difsob12 * difsob12 .
EXECUTE .
IF (sobi >= sobii) dif12def = difsob12 .
EXECUTE .

IF (sobii < sobiii) dif23def = difsob23 * difsob23 .
EXECUTE .
IF (sobii >= sobiii) dif23def = difsob23 .
EXECUTE .

IF (sobiii < sobiv) dif34def = difsob34 * difsob34 .
EXECUTE .
IF (sobiii >= sobiv) dif34def = difsob34 .
EXECUTE .

compute produc = dif12def * dif23def * dif34def .
execute.

compute maxsob = max(sobi,sobii,sobiii,sobiv).
compute minsob = min(sobi,sobii,sobiii,sobiv).
execute.

* ULL dividir per nombre estadis menys 1/canviar els DOS valors.
compute difmax = ((maxsob-minsob)/(4-1))**(4-1).
execute.

compute D1temps = (produc/difmax).
execute.

compute D2temps = (maxsob-minsob).
execute.

compute M2temps = (D1temps+D2temps)/2.
execute.

FREQUENCIES VARIABLES = M2temps
        /format = notable
        /STATISTICS = SUM.

```

```
execute.  
* VERSIÓN CON FILTRO DE CRUCE DE LAS CURVAS.  
* ULL dividir Suma D1temps per 60.
```

```
* -----  
* CALCUL DEL BALANCE .  
* -----
```

```
GET FILE = 'a:tesisgras.sav'.  
execute.  
aggregate outfile = 'a:\part.sav'  
  /break = uicc4est  
  /n = n.  
execute.  
get file = 'a:\part.sav'.  
execute.
```

```
* COMPTE canviar nombre casos i estadis.  
compute free = 252/4.  
compute diff = abs(n-free).  
compute ratdiff = diff/free.  
format ratdiff (F5.2).  
execute.  
* ULL!! dividir SUM per N (nombre estadis).  
DESCRIPTIVES  
  VARIABLES=ratdiff  
  /STATISTICS=SUM.
```