



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

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

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Tesis doctoral 2022

# VALORACIÓN PRONÓSTICA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA ESCAMOSO DE CABEZA Y CUELLO MEDIANTE EL COCIENTE GANGLIONAR PONDERADO

---

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
FACULTAT DE MEDICINA

Programa de doctorat:  
Cirurgia i Ciències Morfològiques  
Departament de Cirurgia

---

Eduard D. Neumann Rullán

**UAB**

 HOSPITAL DE LA  
SANTA CREU I  
**SANT PAU**  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA



# Valoración pronóstica de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello mediante el cociente ganglionar ponderado

Memoria presentada por Eduard David Neumann Rullán  
para optar al grado de Doctor en Medicina

Tutor y director:

Dr. Xavier León Vintró

Directores:

Dr. César Orús Dotú

Dr. Jacinto García Lorenzo



*A mis padres,*



*Agradecimientos,*

*Al Dr. Xavi León por su generosidad y predisposición a lo largo de estos años.*

*Al Dr. César Orús y al Dr. Jacinto García por su cercanía y su buen criterio.*

*Al Dr. Miquel Quer por brindarme la oportunidad de formar parte de este equipo.*

*A mis compañeras y compañeros del Servicio de ORL por el apoyo y la complicidad.*

*A Clara por su cariño infinito.*





## Sumario

<b>1. Introducción</b>	<b>13</b>
<b>1.1 Incidencia y patrones epidemiológicos del cáncer de cabeza y cuello</b>	<b>13</b>
<b>1.2 Factores pronósticos</b>	<b>13</b>
1.2.1 Factores pronósticos relacionados con el paciente	14
1.2.2 Factores pronósticos relacionados con el entorno	15
1.2.3 Factores pronósticos relacionados con el tumor	15
1.2.4 Factores pronósticos en carcinomas escamosos de cabeza y cuello	16
1.2.5 El futuro de los factores pronósticos	17
<b>1.3 Metástasis ganglionares en el cáncer de cabeza y cuello</b>	<b>18</b>
1.3.1 Características de la afectación ganglionar y supervivencia	19
<b>1.4 Clasificación TNM de la UICC/AJCC</b>	<b>21</b>
1.4.1 Características de un sistema de clasificación ideal	22
<b>1.5 Ruptura extracapsular</b>	<b>24</b>
1.5.1 Definición de ruptura capsular	24
1.5.2 Ruptura extracapsular, supervivencia y afectación metastásica	26
<b>1.6 El cociente ganglionar o <i>Lymph Node Ratio</i></b>	<b>29</b>
1.6.1 Definición	29
1.6.2 Papel del LNR en otros tumores	31
1.6.3 El LNR en carcinoma escamoso de cabeza y cuello	34
<b>2. Hipótesis y objetivos</b>	<b>49</b>
<b>2.1 Hipótesis</b>	<b>49</b>
<b>2.2 Objetivos</b>	<b>50</b>

<b>3. Material y métodos</b>	<b>55</b>
<b>3.1 Población a estudio</b>	<b>55</b>
3.1.1 En contexto de tratamiento primario	55
3.1.2 En contexto de rescate quirúrgico	59
<b>3.2 Fórmula y cálculo del WLNR</b>	<b>62</b>
3.2.1 En contexto de tratamiento primario	62
3.2.2 En contexto de rescate quirúrgico	64
<b>3.3 Análisis de partición recursiva (RPA)</b>	<b>65</b>
3.3.1 RPA en contexto de tratamiento primario	65
3.3.2 RPA en contexto de rescate quirúrgico	66
<b>3.4 Comparación de curvas de supervivencia</b>	<b>67</b>
<b>4. Resultados</b>	<b>73</b>
<b>4.1 WLNR en contexto de tratamiento primario</b>	<b>73</b>
<b>4.2 RPA y análisis de supervivencia en contexto de tratamiento primario</b>	<b>74</b>
<b>4.3 WLNR en contexto de cirugía de rescate</b>	<b>85</b>
<b>4.4 RPA y análisis de supervivencia en contexto de cirugía de rescate</b>	<b>86</b>
<b>5. Discusión</b>	<b>95</b>
<b>5.1 Carencias de la clasificación TNM de la UICC/AJCC</b>	<b>95</b>
<b>5.2 Particularidades y limitaciones de LNR</b>	<b>97</b>
<b>5.3 Ausencia de consenso histopatológico en la REC</b>	<b>102</b>
<b>5.4 Weighted Lymph Node Ratio</b>	<b>104</b>
<b>5.5 Categorización no consensuada del LNR</b>	<b>108</b>
<b>5.6 Categorización de los valores del WLNR</b>	<b>116</b>

<b>5.7 Papel de la REC y del LNR en tumores relacionados con el VPH</b>	<b>117</b>
<b>5.8 Ventajas del análisis de partición recursiva</b>	<b>119</b>
<b>5.9 Limitaciones, aplicabilidad y ventajas del trabajo</b>	<b>120</b>
<b>6. Conclusiones</b>	<b>127</b>
<b>7. Bibliografía</b>	<b>133</b>





# 1. INTRODUCCIÓN

**1.1 Incidencia y patrones epidemiológicos del cáncer de cabeza y cuello**

**1.2 Factores pronósticos**

**1.3 Metástasis ganglionares en el cáncer de cabeza y cuello**

**1.4 Clasificación TNM de la UICC/AJCC**

**1.5 Ruptura extracapsular**

**1.6 El cociente ganglionar o *Lymph Node Ratio***



# 1. Introducción

## 1.1 Incidencia y patrones epidemiológicos del cáncer de cabeza y cuello

De acuerdo con los datos ofrecidos por el programa Globocan, en el Estado español, los carcinomas escamosos de cabeza y cuello (CECC) representan el sexto tumor en frecuencia de aparición, con una incidencia estimada para el año 2020 de unos 10.668 nuevos tumores (8.693 para el sexo masculino y 1.975 para el femenino) (1).

En las últimas tres décadas han venido sucediéndose una serie de modificaciones a nivel poblacional que han provocado variaciones en los patrones epidemiológicos de los pacientes con CECC (2). La esperanza de vida y el consiguiente envejecimiento de la población, la modificación en los patrones de consumo de tabaco y alcohol, o la aparición de la infección por virus del papiloma humano (HPV) como promotor de la aparición de tumores de localización en orofaringe, constituyen algunos de las modificaciones capaces de provocar variaciones en los patrones epidemiológicos de los pacientes afectados de CECC.

## 1.2 Factores pronósticos

Según Gospodarowicz (3), el deseo de pronosticar o de “conocer de antemano” es un rasgo inherente a la condición humana. En la Grecia clásica, cuatrocientos años antes de Cristo, ya se realizaban pronósticos sobre los resultados de una enfermedad en base a la mera observación. En medicina y especialmente en el campo de la oncología resulta esencial el conocimiento de factores pronósticos que en cierto modo sean capaces de



revelar el futuro de la enfermedad que sufre el paciente. Grosso modo, el reto radica en ser capaces de relacionar a un individuo concreto con un grupo poblacional de pacientes con la misma enfermedad y unas características epidemiológicas similares para poder aplicar un razonamiento inductivo.

La disponibilidad de una clasificación exhaustiva de factores pronósticos asegura una aproximación ordenada y deliberada hacia el individuo y su enfermedad (3). Además, la existencia de clasificaciones responde también a la necesidad de unificar criterios, facilitar la comparación de resultados y diseñar nuevos estudios.

Gospodarowicz (3) propuso en 2003 un sistema de clasificación que dividía los factores pronósticos en: a) relacionados con el tumor, b) relacionados con el huésped y c) relacionados con el entorno-ambiente. En él defiende el importante papel del grupo de factores relacionados con el ambiente, pero admite que éstos y los relacionados con el huésped quedan ensombrecidos por la importancia de factores pronósticos relacionados con el tumor. A pesar de ello, se acepta que todos ellos interactúan de forma compleja, lo que dificulta notablemente poder realizar predicciones individuales.

### 1.2.1 Factores pronósticos relacionados con el paciente

En este apartado encontramos aquellos factores relacionados con los aspectos demográficos inherentes al paciente como su edad o su género. Otros factores serían su estado inmunológico, las comorbilidades que pueda presentar o su estado nutricional basal. Todos ellos son factores que, a pesar de no estar directamente relacionados con la presencia del tumor, pueden tener gran impacto en el control de la enfermedad. También se incluye en este apartado el consumo de tóxicos por parte de los pacientes.

### 1.2.2 Factores pronósticos relacionados con el entorno

Este grupo de factores pronósticos ejerce su influencia de forma externa al paciente y pueden ser específicos de cada individuo o grupo de individuos que compartan una misma área geográfica. Hacen referencia, por ejemplo, al sistema sanitario del que participan los pacientes, así como al tipo y calidad del tratamiento al que tienen acceso. Factores que a todas luces pueden provocar diferencias en el resultado de la enfermedad, especialmente en los países en vías de desarrollo.

### 1.2.3 Factores pronósticos relacionados con el tumor

Este tercer grupo, configurado por las características histopatológicas, la extensión de la enfermedad o la biología del tumor, representa el grupo más conocido de factores pronósticos. En cuanto a la extensión tumoral, los factores pronósticos con mayor importancia se presentan a través de la clasificación TNM propuesta por la *Union for International Cancer Control (UICC)* y la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* y representa el sistema sobre el que basamos el actual método de valoración pronóstica. Por lo que respecta a la biología del tumor, este terreno representa un amplio campo de investigación en el que numerosos factores pronósticos moleculares y biológicos presentan la capacidad de predecir la historia natural de la enfermedad, así como la probabilidad de respuesta a un determinado tratamiento. Son ejemplos de estos marcadores tumorales el antígeno específico de próstata (PSA) o la alfa fetoproteína (AFP). Estos marcadores hacen referencia a la biología de la enfermedad, son marcadores subrogados de la extensión de la enfermedad, se utilizan en la práctica diaria y se correlacionan fuertemente con el pronóstico (3).

Además de la clasificación TNM de la UICC/AJCC, otros factores como son el grosor del tumor, el número de focos tumorales, la implicación de determinados órganos, así como la histología tumoral también están relacionados con la extensión del tumor.

#### 1.2.4 Factores pronósticos en carcinomas escamosos de cabeza y cuello

Previamente a ser incorporados a la práctica clínica los factores pronósticos deben ser validados. Una vez confirmada su validez pronóstica, suelen formar parte de las guías terapéuticas que los profesionales médicos utilizan para determinar la toma de decisiones respecto al tratamiento de los pacientes.

En el caso de los CECC, se han descrito múltiples factores pronósticos. El estadiaje clínico local (tamaño y localización del tumor), el estadiaje clínico ganglionar (número y localización o nivel de las adenopatías), la profundidad de la infiltración, el estado de los márgenes de resección, así como el estadiaje patológico local y ganglionar (tras el estudio anatomopatológico del espécimen resecado) representan los factores pronósticos de mayor relevancia (4–6).

### 1.2.5 El futuro de los factores pronósticos

En las últimas décadas, han tenido lugar una serie de avances técnicos que han supuesto una auténtica revolución a nivel genético y molecular. Gracias a estos avances, se ha ampliado de forma considerable el conocimiento y la comprensión de las vías moleculares involucradas en la transformación neoplásica de las células y su diseminación y progresión. Sin embargo, por el momento, a excepción del caso del HPV no existen alteraciones genéticas o moleculares que se hayan podido incorporar a la clasificación TNM de la UICC/AJCC como factores pronósticos en el terreno de la oncología de cabeza y cuello.

Estos estudios forman la base a partir de la que se desarrollarán futuros marcadores tumorales que sean capaces de predecir el pronóstico. En este sentido, algunos receptores hormonales o marcadores bioquímicos, la expresión de factores relacionados con la proliferación y determinadas características moleculares han sido utilizadas como elementos que cuentan con valor pronóstico en determinados modelos tumorales (3).

Los algoritmos actuales para el manejo clínico de los pacientes con CECC son dependientes del estadiaje clínico marcado por la clasificación TNM de la UICC/AJCC. Se espera que, en un futuro no muy lejano y en nombre de la medicina de precisión, sea posible ofrecer una estrategia mejorada para el tratamiento de los pacientes con CECC. Un nuevo modelo en el que los tratamientos sean elegidos a partir de las diferencias individuales representadas por las características genéticas y biológicas de los tumores. En definitiva, una medicina con un enfoque personalizado y de alta precisión (7).

### 1.3 Metástasis ganglionares en el cáncer de cabeza y cuello

Las células tumorales de CECC pueden contar con capacidad de migración y diseminación a distancia. Para que tenga lugar dicha migración son necesarios algunos fenómenos como la pérdida de adherencia intercelular, la presencia de enzimas capaces de desestructurar la matriz extracelular o la angiogénesis, entre otros. Si finalmente, por medio de estos mecanismos, la célula en cuestión consigue llegar al tejido intersticial y al espacio linfático o vascular, estaremos asistiendo a los primeros pasos a través de los cuales se produce una metástasis ganglionar. Los ganglios son estructuras aplanadas y arriñonadas que forman parte del sistema linfático conjuntamente con los vasos linfáticos. Por el interior de este circuito circula la linfa transportando células y antígenos hasta los ganglios, que actúan a modo de estaciones inmunológicas donde gracias a la presencia de linfocitos B y T tiene lugar la respuesta inmune. Aquellas células tumorales cuya genética les confiera capacidad para metastatizar pueden llegar con relativa facilidad al seno marginal del ganglio linfático. En este momento se producirá una replicación de las células tumorales que dará lugar a un crecimiento que eventualmente puede llegar a sustituir al tejido sano del ganglio. En algunos casos, las células tumorales son capaces de extenderse más allá de la estructura del propio ganglio, produciéndose entonces la ruptura de la cápsula que lo envuelve, permitiéndose de este modo la expansión del tumor a los tejidos circundantes. Es lo que se conoce como ruptura extracapsular (REC) o *extra nodal extension* (ENE) en inglés.

### 1.3.1 Características de la afectación ganglionar y supervivencia

La supervivencia de los pacientes con CECC está directamente relacionada con el fracaso en el control de la enfermedad tanto a nivel local como regional. Hoy en día se considera incontestable el hecho de que la afectación regional es uno de los factores pronósticos con mayor relevancia y trascendencia en los pacientes con CECC, y que su existencia supone una reducción significativa de la supervivencia. En algún subtipo de CECC puede suponer hasta una reducción del 50% de la supervivencia a 5 años (8–12).

En la actualidad, para el manejo de los pacientes con CECC nos servimos de algoritmos dependientes del estadiaje establecido por la clasificación TNM de la UICC/AJCC. La reciente 8ª edición de la misma establece, para la mayoría de las localizaciones del tumor primario, una clasificación patológica de las áreas ganglionares (pN) en función de la existencia de adenopatías metastásicas únicas o múltiples, su tamaño y lateralidad. A estas características tradicionales utilizadas con finalidad pronóstica se les ha añadido en la última versión de la clasificación TNM de la UICC/AJCC variables patológicas, como son la anteriormente mencionada REC a nivel ganglionar y la profundidad de la invasión o *depth of invasión* (DOI) en inglés (13) en el caso de los carcinomas de cavidad oral, haciendo de la 8ª edición del TNM de la UICC/AJCC una clasificación que mejora la capacidad discriminativa en términos de supervivencia para las diferentes categorías pN en pacientes afectados de CECC HPV-negativo en comparación con la 7ª edición (14). En un trabajo previo, nuestro grupo de trabajo evaluó la capacidad pronóstica derivada de la inclusión de la REC en la clasificación patológica de pacientes con CECC tratados con vaciamiento ganglionar cervical. Se elaboró un estudio retrospectivo con 1188 pacientes tratados entre 1990 y 2013. A partir de los

resultados se concluyó que la implementación de estos cambios en la 8ª edición de la clasificación TNM de la UICC/AJCC mejoró su capacidad pronóstica. La comparación objetiva de ambas clasificaciones favoreció a la 8ª edición en cuanto a que ésta mejoró las diferencias en la supervivencia entre las categorías de pN, así como la distribución del número de pacientes por categoría en comparación con la 7ª ed. TNM de la UICC/AJCC. Las diferencias entre la 7ª y la 8ª edición residieron en la migración de un 20,9% de los pacientes previamente clasificados como pN1 en la 7ª edición, a la categoría pN2a, y que un 58,4% de los pacientes previamente considerados pN2 pasaran a clasificarse como pN3b (14).

A pesar de esta última actualización de la clasificación TNM de la UICC/AJCC, es importante comentar la existencia de otros parámetros capaces de mejorar la clasificación patológica de la afectación regional. El número total de ganglios resecaados durante el vaciamiento ganglionar cervical, también conocido como rendimiento ganglionar o *lymph nodal yield* (LNY) en inglés, se ha asociado con mejoras en la supervivencia (15,16). En el ámbito del cáncer colorrectal, por ejemplo, el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) ha establecido incluso un número mínimo de doce ganglios resecaados para asegurar un tratamiento de calidad. En el caso de cáncer de pulmón o gástrico también se han emitido recomendaciones comparables. Para el CECC, autores como Divi et al y Ebrahimi et al (15–19), entre otros, han sugerido que la cifra de dieciocho o más ganglios estaría asociada a mejoras en la supervivencia y menores tasas de recurrencia regional en pacientes con adenopatías cervicales metastásicas.

Como se ha comentado anteriormente, la REC ha sido considerada recientemente en la clasificación TNM de la UICC/AJCC. No obstante, siguen sin tenerse en cuenta el

rendimiento ganglionar del vaciamiento ganglionar cervical o *Lymph Nodal Yield* (LNY) o el cociente ganglionar o *Lymph Node Ratio* (LNR) en inglés, parámetros en los que profundizaremos más adelante y que consideramos deberían ser tenidos en cuenta.

## 1.4 Clasificación TNM de la UICC/AJCC

Como es sabido, la clasificación TNM de la UICC/AJCC constituye una herramienta fundamental en la oncología actual, de uso ampliamente aceptado en la práctica clínica habitual gracias a su consistencia corroborada a lo largo de más de medio siglo y a su facilidad de uso. Los objetivos del sistema TNM de la UICC/AJCC, reflejados en la 8ª edición son:

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

El sistema TNM de la UICC/AJCC cuenta con dos niveles de clasificación:

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 pruebas de 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 las piezas operatorias.

Como comentamos, la clasificación TNM de la UICC/AJCC representa una herramienta de notable relevancia en la oncología actual, de uso generalizado en todo el mundo para: describir la extensión de la enfermedad previamente al tratamiento (cTNM – TNM clínico), después del tratamiento quirúrgico y análisis anatomopatológico (pTNM – TNM patológico), y también tras la recurrencia de la enfermedad (rTNM – TNM de la recurrencia). En términos generales la clasificación TNM de la UICC/AJCC se basa en la asunción de que la enfermedad crece en primer lugar en la localización primaria del tumor para más adelante diseminarse regionalmente en forma de metástasis ganglionares y, finalmente, metastatizar a distancia. En base a esta progresión, el TNM de la UICC/AJCC ofrece la posibilidad de clasificar a cada tumor en tres categorías. La categoría T (Tis, T1, T2, T3, T4), la categoría N (N0, N1, N2, N3) y la categoría M (M0, M1). Cada una de estas categorías es asignada a un estadiaje que refleja la extensión global de la enfermedad, con sus correspondientes pronósticos. Una de las principales ventajas de esta clasificación reside en la simplicidad de su diseño, dado que con una exploración física y estudio por imagen puede establecerse con relativa facilidad una aproximación pronóstica.

#### 1.4.1 Características de un sistema de clasificación ideal

Existen diversos métodos que pueden utilizarse para la comparación de diferentes sistemas de clasificación. En nuestro trabajo, en el proceso de valoración de las diferentes clasificaciones pronósticas hemos seguido las descripciones de Groome et al (20). Su método evalúa los factores más importantes implicados en la construcción de

un sistema de clasificación por estadios en pacientes oncológicos analizando tres criterios estadísticos. Una clasificación eficiente y efectiva es aquella que reúne las siguientes características:

1. Homogeneidad o *hazard consistency*: capacidad de mantener homogeneidad interna en cada estadio o grupo, con supervivencias similares para todos los pacientes integrantes de cada uno de los grupos.
2. Heterogeneidad o *hazard discrimination*: capacidad de mantener una diferencia lo más amplia posible entre los diferentes estadios o grupos en cuanto supervivencias. Los grupos intermedios deben distribuirse de forma regular entre los estadios extremos.
3. Distribución o balance: capacidad de que los pacientes se distribuyan homogéneamente entre los diferentes estadios o grupos de forma que estos estén formados por un número de pacientes lo más similar posible. Una clasificación estará mejor balanceada cuanto menor sea la diferencia entre la distribución real de los pacientes y una distribución ideal en la que todos los estadios están integrados por el mismo número de pacientes.

En las pasadas décadas se han venido realizando y adaptando cambios a la clasificación TNM de la UICC/AJCC para hacerla más competente. En el caso de la 8ª edición publicada en 2017 se incorporaron más cambios sustanciales y significativos que en las ediciones pasadas. Los cambios más relevantes recayeron sobre el estadiaje del cáncer de cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, cáncer de piel no melanoma, tiroides y tumor primario no conocido de cabeza y cuello. Lydiatt et al (21) recoge los cambios más importantes y significativos. A destacar, los cambios realizados sobre características anatomopatológicas incorporadas como la profundidad de invasión (DOI) en la valoración de la categoría T de tumores primarios de cavidad oral, así como la

implementación de la REC en el estadiaje de la enfermedad a nivel regional, como se puede observar en la siguiente tabla.

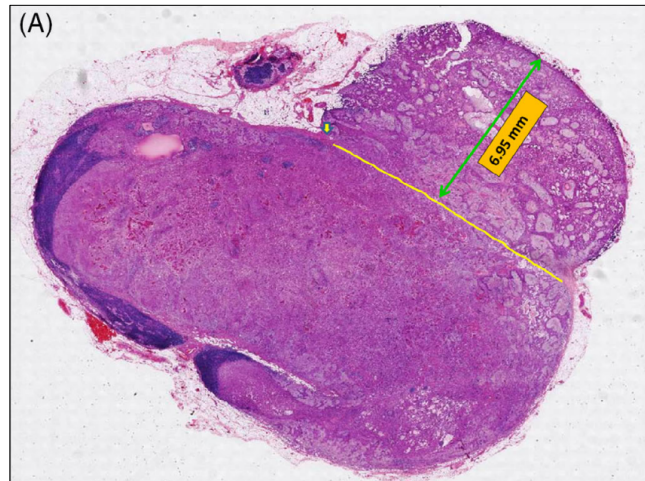
<b>Regional Lymph Nodes Pathologic Category Criteria (pN)</b>	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral node <3 cm and ENE–
N2	Metastasis in a single ipsilateral or contralateral node N2a Metastasis in a single ipsilateral or contralateral node 3–6 cm and ENE– N2b Metastasis in multiple ipsilateral nodes <6 cm and ENE– N2c Metastasis in contralateral or bilateral nodes <6 cm and ENE–
N3a	Metastasis in a single node > 6 cm and ENE–
N3b	Metastasis in a single ipsilateral, multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral nodes of any size and ENE+

**Tabla 1.** Tabla adaptada de Lydiatt et al (21). Original de AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) publicado por Springer Science y Business Media LLC (springer.com). ENE corresponde a extra nodal extension y equivale a REC.

### 1.5.1 Definición de ruptura capsular

El primer trabajo en el que se daba testimonio de la ruptura capsular en pacientes con CECC fue en el de Willis en 1930 (22) a partir de los datos obtenidos de autopsias de pacientes afectados de CECC avanzado. Posteriormente, Bennett et al (23) en 1971 manifestaron también esta relación en pacientes con CECC de laringe e hipofaringe. Se han utilizado diferentes términos para definir la ruptura capsular haciendo referencia a diferentes grados de infiltración capsular desde la infiltración microscópica de la cápsula ganglionar hasta la invasión macroscópica de los tejidos blandos cervicales periganglionares. Entre estos términos se recogen: extensión extracapsular, ruptura

capsular, extensión extranodal o diseminación transcapsular. Su incidencia acostumbra a situarse en torno al 60% de pacientes con CECC con afectación ganglionar metastásica (24). También se reporta REC microscópica en 10-25% de los pacientes en los que no se detectan adenopatías metastásicas en el momento del diagnóstico (25).



**Figura 1.** Corte histológico con tinción hematoxilina-eosina extraído de Arun et al. Head & Neck. 2020;1-14 que muestra la REC de un ganglio linfático. La línea amarilla simula la continuidad de la cápsula ganglionar interrumpida. La línea verde mide la extensión de la REC.

A nivel histopatológico, la REC puede ser definida sencillamente como el fenómeno en el cual las células tumorales atraviesan la cápsula fibrosa de la adenopatía infiltrada afectando así los tejidos circundantes. Sin embargo, son varios los estudios que han puesto de manifiesto la importancia de la técnica histológica utilizada para analizar los hallazgos histopatológicos a la hora de asumir o no la presencia de REC, por lo que resulta esencial contar con estándares capaces de definir la REC tanto a nivel micro como macroscópico. Resulta oportuno destacar que los estudios que evalúan pacientes con infiltración capsular microscópica pueden no ser comparables en cuanto al pronóstico con aquellos que se refieren a una diseminación visible macroscópicamente en las partes blandas cervicales. De hecho, uno de los factores limitantes para que la

REC fuera añadida a la clasificación TNM de la UICC/AJCC fue precisamente la dificultad que implica su diagnóstico. Tan solo se considera la REC para el estadiaje clínico cuando se puede establecer de forma inequívoca a través de la exploración física (invasión de piel, infiltración de musculatura, disfunción de pares craneales, plexo braquial, tronco simpático o nervio frénico) o con el apoyo de las pruebas de imagen (21).

### 1.5.2 Ruptura extracapsular, supervivencia y afectación metastásica

Son numerosos los testimonios en la literatura científica que secundan el empeoramiento significativo de la supervivencia específica de los pacientes con CECC cuando además se encuentra REC asociada a la enfermedad regional (9,12,26,27).

En la literatura reciente destaca el trabajo realizado por Dünne et al (28), que llevaron a cabo un metaanálisis para evaluar la importancia pronóstica de la presencia de REC en el que se incluyeron 9 estudios que aglutinaban un total de 2,573 pacientes con CECC. La mayor parte de los pacientes incluidos correspondía a pacientes con CECC de cavidad oral (n=1,041) y de laringe (n=662). Tras analizar las piezas quirúrgicas producto de los vaciamientos ganglionares cervicales encontraron presencia de metástasis ganglionares en 1,620 pacientes, de los cuales 997 pacientes (61,5%) presentaron REC y el resto, 623 pacientes (38,5%) presentaron metástasis ganglionares sin REC. Analizados los datos de forma conjunta, la supervivencia a los 5 años para los 1,620 pacientes pN+ incluidos en el metaanálisis fue del 41,2%. La supervivencia de los pacientes con metástasis ganglionares sin ruptura capsular (pN+/REC-) fue del 58,1% mientras que la de los pacientes con ruptura capsular (pN+/REC+) resultó del 30,7%. Los autores concluyeron que la presencia de REC reducía de forma significativa la supervivencia. El valor de la odds ratio de 2,7 (IC 95%, 2,2-3,4) refleja que la

supervivencia a 5 años se vio doblemente reducida por el hecho de presentar metástasis ganglionares con REC. En la siguiente gráfica de Forest-Plot se representan los resultados obtenidos en el metaanálisis de Dünne et al. Destaca que para evaluar la heterogeneidad de los estudios incluidos, a la hora de combinar los resultados, se hizo uso tanto de un modelo de efectos aleatorios (*random effects; RE*) como de efectos fijos (*fixed effects; FE*), lo cual les permitió reforzar la robustez de sus resultados.

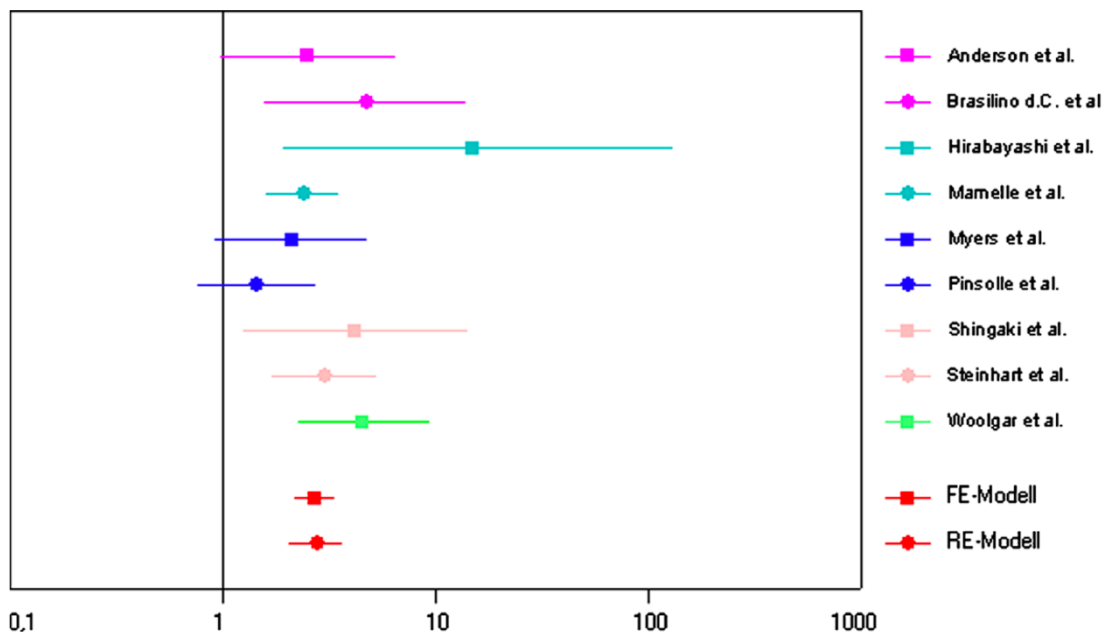


Figura 2. Forest-plot (Odds ratio con IC al 95%) de las publicaciones incluidas en el metaanálisis de Dünne et al.

Resulta importante destacar que en el trabajo de Dünne et al se desestimó la inclusión de un conjunto de publicaciones alegando que no contaban con un estudio histológico óptimo para la detección de la REC. Debido a ello, estos autores propusieron que la definición de la técnica histológica realizada debía ser explícitamente revelada en futuros trabajos, así como los hallazgos histopatológicos encontrados. Del mismo modo, animaba a la creación de unos estándares internacionales que definiesen la extensión perinodal micro y macroscópica.

Otro trabajo a destacar en la literatura es el de Mermod et al (29). Se trata también de un metaanálisis en el que se estudió la asociación entre la presencia de REC y el riesgo de recidiva loco-regional y a distancia en pacientes con CECC HPV-negativo. En el primer caso, se contó con 955 pacientes provenientes de 4 estudios, de los cuales en 370 (39%) se hallaron metástasis ganglionares. A su vez, de estos pacientes, 187 (51%) presentaban REC. La odds ratio obtenida de forma global de recurrencia loco-regional en caso de REC fue de 1,33 (IC 95%, 0,86-2,07), constatando de forma estadísticamente significativa que existe mayor riesgo de recurrencia loco-regional en caso de REC que en ausencia de ella. En segundo lugar, al evaluar la asociación entre REC y el riesgo de presencia de metástasis a distancia, se contó con 1,085 pacientes de 5 estudios diferentes. De ellos, 456 (42%) presentaban afectación regional, 123 (26%) de los cuales, presentaban REC. Del mismo modo que en el caso anterior, a través de un modelo de efectos fijos, dada la baja heterogeneidad entre los estudios, se obtuvo una odds ratio global de 2,18 (IC 95%, 1,23-3,87) para la presencia de metástasis a distancia en caso de REC, demostrando así que el riesgo de presentar metástasis a distancia era más de dos veces mayor en pacientes con REC en comparación con pacientes sin REC.

Source	No. of Patients	N+	LRR	With ECS	Without ECS	LRR with ECS	LRR without ECS	No LRR with ECS	No LRR – No ECS	OR	V
<i>Loco-regional recurrence</i>											
Myers [70]	266	120	47	45	75	19	28	26	47	1.23	0.15
Shaw [30]	400	133	48	58	75	24	24	34	51	1.50	0.11
Vaidya [74]	128	80	10	57	23	10	4	47	19	1.01	0.42
Johnson [21]	161	37	21	27	10	16	5	11	5	1.45	0.55
Source	No. of Patients	N+	DM	With ECS	Without ECS	DM with ECS	DM without ECS	No DM with ECS	No DM – No ECS	OR	V
<i>Distant metastasis</i>											
Alvi [72]	130	86	26	62	24	23	3	39	21	4.13	0.45
Myers [70]	266	120	17	45	75	11	6	34	69	3.72	0.30
Shaw [30]	400	133	48	58	75	8	8	50	67	1.34	0.28
Vaidya [74]	128	80	19	57	23	18	1	39	22	10.15	1.13
Johnson [21]	161	37	13	27	10	8	5	19	5	0.42	0.58

N+ = histopathologically confirmed lymph node metastasis.  
ECS = histopathologically confirmed extracapsular spread.  
LRR = Loco-regional recurrence.  
DM = Distant metastasis.  
OR = Odds ratio.  
V = Variance.

**Tabla 2.** Tabla extraída de Mermod et al (29) con detalles de los estudios incluidos en el metaanálisis para evaluar la asociación entre REC y recurrencia loco-regional y entre REC y enfermedad a distancia.

## 1.6 El cociente ganglionar o *Lymph Node Ratio*

### 1.6.1 Definición

Es un hecho claro y establecido que la afectación regional es uno de los factores pronósticos de mayor trascendencia en los pacientes con CECC, y que la presencia de metástasis ganglionares a nivel cervical supone una reducción significativa en cuanto a la supervivencia (8–12). La versión actual del TNM de la UICC/AJCC establece, para la mayoría de las localizaciones del tumor primario, una clasificación patológica de las áreas ganglionares (pN) en función de la existencia de adenopatías metastásicas únicas o múltiples, su tamaño, lateralidad, así como de la presencia de REC. Para los pacientes con carcinomas de rinofaringe se tiene en cuenta además la localización de las adenopatías, y para los pacientes con carcinomas de orofaringe relacionados con el virus de papiloma humano (VPH), la clasificación se establece en función del número, lateralidad y tamaño de las adenopatías metastásicas (30) pero sin tener en cuenta la existencia de REC.

Sin lugar a dudas, la incorporación de variables anatomopatológicas como la REC o la DOI en la clasificación TNM de la UICC/AJCC ha supuesto una mejora sustancial en la capacidad pronóstica. Existen a su vez, diversos parámetros relacionados con la enfermedad a nivel ganglionar como son la dimensión del depósito metastásico de mayor tamaño, o la localización topográfica de los ganglios positivos, que han sido propuestos como parámetros con potencial impacto en la supervivencia, pero que a día de hoy no han sido incorporados a los sistemas de clasificación (13). Desde nuestro punto de vista, resulta especialmente remarcable el hecho de que tampoco quedan incluidos en la clasificación patológica de las áreas ganglionares otros factores con clara capacidad de influir en el pronóstico de los pacientes tratados con un vaciamiento



cervical como son la extensión de la cirugía o el número total de ganglios positivos extraídos en el vaciamiento ganglionar cervical.

Con la intención de integrar por un lado la información pronóstica aportada por el número de adenopatías positivas y por el otro la información derivada de la extensión de la resección ganglionar (número total de ganglios resecaados), se estableció el concepto de densidad ganglionar o *Lymph Node Ratio* en inglés (LNR). Se trata pues de un cociente en el que el numerador está representado por el total de ganglios positivos tras el análisis anatomopatológico y el denominador por el número total de ganglios resecaados durante la cirugía del vaciamiento ganglionar cervical. Este cociente puede verse elevado en dos supuestos: por un lado, en el caso de que la enfermedad se encuentre muy extendida a nivel regional (gran cantidad de adenopatías metastásicas de un número total elevado de adenopatías resecaadas); por el otro, en el caso de que del vaciamiento se obtenga un número total bajo de adenopatías pero que estas sean esencialmente positivas, pudiéndose extrapolar que el procedimiento quirúrgico ha sido limitado o insuficiente y derivando en la persistencia de adenopatías metastásicas in situ no disecadas. Como podemos apreciar, ambas situaciones suponen un compromiso del pronóstico y sirven para ilustrar el potencial que tiene el LNR como factor pronóstico. A modo de ejemplo clarificador, el modelo del LNR propone que un paciente con 1 ganglio positivo de 20 ganglios examinados ( $LNR=0,05$ ) presenta mejor pronóstico que un paciente con 1 ganglio positivo de 5 ganglios examinados ( $LNR=0,2$ ) (31). A pesar de que ambos pacientes contarían con una clasificación ganglionar patológica (pN) similar, en el segundo de los pacientes la probabilidad de que hayan quedado ganglios positivos en el cuello y no hayan podido ser analizados es a priori mayor. Por consiguiente, podríamos concluir que este paciente quedaría infra-estadificado según la clasificación TNM de la UICC/AJCC. Asimismo, es de esperar que el paciente con un LNR mayor

presente peor evolución que el que presenta una ratio menor, a pesar de que en ambos casos hayan presentado un mismo número de ganglios positivos provenientes del vaciamiento ganglionar cervical.

Paralelamente a la aplicación del LNR en los CECC, numerosos trabajos publicados en la última década han centrado sus esfuerzos en demostrar la capacidad pronóstica de LNR en diversos modelos tumorales.

#### 1.6.2 Papel del LNR en otros tumores

La primera referencia sobre el LNR aparece en un trabajo realizado por Roder et al en el año 1994 (32), cuyo objetivo era estudiar diferentes factores pronósticos, con especial énfasis en aquellos relacionados con el enfoque terapéutico quirúrgico de los pacientes con carcinomas de esófago. A parte de este, se conocen otros trabajos centrados en valorar el significado pronóstico del LNR en diferentes modelos tumorales como el cáncer de vejiga (33–37), el cáncer colorrectal (38,39) el cáncer gástrico (40,41), el cáncer esofágico (42) o cáncer de mama (43,44)

En 2003, Stein et al (33) y en 2004 Herr et al (34), a partir de sus estudios en pacientes con carcinomas de vejiga tratados con cirugía fueron pioneros a la hora de establecer la validez del LNR como variable pronóstica. En esa misma línea han ido apareciendo otros autores que también apoyan el papel del LNR como elemento de ayuda para que los clínicos puedan decidir dar un seguimiento más estrecho a aquellos pacientes con LNR elevado y por consiguiente con mayor riesgo de recidiva (35–37).

Varios trabajos relacionan el LNR con la supervivencia en carcinomas colorrectales. Lykke et al (38) evaluaron en el año 2016 el impacto pronóstico del LNR a través de un estudio en una cohorte de población danesa (n=6,793) afecta de cáncer rectal (estadio I-III). El objetivo residía en examinar la asociación entre el LNR y la supervivencia en los pacientes en estadio III, es decir, con afectación ganglionar. Según los autores, en el cáncer rectal, en comparación con el cáncer colorrectal, resulta más complejo evaluar el LNR debido a que muchos de los pacientes sujetos a estudio han recibido previamente terapia neo-adyuvante, la cual disminuye el número de metástasis ganglionares y por tanto podría comprometer la precisión del estadiaje ganglionar en determinados pacientes. En el análisis multivariante, el LNR se mostró como un factor pronóstico significativo, independientemente del tratamiento neo-adyuvante.

Lee et al (39), incluyeron 1,573 pacientes en un estudio con el objetivo de examinar la capacidad pronóstica del LNR en pacientes afectados de cáncer colorrectal (estadio I-III). El LNR fue clasificado en cuatro categorías siguiendo las recomendaciones del *Danish Colorectal Cancer Group* también usadas en el trabajo de Lykke et al (38). Las conclusiones del análisis multivariante reflejaron que un elevado LNR se asociaba a una peor supervivencia libre de enfermedad, al mismo tiempo que el riesgo de progresión de la enfermedad se incrementaba conforme aumentaba el valor del LNR en pacientes del estadio III.

Díaz del Arco et al (41) han publicado recientemente un trabajo en el que comparan el valor pronóstico de tres sistemas de estadificación ganglionares diferentes, entre ellas el LNR, en 315 pacientes con cáncer gástrico intervenido quirúrgicamente. Como resumen de su trabajo, los autores exponen que a pesar de que todos los sistemas analizados evaluaron factores pronósticos independientes, el sistema basado en el LNR

permitió una mejor estratificación de los pacientes para la supervivencia global y para la supervivencia libre de enfermedad. En un trabajo previo (40), los mismos autores presentaron un método de estadificación combinando el estadio T y el LNR para predecir el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico tratado quirúrgicamente, y que demostró poseer buena capacidad discriminatoria tanto para la supervivencia global como para la supervivencia libre de enfermedad.

Jang et al (42) estudiaron y demostraron el rol pronóstico del LNR asociado a la supervivencia global en 270 pacientes afectados de carcinoma esofágico tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía.

Por otro lado, autores como Sakin et al (43) y De La Cruz-Ku et al (44) han evaluado en el terreno del cáncer de mama el valor pronóstico del LNR. Los primeros evaluaron su relación con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, demostrando que el LNR puede predecir mejor la recurrencia tumoral y la supervivencia que el estadiaje ganglionar convencional en pacientes en estadio II-III. Los segundos se centraron en la población de pacientes con cáncer de mama triple negativo (ausencia de receptores para estrógenos, progesterona y factor de crecimiento epidérmico humano HER2), uno de los tipos más agresivos de cáncer de mama. Sus resultados demostraron una mejor capacidad pronóstica del LNR sobre la clasificación ganglionar tradicional, señalando que el LNR ha de ser considerado como una herramienta útil en la evaluación de este grupo de pacientes.

### 1.6.3 El LNR en carcinoma escamoso de cabeza y cuello

Han pasado más de diez años desde que en 2009 Shrome et al (45,46) y Gil et al (31) demostraran la capacidad pronóstica del LNR en pacientes con carcinomas escamosos de la cavidad oral. Las características que hacen del LNR un parámetro tan interesante residen en su capacidad para evaluar dos aspectos estrechamente relacionados con el pronóstico de la enfermedad: la extensión de la afectación regional, representada por el número total de ganglios positivos, y la extensión de la resección quirúrgica, representado por el rendimiento ganglionar. Por todo ello, el LNR es considerado no solamente como un índice que expresa la carga de enfermedad sino que también refleja estándares de calidad quirúrgicos y anatomopatológicos (11).

Desde el año 2009 hasta el presente, el LNR ha emergido como una alternativa al sistema de estadiaje ganglionar, utilizado como factor pronóstico tras la cirugía del vaciamiento ganglionar cervical (47,48). Ha llegado a definirse como superior a la clasificación TNM de la UICC/AJCC a la hora de predecir supervivencia (49,50). Otros autores han argumentado que la profundidad de invasión tumoral junto con la información relativa al LNR presentan mejor capacidad predictiva en términos de supervivencia en pacientes con CECC (48). Otros trabajos sugieren que además de la capacidad para estratificar a los pacientes según el riesgo, el LNR puede tener un rol determinante a la hora de indicar terapias adyuvantes (31,51–53). Entre ellos destacar el trabajo de Hosni et al (53) del *Princess Margaret Cancer Center* de Toronto en el que exploraron la capacidad predictiva del LNR en términos tanto de fallo regional como a distancia en una cohorte de 914 pacientes afectados de carcinoma escamoso de cavidad oral. El LNR mostró una fuerte asociación con la tasa de recidivas a nivel local y a distancia, así como con la supervivencia global. Un incremento del 1% en el valor del

LNR se asoció con un incremento del 6% del riesgo de recurrencia a nivel regional y a su vez con un incremento del 3% del riesgo de sufrir tanto una metástasis a distancia como la muerte.

Hasta el momento, se han publicado más de 60 estudios analizando la capacidad pronóstica de LNR en pacientes con CECC que se resumen en la tabla 3. Como hemos comentado, los trabajos de Shrimme et al y Gil et al centrados en el terreno de la cavidad oral fueron los encargados de sentar un precedente. Los 64 estudios incluidos en la tabla están clasificados según la localización tumoral. De ellos, 21 tratan sobre cáncer de la cavidad oral, 16 sobre CECC de múltiples localizaciones, 3 sobre cáncer de orofaringe, 1 sobre cáncer de amígdala, 3 sobre cáncer lengua, 6 sobre cáncer de hipofaringe, 5 sobre cáncer de laringe, 2 sobre cáncer de laringe e hipofaringe de manera conjunta, 4 sobre cáncer de glándulas salivales, 2 sobre carcinomas cutáneos y 1 sobre cáncer sin tumor primario identificado. La heterogeneidad de los estudios es clara. La mayoría de los trabajos están centrados en la cavidad oral. Algunos tan solo analizan CECC de una localización específica como por ejemplo la hipofaringe o la laringe, mientras que otros incluyen pacientes con CECC de todas las localizaciones de la cabeza y el cuello. Este hecho condiciona de por sí unos valores para los puntos de corte del LNR muy diversos (entre 0,01 y 0,56%). En esa misma línea, algunas series incluyen pacientes pN+ y otros tienen en cuenta también a los pacientes pN0.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>Localización</b>	<b>% pN+</b>	<b>Resultado</b>
Gil (31)	2009	386	Cavidad oral	43,2%	Sup global y específica
Shrime (46)	2009	2,995*	Cavidad oral pN+	100%	Sup global
Shrime (45)	2009	143	Cavidad oral pN+	100%	Sup global y específica
Süslü (54)	2010	142	CECC pN+	100%	Sup global y específica
Ebrahim (51)	2011	313	Cavidad oral	52,7%	Sup global y específica
Kim (55)	2011	78	Cavidad oral pN+	100%	Sup global y específica
Lanzer (56)	2012	291	CECC	62,5%	Sup global y específica
Liao (52)	2012	457	CECC pN+	100%	Sup específica y rN
Kim (57)	2012	95	Cavidad oral	32,6%	Sup global
Yu (58)	2013	279	Hipofaringe (post QT-RT)	84,7%	Sup global y específica
Wang (59)	2013	916*	Hipofaringe pN+	100%	Sup global y específica
Sayed (60)	2013	725	Cavidad oral pN+	100%	Sup global y específica, rT, rN
Urban (61)	2013	3,091*	Cavidad oral pN+	100%	Sup global
Mizrachi (62)	2013	71	Cutáneo pN+	100%	Sup global y específica

Patel (63)	2013	4,254*	Cavidad oral	46,7%	Sup global y específica
Wang (64)	2014	1,963*	Laringe pN+	100%	Sup global y específica
Ryu (65)	2014	71	Laringe pN+	100%	Sup específica
Rudra (66)	2014	38	CECC (estadios III-IV) pN+	100%	Sup global y específica
Park (67)	2014	39	N sin T	100%	Sup global y específica
Prabhu (47)	2014	350	Cavidad oral	46,0%	Sup global y rN
Reinisch (68)	2014	291	CECC	62,5%	Sup global y específica
Künzel (69)	2014	374	Cavidad oral pN+	100%	Sup global y específica
Künzel (70)	2014	384	Orofaringe pN+	100%	Sup específica
Ampil (71)	2014	34	CECC pN1	100%	Sup específica
Yildiz (72)	2015	225	CECC	56,4%	Sup global
Lee (73)	2015	347	Cavidad oral	32,3%	Sup global
Barzan (74)	2015	779	CECC	48,9%	rN
Chan (75)	2015	57	Nasofaringe rN+	100%	Sup global y rN
Chen (76)	2015	141	CECC pN+	100%	Sup global
Chen (77)	2015	117	CECC	53,8%	Sup global



Künzel (78)	2015	202	Laringe pN+	100%	Sup global y específica
Ong (48)	2015	99	Lengua	42,4%	Sup global y específica
Park (79)	2015	64	Amígdala pN+	100%	Sup global y específica
Joo (80)	2015	105	Hipofaringe	80,0%	Sup global y específica
Hua (81)	2015	81	Hipofaringe	79,0%	Sup global
Imre (82)	2015	101	Laringe pN+	100%	Sup global y específica
Suzuki (83)	2016	35	Cavidad oral pN+	100%	Sup global y rM
Suzuki (84)	2016	46	Hipofaringe pN+	100%	Sup global y específica
Tseros (85)	2016	238	Cutáneo pN+	100%	Sup global y específica
Lieng (86)	2016	72	Lengua pN+	100%	Sup global y específica
Roberts (87)	2016	12,437*	CECC	57,5%	Sup global
de Ridder (88)	2016	176	CECC pN+	100%	Sup global
Jacobi (89)	2017	137	Orofaringe pN+	100%	Sup global y específica
Meyer (90)	2017	88	Orofaringe	72,7%	Sup global (HPV-)
Kim (91)	2017	316	Cavidad oral	34,4%	Sup global
Chow (92)	2017	39	C. oral, mucosa yugal	48,7%	Sup global
Samani (93)	2018	201	CECC pN+	100%	Sup global y específica

Rempel (94)	2018	171	Cavidad oral (post QT-RT)	80,1%	Sup global
Hingsammer (6)	2018	88	Lengua	51,1%	-
Huang (95) (Metaanálisis)	2018	14,254	CECC pN+, pN0	NE	Sup global y específica, SLE, SLEL, Local recurrence FS, SLMD
Majercakova (96)	2018	1,383	CECC	56%	Sup específica
Agarwal (97)	2019	94	Cavidad oral pN+	100%	Sup global y específica
Ye (98)	2019	93	Hipofaringe	83,8%	Sup global y específica
Lei (99)	2019	4,262*	Glándula salival	28,3%	Sup específica
Elhusseiny (100)	2019	5,446*	Glándula salival	38,2%	Sup global y específica
Qian (101)	2019	8,668*	Glándula salival	35,1%	Sup específica
Subramaniam (10)	2019	643	Cavidad oral	42,1%	Sup global y SLE
Cheraghlou (102) (Metaanálisis)	2019	66,217	CECC	91%	Sup global
Grasl (5)	2020	79	Laringe e hipofaringe	67%	Sup global, específica y SLE
Abdeyrim (103) (Metaanálisis)	2020	4,197	Laringe e hipofaringe	100%	Sup global, específica, y SLE

Zhao (104)	2020	248	Cavidad oral	58,4	Sup global, específica, SLE, SLEL y SLMD
Moratin (4)	2020	430	Cavidad oral	34,1%	Sup global y SLE
Arun (13)	2020	212	Cavidad oral pN+	100%	Sup global y SLE
Terada (105)	2020	60	Glándula salival cN0	20%	Sup global

**Tabla 3.** Tabla resumen de los estudios que analizan la capacidad pronóstica del LNR en pacientes con CECC. \* Resultados obtenidos de registros poblacionales de tumores; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLEL: supervivencia libre de enfermedad Locorregional; SLMD: supervivencia libre de metástasis a distancia; NE: no especificado.

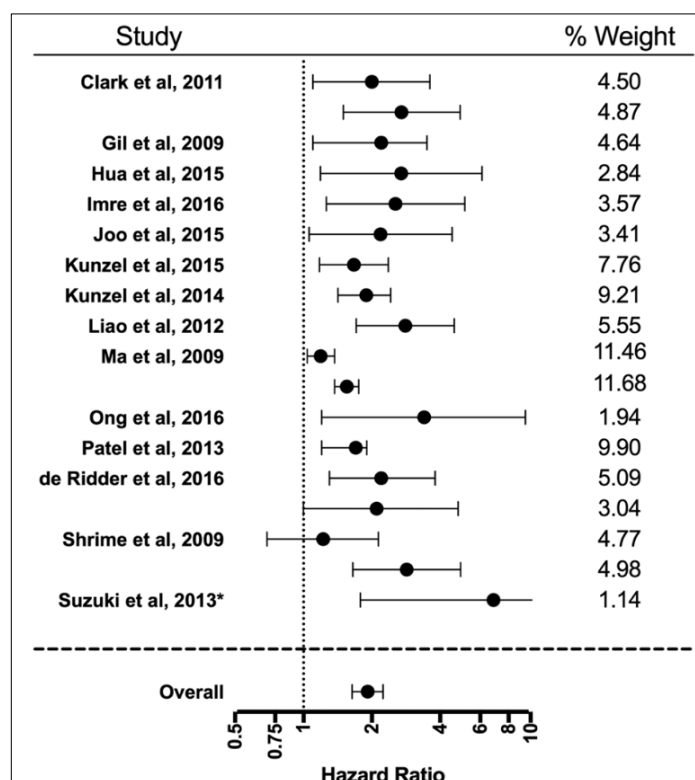
En el año 2018, Cheraghlou et al (102) publicaron un metaanálisis evaluando la capacidad pronóstica del LNR en el que incluyeron 16 estudios (10.192 pacientes). Todos los artículos incluidos contaban con un diseño retrospectivo. El nivel de evidencia global era de 2c para 15 de los artículos. Un único trabajo presentaba nivel de evidencia 2b. Dos estudios estudiaban el papel del LNR en todas las localizaciones de cabeza y cuello de forma global mientras que los otros 14 estudiaban una u otra localización específica en área de la cabeza y el cuello (p. ej. laringe, hipofaringe o lengua). Para facilitar la comparabilidad, todos los estudios incluidos mostraban sus resultados en términos de supervivencia global.

Reference <sup>a</sup>	Year	Level of Evidence	Primary Site	LND Discretization Points, %	Setting	Cases, n	Included N Stages
Clark <sup>19,b</sup>	2011	2c	Oral cavity	2.5, 7.5, 20 <sup>c</sup>	Australian cancer center	313	N0-N2c
Gil <sup>20</sup>	2009	2c	Oral cavity	6	US comprehensive cancer center	386	All
Hua <sup>52</sup>	2015	2c	Hypopharynx	10	Chinese cancer center	81	All
Imre <sup>17</sup>	2016	2c	Larynx	9	Turkish tertiary care hospital	101	NI-N2c
Joo <sup>53</sup>	2015	2c	Hypopharynx	5.5	Korean tertiary care hospital	105	All
Kunzel <sup>22</sup>	2015	2c	Larynx	8	German tertiary care hospital	202	NI-N2c
Kunzel <sup>55</sup>	2014	2c	Oropharynx	9.1	German tertiary care hospital	384	NI-N2c
Liao <sup>21</sup>	2012	2c	Oral cavity	4.8	Taiwanese tertiary care hospital	504	NI-N3
Ma <sup>49,b</sup>	2009	2c	Oral cavity	6, 12.5	US institutions	2955	NI-N2c
Ong <sup>18</sup>	2016	2c	Tongue	6	Singaporean cancer center	99	All
Patel <sup>51</sup>	2013	2c	Oral cavity	7	Eleven worldwide cancer centers	4254	All
Prabhu <sup>16</sup>	2015	2c	Oral cavity, larynx	20 <sup>c</sup>	US tertiary care hospital	350	N0-N2c
de Ridder <sup>56</sup>	2016	2c	All head and neck	7	Dutch cancer center	176	NI-N2c
Rudra <sup>57</sup>	2014	2b	All head and neck	20 <sup>c</sup>	Five US tertiary care hospitals	223	NI-N3
Shrime <sup>50</sup>	2009	2c	Oral cavity	6, 12.5	Canadian cancer center	143	NI-N2c
Suzuki <sup>54</sup>	2016	2c	Hypopharynx	9	Japanese cancer center	46	NI-N2c

Abbreviation: LND, lymph node density.  
<sup>a</sup>Design for each study: retrospective cohort.  
<sup>b</sup>Study referenced by the second author to distinguish among studies sharing the same first author and year.  
<sup>c</sup>This data point was excluded from meta-analysis, as the discretization point was an outlier value.

**Tabla 4.** Tabla extraída del trabajo de Cheraghlou et al (102) donde se listan y describen las características de los artículos incluidos en el metaanálisis. *Lymph node density* (LND) corresponde a LNR en otra terminología.

El metaanálisis realizado demostró que los pacientes con un LNR más elevado contaron con casi el doble de riesgo de fallecimiento (hazard ratio combinado de 1,916 (IC 95%, 1,637-2,241). El p-valor global fue <0,001. El grado de heterogeneidad de los estudios se estudió a través de un modelo de efectos aleatorios y fue medido a través del índice I<sup>2</sup>, siendo este de 63,4% con un p-valor de <0,001.



**Figura 3.** Forest plot extraído del trabajo de Cheraghlou et al (102) donde muestra el hazard ratio combinado (IC 95%) asociado a un elevado valor del LNR de los estudios incluidos en el análisis. Las filas sin autor definido hacen referencia al mismo trabajo que aparece en la fila anterior. En el último caso no se muestra el lado derecho de la barra debido a restricciones de tamaño en el artículo original (límite superior 29,51 con IC al 95%).

Existe un único trabajo de entre los analizados en el metaanálisis, publicado por Künzel et al (78), que concluyó que el LNR cuenta con un valor pronóstico limitado de cara a la toma de decisiones terapéuticas para los pacientes afectados de cáncer de laringe.

Como resumen del trabajo de Cheraghlou et al (102), se extrae que el LNR se asocia con un peor pronóstico en los pacientes con tumores de cabeza y cuello de diferentes localizaciones y se sugiere que el verdadero valor del LNR radica en su papel de cara a la indicación de terapias adyuvantes. Sin embargo, los autores de este metaanálisis concluyen que a pesar de las implicaciones pronósticas del LNR, la evidencia disponible

no permite demostrar un claro beneficio respecto al sistema actual (TNM de la UICC/AJCC) a la hora de indicar terapias adyuvantes.

En resumen, la práctica totalidad de autores que han analizado la capacidad pronóstica de la LNR han encontrado una relación entre unos valores elevados de LNR y un empeoramiento significativo de la supervivencia. Tan solo en un estudio realizado en pacientes con carcinomas localizados a nivel lingual no aparecieron diferencias significativas entre el valor de LNR y el pronóstico de la enfermedad (6).

Del mismo modo que otros muchos autores nos suscribimos a la evidencia creciente de que el LNR supera a la clasificación pN en cuanto a la capacidad pronóstica. Aceptamos que existen 3 factores que pueden tener un papel importante en la determinación del LNR. Estos serían: (1) la carga oncológica a través del número total de ganglios positivos, (2) la adecuación terapéutica del vaciamiento ganglionar a través del número de ganglios resecaados durante la cirugía, y (3) la precisión diagnóstica del análisis anatomopatológico a través del número total de ganglios examinados (53). Sin embargo, además del LNR y de los factores clásicos relacionados con el estatus nodal como son el tamaño y el volumen de los ganglios o su localización, creemos que existen otros factores como la presencia y extensión de la REC, que pueden jugar un papel importante como factores predictores.

De hecho, bajo nuestro punto de vista, una de las limitaciones más notorias del LNR es precisamente que no incluye información referente a un parámetro con demostrada importancia pronóstica como es la REC. En un trabajo realizado por Majercakova et al (96) se demostró que la capacidad pronóstica de la clasificación TNM de la UICC/AJCC para pacientes con CECC HPV-negativo podía ser mejorada al realizar la evaluación

conjunta de la presencia de REC y el LNR. En ese mismo trabajo se propuso una clasificación de los pacientes con CECC basada en un análisis de partición recursiva, que permitió clasificar a los pacientes en grupos en función de la presencia de REC y del valor del LNR. Los puntos de corte para el LNR se obtuvieron a partir del mencionado análisis de partición recursiva. Tras el análisis se observó que la clasificación propuesta tenía mejor capacidad para discriminar entre categorías que la propia clasificación pN.

Otra de las limitaciones intrínsecas del LNR es su papel en pacientes pN0. En aquellos pacientes en los que clínicamente (mediante exploración física y/o prueba de imagen) o tras el análisis patológico no se han encontrado ganglios sospechosos el valor del LNR sería por razones matemáticas, e independientemente del número total de ganglios resecaados, igual a 0, implicando de este modo una pérdida de información relevante sobre la extensión y calidad del vaciamiento ganglionar cervical efectuado (106). Son varios los estudios que han encontrado un incremento significativo en la supervivencia de pacientes pN0 con un elevado rendimiento ganglionar (LNY) (107,108).

Por todo ello, desde nuestro grupo de trabajo hemos ideado un nuevo parámetro con la intención de combinar la capacidad pronóstica de LNR junto con la información relativa a la REC: el cociente ponderado de ganglios linfáticos o *Weighted Lymph Node Ratio* (WLNR) en inglés.









## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

**2.1 Hipótesis**

**2.2 Objetivos**



## 2. Hipótesis y objetivos

### 2.1 Hipótesis

Actualmente, la clasificación del TNM propuesta por la *Union for International Cancer Control* (UICC) y la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) está basada en la extensión anatómica de la enfermedad a nivel ganglionar. Concretamente, el estadiaje ganglionar patológico (pN) para pacientes con CECC expuesto en la 8ª edición del TNM recaba información sobre el número, tamaño, lateralidad y presencia de REC (30). No obstante, no informa sobre el número total de ganglios extirpados en un vaciamiento ganglionar cervical, ni sobre el número de ganglios con REC, y tampoco sobre el LNR de un vaciamiento ganglionar cervical, a pesar de que estas variables han demostrado ser efectivas en la evaluación pronóstica de estos pacientes (11).

Partimos del entendimiento de que más allá del número, tamaño o lateralidad de la afectación ganglionar, el conocimiento que puede aportar la REC, así como la extensión del vaciamiento ganglionar cervical pueden mejorar la capacidad pronóstica del propio LNR y de la clasificación TNM de la UICC/AJCC.

## 2.2 Objetivos

Como objetivos del presente trabajo planteamos:

1. Valorar la capacidad pronóstica de un nuevo parámetro, el cociente ganglionar ponderado o *Weighted Lymph Node Ratio* (WLNR) en pacientes afectados de CECC sometidos a cirugía de vaciamiento ganglionar cervical en el contexto del tratamiento oncológico primario.
2. Valorar la capacidad pronóstica del WLNR para cada una de las categorías patológicas pN definidas a partir de las reglas de clasificación de la 8ª edición de la clasificación TNM de la UICC/AJCC.
3. Valorar la capacidad pronóstica del cociente ganglionar ponderado o *Weighted Lymph Node Ratio* (WLNR) en una cohorte de pacientes afectados de CECC que hayan presentado una recurrencia regional tratada con cirugía cervical de rescate.
4. Valorar la capacidad pronóstica del WLNR para cada una de las categorías patológicas rpN definidas a partir de las reglas de clasificación de la 8ª edición de la clasificación TNM de la UICC/AJCC aplicadas a los vaciamientos realizados en un contexto de rescate.





A decorative banner at the top of the page features a traditional East Asian architectural style. On the left, there is a golden roof with intricate carvings and a dragon-like figurehead. On the right, there is a colorful facade with floral patterns and circular motifs in yellow and red.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

**3.1 Población a estudio**

**3.2 Fórmula y cálculo del WLNR**

**3.3 Análisis de partición recursiva (RPA)**

**3.4 Comparación de curvas de supervivencia**





## 3. Material y métodos

### 3.1 Población a estudio

#### 3.1.1 En contexto de tratamiento primario

En esta primera fase del trabajo realizamos un estudio retrospectivo a partir de una base de datos que desde el año 1985 recoge de manera prospectiva información relacionada con las características epidemiológicas, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de pacientes afectados de CECC. Inicialmente, se consideró una cohorte de 1.585 pacientes afectados de CECC localizado en cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe y localización primaria desconocida diagnosticados desde 1985 hasta 2017 y tratados mediante un vaciamiento ganglionar cervical unilateral o bilateral.

Se excluyeron 154 pacientes en los que el vaciamiento ganglionar cervical se había llevado a cabo como tratamiento de un segundo CECC. Por otro lado, se excluyeron 227 pacientes que habían sido tratados previamente con radioterapia o quimioradioterapia, 13 pacientes con carcinomas de orofaringe HPV-positivos, 24 pacientes con vaciamientos ganglionares cervicales selectivos de una sola área, 15 pacientes de los que no se disponía información suficiente referente al informe de anatomía patológica, y 34 pacientes que no contaban con un seguimiento clínico mínimo de 2 años. Finalmente se incluyeron 1.118 pacientes afectados de un CECC índice. La tabla 5 muestra las características de los pacientes incluidos en el estudio.

De acuerdo a la interacción entre tabaco y alcohol, creamos una variable combinada para el consumo de tóxicos con tres categorías: no consumidores; consumidores

moderados (<20 cigarillos/día y/o <80g alcohol/día); consumidores severos (>20 cigarillos/día y/o >80g alcohol día).

<b>Edad (años)</b>	Media 60,4/DE 11,2	
<b>Sexo</b>	Masculino	1009 (90,3%)
	Femenino	109 (9,7%)
<b>Consumo de tóxicos</b>	Nunca	77 (6,9%)
	Moderado	132 (11,8%)
	Severo	909 (81,3%)
<b>Diferenciación histológica del tumor</b>	Bien	106 (9,5%)
	Moderada	874 (78,2%)
	Pobre	138 (12,3%)
<b>Localización</b>	Cavidad oral	268 (24,0%)
	Orofaringe	108 (9,7%)
	Hipofaringe	152 (13,6%)
	Supraglotis	308 (27,5%)
	Glottis	196 (17,5%)
	Primario desconocido	86 (7,7%)
<b>Extensión local (clínica)</b>	cT0	86 (7,7%)
	cT1	139 (12,4%)
	cT2	271 (24,2%)
	cT3	391 (35,0%)
	cT4	231 (20,7%)
<b>Extensión local (patológica)*</b>	pT1	161 (16,1%)
	pT2	239 (23,9%)
	pT3	308 (30,8%)
	pT4	292 (29,2%)

<b>Extensión regional (clínica)</b>	cN0	476 (42,6%)
	cN1	200 (17,9%)
	cN2	344 (30,8%)
	cN3	98 (8,8%)
<b>Extensión regional (patológica)</b>	pN0	455 (40,7%)
	pN1	137 (12,3%)
	pN2	199 (17,8%)
	pN3	327 (29,2%)

**Tabla 5.** Características de los pacientes incluidos en el estudio. \*Solo pacientes con tumores tratados con cirugía de la localización primaria

El tratamiento de la localización primaria del tumor consistió en cirugía para 1000 de los pacientes incluidos en el estudio (89,4%), y radioterapia o quimio-radioterapia para 32 pacientes (2,9%). Ochenta y seis pacientes (7,7%) presentaron metástasis de un tumor primario no conocido. Para clasificar la categoría clínica y patológica de la extensión local del tumor (cT y pT) y la categoría clínica de la extensión regional (cN) se usó la edición de la clasificación TNM de la UICC/AJCC vigente en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad. La categoría patológica de la extensión regional (pN) fue reclasificada de acuerdo a los criterios de la 8ª edición de la clasificación del TNM de la UICC/AJCC.

Se recabó información acerca del tipo de vaciamiento ganglionar cervical (unilateral o bilateral), del número total de ganglios disecados, del número de ganglios positivos y del número de ganglios positivos que presentaban REC. La REC quedó definida como la existencia de infiltración a través de la cápsula ganglionar por parte de las células

tumorales. El informe patológico en nuestro centro no incluyó información referente a las características microscópicas o macroscópicas de la ruptura capsular.

Durante el periodo de estudio se llevaron a cabo 1.803 vaciamentos ganglionares cervicales (410 vaciamentos radicales y 1.393 funcionales). De los pacientes incluidos en este trabajo, 433 (38,7%) fueron tratados mediante un vaciamiento ganglionar cervical unilateral, mientras que los restantes 685 pacientes lo fueron mediante un vaciamiento ganglionar cervical bilateral. En nuestra institución, el vaciamiento ganglionar cervical bilateral se indicó en aquellos casos de tumores que alcanzaran la línea media y, dependiendo de la localización del tumor primario, en aquellos pacientes con adenopatías clínicas y tumores lateralizados, dado el riesgo potencial de metástasis ganglionares ocultas contralaterales. En pacientes tratados con vaciamiento ganglionar cervical bilateral los resultados se analizaron sumando el número total de ganglios de ambos lados del cuello. La media de ganglios linfáticos estudiados por paciente fue de 35,5 (DE = 18,8; rango = 7-118).

Un total de 781 pacientes (69,8%) fueron tratados con tratamiento adyuvante en forma de radioterapia (n=676) o quimio-radioterapia (n=105). Las indicaciones para el tratamiento adyuvante se mantuvieron estables desde 1986 a lo largo de todo el periodo de estudio. Los pacientes afectados de tumores avanzados, ya fuera a nivel local (pT3-T4) o regional (pN2-N3), con márgenes quirúrgicos afectados a nivel microscópico o con presencia de REC fueron considerados candidatos para tratamiento adyuvante. La radioterapia adyuvante fue administrada de forma fraccionada en 2 Gy hasta recibir 50 Gy en total a lo largo de 5 semanas dirigida tanto al tumor primario como a las cadenas ganglionares cervicales. En los casos en los que existía REC se administraron a

mayores dosis hasta alcanzar los 60-66 Gy. A partir del año 2000, se ofreció Cisplatino 100mg/m<sup>2</sup> en casos seleccionados con indicación de radioterapia postoperatoria.

La media de seguimiento fue de 6,07 años (DE = 5,58 años). Durante el periodo de seguimiento, 175 pacientes (15,7%) presentaron recaída local, 184 (16,5%) presentaron recaída regional y 185 (16,5%) presentaron metástasis a distancia.

### 3.1.2 En contexto de rescate quirúrgico

En este caso, los datos también fueron recabados de forma retrospectiva a partir de la misma base de datos que recoge la historia clínica, las características oncológicas, el tipo de tratamiento y el seguimiento de todos los pacientes diagnosticados y tratados de un tumor maligno en nuestro centro desde 1985.

Se incluyeron en esta parte del estudio los pacientes con un diagnóstico de carcinoma escamoso localizado a nivel de la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe o con metástasis cervicales sin tumor primario conocido tratados en nuestro centro con intención radical entre 1990 y 2017, con una recidiva cervical regional tratada con un vaciamiento ganglionar cervical de rescate, y con un periodo mínimo de seguimiento de 2 años desde la realización del vaciamiento. Se descartaron los pacientes tratados antes del año 1990 al no incluir el informe patológico información relativa al número de adenopatías metastásicas con ruptura capsular. Se identificaron 199 pacientes tratados con un vaciamiento cervical de rescate durante el periodo de seguimiento. Se excluyó del estudio un paciente con un carcinoma de orofaringe HPV-positivo, y un paciente que no contó con el periodo mínimo de seguimiento. El estudio se realizó a partir de una cohorte de 197 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. El periodo medio de

seguimiento tras la realización del vaciamiento de rescate de los pacientes incluidos en el estudio fue de 3,1 años (desviación estándar de 4,0 años).

Se realizó una exéresis de una recidiva local del tumor de forma simultánea a la realización del vaciamiento de rescate en un total de 80 pacientes. Los tipos de tratamiento de rescate a nivel local consistieron en una laringectomía total simple o ampliada en 43 pacientes, una cirugía parcial de la laringe en 4, una glosectomía o pelviglosectomía en 15, y una bucofaringectomía en 18. La tabla 6 muestra las características de los pacientes incluidos en el presente estudio.

<b>Edad (años)</b>	Media 64,2/DE 10,8	
<b>Sexo</b>	Masculino	173 (87,8%)
	Femenino	24 (12,2%)
<b>Localización</b>	Cavidad oral	51 (25,9%)
	Orofaringe	44 (22,3%)
	Hipofaringe	20 (10,2%)
	Laringe	75 (38,1%)
	Primario desconocido	7 (3,6%)
<b>Tratamiento cervical inicial</b>	Observación	54 (27,4%)
	Cirugía	48 (24,4%)
	Radioterapia	95 (48,2%)
<b>Cirugía de rescate local</b>	No	117 (59,4%)
	Si	80 (40,6%)
<b>rpN</b>	rpN1	24 (12,2%)
	rpN2	58 (29,4%)
	rpN3	115 (58,4%)

Tabla 6. Características de los pacientes incluidos en el estudio

El tratamiento de rescate a nivel cervical consistió en la realización de 125 vaciamentos funcionales y 136 vaciamentos radicales. Un total de 64 pacientes (32,5%) fueron tratados con un vaciamiento cervical bilateral. Tras la realización de la cirugía de rescate 103 pacientes (52,2%) recibieron un tratamiento adyuvante con radioterapia (n=64) o quimio-radioterapia (n=39) postoperatoria.

Se obtuvo información relativa al tipo de vaciamiento realizado, al número total de ganglios disecados, al número de ganglios positivos y a la presencia de ganglios con



REC. La REC quedó definida como la existencia de infiltración a través de la cápsula ganglionar por parte de las células tumorales. Al igual que en la primera fase del trabajo, el informe patológico en nuestro centro no incluyó información referente a las características microscópicas o macroscópicas de la ruptura capsular.

Se realizó una reclasificación de la categoría patológica de extensión regional (rpN) de acuerdo con los criterios de la 8ª edición del TNM. Se llevó a cabo el cálculo del LNR no ponderado. En el caso de pacientes con vaciamientos bilaterales, se sumó el número de ganglios obtenidos en cada uno de los vaciamientos.

## 3.2 Fórmula y cálculo del WLNR

### 3.2.1 En contexto de tratamiento primario

En primer lugar, analizamos la capacidad pronóstica del número de ganglios metastásicos con y sin REC usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox considerando la supervivencia específica como variable dependiente. La tabla 7 muestra los resultados obtenidos tras el análisis.

	<b>Hazard ratio</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
Número de adenopatías metastásicas sin ruptura	1,054	1,041-1,068	0,0001
Número de adenopatías metastásicas con ruptura	1,199	1,169-1,230	0,0001

**Tabla 7.** Resultados de la regresión de Cox considerando el número de ganglios metastásicos con o sin REC como variables independientes y la supervivencia específica como variable dependiente.

A continuación, basándonos en la fórmula del LNR, procedimos a calcular el WLNR usando los hazard ratio obtenidos a partir del modelo de Cox para ponderar de esta manera el peso del número de ganglios linfáticos positivos en función de la presencia o ausencia de REC. Para ello hicimos uso de la siguiente fórmula:

Dado que:

$$\text{LNR} = (\text{n}^\circ \text{ ganglios positivos} / \text{n}^\circ \text{ total de ganglios disecados}) \times 100$$

$$\text{WLNR} = \left[ \frac{(\text{n}^\circ \text{ ganglios positivos sin REC} \times 1,054) + (\text{n}^\circ \text{ ganglios positivos con REC} \times 1,199) + 0,5}{(\text{n}^\circ \text{ total de ganglios disecados} + 0,5)} \right] \times 100$$

Como se puede apreciar, los valores de los hazard ratio han tomado posición en la ecuación. Además, siguiendo las recomendaciones de Lee et al (73), añadimos una constante (+0,5) tanto al numerador como al denominador con el fin de poder incluir la capacidad pronóstica del rendimiento ganglionar de aquellos pacientes sin ganglios linfáticos metastásicos (pN0), en los cuales en ausencia de esa constante siempre se obtendría un valor nulo, conduciendo a una pérdida de información sobre la extensión de la cirugía en ese grupo de pacientes.

### 3.2.2 En contexto de rescate quirúrgico

En esta ocasión para el cálculo del WLNR también se hizo uso de un modelo de riesgos proporcionales de Cox a la hora de analizar la capacidad pronóstica de los ganglios metastásicos con y sin REC. En este caso se consideró la supervivencia específica a partir de la fecha de realización del vaciamiento de rescate como variable dependiente. La tabla 8 muestra los resultados obtenidos de este modelo.

	Hazard ratio	IC 95%	P
Número de adenopatías metastásicas sin ruptura	1,033	0,988-1,080	0,151
Número de adenopatías metastásicas con ruptura	1,191	1,105-1,284	0,0001

**Tabla 8.** Resultados de la regresión de Cox considerando el número de ganglios metastásicos con o sin REC como variables independientes y la supervivencia específica desde la fecha del vaciamiento de rescate como variable dependiente.

Se procedió a continuación a calcular el WLNR utilizando los hazard ratio obtenidos con el análisis de Cox para ponderar el valor pronóstico del número de ganglios positivos con y sin REC, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{WLNR} = \left[ \frac{(\text{n}^\circ \text{ ganglios positivos sin ECS} \times 1,033) + (\text{n}^\circ \text{ ganglios positivos con ECS} \times 1,191)}{\text{n}^\circ \text{ total de ganglios disecados}} \right] \times 100$$

Nótese los nuevos hazard ratio en la ecuación. Además, resulta de interés mencionar que en esta ocasión no se hizo uso de una constante matemática ni en el numerador ni

denominador, dado que en la totalidad de ocasiones los pacientes contaron con algún ganglio positivo.

### 3.3 Análisis de partición recursiva (RPA)

#### 3.3.1 RPA en contexto de tratamiento primario

Se usó un análisis de partición recursiva para clasificar a los pacientes de acuerdo con el valor del WLNR, considerando la supervivencia específica como variable dependiente. Se calculó la supervivencia específica y la supervivencia libre de enfermedad local, regional y a distancia de acuerdo a las categorías de WLNR y a las categorías pN. El RPA utilizado se basó en el método *Chi-Square Automatic Interaction Detection* (CHAID). Las curvas de supervivencia fueron estimadas haciendo uso del método de Kaplan-Meier. Las diferencias en supervivencia se compararon usando el test de log-rank. La comparación de los valores del WLNR de acuerdo al estatus de metástasis ganglionares se realizó a través de un test de análisis de la varianza (ANOVA).

El CHAID es un método de clasificación en forma de algoritmo usado para descubrir relaciones entre variables independientes y dependientes. Resulta de utilidad en las ocasiones en las que se tiene por objetivo identificar patrones determinados en bases de datos con gran número de variables. Con relación a otras técnicas de categorización, una de las ventajas de esta metodología es que posibilita la obtención no dirigida de los puntos de corte de una variable continua que cuentan con la mejor capacidad de discriminación pronóstica. El primer paso consiste en crear el árbol de clasificación a partir de la división del nodo parental o nodo raíz que incluye la totalidad de los

pacientes. A partir de aquí, el programa estadístico es capaz de determinar qué variable presenta la mejor capacidad de dividir el nodo paternal en nodos hijos. En cada paso, el CHAID elige la variable independiente (predictora) que presenta la interacción más potente con la variable dependiente. Concretamente, el CHAID genera un árbol de decisión mediante valores estadísticos (p-valor) que resultan del test de significancia estadística Chi-cuadrado para identificar divisiones óptimas. El proceso de construcción del árbol progresa hasta que es imposible continuar debido a que no se encuentra variable capaz de dividir a la población en dos nodos de forma estadísticamente significativa. También se detiene el árbol si tan solo queda un caso en un nodo o si todos los casos incluidos en el nodo cuentan con un mismo resultado de acuerdo con la variable predictiva.

Finalmente, se llevaron a cabo dos análisis multivariantes considerando la supervivencia específica como variable dependiente. En el primero de ellos la categoría WLNR se consideró como variable independiente mientras que en el segundo análisis multivariante se contemplaron la categoría WLNR y la categoría patológica de las áreas ganglionares (pN) como variables independientes.

### 3.3.2 RPA en contexto de rescate quirúrgico

En esta ocasión se optó por un RPA basado en un método de *Classification and Regression Tree* (CART) para clasificar a los pacientes de acuerdo con el valor del WLNR, considerando la supervivencia específica como variable dependiente. Del mismo modo que antes, las curvas de supervivencia fueron estimadas haciendo uso del método de Kaplan-Meier. Las diferencias en supervivencia se compararon usando el test de log-rank. La comparación de los valores del WLNR de acuerdo a la categoría

patológica de la extensión regional (rpN) se realizó a través de un test de análisis de la varianza (ANOVA).

El método CART, del mismo modo que el CHAID consiste en un algoritmo de árbol binario completo que hace particiones de los datos y genera subconjuntos precisos y homogéneos. CART divide los datos en segmentos para que sean lo más homogéneos posible respecto a la variable dependiente (109). Presenta la particularidad de que realiza divisiones binarias, es decir, cada nodo se divide en dos nodos secundarios. De forma alternativa, CHAID usa divisiones múltiples, esto es, que un nodo determinado puede dividirse en más de dos nodos. Este factor definitivamente reduce el tamaño de la muestra en los nodos, y por lo tanto genera un árbol de decisión menos profundo. Además, el criterio para detener el árbol difiere entre ambos métodos. Por una parte, el método CHAID basa el crecimiento del árbol en base a una regla preestablecida mientras que el método CART genera árboles más profundos que requieren a posteriori de un proceso de poda de las ramas obtenidas.

Además, llevamos a cabo un análisis multivariante considerando la supervivencia específica como variable dependiente y la localización tumoral, el tratamiento inicial sobre las áreas ganglionares, la exéresis simultánea de la recurrencia local, la categoría patológica de la extensión regional (rpN) y el WLNR como variables independientes.

### 3.4 Comparación de curvas de supervivencia

Para realizar la comparación objetiva de la capacidad pronóstica entre el WLNR y la clasificación pN de acuerdo con la 8ª edición del TNM de la UICC/AJCC nos basamos en la medida de la heterogeneidad (hazard discrimination) y de la distribución o balance

entre los estadios o categorías según lo definido por Groome et al (20). La heterogeneidad entre grupos se encarga de medir cuan uniformemente están distribuidas las curvas de supervivencia de cada una de las categorías, y cuan grande es la diferencia en la tasa de supervivencia entre la mejor y la peor categoría. La heterogeneidad muestra valores entre 0 y 1, donde 1 representa aquella clasificación ideal, aquella que muestra una cobertura total del rango de tasas de supervivencia con curvas uniformemente espaciadas. La distribución o balance cuantifica la distribución del número de pacientes en cada categoría de la clasificación analizada. Dicho parámetro presenta valores entre 0 y 1, donde 1 representa aquella clasificación en la que cada categoría de la clasificación cuenta con el mismo número de sujetos. Una clasificación estará mejor balanceada cuanto menor sea la diferencia entre la distribución real de los pacientes y una distribución ideal en la que todos los estadios están integrados por el mismo número de pacientes

Todos los procedimientos fueron revisados y certificados por el Comité de Revisión Institucional del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (código promotor: IIBSP-CCC-2020-51). El presente trabajo se ha realizado de acuerdo a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. Debido a que se trata de un estudio retrospectivo, no se requirió consentimiento formal.









## **4. RESULTADOS**

**4.1 WLNR en contexto de tratamiento primario**

**4.2 RPA y análisis de supervivencia en contexto de tratamiento primario**

**4.3 WLNR en contexto de cirugía de rescate**

**4.4 RPA y análisis de supervivencia en contexto de cirugía de rescate**



## 4. Resultados

### 4.1 WLNR en contexto de tratamiento primario

La supervivencia específica a 5 años para todos los pacientes incluidos en esta fase del estudio fue de 63,8% (IC 95%: 60,8% - 66,7%).

En 455 pacientes (40,7%) el estudio de anatomía patológica no demostró afectación metastásica de los ganglios linfáticos (pN0), en 310 (27,7%) se describió afectación metastásica de los ganglios sin REC (pN+/REC-), y finalmente en 353 (31,6%) se constataron metástasis ganglionares con REC (pN+/REC+). La supervivencia específica a los 5 años para los pacientes pN0, pN+/REC- y pN+/REC+ fue del 88,6% (IC 95%: 85,4% - 91,7%), 64,1% (IC 95%: 58,4% - 69,7%) y 30,7 (IC 95%: 25,4% - 35,9%) respectivamente. Las diferencias encontradas respecto a la supervivencia específica en relación al estatus de la afectación ganglionar fueron estadísticamente significativas ( $P < ,0001$ ).

El valor medio del WLNR para todos los pacientes incluidos en esta fase del estudio fue de 10,1% (DE 13,1%). El valor medio del WLNR para los pacientes pN0, pN+/REC- y pN+/REC+ fue de 1,9% (DE 1,3%), 10,5% (DE 9,7%) y 20,2% (DE 13,1%) respectivamente. Las diferencias descritas en el valor del WLNR en relación al estatus de la afectación ganglionar fueron estadísticamente significativas ( $P < ,0001$ ). Además, observamos un aumento progresivo del valor medio del WLNR a medida que se incrementaba la categoría pN ( $P < ,0001$ ). La tabla 9 muestra los valores de WLNR en función de la categoría pN.

	<b>N</b>	<b>Media WLNR</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>pN0</b>	455	1,9%	1,3%
<b>pN1</b>	137	6,6%	4,9%
<b>pN2</b>	199	12,5%	11,1%
<b>pN3</b>	327	21,4%	16,6%

**Tabla 9.** Valor medio del WLNR en relación a la categoría pN

## 4.2 RPA y análisis de supervivencia en contexto de tratamiento primario

El RPA definió tres puntos de corte para el WLNR en 3,4%, 7,4% y 15,5% definiendo así cuatro categorías con diferencias significativas en términos de supervivencia específica. La figura 4 muestra las curvas de supervivencia específica de acuerdo a las categorías definidas por los puntos de corte descritos.

La supervivencia específica a los 5 años para pacientes con un WLNR  $\leq$  3,4% (categoría I, n = 448, 40,1%) fue del 89,7% (IC 95%: 86,7% - 97,6%); para pacientes con un WLNR de entre 3,5% y 7,4% (categoría II, n = 222, 19,9%) del 73,8% (IC 95%: 56,9% - 70,6%); para los pacientes con un WLNR entre 7,5% y 15,4% (categoría III, n = 225, 20,1%) fue del 47,5% (IC 95%: 40,4% - 54,6%); y finalmente, para aquellos con un WLNR  $\geq$  15,5% (categoría IV, n = 223, 20,0%) fue del 26,6% (IC 95%: 20,1% - 33,0%). Las diferencias en la supervivencia específica fueron estadísticamente significativas ( $P < ,0001$ ) cuando se compararon las categorías adyacentes (I vs II, II vs III y III vs IV).

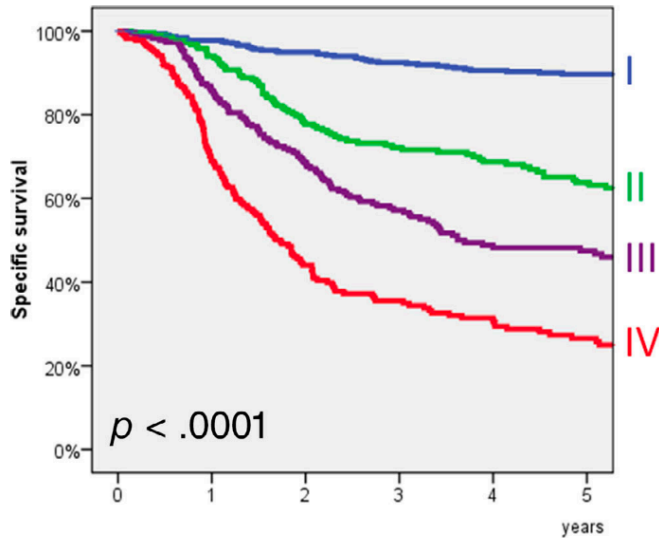
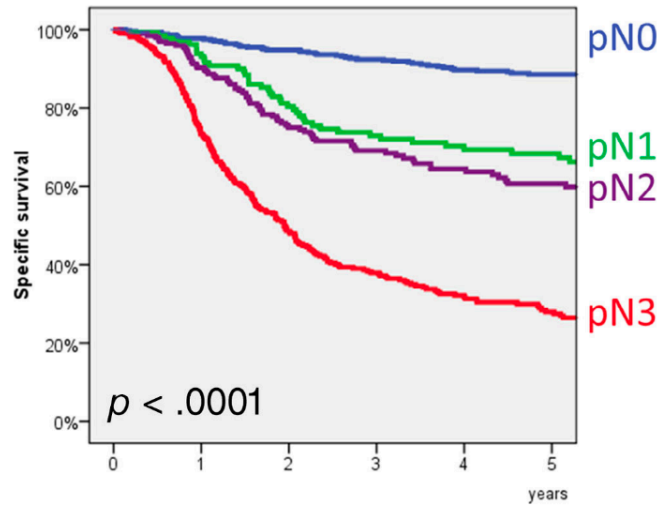


Figura 4. Supervivencia específica de acuerdo a las diferentes categorías del WLN

La figura 5 muestra las curvas de supervivencia específica de acuerdo a la categoría pN. La supervivencia a 5 años fue del 88,6% (IC 95%: 85,4% - 91,7%) para los pacientes pN0 (n = 445, 40,7%); 68,4% (IC 95%: 60,1% - 76,6%) para los pacientes pN1 (n = 137, 12,3%); 60,7% (IC 95%: 53,2% - 68,1%) para los pacientes pN2 (n = 172, 15,4%); y finalmente 27,9% (IC 95%: 22,6% - 33,1%) para los pacientes pN3 (n = 354, 31,7%). Al comparar las diferencias en supervivencia entre categorías adyacentes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con pN1 y pN2 (P = ,346).



**Figura 5.** Supervivencia específica de acuerdo a las diferentes categorías del pN definidas por la 8ª edición de la clasificación TNM/AJCC.

La figura 7 muestra las diferentes curvas de supervivencia específica para cada una de las categorías pN al aplicar sobre ellas las reglas de clasificación del sistema WLNR. Se observó una disminución ordenada de la supervivencia específica a medida que la categoría WLNR se iba incrementando en cada una de las categorías pN, alcanzando diferencias estadísticamente significativas en las categorías pN0 ( $P = ,023$ ), pN1 ( $P = ,009$ ) y pN3 ( $P < ,0001$ ).

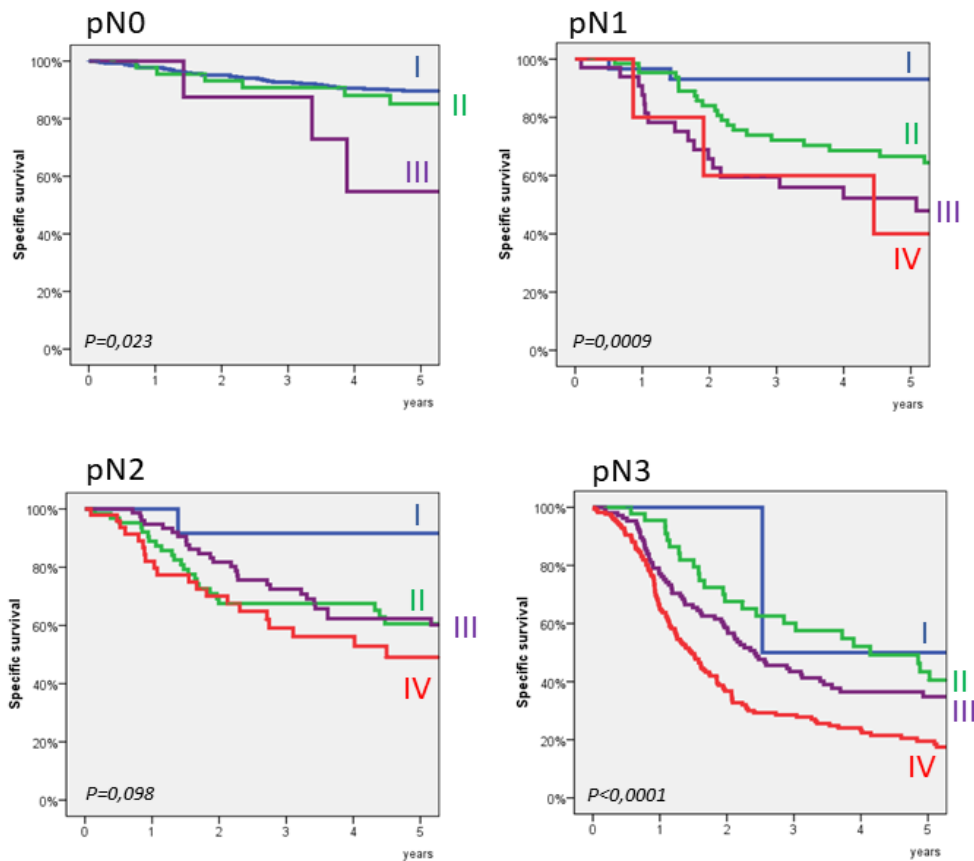


Figura 7. Supervivencia específica de acuerdo al sistema WLNR en cada una de las categorías pN.

Comparamos de forma objetiva la capacidad pronóstica de la clasificación WLNR y de la clasificación pN a partir de los criterios propuestos por Groome et al (20). Los valores de heterogeneidad (*hazard discrimination*) y balance para la clasificación basada en el WLNR fueron de 0,695 y de 0,597 respectivamente, mientras que para la clasificación pN fueron de 0,429 y de 0,466 respectivamente. Los valores de hazard discrimination y de balance fueron mayores para el sistema de clasificación basado en el WLNR.

La figura 8 muestra las curvas de supervivencia específica de acuerdo a las categorías WLNR en función de la localización del tumor primario. Se observó una disminución progresiva en supervivencia específica a medida que el valor del WLNR se



incrementaba en cada una de las localizaciones. No obstante, en pacientes con tumores primarios de orofaringe, hipofaringe y glotis, la discriminación apreciada entre las categorías WLNR II y WLNR III fue limitada.

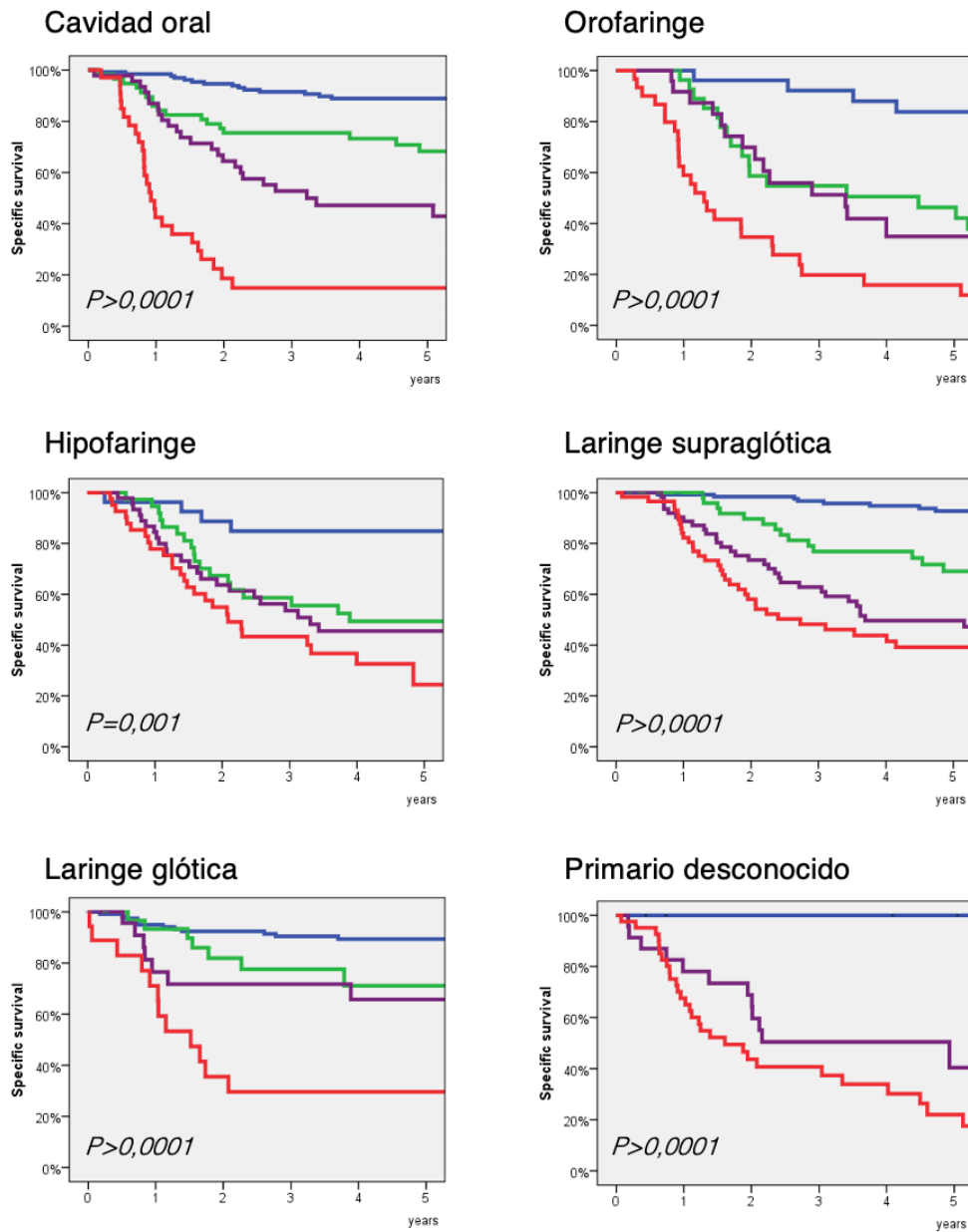
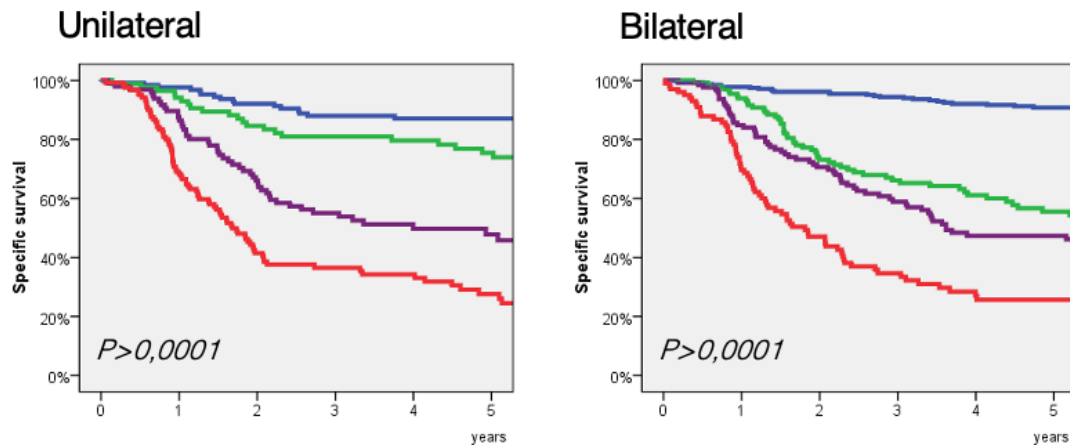


Figura 8. Supervivencia específica de acuerdo a las categorías WLNR para cada localización del tumor primario.

Por otro lado, las categorías definidas por el sistema WLNR mantuvieron su capacidad pronóstica tanto si el paciente había sido tratado mediante un vaciamiento ganglionar cervical unilateral o bilateral. La figura 9 muestra las curvas de supervivencia específica en función de si la cirugía cervical fue unilateral o bilateral.



**Figura 9.** Supervivencia específica de acuerdo a las categorías WLNR en función de la unilateralidad o bilateralidad del vaciamiento ganglionar cervical.

La tabla 10 muestra la supervivencia libre de recidiva local, regional o a distancia a los 5 años para cada una de las categorías de ambos sistemas de clasificación, así como los valores de hazard discrimination correspondientes a cada estudio de supervivencia. Se puede observar una disminución progresiva de la supervivencia libre de recidiva tanto a nivel local, regional o a distancia a medida que la categoría WLNR o pN se incrementan. Los valores de hazard discrimination para la recidiva regional y a distancia fueron mayores en la clasificación basada en el WLNR. En cuanto al control a nivel local, la clasificación pN salió favorecida con un mayor valor de hazard discrimination.

		<b>rT (IC 95%)</b>	<b>rN (IC 95%)</b>	<b>rM (IC 95%)</b>
<b>WLNR</b>	≤ 3,4%	93,1% (90,7% - 95,4%)	95,4% (93,4%-97,3%)	94,3% (91,9%-96,6%)
	3,5% - 7,4%	75,6% (69,3%-81,8%)	85,1% (80,0%-90,2%)	82,9% (77,4%-88,3%)
	7,5% - 15,4%	70,0% (62,9%-77,0%)	75,2% (68,7%-81,6%)	67,8% (60,7%-74,8%)
	≥ 15,5%	70,9% (56,5%-85,2%)	51,5% (43,2%-59,7%)	57,4% (49,1%-65,6%)
<b>Hazard discrimination</b>		0,392	0,578	0,682
<b>pN</b>	pN0	91,5% (88,7%-94,2%)	95,3% (92,5%-98,0%)	94,5% (92,3%-96,6%)
	pN1	78,8% (71,3%-86,2%)	85,7% (79,2%-92,1%)	84,9% (78,4%-91,3%)
	pN2	75,1% (68,4%-81,7%)	83,4% (77,5%-89,2%)	82,5% (76,6%-88,3%)
	pN3	69,1% (62,4%-75,7%)	56,5% (50,0%-62,9%)	52,8% (45,9%-59,6%)
<b>Hazard discrimination</b>		0,503	0,340	0,396

**Tabla 10.** Supervivencia libre de recurrencia a 5 años a nivel local (rT), regional (rN) y a distancia (rM) y los valores de hazard discrimination de acuerdo a las diferentes categorías de WLNR y de la 8ª edición de la clasificación TNM/AJCC.

Además, se estudiaron las curvas de supervivencia específica de los pacientes pN+/REC+ en base al número de ganglios afectados de REC. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia en función de si los sujetos presentaban 1 ganglio afecto, 2 o 3 ganglios afectados, o más de 4 ganglios afectados ( $P < ,0001$ ). La figura 10 muestra la supervivencia específica en función del número de ganglios con REC.

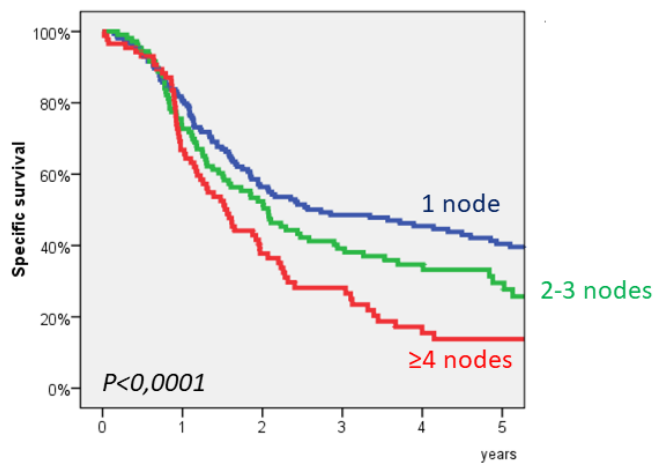
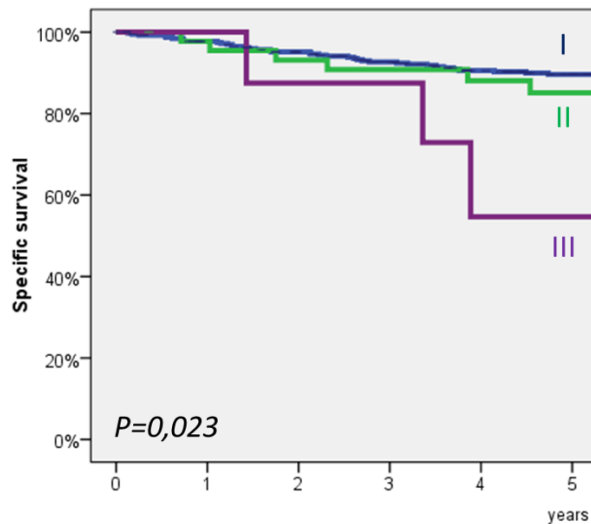


Figura 10. Supervivencia específica de acuerdo al número de ganglios metastásicos con REC.

Por último, se analizó la supervivencia específica en los pacientes pN0 incluidos en esta fase del trabajo de acuerdo a las categorías del WLNR. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en función del número total de ganglios extraídos en el vaciamiento ganglionar cervical para este subgrupo de pacientes ( $P = ,023$ ). La figura 11 muestra la supervivencia específica en pacientes pN0 en función de la categoría WLNR.



**Figura 11.** Supervivencia específica para pacientes pN0 en función de la categoría del WLNR.

La tabla 11 muestra el resultado de un análisis multivariante considerando la supervivencia específica como la variable dependiente e incluyendo la categoría WLNR como variable independiente. Las variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia específica fueron la localización del tumor primario, la extensión local del tumor, y la categoría WLNR. En relación con los pacientes con tumores en cavidad oral, los pacientes con tumores localizados en la supraglotis (HR 0,57, IC 95%: 0,41 – 0,80 P = 0,001) y glotis (HR 0,52, IC 95%: 0,35 – 0,78 P = 0,002) tuvieron un menor riesgo de mortalidad asociada al tumor. El riesgo de muerte específica se incrementó de forma progresiva a medida que aumentaba la extensión local del tumor, alcanzando la significación estadística en relación con los pacientes cT1 para los pacientes cT3 (HR 2,13, IC 95%: 1,44 – 3,17 P = 0,0001) y cT4 (HR 2,94, IC 95%: 1,96 – 4,41 P = 0,0001). Finalmente, la variable que se relacionó de forma más significativa con la supervivencia específica fue la categoría WLNR. En relación con los pacientes con un WLNR I los pacientes con categoría WLNR II tuvieron un riesgo de muerte asociada al tumor 3,87 veces superior (IC 95% HR: 2,68 – 5,61 P = 0,0001), los pacientes WLNR III un riesgo 7,11 veces superior (IC 95% HR: 4,99 – 10,13 P = 0,0001),

y los pacientes WLNR IV un riesgo 12,88 veces superior (IC HR: 9,09 – 18,26 P = 0,0001).

		<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	1		
	Femenino	0,98	0,61-1,58	0,932
<b>Consumo de tóxicos</b>	Referencia	1		
	Moderado	0,70	0,39-1,27	0,243
	Severo	0,81	0,46-1,40	0,446
<b>Análisis anatomía patológica</b>	Bien diferenciado	1		
	Mod. diferenciado	0,90	0,62-1,32	0,599
	Mal diferenciado	0,99	0,634-1,56	0,981
<b>Localización</b>	Cavidad oral	1		
	Orofaringe	1,09	0,76-1,57	0,631
	Hipofaringe	0,72	0,50-1,02	0,065
	Supraglotis	0,57	0,41-0,80	0,001
	Glottis	0,52	0,35-0,78	0,002
	Primario desconocido	1,33	0,81-2,19	0,256
<b>Categoría WLNR</b>	WLNR I	1		
	WLNR II	3,87	2,68-5,61	0,0001
	WLNR III	7,11	4,99-10,13	0,0001
	WLNR IV	12,88	9,09-18,26	0,0001
<b>Extensión local (clínica)*</b>	cT1	1		
	cT2	1,50	0,99-2,27	0,051
	cT3	2,13	1,44-3,17	0,0001
	cT4	2,94	1,96-4,41	0,0001

**Tabla 11.** Resultados del análisis multivariante. \*Los 86 pacientes sin tumor primario conocido se integran en la categoría de extensión local del tumor cT1).

La tabla 12 muestra el resultado del análisis multivariante al incluir tanto la categoría WLNR como la categoría pN entre las variables independientes. Al incluir las dos variables que analizan la extensión patológica de los vaciamientos de forma conjunta, el análisis multivariante otorgó una capacidad pronóstica más relevante al WLNR, con unos Hazard ratios más elevados que los correspondientes a la categoría pN.

		<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	1		
	Femenino	1,03	0,64-1,67	0,894
<b>Consumo de tóxicos</b>	Referencia	1		
	Moderado	0,79	0,43-1,44	0,44
	Severo	0,88	0,50-1,57	0,65
<b>Análisis anatomía patológica</b>	Bien diferenciado	1		
	Mod. diferenciado	0,64	0,62-1,37	0,73
	Mal diferenciado	1,08	0,69-1,70	0,73
<b>Localización</b>	Cavidad oral	1		
	Orofaringe	0,99	0,69-1,44	0,99
	Hipofaringe	0,59	0,41-0,85	0,004
	Supraglotis	0,54	0,38-0,75	0,0001
	Glottis	0,55	0,36-0,83	0,004
	Primario desconocido	0,98	0,59-1,62	0,92
<b>Categoría WLNR</b>	WLNR I	1		
	WLNR II	2,42	1,46-4,03	0,001
	WLNR III	3,55	2,05-6,15	0,0001
	WLNR IV	5,44	3,10-9,53	0,0001

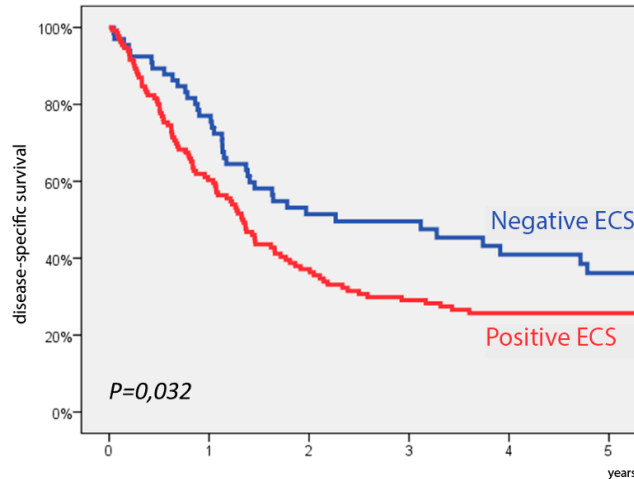
<b>Extensión local (clínica)*</b>	cT1	1		
	cT2	1,52	1,01-2,29	0,046
	cT3	2,18	1,46-3,23	0,0001
	cT4	2,75	1,83-4,13	0,0001
<b>Categoría pN (8ªEd.)</b>	pN0	1		
	pN1	1,70	1,01-2,86	0,047
	pN2	1,47	0,85-2,53	0,170
	pN3	3,38	1,97-5,78	0,0001

**Tabla 12.** Resultados del análisis multivariante. \*Los 86 pacientes sin tumor primario conocido se integran en la categoría de extensión local del tumor cT1).

### 4.3 WLNR en contexto de cirugía de rescate

La supervivencia específica desde la fecha de realización del vaciamiento de rescate en los pacientes incluidos en esta fase del estudio fue de 29,1% (IC 95%: 22,5-35,7%). Ciento treinta y un pacientes (66,5%) presentaron afectación ganglionar metastásica con REC. Las diferencias en supervivencia específica a expensas de la presencia de REC en la afectación ganglionar metastásica fueron estadísticamente significativas. La supervivencia específica a los 5 años para pacientes sin REC fue de 36,1% (IC 95%: 23,2-49,0), mientras que en pacientes con REC fue de 25,7% (IC 95%: 18,1-33,3%) (P = 0,032). La figura 12 muestra las curvas de supervivencia relacionadas con la presencia de afectación ganglionar con REC.





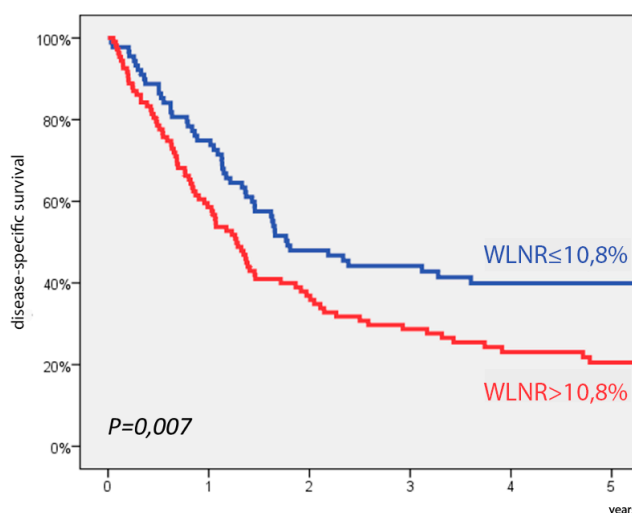
**Figura 12.** Supervivencia específica desde la realización del vaciamiento de rescate en función de la presencia de adenopatías metastásicas con ruptura extracapsular. Extracapsular spread (ECS) equivale a REC.

El valor medio del LNR no ponderado fue de 26,2% (DE 30,9%). El RPA realizado a partir de los valores de este LNR no ponderado no fue capaz de clasificar a los pacientes considerando como variable dependiente la supervivencia específica.

#### 4.4 RPA y análisis de supervivencia en contexto de cirugía de rescate

El valor medio del WLNR fue del 29,7% (DE 35,3%). Considerando la supervivencia específica a partir de la fecha de realización del vaciamiento de rescate como la variable dependiente, el análisis de partición recursiva clasificó a los pacientes en dos categorías a partir de un valor del WLNR del 10,8%. La supervivencia específica a los 5 años para los pacientes con un WLNR igual o inferior a 10,8% (n=89, 45,2%) fue del 39,9% (IC 95%: 29,4-50,4%), y para los pacientes con un WLNR superior a 10,8% (n=108, 54,8%), fue del 20,5% (IC 95%; 12,3-28,7%). Existieron diferencias significativas en la supervivencia específica a partir del vaciamiento de rescate en función del valor del

WLNR. La figura 13 muestra las curvas de supervivencia relacionadas con el valor del WLNR.



**Figura 13.** Supervivencia específica desde la realización del vaciamiento ganglionar cervical de rescate de acuerdo a los valores del WLNR.

Al analizar los valores de WLNR para cada una de las categorías de la clasificación pN observamos que los valores del WLNR fueron del 17,7% para pacientes con tumores de la categoría rpN1 (n=24), 24,6% para los de la categoría rpN2 (n= 58), y 34,8% para los de la categoría rpN3 (n= 115). Las diferencias en el valor del WLNR de acuerdo a las diferentes categorías patológicas de extensión regional fueron significativas (P = 0,04).

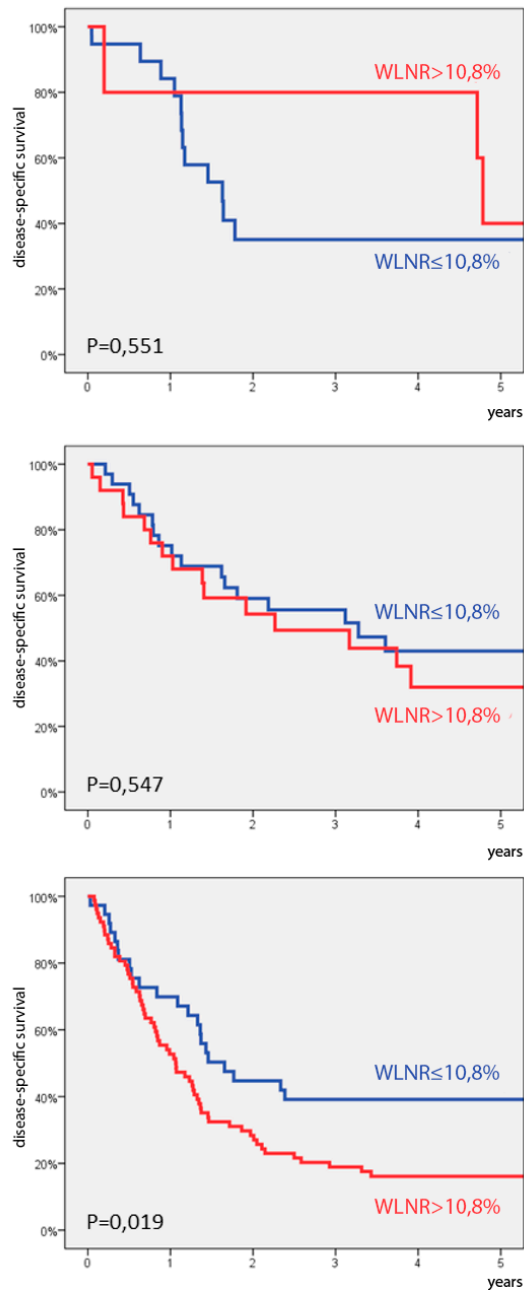
La supervivencia específica a 5 años para pacientes con tumores de la categoría rpN1 fue de 34,9% (IC 95%: 15,0 – 54,8%), 38,4% para pacientes rpN2 (IC 95%: 24,5 – 52,3%) y 23,6% para pacientes rpN3 (IC 95%: 15,6 – 31,6%). Estas diferencias en supervivencia específica entre las diferentes categorías rpN resultaron estadísticamente significativas. La tabla 13 muestra los valores de supervivencia específica desde la realización del vaciamiento de rescate obtenidas al aplicar las reglas de clasificación de

acuerdo con el valor del WLNR a cada una de las categorías rpN. Pudimos observar que no aparecieron diferencias en supervivencia en función del valor del WLNR para los pacientes rpN1 ( $P = 0,551$ ); los pacientes rpN2 con unos valores de WLNR superiores al 10,8% sí que contaron con una menor supervivencia, pero sin que las diferencias alcanzasen la significación estadística ( $P = 0,547$ ); finalmente, los pacientes rpN3 con un valor del WLNR superior al 10,8% contaron con una disminución de la supervivencia estadísticamente significativa ( $P = 0,019$ ).

		<b>Sup 5 años</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>rpN1</b>	WLNR $\leq$ 10,8% (n=19)	35,1%	12,9-57,2%	0,551
	WLNR >10,8% (n=5)	40,0%	0,0-82,9%	
<b>rpN2</b>	WLNR $\leq$ 10,8% (n=33)	43,0%	24,5-61,4%	0,547
	WLNR >10,8% (n=25)	32,0%	11,2-52,7%	
<b>rpN3</b>	WLNR $\leq$ 10,8% (n=37)	39,1%	23,2-54,9%	0,019
	WLNR >10,8% (n=78)	16,1%	7,6-24,5%	

**Tabla 13.** Supervivencia específica a los 5 años desde la realización del vaciamiento de rescate obtenida al aplicar las reglas de clasificación de acuerdo con el valor del WLNR a cada una de las categorías rpN.

La figura 14 muestra las curvas de supervivencia específica en función del valor del WLNR para cada una de las categorías rpN.



**Figura 14.** Supervivencia específica en función del valor del lymph node ratio ponderado (WLNR) para cada una de las categorías rpN de acuerdo con la 8ª edición del TNM/AJCC.

La tabla 14 muestra el resultado de un análisis multivariante considerando la supervivencia específica desde la realización del vaciamiento de rescate como la variable dependiente, y la categoría rpN y el valor del WLNR como variables independientes. De acuerdo con el resultado del análisis multivariante, las variables que

se relacionaron de forma significativa con la supervivencia específica fueron la localización laríngea del tumor primario, (HR 0,59, IC 95%: 0,37 – 0,94 P = 0,028), la recurrencia simultánea rpT3-T4 (HR 3,59, IC 95%: 2,24 – 5,76 P = 0,0001) y un valor de WLNR > 10,8% (HR 1,99 IC 95%: 1,32 – 2,98 P = 0,001). Al incluir el WLNR en el análisis multivariante, la categoría patológica de la extensión regional rpN no contó con una capacidad pronóstica independiente en el análisis multivariante.

		<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Localización</b>	Cavidad oral	1		
	Orofaringe	0,62	0,36-1,07	0,089
	Hipofaringe	0,53	0,26-1,07	0,081
	Laringe	0,59	0,37-0,94	0,028
	Primario desconocido	1,08	0,38-2,99	0,883
<b>Tratamiento inicial a nivel cervical</b>	Observación	1		
	Cirugía	0,76	0,44-1,32	0,767
	Radioterapia	1,12	0,69-1,81	0,628
<b>Tratamiento simultáneo de rescate a nivel local</b>	No tratamiento rescate	1		
	rpT1-2	1,44	0,89-2,13	0,133
	rpT3-4	3,59	2,24-5,76	0,0001
<b>rpN</b>	rpN1	1		
	rpN2	0,76	0,40-1,44	0,416
	rpN3	1,77	0,97-3,21	0,059
<b>WLNR</b>	WLNR ≤10.8%	1		
	WLNR >10.8%	1,99	1,32-2,98	0,001

Tabla 14. Resultados del análisis multivariante.







## **5. DISCUSIÓN**

**5.1 Carencias de la clasificación TNM de la UICC/AJCC**

**5.2 Particularidades y limitaciones del LNR**

**5.3 Ausencia de consenso histopatológico en la REC**

**5.4 Weighted Lymph Node Ratio**

**5.5 Categorización no consensuada del LNR**

**5.6 Categorización de los valores del WLNR**

**5.7 Papel de la REC y del LNR en tumores relacionados con el VPH**

**5.8 Ventajas del análisis de partición recursiva**

**5.9 Limitaciones, aplicabilidad y ventajas del trabajo**





## 5. Discusión

### 5.1 Carencias de la clasificación TNM de la UICC/AJCC

A pesar de su popularidad y de ser aceptada como el *gold standard* en el estadiaje del cáncer, la clasificación TNM de la UICC/AJCC ha sido criticada debido a su lenta capacidad en cuanto a la adopción de cambios, llevando a algunos autores incluso a calificarla como subóptima (110). Por otro lado, se han descrito otras desventajas al respecto. Entre ellas destacan la falta de poder predictivo, la falta de equilibrio y diferenciación entre grupos, y la ausencia de incorporación de datos relativos al tumor y al huésped (111). No obstante, la mayoría de críticas están relacionadas principalmente con la falta de atención a los numerosos nuevos factores pronósticos disponibles en la actualidad, producto de los avances de conocimiento a nivel histopatológico, molecular, inmunohistoquímico y radiológico añadidos a otros factores relacionados con el paciente como por ejemplo las comorbilidades, el consumo de tóxicos, la presencia de virus del papiloma humano, virus de la inmunodeficiencia humana, virus Ebstein-Barr, etc. Además, el propio diseño de subsiguientes nuevas ediciones de la clasificación no ha permitido de una forma sencilla añadir nuevos factores pronósticos, sin que eso supusiera comprometer una de sus ventajas principales que es, sin lugar a dudas, su simplicidad de aplicación y uso (111).

Existen mejoras implementadas a lo largo de las últimas décadas. En especial cabe destacar la ya mencionada actualización realizada en 2017 en la que se incorporaron por primera vez variables anatomopatológicas en forma de información acerca de la presencia de REC y profundidad de invasión (13). Sin embargo, la clasificación patológica del TNM de la UICC/AJCC sigue arrastrando ciertas limitaciones. Bajo el

punto de vista de nuestro trabajo, consideramos especialmente remarcables las carencias relacionadas con la evaluación del estatus ganglionar de los pacientes con CECC. Coincidimos con Subramaniam et al (10) al incluir entre las limitaciones relacionadas con el estatus ganglionar las siguientes: el dudoso valor de la existencia de enfermedad nodal bilateral, la pobre capacidad discriminativa entre subcategorías N2 (N2a, N2b, N2c) y la falta de corrección del estadiaje en función del LNY.

En primer lugar, consideramos que la clasificación patológica ganglionar del TNM de la UICC/AJCC no presta suficiente atención al número total de ganglios resecaados durante el vaciamiento ganglionar cervical, es decir, no incluye un parámetro que permita medir la extensión del vaciamiento ganglionar cervical. Este parámetro ha sido ya descrito en la literatura y se conoce como LNY y representa una medida indirecta de la extensión de los vaciamientos. Además, constituye el denominador en la fórmula del LNR. En otros modelos tumorales, como por ejemplo el colorrectal, se ha fijado en 12 la cifra de ganglios que han de ser resecaados durante la cirugía ganglionar para cumplir con los estándares de calidad terapéutica. En el caso del cáncer de vejiga (112), del cáncer de esófago (113) y del cáncer gástrico (114) se han establecido recomendaciones similares. Numerosos trabajos han centrado sus esfuerzos en demostrar el papel del LNY como factor pronóstico en CECC e incluso han intentado establecer un punto de corte entorno a 18 ganglios cervicales, que se ha visto asociado a mayores tasas de supervivencia y menores tasas de recurrencia locorregional (16–19,115–119). Si bien es cierto que el número total de ganglios depende también de otros factores como la exhaustividad con la que el equipo de anatomía patológica examina la pieza del vaciamiento, existe una correspondencia entre la extensión del vaciamiento y el total de ganglios obtenidos (120).

En segundo lugar, y en estrecha relación con el concepto que acabamos de presentar, la clasificación TNM de la UICC/AJCC tampoco tiene en cuenta la proporción de ganglios positivos respecto al número total de ganglios resecaos durante un vaciamiento ganglionar cervical, esto es, el LNR, un parámetro ampliamente reconocido como factor pronóstico independiente. Por último, remarcar que a pesar de que en la 8ª edición de la clasificación se introdujo el concepto de REC, no se encuentra representada de forma explícita la cifra de ganglios que presentan dicha característica, hecho que consideramos de enorme importancia pronóstica (121).

## 5.2 Particularidades y limitaciones de LNR

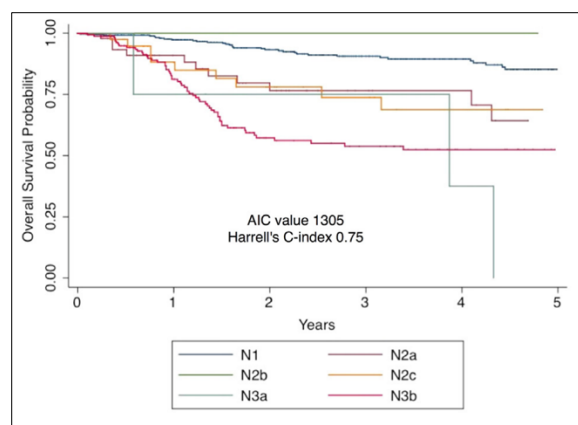
El LNR ha emergido como un factor pronóstico independiente en diversos modelos tumorales, entre ellos los CECC. No obstante, existen en la literatura numerosos estudios que aportan argumentos críticos contra el LNR por su carácter dependiente de otras variables o parámetros que a su vez presentan variabilidad en ocasiones no del todo controlable. Existen, por tanto, ciertas limitaciones intrínsecas. En primer lugar, el LNR depende por definición de la extensión de la cirugía de vaciamiento ganglionar cervical, es decir, del número total de ganglios que sean resecaos durante la cirugía cervical, un valor representado por el LNY. De Ridder et al (88), cuestionaron la fiabilidad del LNR, considerándolo un parámetro vulnerable debido a su relación con el LNY. Es decir, que el número total de ganglios resecaos está demasiado influenciado por diversos factores como la experiencia del cirujano o la variabilidad anatómica. En segundo lugar, debe tenerse en cuenta un factor que puede modificar el LNR como es la valoración patológica de la pieza del vaciamiento ganglionar cervical. El grado de exhaustividad con la que son estudiadas estas piezas quirúrgicas por parte del equipo de anatomía patológica se relacionaría con el número total de ganglios analizados. En

esa línea, autores como Marres et al (122), demostraron que el LNR es dependiente tanto del protocolo de análisis a nivel anatomopatológico como de la extensión de la cirugía ganglionar realizada en cada caso. Talmi et al (11) llevaron a cabo una revisión del papel pronóstico del LNR en la que analizaron los resultados de un total de 28 estudios realizados en pacientes con CECC de diversas localizaciones. La principal conclusión de los autores fue que el LNR cuenta con una capacidad pronóstica prometedora, si bien sería necesario minimizar, mediante protocolos quirúrgicos y de análisis anatomopatológicos estandarizados, la variabilidad de factores que potencialmente podrían afectar su valor. En ausencia de estos elementos, estos autores sugieren que podría resultar difícil encontrar un lugar para el LNR en nuestra práctica clínica diaria. Por otra parte, señalan que el uso de técnicas que incrementan la sensibilidad en el hallazgo de pequeños depósitos metastásicos, como son la utilización de técnicas moleculares o de inmunohistoquímica, o la sección seriada de la totalidad del ganglio, tendrían también la capacidad de incrementar el número de ganglios positivos (123,124).

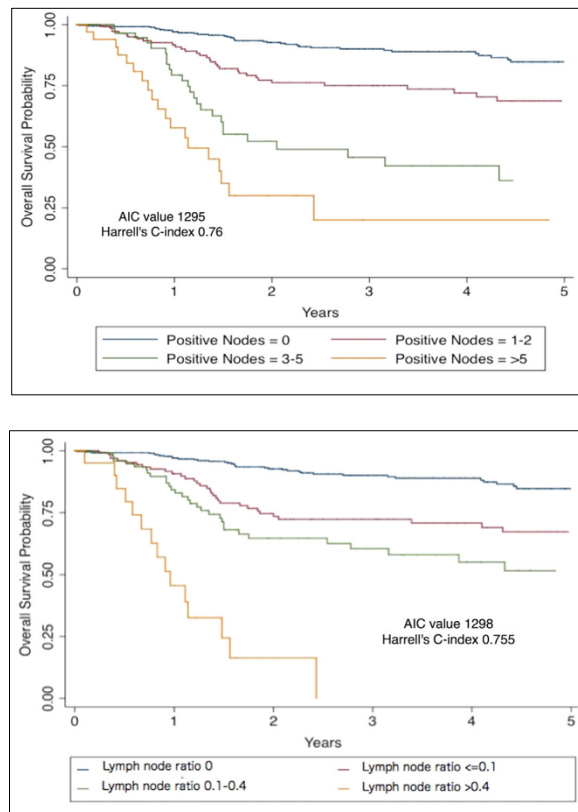
A la luz de estos inconvenientes, algunos autores como Roberts et al (87) han demostrado cómo la modificación en el protocolo de estudio patológico de los vaciamientos ganglionares cervicales tiene la capacidad de modificar los valores del LNR. Por otro lado, Roberts et al (87) también han sugerido usar el número total de ganglios positivos como indicador pronóstico en lugar del LNR. En su trabajo demostraron que el número de ganglios positivos constituía un indicador pronóstico más robusto que el LNR y que la propia clasificación pN del TNM de la UICC/AJCC (7ª edición) en una cohorte de 12.000 pacientes con carcinomas escamosos de cavidad oral y orofaringe. De hecho, el número total de ganglios positivos ha sido incorporado al estadiaje patológico ganglionar de la 8ª edición de la clasificación TNM de la UICC/AJCC

en pacientes con CECC de orofaringe p-16 positivos. A pesar de que los datos del trabajo de Roberts et al (87) provienen de la base de datos del SEER<sup>1</sup>, resulta interesante remarcar que en ella no se cuenta con información relativa al tipo de vaciamiento ganglionar cervical realizado o a los niveles cervicales sobre los que se actúa. Además, en el SEER tampoco se incluye información sobre la REC.

Otros autores como Rajappa et al (125) han demostrado que el número total de ganglios positivos supera a la 8ª edición del TNM de la UICC/AJCC respecto a la predicción de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Los datos aportados por Subramaniam et al (10) en pacientes afectados de CECC de cavidad oral apoyan esta tendencia. No obstante, al mismo tiempo en su trabajo comparan diversos sistemas de estadiaje ganglionar y concluyen que tanto el número total de ganglios positivos como el LNR mejoran la capacidad predictiva en cuanto a supervivencia y recurrencia, demostrando mejor discriminación y separación entre las diferentes curvas de supervivencia en comparación con la clasificación pN.



<sup>1</sup> Surveillance, Epidemiology, and End Results. Registro oncológico iniciado en 1973 que recoge datos de diferentes áreas geográficas que en conjunto representan el 28% de la población estadounidense.



**Figura 15.** Curvas de supervivencia global extraídas de Subramaniam et al (10) para pacientes con carcinoma escamosos de orofaringe en función de los tres sistemas de clasificación de la afectación ganglionar: pN, ganglios positivos y LNR.

Subramaniam et al (10) determinan que el número total de ganglios positivos puede constituir un sistema de estadiaje ganglionar más sencillo y fiable en comparación con el LNR. Para argumentar esta mayor fiabilidad se apoyan en el trabajo de Ebrahimi et al (15) sobre el LNY. Los autores de este último trabajo, a pesar de demostrar que realizar un vaciamiento ganglionar cervical con más de 18 ganglios se asociaba a mayor supervivencia, postularon que la relación entre LNY y supervivencia no era lineal. Cuando el LNY superaba 32 ganglios la supervivencia disminuía de forma contraintuitiva. Los autores atribuyeron este fenómeno a la probabilidad de que aquellos pacientes con mayores LNY fueran precisamente aquellos en los que se tuviera sospecha de presentar un tumor primario más agresivo, derivando así en una cirugía

más extensa. De este modo, se podría causar una reducción artificial del LNR en este subgrupo de pacientes. Según Subramaniam et al (10), esta dependencia del LNR respecto al LNY resulta un inconveniente casi imposible de ajustar y lo haría menos adecuado como sistema de estadiaje ganglionar. Además, sus defensores exponen que el número total de ganglios positivos refleja mejor y de manera más directa la carga tumoral y permanece inalterado ante factores de confusión como el LNY o la lateralidad de la enfermedad nodal. Asimismo, añaden que la extensión del vaciamiento ganglionar cervical también puede variar significativamente en función del tipo de tumor primario o de la institución en la que se lleve a cabo la cirugía. Por todo ello, en el apartado de clasificación patológica ganglionar de la 8ª edición de la clasificación TNM de la UICC/AJCC se especifica que la muestra producto de un vaciamiento ganglionar cervical deberá incluir 10 o más ganglios en el caso de que se trate de un vaciamiento funcional (*selective*) y 15 o más en el caso de tratarse de uno radical. A pesar de todo, Subramaniam et al (10) concluyen que tanto el sistema basado en el número total de ganglios positivos como el LNR presentan un rendimiento comparable como sistemas de estadiaje ganglionar.

Por último, aunque ya mencionado en la introducción del presente trabajo, quizá las limitaciones más notables del LNR hacen referencia a que se trata de un parámetro que no considera la información pronóstica relacionada con la presencia de REC en ganglios metastásicos y tampoco es capaz de evaluar la información pronóstica para pacientes pN0.



### 5.3 Ausencia de consenso histopatológico en la REC

Tal y como ha quedado expuesto en la introducción, la presencia de enfermedad regional en forma de metástasis ganglionares representa uno de los factores predictores con más peso a la hora de evaluar el pronóstico de los pacientes con CECC (126). Por otro lado, se acepta que la REC representa un factor importante para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones clínicas en los CECC. En la literatura se ha reportado la existencia de una relación directamente proporcional entre la frecuencia de aparición de adenopatías con REC en función de la categoría de la extensión regional de la enfermedad en el momento del diagnóstico (cN). Esta asociación se ve reforzada cuando se analiza la clasificación ganglionar patológica (pN). Además, como hemos comentado con anterioridad, se ha llegado a establecer que la presencia de REC supone el factor pronóstico más importante para la recurrencia regional y a distancia (9–12,26–29). Buena prueba de ello es que en la 8ª edición de la clasificación pTNM de la UICC/AJCC se incluyó información respecto a la presencia de metástasis ganglionares con REC. Si bien la REC macroscópica puede ser detectable durante la exploración física, su determinación a nivel microscópico no resulta tan simple. Diversos estudios han mostrado que el pronóstico de los pacientes con REC macroscópica empeora en comparación con aquellos pacientes con REC microscópica (26,127). A pesar de la aparentemente sencilla terminología, la REC sigue representando en la actualidad una condición para la cual no existen criterios histológicos estandarizados para su diagnóstico. Varios trabajos han resaltado la discrepancia entre patólogos a la hora de corroborar la presencia o ausencia de REC. Entre otros autores, Van den Brekel et al (128) demostraron una baja tasa de acuerdo diagnóstico tanto intra como inter-observador a la hora de diagnosticar REC, pudiendo esta disparidad condicionar diferentes enfoques terapéuticos. Del mismo modo, en el trabajo de Mermod et al (29)

se discutió sobre la falta de criterios diagnósticos estandarizados. A pesar de ello, estos últimos concluían que el uso de la tomografía computarizada (TAC) junto con la identificación de necrosis central de la adenopatía representaba la modalidad de estudio más eficiente para el diagnóstico de la REC. Más recientemente, en un trabajo realizado por Abdel-Halim et al (129), ante la evidente dificultad para responder a la pregunta de ¿cómo se define la REC a nivel histopatológico?, estos autores llevaron a cabo una revisión sistemática. Tras analizar numerosos trabajos, categorizaron las definiciones de REC en tres grupos: definiciones simples que tan solo describían una ruptura en la cápsula del ganglio (48% de los trabajos); definiciones que además prestaba atención al estado de los tejidos circundantes (43% de los trabajos); y definiciones que incluían una descripción sobre la reacción de la estructura perinodal (9% de los trabajos). Concluyeron, como era esperable, que no existe consenso en cuanto a la definición histopatológica de REC. Sin embargo, a falta de consenso, proponen la siguiente definición para la REC: “CECC confinado a un ganglio linfático metastásico que crece a través de la cápsula ganglionar o más allá, afectando a los tejidos adyacentes independientemente del tamaño de la extensión. En caso de duda, la presencia de una reacción desmoplásica confirma la sospecha de REC”.

Desde nuestro grupo de trabajo suscribimos la definición propuesta por el grupo de Abdel-Halim et al (129), y es así como se realiza la determinación de ruptura extracapsular en nuestro centro. Por otro lado, entendemos que una de las limitaciones de nuestro estudio es que no disponemos de información sobre el carácter macroscópico o microscópico de la REC, una variable con importante valor pronóstico en pacientes con CECC.

## 5.4 Weighted Lymph Node Ratio

Tomando en consideración la importancia pronóstica de la REC y del LNR, desde nuestro grupo de trabajo hemos ideado un nuevo parámetro, el cociente ponderado de ganglios linfáticos o *Weighted Lymph Node Ratio* (WLNR) en inglés. Como ha sido presentado anteriormente en la introducción de este trabajo, el LNR presenta la limitación de no considerar la información pronóstica asociada a la presencia de ganglios linfáticos metastásicos con REC. En cambio, el WLNR incorpora y combina en un único parámetro la información pronóstica relativa al LNR y la información acerca de la presencia y número de adenopatías metastásicas con REC.

En nuestro trabajo, tanto en el contexto de tratamiento oncológico primario como de cirugía de rescate, el valor del número de ganglios metastásicos con o sin REC se ve modificado por unos coeficientes calculados a partir de un análisis de regresión que evalúa el impacto de la REC en la supervivencia específica. Cabe mencionar que estos coeficientes usados en el cálculo del WLNR son específicos para nuestra población y consideramos que sería adecuado llevar a cabo un análisis similar en otra población de pacientes con CECC para verificar y validar la adecuación de estos coeficientes.

Por otro lado, resulta interesante recordar que a la hora de formular y calcular el WLNR en el contexto de tratamiento oncológico primario hicimos uso, gracias a las recomendaciones de Lee et al (73), de una constante que se aplicó tanto en el numerador como denominador con el fin de evitar el valor cero y poder incluir la capacidad pronóstica del LNY de aquellos pacientes sin ganglios linfáticos metastásicos (pN0), en los cuales la falta de uso de esa constante siempre se obtendría un valor nulo y por tanto conduciría a una pérdida de información. En el contexto de cirugía de rescate

no se aplica una constante ni en numerador ni denominador. La razón reside en que en este caso no existen pacientes pN0 porque de entrada todos son pacientes afectos de una recurrencia regional, es decir pN+, y por lo tanto no es preciso compensar este hecho con ninguna constante matemática en la fórmula del WLNR.

Una de las dificultades en la comparación de métodos de clasificación pronóstica reside en la necesidad de poder llevar a cabo una evaluación objetiva de la calidad de la clasificación. De entre los diversos métodos que pueden utilizarse en la comparación de diferentes sistemas de clasificación, el propuesto por Groome et al (20) es apropiado dado que analiza aspectos que de forma intuitiva se reconocen como adecuados para la clasificación de los tumores. A saber: que la diferencia entre los diferentes estadios sea máxima (*hazard discrimination*), y que los pacientes se repartan de forma homogénea entre los diferentes estadios (*balance*).

En el contexto de tratamiento oncológico primario se llevó a cabo una comparación objetiva de la calidad de las clasificaciones. Basándonos en dichos criterios, los resultados mostraron que las categorías definidas por los valores del WLNR poseían mayor capacidad discriminativa en términos de pronóstico (*hazard discrimination*) y presentaban también una distribución más homogénea en cuanto al número de pacientes incluidos en cada una de las categorías (*balance*) en comparación con la 8ª edición de la clasificación TNM de la UICC/AJCC.

Uno de los principales objetivos de las clasificaciones patológicas de las áreas cervicales en los pacientes tratados con vaciamiento ganglionar cervical es el de procurar información pronóstica en relación al riesgo de recurrencia a nivel regional. Una evaluación adecuada de ese riesgo puede aportar datos clave para planificar el tipo y la intensidad del tratamiento adyuvante. La clasificación basada en el WLNR presentó

valores más elevados de *hazard discrimination* que la clasificación pN en términos de supervivencia libre de enfermedad tanto a nivel regional como a distancia. Estos resultados indican que la clasificación WLNR presenta una mejor capacidad pronóstica que la clasificación pTNM a la hora de analizar el control de la enfermedad a nivel regional y a distancia. Pone, por tanto, de manifiesto la importancia de la presencia de ganglios linfáticos metastásicos con REC y del LNR en el análisis de el fracaso a nivel regional y a distancia de los pacientes afectos de CECC.

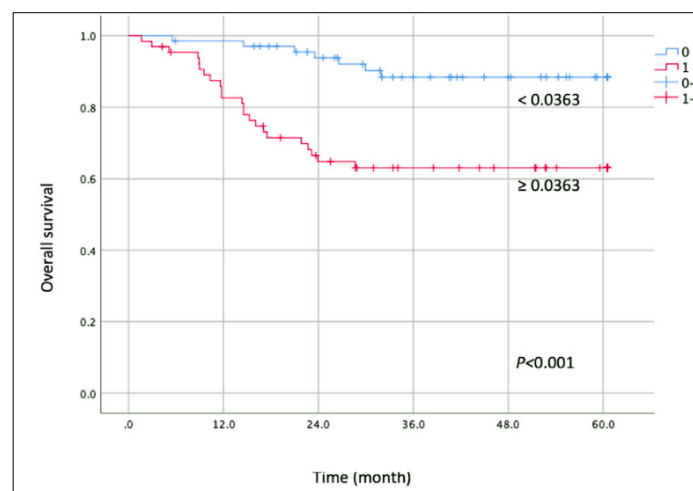
Cuando analizamos la capacidad pronóstica de las categorías del WLNR en función de la localización del tumor primario observamos una disminución progresiva de la supervivencia específica a medida que se incrementaba el valor del WLNR. Sin embargo, para las localizaciones orofaríngea, hipofaríngea y glótica, la discriminación apreciada entre las categorías WLNR II y WLNR III fue limitada.

Recientemente ha sido publicado un artículo por parte de un equipo de investigadores del departamento de cirugía maxilofacial de la Universidad de Tsukuba en Japón (130). A través del estudio retrospectivo de una cohorte de 133 pacientes investigaron el valor pronóstico del WLNR en pacientes afectos de CECC de cavidad oral y pN0 tomando como variable independiente al WLNR y como variable dependiente la supervivencia global. Del mismo modo que en nuestro trabajo, para analizar la capacidad pronóstica del WLNR hicieron uso del modelo de riesgos proporcionales de Cox que les permitió obtener unos hazard ratio que a su vez sirvieron para ponderar el valor de la REC en la fórmula del WLNR. En su trabajo, el impacto de la ausencia o presencia de REC en la supervivencia se ve representado por unos valores de hazard ratio de 1,331 (IC 95%; 1,198 - 1,478;  $p < 0,001$ ) y de 1,995 (IC 95%; 1,321- 3,0131;  $p = 0,001$ ) respectivamente considerando la supervivencia global como variable dependiente. El valor de estos

coeficientes es propio de cada institución y de cada población estudiada. En nuestro caso, los valores de hazard ratio obtenidos fueron de 1,054 y 1,199 en ausencia y presencia de REC respectivamente.

Por otro lado, y a diferencia de nosotros, Yamagata et al (130) se basaron en las curvas ROC y el área bajo la curva (AUC) para calcular los puntos de corte del WLNR. El valor que mejor definió los grupos de riesgo fue 0,0363 (AUC 0,723; sensibilidad 76,6%; especificidad 59,2%;  $p < 0,001$ ).

En cuanto a los resultados, se observó una diferencia estadísticamente significativa en términos de supervivencia global cuando se estratificó a los pacientes en función del valor del WLNR con una supervivencia del 88,4% ( $n=68$ ) para  $WLNR < 0,0363$  y del 63% ( $n=65$ ) para  $WLNR \geq 0,0363$  ( $p < 0,001$ ). Se puede ver la representación en la figura 16.



**Figura 16.** Curvas de Kaplan-Meier en función del punto de corte del WLNR 0,0363. Obtenida de Yamagata et al (130)

En la fase del trabajo en la que se analizó el papel pronóstico del WLNR en contexto de cirugía de rescate se aplicó el WLNR a un grupo de pacientes con CECC con una recidiva regional de la enfermedad tratados con un vaciamiento de rescate. Debe tenerse en consideración que los coeficientes utilizados en el cálculo del WLNR se obtuvieron de forma específica para los pacientes tratados con el vaciamiento de rescate, y que difirieron de los obtenidos en los pacientes tratados con un vaciamiento cervical en el contexto del tratamiento inicial del tumor.

## 5.5 Categorización no consensuada del LNR

Otro aspecto a considerar en relación al uso del LNR como factor pronóstico hace referencia a su categorización. Los estudios realizados hasta el momento en pacientes con CECC cuentan con una notable heterogeneidad con relación al tipo de pacientes analizados. En algunos trabajos se incluye a pacientes con tumores de unas localizaciones específicas, en tanto que otros trabajos agrupan la totalidad de las localizaciones de cabeza y cuello. Por otra parte, en determinados estudios se incluye a pacientes independientemente del grado de afectación ganglionar, mientras que otros solo incluyen a pacientes con afectación ganglionar patológica (pN+). Finalmente, la técnica de obtención de los puntos de corte para conseguir la categorización del valor continuo de la LNR también difiere entre los diferentes estudios. Como consecuencia, el rango en los puntos de corte utilizados para la clasificación de los pacientes en función del valor de la LNR es muy amplio, oscilando entre 0,01 y 0,56. La tabla 15 corresponde a una versión ampliada de la misma tabla 3 mostrada al inicio del trabajo. En esta versión ampliada se expone además información relativa a la técnica empleada para la categorización del valor continuo del LNR. Son numerosas las técnicas para este fin y van desde el uso del valor de la media (56) o la mediana (6,31,54,58,69,71,89,90), el

108

valor de la mediana en los pacientes pN+ (77,91), la distribución tercil (59,64) o cuartil (58,70,78), la agrupación de valores o clusters (70,78), la curva *receiver operating characteristics* (ROC) (63,65,67,78,80,98), la transformación logarítmica (51) o el test log Rank (45,46,75,76,79,82–86,97,105,47,52,56,59,60,62,68,72), existiendo además un grupo de autores que categorizaron a sus pacientes en función de valores publicados previamente en la literatura (48,55,93,94,61,66,73,74,81,87,88,92).

Cabe destacar que la práctica totalidad de autores que han analizado la capacidad pronóstica de la LNR han encontrado una correlación entre unos valores elevados de LNR y un empeoramiento significativo de la supervivencia.



<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>Localización</b>	<b>% pN+</b>	<b>Técnica de categorización</b>	<b>Valores de corte LNR</b>	<b>Resultado</b>
Gil (31)	2009	386	Cavidad oral	43,2%	Mediana	0,06	Sup global y específica
Shrime (46)	2009	2995*	Cavidad oral pN+	100%	Log rank test	0,06/0,125	Sup global
Shrime (45)	2009	143	Cavidad oral pN+	100%	Log rank test	0,06/0,13	Sup global y específica
Süslü (54)	2010	142	CECC pN+	100%	Mediana	0,04	Sup global y específica
Ebrahim (51)	2011	313	Cavidad oral	52,7%	Escala logarítmica	0,025/0,075/0,20	Sup global y específica
Kim (55)	2011	78	Cavidad oral pN+	100%	Literatura	0,06	Sup global y específica
Lanzer (56)	2012	291	CECC	62,5%	Log rank test	0,06/0,13	Sup global y específica
Liao (52)	2012	457	CECC pN+	100%	Log rank test	0,16	Sup específica y rN
Kim (57)	2012	95	Cavidad oral	32,6%	Media	0,04	Sup global
Yu (58)	2013	279	Hipofaringe (post QT-RT)	84,7%	Mediana	0,04	Sup global y específica
					Cuartiles	0,0/0,04/0,14	
Wang (59)	2013	916*	Hipofaringe pN+	100%	Log rank test	0,05/0,30	Sup global y específica
					Terciles	0,09/0,27	

Sayed (60)	2013	725	Cavidad oral pN+	100%	Log rank test	0,088	Sup global y específica, rT, rN
Urban (61)	2013	3091*	Cavidad oral pN+	100%	Literatura	0,065/0,125	Sup global
Mizrachi (62)	2013	71	Cutáneo pN+	100%	Log rank test	0,10	Sup global y específica
Patel (63)	2013	4254*	Cavidad oral	46,7%	ROC	0,07	Sup global y específica
Wang (64)	2014	1963*	Laringe pN+	100%	Log rank test	0,09/0,20	Sup global y específica
					Terciles	0,06/0,23	
Ryu (65)	2014	71	Laringe pN+	100%	ROC	0,044	Sup específica
Rudra (66)	2014	38	CECC (estadios III-IV) pN+	100%	Literatura	0,20	Sup global y específica
Park (67)	2014	39	N sin T	100%	ROC	0,14	Sup global y específica
Prabhu (47)	2014	350	Cavidad oral	46,0%	Log rank test	0,20	Sup global y rN
Reinisch (68)	2014	291	CECC	62,5%	Log rank test	0,06/0,13	Sup global y específica
Künzel (69)	2014	374	Cavidad oral pN+	100%	Mediana	0,07	Sup global y específica
Künzel (70)	2014	384	Orofaringe pN+	100%	Cuartiles	0,04/0,09/0,17	Sup específica
					Clusters	0,04/0,06/0,08/0,10	
Ampil (71)	2014	34	CECC pN1	100%	Mediana	0,05	Sup específica

Yildiz (72)	2015	225	CECC	56,4%	Log rank test	0,10	Sup global
Lee (73)	2015	347	Cavidad oral	32,3%	Literatura	0,2/0,4	Sup global
Barzan (74)	2015	779	CECC	48,9%	Literatura	0,01/0,07	rN
Chan (75)	2015	57	Nasofaringe rN+	100%	Log rank test	0,10/0,15	Sup global y rN
Chen (76)	2015	141	CECC pN+	100%	Log rank test	0,2/0,4	Sup global
Chen (77)	2015	117	CECC	53,8%	Mediana pN+	0,1	Sup global
Künzel (78)	2015	202	Laringe pN+	100%	Cuartiles	0,05/0,08/0,15	Sup global y específica
					Clusters	0,05/0,07/0,09	
					ROC	0,08/0,10	
Ong (48)	2015	99	Lengua	42,4%	Literatura	0,06	Sup global y específica
Park (79)	2015	64	Amígdala pN+	100%	Log rank test	0,05	Sup global y específica
Joo (80)	2015	105	Hipofaringe	80,0%	ROC	0,055	Sup global y específica
Hua (81)	2015	81	Hipofaringe	79,0%	Literatura	0,10	Sup global
Imre (82)	2015	101	Laringe pN+	100%	Log rank test	0,09	Sup global y específica
Suzuki (83)	2016	35	Cavidad oral pN+	100%	Log rank test	0,07	Sup global y rM
Suzuki (84)	2016	46	Hipofaringe pN+	100%	Log rank test	0,09	Sup global y específica
Tseros (85)	2016	238	Cutáneo pN+	100%	Log rank test	0,21	Sup global y específica

Lieng (86)	2016	72	Lengua pN+	100%	Log rank test	0,143	Sup global y específica
Roberts (87)	2016	12437*	CECC	57,5%	Literatura	0,06/0,125	Sup global
de Ridder (88)	2016	176	CECC pN+	100%	Literatura	0,07	Sup global
Jacobi (89)	2017	137	Orofaringe pN+	100%	Mediana	0,10	Sup global y específica
Meyer (90)	2017	88	Orofaringe	72,7%	Mediana	0,07	Sup global (HPV-)
Kim (91)	2017	316	Cavidad oral	34,4%	Mediana pN+	0,06	Sup global
Chow (92)	2017	39	Mucosa yugal	48,7%	Literatura	0,07	Sup global
Samani (93)	2018	201	CECC pN+	100%	Literatura	0,06	Sup global y específica
Rempel (94)	2018	171	Cavidad oral (post QT-RT)	80,1%	Literatura	0,07	Sup global
Hingsammer (6)	2018	88	Lengua	51,1%	Mediana	0,06	-
Huang (95) (Metaanálisis)	2018	14,254	CECC pN+, pN0	NE	Literatura	0,025/0,4	Sup global y específica, SLE, SLEL, Local recurrence FS, SLMD
Majercakova (96)	2018	1383	CECC	56%	Recursive partitioning analysis	0,016/0,114	Sup específica
Agarwal (97)	2019	94	Cavidad oral pN+	100%	Log rank test	0,12	Sup global y específica

Ye (98)	2019	93	Hipofaringe	83,8%	ROC	0,07	Sup global y específica
Lei (99)	2019	4262*	Glándula salival	28,3%	Log rank test	0,17/0,56	Sup específica
					Terciles	0,17/0,55	
Elhusseiny (100)	2019	5446*	Glándula salival	38,2%	X-tile program	0,017/0,33	Sup global y específica
Qian (101)	2019	8668*	Glándula salival	35,1%	Log rank test	0,15	Sup específica
Subramaniam (10)	2019	643	Cavidad oral	42,1%	Literatura	0,1/0,4	Sup global y SLE
Cheraghrou (102) (Metaanálisis)	2019	66,217	CECC	91%	Literatura	0,01-0,2	Sup global
Grasl (5)	2020	79	Laringe e hipofaringe	67%	ROC	0,07	Sup global, específica y SLE
Abdeyrim (103) (Metaanálisis)	2020	4,197	Laringe e hipofaringe	100%	Literatura	0,03-0,14	Sup global, específica y SLE
Zhao (104)	2020	248	Cavidad oral	58,4	ROC	0,076	Sup global, específica, SLE, SLEL y SLMD
Moratin (4)	2020	430	Cavidad oral	34,1%	Literatura	0,08	Sup global y SLE
Arun (13)	2020	212	Cavidad oral pN+	100%	Mediana	0,04	Sup global y SLE

Terada (105)	2020	60	Glándula salival cN0	20%	Log rank test	0,1	Sup global
--------------	------	----	-------------------------	-----	---------------	-----	------------

**Tabla 15.** Tabla resumen de los estudios que analizan la capacidad pronóstica del LNR en pacientes con CECC. En esta versión versión aporta datos relativos a la técnica utilizada para la categorización del valor continuo del LNR. También se muestran los valores de corte del LNR. \* Resultados obtenidos de registros poblacionales de tumores; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLEL: supervivencia libre de enfermedad Locorregional; SLMD: supervivencia libre de metástasis a distancia; NE: no especificado.

## 5.6 Categorización de los valores del WLNR

En nuestro trabajo, en el contexto de tratamiento oncológico primario, la categorización de los valores del WLNR se llevó a cabo mediante un análisis de partición recursiva. Dicho análisis permitió definir cuatro categorías de pacientes con una supervivencia específica que progresivamente se hizo menor a medida que aumentaba el valor del WLNR. Existieron diferencias significativas entre cada una de las categorías. Al aplicar las reglas de clasificación del sistema WLNR a cada una de las categorías pN, pudimos observar cómo prácticamente cada categoría pN incluía pacientes de cada una de las categorías WLNR. Además, se pudo constatar cómo en cada categoría pN existía una disminución progresiva de la supervivencia específica a medida que se incrementaba el valor del WLNR. Estos resultados indican que el WLNR mantiene su capacidad pronóstica independientemente de que aumente la carga tumoral a nivel regional según los parámetros de la clasificación pTNM de la UICC/AJCC.

Se llevó a cabo un análisis multivariante en el que se incluyeron tanto la categoría WLNR como la categoría pN entre las variables independientes. En este caso la capacidad de discriminación pronóstica de la categoría WLNR superó la de la categoría pN (8ª Edición).

En el contexto de cirugía de rescate, la categorización de los valores del WLNR también se llevó a cabo a partir de un análisis de partición recursiva. Al incluir la información aportada por la presencia de adenopatías metastásicas con ruptura capsular en el WLNR se clasificó a los pacientes en dos grupos con una supervivencia específica diferenciada. El valor del WLNR se incrementó de forma progresiva a medida que se incrementaba la categoría rpN, pero cada una de las categorías rpN contó con pacientes en cada uno de los grupos de clasificación obtenidos de acuerdo con el valor del WLNR,

lo que viene a indicar que la clasificación WLNR no es una variable directamente subrogada de la categoría rpN.

Al incluir el rpN y la clasificación dependiente del valor del WLNR en un análisis multivariante, el modelo encontró una relación significativa con el valor del WLNR, indicando una mayor capacidad pronóstica para este parámetro en relación a la ofrecida por la categoría rpN.

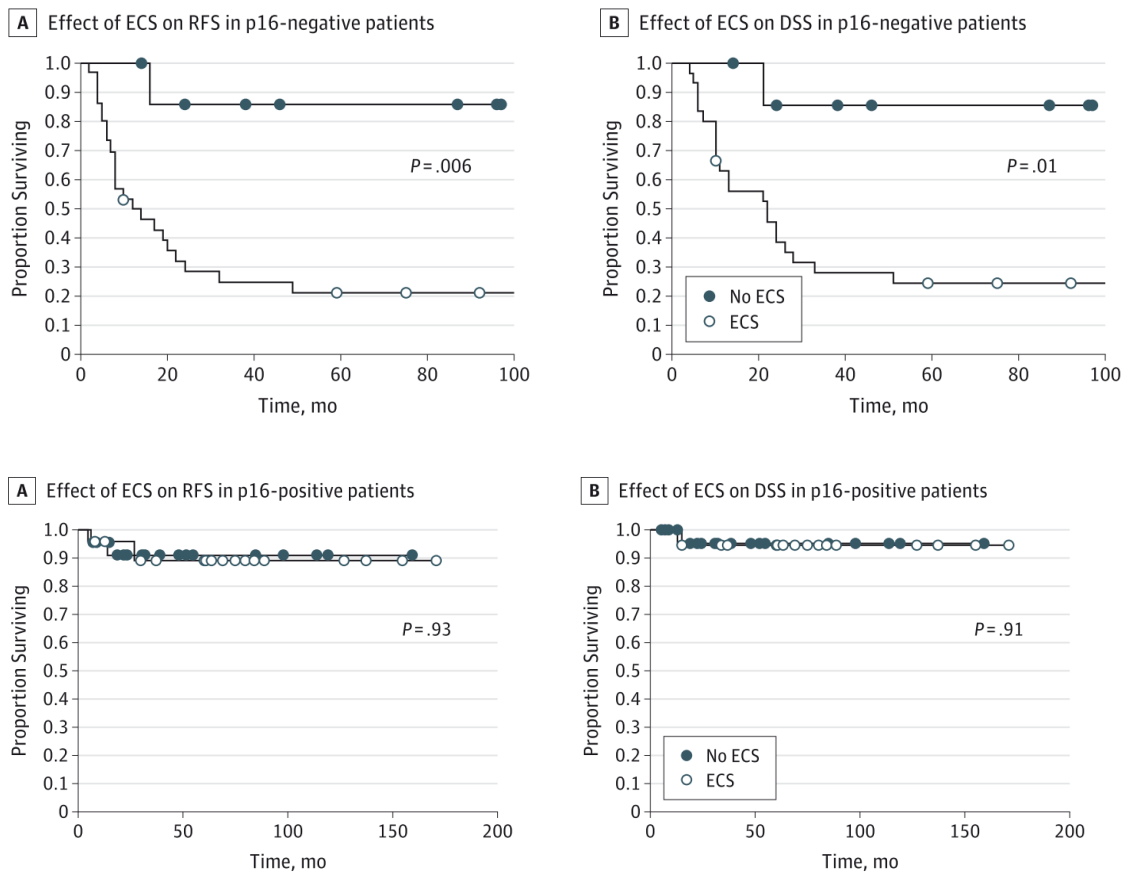
Al aplicar las reglas de clasificación obtenidas con el valor del WLNR a cada una de las categorías rpN solo observamos una disminución significativa de la supervivencia para los pacientes con WLNR elevado para los pacientes rpN3. Este resultado nos indica que el valor del WLNR cuenta con capacidad pronóstica especialmente para el grupo de pacientes con una recidiva regional más avanzada.

## 5.7 Papel de la REC y del LNR en tumores relacionados con el VPH

Como ha sido expuesto a lo largo de todo el trabajo, la presencia de REC a nivel ganglionar supone un factor empobrecedor del pronóstico de los pacientes con CECC. Sin embargo, existe menos acuerdo en relación al efecto de la REC en carcinomas escamosos de orofaringe asociados al virus del papiloma humano (CEO-VPH positivos) o en carcinomas primarios de origen desconocido (COD) donde se presupone que la enfermedad regional no tiene tanta relevancia pronóstica. Definir el efecto pronóstico de la REC en carcinomas escamosos de orofaringe resulta importante debido a las implicaciones del tratamiento adyuvante basado en quimio-radioterapia que puedan recibir estos pacientes.



En un trabajo de Kharytaniuk et al (131), se investiga precisamente la asociación entre REC en CEO-VPH y COD y su relación con la supervivencia. Llevaron a cabo un estudio retrospectivo en el que participaron 83 pacientes (62 CEO-VPH y 21 COD) tratados mediante vaciamiento ganglionar cervical como primer tratamiento. Los resultados de su estudio sugieren que la presencia de REC afecta de forma muy negativa a los pacientes con tumores p-16 negativos, pero resulta aparentemente indulgente en el caso de pacientes con tumores p-16 positivos (Fig.17).



**Figura 17.** Curvas de supervivencia extraídas del trabajo de Kharytaniuk et al (131) que muestran el efecto de la presencia de REC sobre la supervivencia libre de recurrencia (*recurrence-free survival, RFS*) y la supervivencia específica (*disease-specific survival, DSS*) de pacientes p-16 negativos y p-16 positivos respectivamente.

Otros trabajos se han centrado en estudiar la utilidad del LNR en CEO-VPH positivo (89,132,133). El trabajo reciente de Nocon et al (134) resulta especialmente interesante. En él se compararon la capacidad pronóstica del LNR con la de la 8ª edición de la clasificación TNM de la UICC/AJCC en pacientes con tumores CEO-VPH positivos tratados quirúrgicamente con intención curativa entre 2010 y 2016. A partir de la *National Cancer Database*<sup>2</sup>, incluyeron un total de 4,166 pacientes. Los resultados mostraron que el LNR con un punto de corte situado en 6% presentaba mayor capacidad pronóstica y de estadiaje que la clasificación TNM de la UICC/AJCC en términos de supervivencia global. Concluyendo que el LNR debería ser considerado en el futuro para el estadiaje de los CEO-VPH positivos.

## 5.8 Ventajas del análisis de partición recursiva

Los sistemas basados en el Recursive Partitioning Analysis (RPA) tienen su origen en los modelos de árboles de decisión y permiten desarrollar un modelo de clasificación basado en diagramas de flujo. Los árboles de decisión crean un sistema de clasificación que pronostica o clasifica observaciones según un conjunto de reglas de decisión. Los árboles de decisión utilizan algoritmos de segmentación y se enmarcan dentro de las técnicas conocidas como minería de datos (*Data mining*) (109,135). Estos a su vez permiten clasificar a la población a estudio en grupos homogéneos en relación a un factor resultado propuesto. Las sucesivas particiones del grupo a estudio se van repitiendo hasta que el grado de homogeneidad ya no se puede incrementar mediante una nueva partición. La obtención de un punto de corte estadísticamente significativo corresponde a la aparición de una división de los pacientes en dos subgrupos. Estas

---

<sup>2</sup> La Base de Datos Nacional del Cáncer (NCDB) es una base de datos de oncología clínica procedente de datos de registros hospitalarios que se recopilan en más de 1500 centros acreditados

divisiones se van sucediendo hasta que una división deja de crear valores que sobrepasen un cierto nivel de relevancia (136).

Las principales ventajas de los sistemas RPA se pueden citar:

1. Se trata de un método no paramétrico, por lo que no se realizan asunciones sobre a la distribución de los valores de las variables. Por ello, es un método que mantiene su validez incluso cuando las variables se distribuyen de forma marcadamente asimétrica (no distribución normal)
2. Los datos son fáciles de manejar
3. Gráficamente es un algoritmo de toma de decisiones muy parecido a los procesos de decisión habituales
4. La interpretación es más fácil

Otra de las ventajas fundamentales de los sistemas RPA respecto a la estadística bayesiana convencional reside en la facilidad con que este método es capaz de identificar grupos singulares de pacientes con un comportamiento determinado en referencia a la variable dependiente.

## 5.9 Limitaciones, aplicabilidad y ventajas del trabajo

Una de las limitaciones de nuestro trabajo reside en el diseño retrospectivo, utilizado para evaluar a un grupo de pacientes tratados en una única institución. Una población compuesta en su mayoría por importantes fumadores y consumidores de alcohol (81,3% de nuestros pacientes), con una alta proporción de tumores de localización laríngea (45,0% de nuestros pacientes). Estos factores limitan la validez externa de nuestras conclusiones y su potencial aplicabilidad de forma generalizada.

Por otro lado, las limitaciones del WLNR son compartidas con el LNR. Como comentamos con anterioridad, no disponemos de un protocolo establecido para el análisis de muestras de anatomía patológica. Estamos de acuerdo con autores como Roberts, de Ridder o Marres et al (87,88,122) que consideran que la existencia de unos protocolos estandarizados en el procesamiento de los especímenes de vaciamiento cervical sería capaz de minimizar la variabilidad que afecta al valor pronóstico del LNR. En esta misma línea, otra de las limitaciones de este trabajo y otros trabajos relacionados es la ausencia de unos estándares internacionales que definan la extensión perinodal a nivel microscópico y macroscópico de la REC. Desde nuestro grupo de trabajo abogamos por la creación de los mismos.

Teniendo en cuenta el número de ganglios metastásicos con REC es necesario comentar que, en nuestro trabajo y en el de otros autores, dicho valor es modificado o ponderado por los valores de hazard ratio obtenidos de un análisis de regresión que evalúa la influencia de la REC sobre la supervivencia específica de nuestros pacientes. Por ello, el valor de dichos coeficientes es específico a nuestra población. Podremos verificar la certeza o adecuación de estos valores a medida que aparezcan otros trabajos en los que se lleve a cabo un análisis similar.

En cuanto a las ventajas de nuestro trabajo destacamos la recogida prospectiva de los datos. En nuestro centro contamos con una base de datos que desde el año 1985 recoge prospectivamente información sobre las características epidemiológicas, tratamientos y seguimiento de todos los pacientes afectos de CECC tratados en nuestra institución. Dicha sistemática nos permite contar con una cohorte amplia con un seguimiento prolongado, lo que asegura una solidez de los resultados alcanzados en relación con el valor pronóstico del WLNR tanto en contexto de vaciamientos

ganglionares efectuados como parte de un tratamiento oncológico primario como en contexto de cirugías de rescate.







## **6. CONCLUSIONES**





## 6. Conclusiones

1. En el contexto de vaciamientos ganglionares realizados como parte del tratamiento oncológico primario, la clasificación patológica de los pacientes basada en los valores del WLNR demostró una mejor capacidad pronóstica en comparación con la 8ª edición de la clasificación TNM de la UICC/AJCC al integrar la información relacionada con el número de ganglios linfáticos metastásicos con REC y el rendimiento ganglionar de pacientes pN0.
2. Al aplicar las reglas de clasificación del sistema WLNR a cada categoría pN, observamos como en cada una de ellas se producía una disminución de la supervivencia a medida que aumentaba el valor del WLNR. Esta observación indica que el WLNR mantuvo su capacidad pronóstica independientemente de que aumente la carga tumoral a nivel regional según los parámetros de la clasificación pTNM de la UICC/AJCC.
3. En el contexto de vaciamientos ganglionares realizados como parte del tratamiento de rescate, los resultados del análisis multivariante demostraron que, de las variables relacionadas significativamente con la supervivencia específica, la clasificación WLNR presentó una capacidad pronóstica independiente en comparación con la categoría de extensión regional rpN.
4. Al aplicar las reglas de clasificación obtenidas con el valor del WLNR a cada una de las categorías rpN observamos una disminución significativa de la supervivencia para los pacientes con WLNR elevado para los pacientes rpN3, pero no para pacientes rpN1 o rpN2. Este resultado nos indica que el valor del

WLNRP cuenta con capacidad pronóstica especialmente para el grupo de pacientes con una recidiva regional más avanzada.

5. En base a nuestros resultados consideramos que el WLNR puede ser considerado como una herramienta útil en la estadificación postoperatoria de pacientes afectados de CECC HPV negativos sometidos a un vaciamiento ganglionar. Además, proporciona capacidad pronóstica en el caso de pacientes afectados de CECC que han sufrido una recurrencia regional tratada con cirugía cervical de rescate.







## 7. BIBLIOGRAFÍA



## 7. Bibliografía

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941–53.
2. León X, López M, García J, Montserrat JR, Gras JR, Kolanczak KA, et al. Epidemiologic characteristics of squamous head and neck carcinoma patients. Results of a hospital register. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2019;70(5):272–8.
3. Gospodarowicz M, O’Sullivan B. Prognostic factors in cancer. *Semin Surg Oncol*. 2003;21(1):13–8.
4. Moratin J, Metzger K, Kansy K, Ristow O, Engel M, Hoffmann J, et al. The prognostic significance of the lymph node ratio in oral cancer differs for anatomical subsites. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49(5):558–63.
5. Grasl S, Janik S, Parzefall T, Formanek M, Grasl MC, Heiduschka G, et al. Lymph node ratio as a prognostic marker in advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinoma after primary total laryngopharyngectomy. *Clin Otolaryngol*. 2020;45(1):73–82.
6. Hingsammer L, Seier T, Ikenberg J, Schumann P, Zweifel D, Rücker M, et al. The influence of lymph node ratio on survival and disease recurrence in squamous cell carcinoma of the tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019;48(7):851–6.
7. Budach V, Tinhofer I. Novel prognostic clinical factors and biomarkers for outcome prediction in head and neck cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):e313–26.
8. Cerezo L, Millan I, Torre A, Aragon G, Otero J. Prognostic factors for survival and tumor control in cervical lymph node metastases from head and neck cancer: A multivariate study of 492 cases. *Cancer*. 1992;69(5):1224–34.
9. Puri SK, Fan C, Hanna E. Significance of extracapsular lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head*



- Neck Surg 2003;11(2)119-23.
10. Subramaniam N, Balasubramanian D, Kumar N, Murthy S, Vijayan SN, Nambiar A, et al. Lymph node staging systems in oral squamous cell carcinoma: A comparative analysis. *Oral Oncol.* 2019;97(July):92–8.
  11. Talmi YP, Takes RP, Alon EE, Nixon IJ, López F, de Bree R, et al. Prognostic value of lymph node ratio in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2018;40(5):1082–90.
  12. de Juan J, García J, López M, Orús C, Esteller E, Quer M, et al. Inclusion of Extracapsular Spread in the pTNM Classification System. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2013;139(5):483.
  13. Arun I, Maity N, Hameed S, Jain PV, Manikantan K, Sharan R, et al. Lymph node characteristics and their prognostic significance in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2020;(September):1–14.
  14. García J, López M, López L, Bagué S, Granell E, Quer M, et al. Validation of the pathological classification of lymph node metastasis for head and neck tumors according to the 8th edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *Oral Oncol.* 2017;70:29–33.
  15. Ebrahimi A, Zhang WJ, Gao K, Clark JR. Nodal yield and survival in oral squamous cancer. *Cancer.* 2011;117(13):2917–25.
  16. Ebrahimi A, Clark JR, Amit M, Yen TC, Liao CT, Kowalski LP, et al. Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: Defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(9):3049–55.
  17. Divi V, Harris J, Harari PM, Cooper JS, McHugh J, Bell D, et al. Establishing quality indicators for neck dissection: Correlating the number of lymph nodes with oncologic outcomes (NRG Oncology RTOG 9501 and RTOG 0234). *Cancer.* 2016;122(22):3464–71.
  18. Divi V, Chen MM, Nussenbaum B, Rhoads KF, Sirjani DB, Holsinger FC, et al. Lymph node count from neck dissection predicts mortality in head and neck cancer. *J Clin*

- Oncol. 2016;34(32):3892–7.
19. de Kort WWB, Maas SLN, Van Es RJJ, Willems SM. Prognostic value of the nodal yield in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *Head Neck*. 2019;41(8):2801–10.
  20. 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;23(8):613–24.
  21. Lydiatt WM, Patel SG, O’Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):122–37.
  22. RA W. Epidermoid carcinoma of the head and neck, with special reference to metastasis. *J Pathol Bacteriol*. 1930;33:501–26.
  23. Bennett SH, Futrell JW, Roth JA, Hoye RC, Ketcham AS. Prognostic significance of histologic host response in cancer of the larynx or hypopharynx. *Cancer*. 1971;28(5):1255–65.
  24. Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD, Barnes EL, Schramm VL, Thearle PB. Implications of Extracapsular Carcinoma. *Arch Otolaryngol*. 1985;111(8):535–7.
  25. Coatesworth AP, MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: The prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically no neck. *Head Neck*. 2002;24(3):258–61.
  26. Wreesmann VB, Katabi N, Palmer FL, Montero PH, Migliacci JC, Gönen M et al. Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38:(Suppl 1):1192–9.
  27. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, MacLennan K, Myers JN, Petruzzelli GJ, et al. Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral Oncol*. 2002;38(8):747–51.
  28. Dünne AA, Müller HH, Eisele DW, Keßel K, Moll R, Werner JA. Meta-analysis of the prognostic significance of perinodal spread in head and neck squamous cell carcinomas

- (HNSCC) patients. *Eur J Cancer*. 2006;42(12):1863–8.
29. Mermod M, Tolstonog G, Simon C, Monnier Y. Extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2016;62:60–71.
  30. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. Union for International Cancer Control. John Wiley & Sons; 2016.
  31. Gil Z, Carlson DL, Boyle JO, Kraus DH, Shah JP, Shaha AR, et al. Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer*. 2009;115(24):5700–10.
  32. Roder JD, Busch R, Stein HJ, Fink U, Siewert JR. Ratio of invaded to removed lymph nodes as a predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg*. 1994;81(3):410–3.
  33. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: The concept of lymph node density. *J Urol*. 2003;170(1):35–41.
  34. Herr HW. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J Urol*. 2003;169(3):943–5.
  35. Huang C, Zhou W, Song P, Yuan N. Comparison of different prognostic models for predicting cancer-specific survival in bladder transitional cell carcinoma. *Futur Oncol*. 2019;15(8):851–64.
  36. Thoma C. Bladder cancer: Better prediction of lymph node metastasis. *Nat Rev Urol*. 2016;13(6):301.
  37. May M, Herrmann E, Bolenz C, Tiemann A, Brookman-May S, Fritsche HM, et al. Lymph node density affects cancer-specific survival in patients with lymph node-positive urothelial bladder cancer following radical cystectomy. *Eur Urol*. 2011;59(5):712–8.
  38. Lykke J, Jess P, Roikjaer O. The prognostic value of lymph node ratio in a national

- cohort of rectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(4):504–12.
39. Lee CHA, Wilkins S, Oliva K, Staples MP, McMurrick PJ. Role of lymph node yield and lymph node ratio in predicting outcomes in non-metastatic colorectal cancer. *BJS open*. 2019;3(1):95–105.
  40. Díaz del Arco C, Estrada Muñoz L, Sánchez Pernaute A, Ortega Medina L, García Gómez de las Heras S, García Martínez R, et al. Development of a simplified tumor-lymph node ratio classification system for patients with resected gastric cancer: A western study. *Ann Diagn Pathol*. 2021;50(December 2020).
  41. DÍaz Del Arco C, Estrada Muñoz L, Sánchez Pernaute A, Ortega Medina L, García Gómez De Las Heras S, García Martínez R, et al. Which Lymph Node Staging System Better Predicts Prognosis in Patients with Gastric Carcinoma? A Comparative Study between 3 Different Lymph Node Classifications for Resected Gastric Cancer in a Western Tertiary Center. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2021;44(1):1–9.
  42. Jang JY, Yu J, Song KJ, Jo YY, Yoo YJ, Kim SB, et al. Prognostic significance of lymph node ratio after neoadjuvant chemoradiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol J*. 2020;38(4):244–52.
  43. Sakin A, Aldemir MN. Lymph Node Ratio Predicts Long-Term Survival in Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Eur J Breast Heal*. 2020;16(4):270–5.
  44. De la Cruz-Ku GA, Chambergo-Michilot D, Valcarcel B, Rebaza P, Möller M, Araujo JM, et al. Lymph node ratio as best prognostic factor in triple-negative breast cancer patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *Breast J*. 2020;26(9):1659–66.
  45. Shrime MG, Bachar G, Lea J, Volling C, Ma C, Gullane PJ et al. Nodal ratio as an independent predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck*. 2009;31:1482–8.
  46. Shrime MG, Ma C, Gullane PJ, Gilbert RW, Irish JC, Brown DH et al. Impact of nodal ratio on survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck*. 2009;31:1129–36.

47. Prabhu RS, Hanasoge S, Magliocca KR, Hall WA, Chen SA, Higgins KA et al. Lymph node ratio influence on risk of head and neck cancer locoregional recurrence after initial surgical resection: Implications for adjuvant therapy. *Head Neck*. 2015;37:777–82.
48. Ong W, Zhao R, Lui B, Tan W, Ebrahimi A, Clark JR et al. Prognostic significance of lymph node density in squamous cell carcinoma of the tongue. *Head Neck*. 2016;38:Suppl 1:E859-66.
49. Kassouf W, Agarwal PK, Herr HW, Munsell MF, Spiess PE, Brown GA, et al. Lymph node density is superior to TNM nodal status in predicting disease-specific survival after radical cystectomy for bladder cancer: Analysis of pooled data from MDACC and MSKCC. *J Clin Oncol*. 2008;26(1):121–6.
50. Herr HW. The Concept of Lymph Node Density-Is it Ready for Clinical Practice? *J Urol*. 2007;177(4):1273–6.
51. Ebrahimi A, Clark JR, Zhang WJ, Elliott MS, Gao K MC. Lymph node ratio as an independent prognostic factor in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2011;33:45–51.
52. Liao CT, Hsueh C, Lee LY, Lin CY, Fan KH, Wang HM, et al. Neck dissection field and lymph node density predict prognosis in patients with oral cavity cancer and pathological node metastases treated with adjuvant therapy. *Oral Oncol*. 2012;48(4):329–36.
53. Hosni A, McMullen C, Huang SH, Xu W, Su J, Bayley A, et al. Lymph node ratio relationship to regional failure and distant metastases in oral cavity cancer. *Radiother Oncol* [Internet]. 2017;124(2):225–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2017.06.018>
54. Süslü N, Hoşal AŞ, Sözeri B. Prognostic value of metastatic lymph node ratio in node-positive head and neck carcinomas. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2010;31(5):315–9.
55. Kim SY, Nam SY, Choi SH, Cho KJ, Roh JL. Prognostic value of lymph node density in node-positive patients with oral squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(8):2310–7.

56. Lanzer M, Kruse A, Lübbers HT, Zemann W, Reinisch S. Lymph node ratio and capsule penetration as independent risk factors in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol.* 2012;4(5).
57. Kim KY, Cha IH. Risk stratification of oral cancer patients using a combined prognostic factor including lymph node density and biomarker. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(3):483–90.
58. Yu Y, Wang XL, Xu ZG, Fan CC, Li Q. Prognostic value of lymph node ratio in hypopharyngeal squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(21):4139–44.
59. Wang YL, Feng SH, Zhu J, Zhu GP, Li DS, Wang Y, et al. Impact of Lymph Node Ratio on the Survival of Patients with Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Analysis. *PLoS One.* 2013;8(2).
60. Sayed SI, Sharma S, Rane P, Vaishampayan S, Talole S, Chaturvedi P, et al. Can metastatic lymph node ratio (LNR) predict survival in oral cavity cancer patients? *J Surg Oncol.* 2013;108(4):256–63.
61. Urban D, Gluck I, Pfeffer MR, Symon Z, Lawrence YR. Lymph node ratio predicts the benefit of post-operative radiotherapy in oral cavity cancer. *Radiother Oncol.* 2013;106(1):74–9.
62. Mizrachi A, Hadar T, Rabinovics N, Shpitzer T, Guttman D, Feinmesser R, et al. Prognostic significance of nodal ratio in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2013;270(2):647–53.
63. Patel SG, Amit M, Yen TC, Liao CT, Chaturvedi P, Agarwal JP, et al. Lymph node density in oral cavity cancer: Results of the International Consortium for Outcomes Research. *Br J Cancer.* 2013;109(8):2087–95.
64. Wang YL, Li DS, Wang Y, Wang ZY, Ji QH. Lymph node ratio for postoperative staging of laryngeal squamous cell carcinoma with lymph node metastasis. *PLoS One.* 2014;9(1):1–7.
65. Ryu IS, Roh JL, Cho KJ, Choi SH, Nam SY KS. Lymph node density as an independent

- predictor of cancer-specific mortality in patients with lymph node–positive laryngeal squamous cell carcinoma after laryngectomy. *Head Neck*. 2015;37:1319–25.
66. Rudra S, Spiotto MT, Witt ME, Blair EA, Stenson K HD. Lymph node density - prognostic value in head and neck cancer. *Head Neck*. 2014;36:266–72.
  67. Park GC, Jung JH, Roh JL, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, et al. Prognostic value of metastatic nodal volume and lymph node ratio in patients with cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Oncol*. 2014;86(3):170–6.
  68. Reinisch S, Kruse A, Bredell M, Lübbers HT, Gander T, Lanzer M. Is lymph-node ratio a superior predictor than lymph node status for recurrence-free and overall survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma? *Ann Surg Oncol*. 2014;21(6):1912–8.
  69. Künzel J, Mantsopoulos K, Psychogios G, Grundtner P, Koch M, Iro H. Lymph node ratio as a valuable additional predictor of outcome in selected patients with oral cavity cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(6):677–84.
  70. Künzel J, Psychogios G, Mantsopoulos K, Grundtner P, Waldfahrer F, Iro H. Lymph node ratio as a predictor of outcome in patients with oropharyngeal cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;271(5):1171–80.
  71. Ampil FL, Caldito G, Ghali GE. Can the lymph node ratio predict outcome in head and neck cancer with single metastasis positive-node? *Oral Oncol*. 2014;50(4):18–20.
  72. Yildiz MM, Petersen I, Eigendorff E, Schlattmann P, Guntinas-Lichius O. Which is the most suitable lymph node predictor for overall survival after primary surgery of head and neck cancer: pN, the number or the ratio of positive lymph nodes, or log odds? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(4):885–93.
  73. Lee CC, Ho HC, Su YC, Lee MS, Hung SK, Chen YL. The prognostic ability of log odds of positive lymph nodes in oral cavity squamous cell carcinoma. *Med (United States)*. 2015;94(27):e1069.
  74. Barzan L, Talamini R, Franchin G, Pin M, Silvestrini M, Grando G, et al. Effectiveness of selective neck dissection in head and neck cancer: The experience of two Italian

- centers. *Laryngoscope*. 2015;125(8):1849–55.
75. Chan RC-L, Chan JYW. Impact of nodal ratio on survival in recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2015;37:12–7.
76. Chen YL, Wang CY, Wu CC, Lee MS, Hung SK, Chen WC, et al. Prognostic influences of lymph node ratio in major cancers of Taiwan: a longitudinal study from a single cancer center. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(2):333–43.
77. Chen CC, Lin JC CK. Lymph node ratio as a prognostic factor in head and neck cancer patients. *Radiat Oncol* 2015;10:181. 2015;(10):181–5.
78. Künzel J, Mantsopoulos K, Psychogios G, Agaimy A, Grundtner P, Koch M, et al. Lymph node ratio is of limited value for the decision-making process in the treatment of patients with laryngeal cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272(2):453–61.
79. Park JO, Joo YH, Cho KJ KML. Lymph node density as an independent prognostic factor in node-positive patients with tonsillar cancer. *Head Neck*. 2015;38.
80. Joo YH, Cho KJ, Kim SY, Kim MS. Prognostic Significance of Lymph Node Density in Patients with Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1014–9.
81. Hua YH, Hu QY, Piao YF, Tang Q FZ. Effect of number and ratio of positive lymph nodes in hypopharyngeal cancer. *Head Neck*. 2015;37:111–6.
82. Imre A, Pinar E, Dincer E, Ozkul Y, Aslan H, Songu M, et al. Lymph Node Density in Node-Positive Laryngeal Carcinoma: Analysis of Prognostic Value for Survival. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2016;155(5):797–804.
83. Suzuki H, Beppu S, Hanai N, Hirakawa H, Hasegawa Y. Lymph node density predicts lung metastases in oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016;54(2):213–8.
84. Suzuki H, Matoba T, Hanai N, Nishikawa D, Fukuda Y, Koide Y, et al. Lymph node ratio predicts survival in hypopharyngeal cancer with positive lymph node metastasis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(12):4595–600.
85. Tseros EA, Gebiski V, Morgan GJ, Veness MJ. Prognostic Significance of Lymph Node



- Ratio in Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1693–8.
86. Lieng H, GebSKI VJ, Morgan GJ, Veness MJ. Important prognostic significance of lymph node density in patients with node positive oral tongue cancer. *ANZ J Surg*. 2016;86(9):681–6.
87. Roberts TJ, Colevas AD, Hara W, Holsinger FC, Oakley-Girvan I, Divi V. Number of positive nodes is superior to the lymph node ratio and American Joint Committee on Cancer N staging for the prognosis of surgically treated head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer*. 2016;122(9):1388–97.
88. de Ridder M, Marres CCM, Smeele LE, van den Brekel MWM, Hauptmann M, Balm AJM, et al. A critical evaluation of lymph node ratio in head and neck cancer. *Virchows Arch*. 2016;469(6):635–41.
89. Jacobi C, Rauch J, Hagemann J, Lautz T, Reiter M, Baumeister P. Prognostic value of the lymph node ratio in oropharyngeal carcinoma stratified for HPV-status. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2018;275(2):515–24.
90. Meyer MF, Meinrath J, Seehawer J, Lechner A, Odenthal M, Quaas A et al. The relevance of the lymph node ratio as predictor of prognosis is higher in HPV-negative than in HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Oto- laryngol*. 2018;43:192–8.
91. Kim KY, Zhang X, Kim SM, Lee BD, Cha IH. A combined prognostic factor for improved risk stratification of patients with oral cancer. *Oral Dis*. 2017;23(1):91–6.
92. Chow TL, Kwan WWY, Fung SC, Ho LI. Prognostic value of lymph node density in buccal squamous cell carcinoma. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2017;38(5):529–32.
93. Eshraghi Samani R, Shirkhoda M, Hadji M, Beheshtifard F, Hamedani SMMG, Momen A et al. The prognostic value of lymph node ratio in survival of head-and-neck squamous cell carcinoma. *J Res Med Sci*. 2018;23:35:1–6.
94. Rempel V, Safi AF, Drebber U, Nickenig HJ, Neugebauer J, Zöllner JE, et al. The

- prognostic relevance of lymph node ratio in patients with oral squamous cell carcinoma treated with neoadjuvant therapy regimen and radical surgery. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2018;46(9):1659–63.
95. Huang TH, Li KY, Choi WS. Lymph node ratio as prognostic variable in oral squamous cell carcinomas : Systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2019;89:133–43.
  96. Majercakova K, Valero C, López M, García J, Farré N, Quer M, et al. Postoperative staging of the neck dissection using extracapsular spread and lymph node ratio as prognostic factors in HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma patients. *Oral Oncol.* 2018;77(August 2017):37–42.
  97. Agarwal JP, Kane S, Ghosh-Laskar S, Pilar A, Manik V, Oza N, et al. Extranodal extension in resected oral cavity squamous cell carcinoma: more to it than meets the eye. *Laryngoscope.* 2019;129(5):1130–6.
  98. Ye LL, Rao J, Fan XW, Ji QH, Hu CS, Ying HM. Impact of tumor dimensions and lymph node density on the survival of patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4679–88.
  99. Lei BW, Hu JQ, Yu PC, Wang YL, Wei WJ, Zhu J, et al. Lymph node ratio (LNR) as a complementary staging system to TNM staging in salivary gland cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2019;276(12):3425–34.
  100. Elhusseiny KM, Abd-Elhay FAE, Kamel MG, Abd El Hamid Hassan HH, El Tanany HHM, Hieu TH, et al. Examined and positive lymph nodes counts and lymph nodes ratio are associated with survival in major salivary gland cancer. *Head Neck.* 2019;41(8):2625–35.
  101. Qian K, Sun W, Guo K, Zheng X, Sun T, Chen L, et al. The number and ratio of positive lymph nodes are independent prognostic factors for patients with major salivary gland cancer: Results from the surveillance, epidemiology, and End Results dataset. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(6):1025–32.
  102. Cheraghlou S, Otremba M, Yu PK, Agogo GO, Hersey D, Judson BL. Prognostic Value of Lymph Node Yield and Density in Head and Neck Malignancies. 2018;158(6):1016–

- 23.
103. Abdeyrim A, He S, Zhang Y, Mamtali G, Asla A, Yusup M, et al. Prognostic value of lymph node ratio in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2020;49(1):1–11.
104. Zhao TC, Liang SY, Ju WT, Fu Y, Zhou ZH, Wang LZ, et al. High-risk lymph node ratio predicts worse prognosis in patients with locally advanced oral cancer. *J Oral Pathol Med.* 2020;49(8):787–95.
105. Terada H, Suzuki H, Hanai N, Nishikawa D, Koide Y, Hasegawa Y. Prognostic value of lymph node density for major salivary gland carcinoma without clinical lymph node metastasis. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg.* 2020;41(1):102304.
106. León X, Neumann E, Gutiérrez A, García J, López M, Quer M. Weighted lymph node ratio: New tool in the assessment of postoperative staging of the neck dissection in HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma patients. *Head Neck.* 2020;42(10):2912–9.
107. Lemieux A, Kedarisetty S, Raju S, Orosco R, Coffey C. Lymph node yield as a predictor of survival in pathologically node negative oral cavity carcinoma. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States).* 2016;154(3):465–72.
108. Merz S, Timmesfeld N, Stuck BA, Wiegand S. Impact of lymph node yield on outcome of patients with head and neck cancer and pN0 neck. *Anticancer Res.* 2018;38(9):5347–50.
109. Silvente VB, José M, Hurtado R, Baños RV. Cómo aplicar árboles de decisión en SPSS. *REIRE Rev d’Innovació i Recer en Educ.* 2013;6(1):65–79–79.
110. S. E. Eggener S. TNM staging for renal cell carcinoma: time for a new method. *Eur Urol* 2010;58(4):517-9; Discuss 9-21.
111. Patel SG, Lydiatt WM. Staging of head and neck cancers: Is it time to change the balance between the ideal and the practical? *J Surg Oncol.* 2008;97(8):653–7.
112. Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy.

- Cancer. 2008;112(11):2401–8.
113. Greenstein AJ, Litle VR, Swanson SJ, Divino CM, Packer S, Wisnivesky JP. Effect of the number of lymph nodes sampled on postoperative survival of lymph node-negative esophageal cancer. *Cancer*. 2008;112(6):1239–46.
  114. Volpe CM, Driscoll DL, Douglass HO. Outcome of patients with proximal gastric cancer depends on extent of resection and number of resected lymph nodes. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(2):139–44.
  115. Tsai CJ, Zheng J, Zhang Z, Riaz N, Baxi SS, Wong RJ, et al. Association of number of dissected lymph nodes with survival in clinically node-negative oral cavity squamous cell carcinoma patients undergoing primary surgery: A population-based analysis. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2017;143(10):1049–52.
  116. Kuo P, Mehra S, Sosa JA, Roman SA, Husain ZA, Burtness BA, et al. Proposing prognostic thresholds for lymph node yield in clinically lymph node-negative and lymph node-positive cancers of the oral cavity. *Cancer*. 2016;122(23):3624–31.
  117. Böttcher A, Dommerich S, Sander S, Olze H, Stromberger C, Coordes A, et al. Nodal yield of neck dissections and influence on outcome in laryngectomized patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(10):3321–9.
  118. Jaber JJ, Zender CA, Mehta V et al. Multi-institutional investigation of the prognostic value of lymph node yield in advanced-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2014;36(10):1446–52.
  119. Cramer JD, Speedy SE, Ferris RL, Rademaker AW, Patel UA, Samant S. National evaluation of multidisciplinary quality metrics for head and neck cancer. *Cancer*. 2017;123(22):4372–81.
  120. Bhattacharyya N. The effects of more conservative neck dissections and radiotherapy on nodal yields from the neck. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1998;124(4):412–6.
  121. Neumann ED, Sansa A, Casasayas M, Gutierrez A, Quer M, León X. Prognostic capacity of the weighted lymph node ratio in head and neck squamous cell carcinoma patients treated with salvage neck dissection. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*.

- 2021;(0123456789).
122. Marres CCM, De Ridder M, Hegger I, Van Velthuysen MLF, Hauptmann M, Navran A, et al. The influence of nodal yield in neck dissections on lymph node ratio in head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2014;50(1):59–64.
  123. Negm H, Mosleh M, Fathy H, Hareedy A, Elbattawy A. Cytokeratin immunohistochemically detected nodal micrometastases in N0 laryngeal cancer: Impact on the overall occult metastases. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2013;270(3):1085–92.
  124. Nieuwenhuis EJC, Leemans CR, Kummer A, Denkers F, Snow GB, Brakenhoff RH. Assessment and clinical significance of micrometastases in lymph nodes of head and neck cancer patients detected by E48 (Ly-6D) quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. *Lab Investig.* 2003;83(8):1233–40.
  125. Rajappa SK, Maheshwari U, Jaipuria J, Singh AK, Goyal S, Batra U, et al. Number of positive nodes – Current relevance in determining prognosis of oral cavity cancer after the recent AJCC staging update. *Oral Oncol.* 2019;90(July 2018):1–5.
  126. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(3):386–96.
  127. Yamada S ichi, Otsuru M, Yanamoto S, Hasegawa T, Aizawa H, Kamata T, et al. Progression level of extracapsular spread and tumor budding for cervical lymph node metastasis of OSCC. *Clin Oral Investig.* 2018;22(3):1311–8.
  128. van den Brekel MWM, Lodder WL, Stel H V., Bloemena E, Leemans CR, van der Waal I. Observer variation in the histopathologic assessment of extranodal tumor spread in lymph node metastasis in the neck. *Head Neck.* 2012;34(6):840–5.
  129. Abdel-Halim CN, Rosenberg T, Larsen SR, Høilund-Carlsen PF, Sørensen JA, Rohde M, et al. Histopathological Definitions of Extranodal Extension: A Systematic Review. *Head Neck Pathol.* 2020;(0123456789).
  130. Yamagata K, Fukuzawa S, Uchida F, Okubo-Sato M, Ishibashi-Kanno N, Bukawa H. Is the addition of extranodal extension and lymph node yield of pN0 to the lymph node

- ratio useful as a prognostic parameter for patients with oral squamous cell carcinoma? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2021;59(8):941–6.
131. Kharytaniuk N, Molony P, Boyle S, O’Leary G, Werner R, Heffron C, et al. Association of extracapsular spread with survival according to human papillomavirus status in oropharynx squamous cell carcinoma and carcinoma of unknown primary site. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2016;142(7):683–90.
  132. Nurimba M, Hines W, Sinha U, Mathew A, Kokot N, Swanson M. Evaluation of lymph node ratio and lymph node yield as prognosticators of locoregional recurrence in p16-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2020;42(10):2811–20.
  133. Bu DD, Ferrandino R, Robinson EM, Liu S, Miles BA, Teng MS, et al. Lymph Node Ratio in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer: Identification of a Prognostic Threshold. *Laryngoscope*. 2021;131(1):E184–9.
  134. Nocon CC, Kuchta K, Bhayani MK. Prognostic value of lymph node ratio versus American Joint Committee on Cancer N classification for surgically resected human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2021;43(5):1476–86.
  135. Ortiz-Lozano JM, Rua Vieites A, Bilbao Calabuig P. Aplicación de árboles de clasificación a la detección precoz de abandono en los estudios universitarios de administración y dirección de empresas. *Recta*. 2017;18(2):177–201.
  136. Ciampi A, Chang C-H, Hogg S, McKinney S. Recursive Partition: A Versatile Method for Exploratory-Data Analysis in Biostatistics. *Biostatistics*. 1987;23–50.

