

**UNIVERSITAT
JAUME·I**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FINAL DE GRADO

Valor pronóstico de marcadores nutricionales y hematológicos en pacientes con carcinoma avanzado de laringe tratados quirúrgicamente.

Servicio de Otorrinolaringología - Hospital General Universitario de Castellón

Autora:

Alexandra Piera Vidal

Tutora académica:

Dra. D^a María José Ferrer Ramírez

Curso académico: 2020/2021



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A **M^aJosé Ferrer Ramírez** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG:

Valor pronóstico de marcadores nutricionales y hematológicos en pacientes con carcinoma avanzado de laringe tratados quirúrgicamente.

ALUMNO/A: Alexandra Piera Vidal

DNI: 21003985 V

PROFESOR/A TUTOR/A: M^aJosé Ferrer Ramírez

Fdo (Tutor/a):

ÍNDICE

1. RESUMEN

1.1. ABSTRACT Y EXTENDED SUMMARY

2. INTRODUCCIÓN

2.1. PROBLEMA, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. CODIFICACIÓN DE LOS SUJETOS ESTUDIADOS

3.2. ANALISIS ESTADÍSTICO

3.3. ASPECTOS ÉTICOS

4. RESULTADOS

5. DISCUSIÓN

6. BIBLIOGRAFÍA

7. ANEXOS

7.1. ANEXO 1: PROTOCOLO ONCOLOGÍA CABEZA Y CUELLO

7.2. ANEXO 2: RANGO DE VALORES DENTRO DE LA NORMALIDAD

7.3. ANEXO 3: INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA

Valor pronóstico de marcadores nutricionales y hematológicos en pacientes con carcinoma avanzado de laringe tratados quirúrgicamente.

Prognostic value of nutritional and haematological markers in patients with advanced larynx carcinoma treated surgically.

1. RESUMEN

Introducción. El cáncer de cabeza y cuello es el sexto cáncer más común en el mundo y corresponde al 5-10% de los tumores malignos diagnosticados anualmente en España. El 60% de los pacientes al diagnóstico se encuentran en estadios avanzados o metastásicos y la principal causa de muerte es, por un lado, la recurrencia locorregional, y por otro, las metástasis a distancia. El objetivo del estudio es comprobar si el uso de marcadores nutricionales junto con variables inflamatorias permite identificar a los pacientes que obtendrían un mayor beneficio de programas destinados a mejorar el estado clínico y nutricional pretratamiento, mejorando así el pronóstico de la enfermedad.

Material y métodos. Presentamos un estudio observacional, analítico y de cohortes retrospectivo sobre un grupo de 48 pacientes con un rango de edad entre los 40 y los 88 años, diagnosticados de carcinoma localmente avanzado de laringe entre enero de 2016 a diciembre del 2020. Se analizaron factores clínicos y epidemiológicos de la población a estudio, se establecieron unos criterios de inclusión/exclusión y, posteriormente, se llevó a cabo una codificación de los sujetos estudiados formando un sistema de recogida de datos anónimo. El análisis estadístico se realizó mediante medidas de centralización y dispersión para la estadística descriptiva y, en lo referente a la estadística inferencial, mediante el programa R Commander para Windows y los test estadísticos de U de Mann-Whitney, test de Chi², correlación de Pearson y análisis de supervivencia Kaplan-Meier.

Resultado. Se incluyen 44 hombres (89,8%) y 4 mujeres (8,2%), con edad media de 62,6 años (DE 10,7; rango 40-88). El 67,3% de los pacientes eran bebedores y el 93,9% fumadores. El origen del tumor fue glótico en el 42,9%, supraglótico en el 37,5% y un 18,8% de localización faringolaríngea. Tras el tratamiento quirúrgico, un 47,9% de los pacientes presentaron complicaciones en el postoperatorio, las cuales tuvieron una relación estadísticamente significativa con niveles de neutrófilos y la ratio plaquetas/linfocitos. Por otro lado, un estado anémico presenta relación estadísticamente significativa con mayor incidencia de infección cervical postoperatoria y con un aumento en el tiempo de estancia hospitalaria.

Conclusiones. Medidas de intervención pretratamiento que modifiquen los valores de las variables estadísticamente significativas en cuanto a complicaciones postquirúrgicas y estancia hospitalaria, podría ser una estrategia interesante y eficiente para obtener mejores resultados en cuanto a pronóstico tras el tratamiento de carcinoma avanzado de laringe.

Palabras clave. Carcinoma avanzado de laringe, hipoalbuminemia, complicaciones postquirúrgicas, NLR, PLR, supervivencia.

1.1. ABSTRACT

Introduction. Head and neck cancer is the sixth most common cancer in the world and corresponds to 5-10% of malignancies diagnosed annually in Spain. 60% of patients at diagnosis are in advanced or metastatic stages and the main cause of death is, on the one hand, locoregional recurrence, and on the other hand, distant metastases. The aim of the study is to check if the use of nutritional markers together with inflammatory variables allows to identify patients who would benefit more from programs aimed at improving the clinical and nutritional pre-treatment status, thus improving the prognosis of the disease.

Material and methods. We present an observational, analytical and retrospective cohort study on a group of 48 patients with an age range between 40 and 88 years, they were diagnosed with locally advanced larynx cancer between January 2016 and December 2020. Clinical and epidemiological factors were analyzed, inclusion / exclusion criteria were established and, subsequently, a coding of the studied subjects was carried out, forming an anonymous data collection system. Statistical analysis was performed using measures of centralization and dispersion for descriptive statistics and, with regard to inferential statistics, using the R Commander program for Windows and the Mann-Whitney U statistical tests, Chi2 test, Pearson's correlation and Kaplan-Meier survival analysis

Results. 44 men (89.8 %) and 4 women (8.2%) were included, with a mean age of 62.6 years (SD 10.7; range 40-88). 67.3% of the patients were drinkers and 93.9% smokers. The origin of the tumor was glottic in 42.9%, supraglottic in 37.5%, and pharyngolaryngeal location in 18.8%. After surgical treatment, 47.9% of the patients had postoperative complications, which had a statistically significant relationship with neutrophil levels and an elevated platelet / lymphocyte ratio. On the other hand, an anemic state presents a statistically significant relationship with a higher incidence of postoperative cervical infection and with an increase in the length of hospital stay.

Conclusion. Pretreatment intervention measures that modify the values of the statistically significant variables in terms of postoperative complications and hospital stay, could be an interesting and efficient strategy to obtain better results in terms of prognosis after treatment of locally advanced larynx cancer.

Keywords. Locally advanced larynx cancer, hypoalbuminemia, postoperative complications, NLR, PLR, prognosis.

1.2. EXTENDED SUMMARY

Laryngeal cancer is the sixth most common cancer in the world, being the second in frequency of the respiratory tract and accounting for 5-10% of malignancies diagnosed annually in Spain. In recent years its incidence is increasing, most notably in females, due to an increase in the consumption of toxics such as tobacco and alcohol, which are the main risk factors for this type of cancer, the risk is similar for cigarettes, pipes or cigars smokers.

The prognosis of this pathology is mainly determined by the adenopathy's existence, although using the TNM classification is the most widely used method for evaluating the prognosis in terms of survival. However, around 60% of patients are in an advanced stage at diagnosis (stages III and IV), causing approximately 5% of cancer deaths and, despite the existence of other parameters similar to TNM (such as age, sex or stage) that allow an approximation of the probable survival of the patient, they are non-modifiable parameters and not related to surgical results, so we cannot intervene on them and modify the prognosis.

We know that the period between the diagnosis of a locally advanced larynx cancer and the start of treatment represents a unique opportunity to intervene on the physical and clinical conditions of the patient with the aim of achieving better clinical results. Therefore, the reason for carrying out this study is to find variables related to the prognosis of this disease that can be modified prior to the start of treatment and that, through a pre-habilitation phase, we can optimize the clinical conditions of the patients who are going to be intervened, with the aim of reducing the number and severity of postoperative complications, improving their prognosis, overall survival and disease-free.

We carried out an analytical, observational and retrospective cohort study on the period between January 2016 and December 2020 of a population sample of 48 patients diagnosed with locally advanced larynx cancer.

As the main hypothesis that we raised at the beginning of this study, we have that the prognosis and survival of patients with advanced carcinoma of the larynx treated surgically, as well as the presence or absence of postsurgical complications, can be predicted by nutritional markers (such as albumin) and markers hematological (such as the NLR, PLR index) pretreatment.

The statistical analysis consisted of a first part of descriptive statistics, in which the results obtained were described by means of centralization and dispersion measures. And a second part of inferential statistics where, through different statistical tests, the relationship between the different nutritional and analytical variables with the presence of global and individual complications (pharyngostoma and cervical infection), their directionality and their relationship with hospital admission time, overall survival and disease-free was analyzed.

Of the total number of patients included in the study, we found 44 men (89.8 %) and 4 women (8.2%), of whom the mean age was 62.6 years (SD 10.7; range 40 -88). In 42.9% of the cases, the tumor was of glottic origin and 37.5% of supraglottic origin. Regarding the pathological anatomy, 97.9% of the patients were diagnosed with squamous cell carcinoma, obtaining a single case of osteosarcoma, and all of them were locally advanced (33.3% in stage III, 64.6 % in stage IVa and 2.1% in stage IVb).

Regarding the postoperative period, 23 patients (47.9%) presented complications. Among these, highlighting the cervical wound infection in 11 cases (26.9%), pharyngostoma in 16 cases (33.3%), and a respiratory infection in 4 cases (8.3%). Finally, a whole of 8 patients (16.67%) presented simultaneously cervical infection and pharyngostoma.

The overall and disease-free survival of the patients in our study at 2 years was 81.3%. Median survival time in patients who died was 23.8 months and disease-free survival was 23.1 months from the time of surgical treatment.

With regard to the inferential statistical analysis, a statistically significant relationship (p-value <0.05) was obtained between the appearance of complications in general and the levels of neutrophils, as well as the platelet / lymphocyte ratio by means of the U-Mann Whitney statistical test. And, moreover, between an anemic state and a higher incidence of cervical infection. In an attempt to understand how the linear relationship between variables and complications occurs, we performed a statistical analysis using the Chi², test, dividing each of the variables into explanatory subcategories according to clinical values. However, no other significant variable was obtained and even the significance of those variables that previously had p-value <0.05 were lost.

Finally, using Pearson's correlation coefficient, we observed a statistically significant relationship between hemoglobin and an increase in the length of hospital stay and close to statistical significance, we found the prealbumin and platelet values in relation to a worse prognosis in terms of overall and disease-free survival is concerned.

With all these results, we conclude that it would be highly interesting, with a view to future clinical practice, to carry out further researches in this sector, having a larger population sample to study, which allows reaching results that can be extrapolated to the current clinical situation. If we increased the sample size, the statistical power would increase in a directly proportional way and we would find a greater significant relationship between the subcategories and the outcome variable under study.

We know that the nutritional status of patients with advanced laryngeal carcinoma can affect the course and outcome of the disease and that malnutrition is also common among patients at the time of diagnosis, as well as during and after treatment. For this reason, finding parameters that can be modified in a pre-treatment prehabilitation phase could be an efficient strategy that allows an improvement in their general condition, survival, quality of life and post-treatment prognosis in the different tumor stages.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello representa el 5-10% de los tumores malignos diagnosticados anualmente en España y originan aproximadamente el 5% de las muertes por cáncer. A nivel mundial se diagnostican anualmente alrededor de 500.000 nuevos casos, lo cual representa el sexto cáncer más común en el mundo. Más del 90 % de los tumores de esta región son carcinomas epidermoides. La incidencia de este grupo de tumores ha ido aumentando en los últimos 30 años, siendo la localización más frecuente de estos cánceres en España la laringe, seguida de la cavidad oral y la orofaringe.

El tratamiento para los cánceres de cabeza y cuello localmente avanzados es multimodal, con quimiorradioterapia exclusiva, cirugía seguida de radioterapia o quimiorradioterapia adyuvante basada en características patológicas. Desafortunadamente, alrededor del 60% de estos pacientes ya se encuentran en estadios avanzados (III, IV) o metastásicos en el momento del diagnóstico (1), por lo que, actualmente, el esquema de tratamiento se diseña de forma personalizada para cada caso en los comités multidisciplinares de cabeza y cuello y la laringectomía total continúa teniendo un papel principal en este grupo de pacientes (2).

Las tasas de supervivencia a los 5 años para el cáncer de orofaringe, laringe e hipofaringe son del 65%, 61% y 26% respectivamente. Las principales causas de muertes son la recurrencia locorregional y la metástasis a distancia. Teniendo en cuenta los distintos patrones de control local y supervivencia del cáncer de cabeza y cuello, es importante identificar indicadores eficaces para la predicción del pronóstico.

Los parámetros clínicos clásicamente relacionados con el pronóstico de la enfermedad son, principalmente el TNM, y también otros como la sublocalización del tumor, la edad y la comorbilidad. Sin embargo, cada vez se le reconoce mayor importancia en la carcinogénesis y en la progresión tumoral a los factores relacionados con el estado nutricional e inmunitario (3-5).

Entre los biomarcadores que permiten el estudio del estado nutricional y del sistema inmune se encuentran parámetros que son fácilmente medibles como el IMC, la albúmina sérica, las proteínas totales, la hemoglobina y las células del sistema inmunitario (neutrófilos, leucocitos y linfocitos principalmente), las plaquetas y los ratios neutrófilos-linfocitos (NLR) y plaquetas-linfocitos (PLR) (6,7). Sabemos que el estado nutricional de los pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello puede afectar el curso y el resultado de la enfermedad, la desnutrición es común en el momento del diagnóstico, así como durante y después del tratamiento.

La mayoría de estos pacientes tienen un alto riesgo de desnutrición tanto por el tumor, como por las secuelas del tratamiento: disfagia, odinofagia, anorexia, fatiga. El deterioro del estado nutricional va a influir negativamente tanto en el cumplimiento del tratamiento como en la calidad de vida y los resultados de supervivencia. Estudios realizados en pacientes con carcinoma avanzado de laringe han demostrado la existencia de una relación directa entre niveles de albúmina reducidos previos al tratamiento y una peor supervivencia (1,2,6).

Además, se ha estudiado que los marcadores inflamatorios hematológicos sistémicos están asociados con el pronóstico de carcinoma de laringe (5,7-9). La inflamación puede contribuir al crecimiento del tumor, la progresión y la metástasis a través de mediadores inflamatorios, en la regulación y activación aberrante de las citoquinas reguladoras inmunitarias. Entre estos biomarcadores podemos distinguir neutrófilos, linfocitos, monocitos, recuentos de plaquetas, ya sea como valores individuales o proporciones entre sí (recuento neutrófilos-linfocitos NLR, recuento plaquetas-linfocitos PLR).

2.1. PROBLEMAS, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

El período comprendido entre el diagnóstico de un carcinoma de laringe y el inicio del tratamiento representa una oportunidad única para apoyar y preparar a los pacientes para el tratamiento (10,11). Esta fase, denominada prehabilitación, proporciona a los pacientes oncológicos la posibilidad de iniciar una serie de estrategias que tienen como finalidad mejorar el estado general, disminuir la severidad de los efectos secundarios relacionados con el tratamiento, permitiendo por lo tanto completar la secuencia terapéutica adecuada y mejorar la supervivencia. La combinación nutricional con variables inflamatorias utilizada para evaluar el estado inmune-nutricional de los pacientes, nos permitiría conocer de manera más precisa los candidatos que obtendrían un mayor beneficio en cuanto a la aplicación de programas de prehabilitación específicos destinados a mejorar el estado clínico y nutricional.

En un intento de esclarecer un poco más todos estos puntos, realizamos un estudio sobre una serie de pacientes diagnosticados de carcinoma localmente avanzado de laringe tratados quirúrgicamente en nuestro centro.

En cuanto a las hipótesis, planteamos que:

- Marcadores nutricionales y hematológicos sistémicos están estrechamente relacionados con el pronóstico y la supervivencia en pacientes con carcinoma localmente avanzado de laringe.
- Variables clínicas como la edad, el sexo de los pacientes, antecedente de consumo de tóxicos, localización y extensión del tumor, grado histológico del tumor está relacionado

con las complicaciones postquirúrgicas en pacientes con carcinoma avanzado de laringe tratados quirúrgicamente, sin embargo, tienen una utilidad predictiva limitada.

- El pronóstico de pacientes con carcinoma avanzado de laringe tratados quirúrgicamente puede predecirse mediante marcadores nutricionales (como la albúmina) y marcadores hematológicos (como el índice NLR, PLR) pretratamiento.
- Un NLR y PLR preoperatorio elevado está asociado a un peor pronóstico en pacientes con carcinoma avanzado de laringe tratados quirúrgicamente.
- Un nivel de albúmina pretratamiento elevado se asocia con menos complicaciones en pacientes con carcinoma avanzado de laringe tratados quirúrgicamente.
- Una intervención preoperatoria sobre los marcadores nutricionales y hematológicos, mejora el pronóstico de pacientes con carcinoma avanzado de laringe tratados quirúrgicamente.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es:

Objetivo Principal

- Analizar la relación entre los niveles plasmáticos nutricionales y hematológicos pretratamiento y el pronóstico en una serie de pacientes con carcinoma de laringe localmente avanzado.

Objetivos secundarios

- Determinar la relación entre los valores nutricionales y hematológicos con las complicaciones postquirúrgicas en pacientes con carcinoma avanzado de laringe tratados quirúrgicamente.
- Determinar la relación entre los valores nutricionales y hematológicos pretratamiento y la supervivencia en pacientes con carcinoma avanzado de laringe tratados quirúrgicamente.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio de observacional, analítico y de cohortes retrospectivo sobre un grupo de 48 pacientes diagnosticados de carcinoma localmente avanzado de laringe. El estudio se llevó a cabo en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón. El periodo analizado es el comprendido entre enero de 2016 a diciembre del 2020, respondiendo el criterio temporal a todas las cirugías realizadas por el mismo equipo quirúrgico.

Todos los pacientes incluidos en el estudio pertenecen al área de salud número 2 según la distribución del Sistema Sanitario de la Consellería de Sanitat de la Comunidad Valenciana.

Los pacientes estudiados han sido remitidos al servicio de otorrinolaringología desde el servicio de urgencias y atención primaria.

Los criterios de inclusión de este estudio fueron: 1) carcinoma de laringe en estadio avanzado (III y IV) en el momento del diagnóstico, 2) paciente mayor de edad, 3) indicación de tratamiento quirúrgico con intención curativa y 4) la no existencia de otros procesos concurrentes que pudieran alterar el sistema inmunitario. Los criterios de exclusión fueron: 1) enfermedad diseminada a distancia y 2) casos con seguimiento incompleto.

En total, 48 pacientes [44 hombres (89,8%) y 4 mujeres (8,2%), edad media 62,6 años (DE 10,7; rango 40-88)] fueron incluidos en los análisis finales.

Todos los pacientes fueron evaluados para apoyo nutricional por el servicio de endocrinología y nutrición previo al inicio del tratamiento. A todos los pacientes se les realizó un estudio analítico completo en las dos semanas previas al inicio del tratamiento.

El tratamiento definitivo consistió en cirugía exclusiva, cirugía más radioterapia ó cirugía más quimioradioterapia con intención curativa. La indicación del tratamiento se determinó por consenso en el comité de tumores de cabeza y cuello del Hospital General Universitario de Castellón compuesto por otorrinolaringólogos, cirujano máxilo-facial, oncólogo médico y radioterápico, patólogo y radiólogo.

La cirugía incluyó la extirpación completa del tumor primario con o sin disección profiláctica o terapéutica de las áreas ganglionares cervicales dependiendo de la ubicación del tumor, estadio, y metástasis ganglionar clínica. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) se administró a los pacientes durante 6 a 8 semanas a través de fracciones diarias (5 días/semana) de 1,8 o 2,0 Gy. La quimioradioterapia consistió en IMRT combinada con cisplatino (80–100 mg/m²) los días 1, 22 y 43. Los pacientes tratados quirúrgicamente con características patológicas adversas recibieron radioterapia postoperatoria o quimioradioterapia.

Después del tratamiento inicial, los pacientes fueron controlados regularmente de manera ambulatoria cada 1 a 3 meses en el primer año, cada 2 a 4 meses en el segundo y tercer año y cada 6 meses en el cuarto y quinto año, y anualmente a partir de entonces. La media de tiempo de seguimiento fue de 29 meses (rango: 14-59 meses)

Los pacientes se sometieron a exámenes físicos y endoscópicos en cada visita y exámenes radiológicos para detectar recurrencias y segundos tumores primarios, que fueron confirmados por biopsia y pruebas diagnósticas específicas. Los pacientes con cánceres recurrentes u otras etiologías fueron programados para tratamiento de rescate o paliativo.

Se registraron y revisaron las siguientes variables de los pacientes:

1. En relación a los pacientes: sexo, edad, consumo de tabaco y alcohol.
2. Referentes al tumor: localización tumor primario, TNM, tratamiento, complicaciones del tratamiento e información de seguimiento sobre la recurrencia y supervivencia.
3. Variables referentes al estado nutricional y estudio hematológico:

Peso kg	Leucocitos x 10 ³ /μL
IMC kg/m ²	Linfocitos x 10 ³ /μL
Albúmina g/dL	Neutrófilos x 10 ³ /μL
Pre-albúmina mg/dL	Plaquetas x 10 ³ /μL
Proteínas totales g/dL	Hemoglobina g/dL
	Plaquetas/Linfocitos (PLR)
	Neutrófilos/linfocitos (NLR)
<i>*Variables nutricionales</i>	<i>*Variables hematológicas</i>

4. Referentes al tratamiento: tipo de laringuectomía, cirugía ganglionar asociada, tratamientos complementarios.
5. Referentes al resultado quirúrgico y supervivencia: días de estancia hospitalaria, aparición de complicaciones, supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE).

El índice de masa corporal y los biomarcadores hematológicos y nutricionales se midieron dentro de las 2 semanas previas al inicio del tratamiento.

- Codificación de los sujetos estudiados:

Cada sujeto de estudio se codificó asignando a su número de SIP un número ordinal de forma que en el sistema de recogida de datos cada sujeto fue anónimo. Sólo el investigador principal tuvo acceso al documento en el que aparece el dato personal (SIP) del paciente.

- Análisis estadístico:

La recogida de datos se realizó a través de MS Excel, sistema de gestión de bases de datos incluido en el paquete de programas de Microsoft Office.

Utilizamos el programa R Commander para Windows para el análisis estadístico.

En primer lugar, se realizó la estadística descriptiva. Para las variables cuantitativas del estudio se presentan medidas de centralización y dispersión como la media o mediana (según la distribución fuera normal o no), el rango y la desviación estándar; para las variables cualitativas se expresan las frecuencias absolutas y relativas.

Las variables independientes del estudio fueron las relacionadas con el estado nutricional e inmunitario del paciente; se analizó su relación con las variables dependientes que fueron las referentes al resultado quirúrgico y a la supervivencia.

Con respecto a la estadística inferencial, estudiamos la relación entre las diferentes variables nutricionales y analíticas con la presencia de complicaciones globales e individuales (faringostoma e infección cervical) mediante la prueba U de Mann-Whitney. Para entender la direccionalidad de esa relación, subdividimos en grupos los parámetros nutricionales y analíticos y los relacionamos con las complicaciones mediante el test de Chi². Por último, estudiamos también la relación de los mismos parámetros con el tiempo de ingreso hospitalario y la supervivencia global y libre de enfermedad, mediante la correlación de Pearson. Las curvas de supervivencia se obtuvieron mediante el análisis de Kaplan-Meier.

Aspectos éticos:

Nos comprometemos con las normas establecidas por:

- ✓ Declaración de Helsinki, versión 2013 de Fortaleza
- ✓ Normas de Buena Práctica Clínica, versión E6 (R2)
- ✓ Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica
- ✓ Reglamento europeo de protección de datos de carácter personal y Ley 3/2018
- ✓ Ley 14/2007 de Investigación Biomédica
- ✓ El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) Hospital General Universitario de Castellón.

4. RESULTADOS

De los 48 pacientes incluidos en el estudio con carcinoma localmente avanzado de laringe, 44 eran hombres (89,8%) y 4 mujeres (8,2%). La edad media fue de 62,6 años (DE 10,7; rango 40-88). Respecto al consumo de tóxicos, el 67,3% de los pacientes eran bebedores y el 93,9% fumadores. En la *tabla 1* se muestran las características de los pacientes.

Tabla 1: Características epidemiológicas de los pacientes

Características de los pacientes	
<i>Hombres</i>	44 (89,8%)
<i>Mujeres</i>	4 (8,2%)
<i>Edad</i>	\bar{X} 62,6 años DE 10,7 Rango 40-88
Consumo de alcohol	
<i>Sí</i>	33 (67,3%)
<i>No</i>	15 (30,6%)
Consumo de tabaco	
<i>Si</i>	46 (93,9%)
<i>No</i>	2 (4,1%)

En el 42,9% de los casos el tumor fue de origen glótico, el 37,5% de origen supraglótico y un 18,8% de localización faringolaríngea.

En cuanto a la anatomía patológica, encontramos un único caso de osteosarcoma, el resto de los pacientes (97,9 %) fueron diagnosticados de carcinoma epidermoide. Siendo a su vez, todos ellos, localmente avanzados (16 pacientes (33,3%) en estadio III, 31 pacientes (64,6%) en estadio IVa y un paciente (2,1%) en estadio IVb).

En la *tabla 2* se desglosan los datos referentes a las características de los tumores.

Tabla 2: Características de los tumores

Características del tumor	Nº pacientes/ Frecuencia (%)
T	
<i>3</i>	10 (20,8)
<i>4a</i>	23 (47,9)
<i>4b</i>	15 (31,3)
Estadio	
<i>III</i>	16 (33,3)
<i>IVa</i>	31 (64,6)
<i>IVb</i>	1 (2,1)
Localización	
<i>Glottis</i>	21 (42,9)
<i>Supraglottis</i>	18 (37,5)
<i>Faringolaringe</i>	9 (18,8)
AP	
<i>Epidermoide</i>	47 (97,9)
<i>Osteosarcoma</i>	1 (2,1)
Grado diferenciación	
<i>G1</i>	8 (16,7)
<i>G2</i>	32 (66,7)
<i>G3</i>	7 (14,6)

Las cirugías realizadas fueron las siguientes: laringuectomía total en 42 casos (87,5%) y laringuectomía horizontal supraglótica en 6 casos (12,5%). En 42 casos (87,5%) se asociaron además vaciamientos ganglionares. Aquellos pacientes en los que no se realizó vaciamiento ganglionar la causa fue comorbilidad importante o edad avanzada. En 13 casos (48,1%) se administró radioterapia adyuvante y en 4 casos (14,8%) quimioterapia y radioterapia.

Tras el tratamiento quirúrgico, 23 pacientes (47,9%) presentaron complicaciones durante el postoperatorio. Entre éstas, destacar la infección de la herida cervical en 11 casos (26,9%), faringostoma en 16 casos (33,3%) e infección respiratoria en 4 casos (8,3%). Un total de 8 pacientes (16,67%) presentaron simultáneamente infección cervical y faringostoma.

El tiempo medio de estancia en planta tras la cirugía fue de 21,5 días (DE 13,4 rango: 9-65 días) y el tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 29 meses (DE 16,9 rango: 14-59 meses).

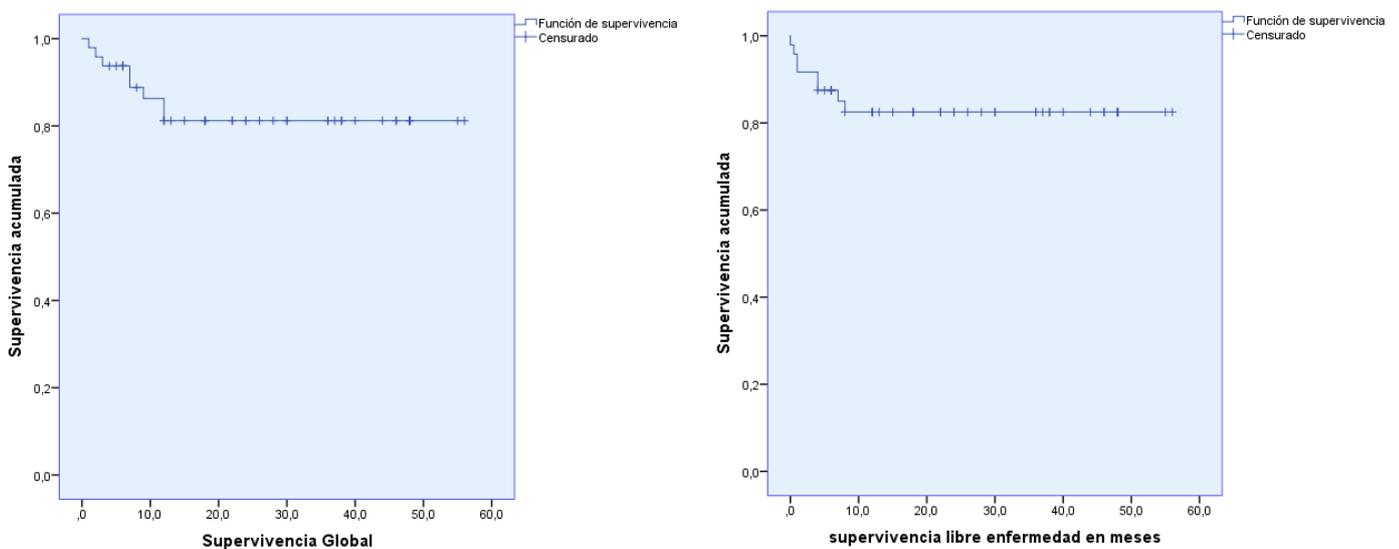
Durante el periodo de seguimiento, 11 pacientes (22,9%) presentaron una recurrencia locorregional, un caso recibió tratamiento con quimioterapia y radioterapia y un caso se rescató

quirúrgicamente realizando una laringectomía total. Finalmente, 9 pacientes fueron éxitos (18,7%) debido a la progresión de la enfermedad.

El tiempo medio de supervivencia en los pacientes que fallecieron fue de 23,8 meses (DE 16,8 rango: 1-56 meses) y de supervivencia libre de enfermedad de 23,1 meses (DE 17,5 rango: 0-56 meses) desde el momento del tratamiento quirúrgico.

La supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes de nuestro estudio a 2 años fue del 81,3% (*figura 1*).

Figura 1. Supervivencia global y libre de enfermedad



En cuanto a la estadística inferencial, para establecer relación entre los parámetros nutricionales y hematológicos con la presencia de complicaciones globales e individuales (faringostoma e infección cervical) se utilizó la prueba U de Mann Whittney, considerando estadísticamente significativos los valores de p-valor <0,05.

Al analizar la relación entre variables nutricionales y hematológicas (medidas en el periodo comprendido a las dos semanas previas a la cirugía) y la aparición de complicaciones en el postoperatorio se encontró, por un lado, una relación estadísticamente significativa (*p-valor* < 0,05) entre la aparición de complicaciones en general y los niveles de neutrófilos (*W* 5,13 *p-valor* 0,001) y ratio plaquetas/linfocitos (*W* 0,332 *p-valor* 0,01). Por otro lado, un estado anémico (*Hb* <13g/dL) está relacionado con una mayor incidencia de infección cervical.

No se encuentran resultados estadísticamente significativos cuando se estudia la relación con el resto de variables (*tabla 3*).

Para entender cómo se produce la relación lineal entre las variables y las complicaciones realizamos un análisis estadístico mediante el test de Chi², para ello se dividen cada una de las variables en subcategorías explicativas de acuerdo a valores clínicos. (*tabla 4*).

Sin embargo, no se obtiene ninguna otra variable significativa e incluso se pierde la significación de aquellas variables que previamente tenían $p < 0,05$.

Mediante el coeficiente de correlación de Pearson, se ha estudiado la relación de las variables nutricionales y hematológicas con factores predictivos como el tiempo de ingreso hospitalario, la supervivencia global y libre de enfermedad.

Se observa una relación estadísticamente significativa (P -2,14; p-valor 0,038) entre la hemoglobina y un aumento en el tiempo de estancia hospitalaria, así como entre el número de plaquetas y la supervivencia global (P -2,33; p-valor 0,02) y libre de enfermedad (P-2,20; p-valor 0,03). Por otro lado, valores de prealbumina se encuentran cerca de alcanzar significancia estadística (p-valor = 0.05), con respecto a un peor pronóstico en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad se refiere (*Tabla 5*).

Tabla 3. Relación entre las variables nutricionales/ hematológicas y los resultados quirúrgicos.

Variable	Aparición de complicaciones en general W (p-valor)	Faringostoma W(p-valor)	Infección cervical W(p-valor)
Peso (Kg)	198 (0,15)	212,5 (0,53)	207 (0,72)
IMC (kg/m ²)	183,5 (0,08)	247,5 (0,87)	196,5 (0,93)
Albúmina (g/dL)	289 (0,97)	262,5 (0,90)	172,5 (0,45)
Prealbúmina (mg/dL)	152 (0,77)	166 (0,71)	132,5 (0,45)
Proteínas totales (g/dL)	218,5 (0,59)	286,5 (0,13)	186 (0,66)
Leucocitos (x 10 ³ /μL)	368 (0,09)	282 (0,58)	150 (0,19)
Linfocitos (x 10 ³ /μL)	302 (0,77)	303,5 (0,30)	177 (0,52)
Neutrófilos (x 10 ³ /μL)	<u>5,13 (0,001)</u>	236,5 (0,68)	163 (0,33)
Plaquetas (x 10 ³ /μL)	0,57 (0,18)	321,5 (0,15)	234 (0,46)
Hemoglobina (g/dL)	1,46 (0,37)	191 (0,15)	<u>122,5 (0,04)</u>
PLR	<u>0,33 (0,01)</u>	239 (0,72)	239 (0,40)
NLR	0,12 (1,96)	211,5 (0,34)	205,5 (0,97)

* W: Test de U de Mann Whitney

Tabla 4. Análisis χ^2 entre las variables nutricionales y hematológicas y complicaciones postquirúrgicas.

Variable	Complicaciones		Chi ²	p	Faringostoma		Chi ²	p	Infección cervical		Chi ²	p
	Sí	No			Sí	No			Sí	No		
IMC (kg/m²)												
<18,5	1	4			1	4			0	5		
18,5-24,9	6	10	3,72	0,16	5	11	0,87	0,65	4	12	1,81	0,40
>25	15	10			10	15			7	18		
Albúmina (g/dL)												
<3,5	15	16	0,01	0,93	15	19	1,14	0,29	8	23	0,41	0,52
≥3,5	8	9			4	13			3	14		
Prealbúmina (mg/dL)												
<10	11	9	0,09	0,77	8	12	2,01	0,16	4	16	0,13	0,72
≥10	8	8			6	10			4	12		
Proteínas (g/dL)												
<6,60	12	13	0,09	0,76	7	18	1,75	0,19	5	20	0,25	0,62
≥6,60	10	9			9	10			5	14		
Leucocitos (x 10³ /μL)												
<4,80	0	0			0	0			0	0		
4,80-10,80	20	20	0,42	0,52	13	27	0,08	0,78	11	29	2,85	0,09
>10,80	3	5			3	5			0	8		
Linfocitos (x 10³ /μL)												
<0,90	5	3			2	6			2	6		
0,90-5,20	18	22	0,82	0,37	14	26	0,3	0,58	9	31	0,02	0,88
>45,20	0	0			0	0			0	0		
Neutrófilos (x 10³ /μL)												
<1,90	0	1			0	1			0	1		
1,90-8,00	20	15	4,64	0,10	13	22	1,10	0,58	10	25	2,38	0,31
>8,00	3	9			3	9			1	11		
Hb (g/dL)												
<12	12	8	2,01	0,16	8	12	0,69	0,41	7	13	2,83	0,09
≥12	11	17			8	20			4	24		
Plaquetas (x 10³ /μL)												
<130	2	1			0	3			0	3		
130-400	19	23	0,97	0,62	14	28	3	0,22	10	32	1,09	0,58
>400	2	1			2	1			1	2		

Tabla 5. Relación entre las variables nutricionales/hematológicas y estancia hospitalaria, supervivencia global y libre de enfermedad.

Variable	Estancia hospitalaria <i>P</i> (<i>p</i> -valor)	Supervivencia global <i>P</i> (<i>p</i> -valor)	Supervivencia libre enfermedad <i>P</i> (<i>p</i> -valor)
Peso (Kg)	0,33 (0,74)	1,12 (0,27)	1,12 (0,27)
IMC (kg/m ²)	0,65 (0,52)	1,5 (0,12)	1,57 (0,12)
Albúmina (g/dL)	1,82 (0,07)	0,66 (0,51)	0,40 (0,69)
Prealbúmina (mg/dL)	0,24 (0,81)	<u>-1,95 (0,05)</u>	<u>-1,97 (0,05)</u>
Proteínas totales (g/dL)	1,11 (0,27)	-1,30 (0,20)	-1,31 (0,20)
Leucocitos (x 10 ³ /μL)	0,20 (0,84)	0,71 (0,48)	0,64 (0,52)
Linfocitos (x 10 ³ /μL)	-1,02 (0,31)	0,47 (0,64)	0,51 (0,61)
Neutrófilos (x 10 ³ /μL)	-0,99 (0,33)	1,03 (0,31)	0,97 (0,33)
Plaquetas (x 10 ³ /μL)	0,74 (0,46)	<u>-2,33 (0,02)</u>	<u>-2,20 (0,03)</u>
Hemoglobina (g/dL)	<u>-2,14 (0,04)</u>	0,38 (0,70)	0,20 (0,83)
PLR	0,62 (0,54)	-1,37 (0,17)	1,05 (0,29)
NLR	-0,78 (0,44)	1,05 (0,29)	-1,35 (0,18)

* *P*: Test de correlación de Pearson

5. DISCUSIÓN

El cáncer de laringe es la segunda neoplasia más frecuente del tracto respiratorio tras el cáncer de pulmón y el más frecuente de los tumores de cabeza y cuello (a excepción del cáncer de piel), siendo finalmente el sexto cáncer más común en el mundo. La incidencia varón/mujer es de 10/1, no obstante, en los últimos años, ésta ha aumentado en el sexo femenino debido a los cambios en la exposición a factores de riesgo, principalmente hábito tabáquico y alcohol.

El agente causal por excelencia de este cáncer es la fracción sólida del tabaco, siendo directamente proporcional al grado de exposición. El riesgo es similar para los fumadores de cigarrillos, pipas o puros. Otro agente también relacionado con su etiología es el consumo de alcohol, sobre todo en los de localización supraglótica.

Existe cierta predisposición geográfica, la localización glótica, pese a estar aumentando su incidencia en nuestro medio, es la más frecuente en países anglosajones y la supraglótica en latinos y mediterráneos, siendo los subglóticos los menos frecuentes.

Aproximadamente el 60% de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada (estadios III y IV) al diagnóstico (12). El tratamiento de elección en estos casos sigue siendo la cirugía, y la fistula faringocutánea es la complicación más frecuente tras una laringectomía (13,14). Por otro lado, en la literatura se describe que un IMC disminuido es uno de los principales factores relacionados con la aparición de fístulas faringocutáneas tras este tratamiento (15,16).

En cuanto al tratamiento del cuello, en N0 se aconseja la realización de vaciamientos cervicales funcionales en todas las lesiones, salvo en T1 y T2 glóticos (ya que la invasión ganglionar en éstos es muy poco frecuente). En los N+ se deben realizar vaciamientos cervicales funcionales o radicales en función de las características de la adenopatía.

El principal factor pronóstico en el cáncer laríngeo es la existencia de adenopatías. Existe un riesgo del 20-25% de aparición de segundas neoplasias primarias, sobre todo en el área faringolaríngea, pulmón y esófago, ya que están expuestos al mismo tipo de agentes cancerígenos. La principal causa de muerte es la recurrencia locorregional y las metástasis a distancia (9).

La clasificación TNM es el sistema más extendido para la evaluación pronóstica en términos de supervivencia en los carcinomas de cabeza y cuello (17). Sin embargo, como muchos otros (edad, sexo, estadio), este es un parámetro no modificable y además no se relaciona con los resultados quirúrgicos, por lo que consideramos fundamental el estudio de aquellos parámetros del paciente que sean modificables, directa o indirectamente, y presenten relación con el pronóstico de la enfermedad, pudiendo así optimizar el estado del paciente de cara al inicio del tratamiento.

El estado nutricional de los pacientes con carcinoma avanzado de laringe puede afectar el curso y el resultado de la enfermedad. La desnutrición es común entre los pacientes en el momento del diagnóstico, así como durante y después del tratamiento. La mayoría de estos pacientes tienen un alto riesgo de desnutrición tanto por el tumor como por las secuelas del tratamiento (disfagia, odinofagia, anorexia, fatiga) y los hábitos dietéticos poco saludables (abuso de tóxicos como tabaco y alcohol) (18). El deterioro del estado nutricional va a influir en el cumplimiento del tratamiento, la calidad de vida y los resultados de supervivencia.

En la literatura se reportan tasas de entre un 30% a un 60% de pacientes con estados de malnutrición previo y durante el proceso de tratamiento (1,5). Por otro lado, un estado nutricional precario influye en el estado inmunológico y, por tanto, en la respuesta al tratamiento, asociándose además a un mayor riesgo de aparición de complicaciones como las infecciones de la herida quirúrgica y la aparición de faringostomas (17).

Las concentraciones séricas de albúmina pueden estar relacionadas con la pérdida de peso en pacientes con cáncer debido a cambios en la masa de las células corporales y reacciones inflamatorias sistémicas. Autores como Digant Gupta y Christopher G Lis (19) en 2010, tras realizar una revisión sistemática de la literatura epidemiológica sobre la albúmina sérica previa al tratamiento como predictor de supervivencia al cáncer, encontraron que los niveles de albúmina en nivel superior se asociaron con una mejor supervivencia en el análisis multivariado. Además, los niveles de albúmina sérica son un indicador del estado nutricional del paciente y su valor pretratamiento disminuido se ha relacionado con una peor supervivencia y un aumento de las complicaciones postoperatorias. (1,2,13). En el estudio de Ming-Hsien et al. (20), aprecian un aumento en el tiempo de hospitalización en los pacientes con albúmina preoperatoria disminuida, aunque sus diferencias no son estadísticamente significativas.

En nuestro estudio, coincidiendo con los resultados obtenidos por Danan.D et al. (2) en 2016 no observamos relación significativa entre la hipoalbuminemia y la duración de la estancia hospitalaria, ni observamos que un valor de albumina por debajo de 3,5 g/dL se haya relacionado con un aumento de las complicaciones postoperatorias. Sin embargo, si hemos obtenido que, valores de prealbumina disminuidos, están cerca de ser estadísticamente significativos (p-valor= 0.05) en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad se refiere. Este resultado no se correspondería con la evidencia científica por lo que podemos teorizar que probablemente con un tamaño muestral mayor este valor se corregiría.

En cuanto al nivel de proteínas totales, a diferencia del estudio realizado por Kilic et al. (21), no obtuvimos resultados significativos en cuanto a valores disminuidos y faringostoma o infección cervical como complicación postquirúrgica.

Por otro lado, se ha estudiado que los marcadores hematológicos sistémicos están asociados con el pronóstico del cáncer de cabeza y cuello. La anemia es un potente factor pronóstico relacionado con la hipoxia tumoral, mal control locorregional y supervivencia. Además, la linfopenia y la neutrofilia se encuentran con frecuencia en estos pacientes, y la linfopenia grave relacionada con el tratamiento se asocia significativamente con la progresión temprana del cáncer. Los marcadores sanguíneos alterados, forman parte de una respuesta inflamatoria crónica relacionada con enfermedades malignas, así como de un tipo de síndrome paraneoplásico. A diferencia de otros estudios, donde no se demostró significancia entre el nivel de hemoglobina y el resultado postoperatorio (11), en nuestro caso, se observó una relación estadísticamente significativa entre un nivel de hemoglobina preoperatoria disminuida y un mayor índice de complicaciones postquirúrgicas (infección cervical) así como una mayor tasa de estancia hospitalaria. Por lo tanto, medidas de intervención preoperatoria que incrementen los niveles de ésta, podría ser una estrategia eficiente para mejorar los resultados del tratamiento.

Existe evidencia científica de que las células inflamatorias juegan un papel importante en el microambiente tumoral y tienen un rol determinante en la progresión y diseminación tumoral, siendo estos factores inmunitarios sencillos y rápidos de analizar a nivel sérico (19,22).

La ratio neutrófilos/linfocitos (NLR) es uno de estos factores. Se ha demostrado la relación existente entre este ratio aumentado y una disminución de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad (23,24). Los linfocitos son las células encargadas de la respuesta inmune antitumoral y los linfocitos T CD8+ controlan la actividad tumoral a través de la apoptosis y efectos citotóxicos. Bajo estrés fisiológico, la cantidad de neutrófilos aumenta, mientras que la de linfocitos disminuye, lo que puede explicar que, en los tumores con peor pronóstico, se encuentre disminuido el número y la función de los linfocitos y aumentado el de los neutrófilos, estando esto asociado a la progresión tumoral (5,6,8).

Otros parámetros que también han mostrado su influencia pronóstica en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia específica son la ratio plaquetas/linfocitos (PLR). Las células tumorales pueden aumentar el recuento de plaquetas periféricas a través de trombopoyetina, factor inhibitorio de la IL-6 y a su vez, las plaquetas pueden promover el crecimiento y la metástasis de las células tumorales (17), pudiendo verse esto reflejado en los resultados del presente estudio, donde obtenemos una relación estadísticamente significativa e inversamente proporcional entre el valor total de plaquetas y la supervivencia global y libre de enfermedad.

Como en otros estudios revisados (25), uno de nuestros objetivos fue investigar el valor pronóstico de los marcadores inflamatorios previos al tratamiento, neutrófilos/linfocitos (NLR) y plaquetas/linfocitos (PLR) pretratamiento y las complicaciones postquirúrgicas en pacientes con carcinoma avanzado de laringe. A nivel individual (faringostoma e infección cervical) no

encontramos relación entre NLR y PLR y complicaciones postquirúrgicas. Sin embargo, a nivel global encontramos relación estadísticamente significativa entre el PLR y las complicaciones agrupadas. No hemos podido buscar un punto de corte a partir del cual estos parámetros se relacionan con la supervivencia, como así lo obtienen estudios revisados (26,27), debido fundamentalmente a nuestro tamaño muestral.

La importancia de analizar todos estos parámetros pretratamiento, entendiendo este proceso como una fase de prehabilitación, reside, como hemos comentado anteriormente, en el objetivo de proporcionar a pacientes con perfil oncológico la oportunidad de iniciar estrategias que permitan una mejora de su estado general, evaluar la tolerancia al tratamiento (5), mejorar la supervivencia (1), en definitiva, de acuerdo a los resultados observados en el metaanálisis realizado por Treanor et al. (28), mejorar la calidad de vida y reducir la incidencia de complicaciones asociadas al tratamiento en los diferentes estadios tumorales.

Las fortalezas del estudio son la recopilación directa de datos del análisis de sangre, buena tasa de seguimiento y documentación clara de los resultados del tratamiento, ya que los pacientes fueron seguidos regularmente durante 5 años. La información y los datos necesarios, como los análisis de sangre, la recurrencia y la mortalidad, están disponibles en el banco electrónico de datos del hospital. Una limitación del estudio es ser retrospectivo con un tamaño muestral relativamente pequeño.

Consideramos interesante y muy relevante para la práctica clínica futura, una mayor investigación en este sector, disponiendo de una mayor muestra poblacional a estudio, que permita llegar a unos resultados extrapolables a la situación clínica actual. Si aumentásemos el tamaño muestral, aumentaría de manera directamente proporcional la potencia estadística y encontraríamos mayor relación significativa entre las subcategorías y la variable resultado a estudio.

6. BIBLIOGRAFIA

1. León X, Pardo L, Sansa A, Puig R, Serrano C, López M, et al. Significado pronóstico de los niveles de albúmina previos al tratamiento en los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2020;71(4):204-211. doi: 10.1016/j.otorri.2019.06.002
2. Danan D, Shonka DC Jr, Selman Y, Chow Z, Smolkin ME, Jameson MJ. Prognostic value of albumin in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2016;126(7):1567–1571. doi:10.1002/lary.25877
3. Chen L, Zeng H, Yang J, Lu Y, Zhang D, Wang J, et al. Survival and prognostic analysis of preoperative inflammatory markers in patients undergoing surgical resection for laryngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2018;18(1):816. Published 2018 Aug 13. doi:10.1186/s12885-018-4730-x
4. Du J, Liu J, Zhang X, Chen X, Yu R, Gu D, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with laryngeal cancer. *Oncol Lett.* 2018;15(2):1664–1672. doi:10.3892/ol.2017.7501
5. Moon H, Roh JL, Lee SW, Kim SB, Choi SH, Nam SY, et al. Prognostic value of nutritional and hematologic markers in head and neck squamous cell carcinoma treated by chemoradiotherapy. *Radiother Oncol.* 2016;118(2):330–334. doi: 10.1016/j.radonc.2015.10.029
6. Lim WS, Roh JL, Kim SB, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Pretreatment albumin level predicts survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2017;127(12):E437–E442. doi:10.1002/lary.26691
7. Park MJ, Roh JL, Kim SB, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Prognostic value of circulating biomarker score in advanced-stage head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2018;92:69–76. doi: 10.1016/j.ejca.2018.01.069
8. Bojaxhiu B, Templeton AJ, Elicin O, Shelan M, Zaugg K, Walser M, et al. Relation of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio to survival and toxicity in head and neck cancer patients treated with (chemo-) radiation. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):216. Published 2018 Nov 6. doi:10.1186/s13014-018-1159-y
9. Ye J, Liao B, Jiang X, Dong Z, Hu S, Liu Y, et al. Prognosis value of platelet counts, albumin and neutrophil-lymphocyte ratio of locoregional recurrence in patients with operable head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2020;12:731–741. Published 2020 Jan 31. doi:10.2147/CMAR.S234618
10. Son HJ, Roh JL, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Nutritional and hematologic markers as predictors of risk of surgical site infection in patients with head and neck cancer undergoing major oncologic surgery. *Head Neck.* 2018;40(3):596–604. doi:10.1002/hed.25031
11. Leung JSL, Seto A, Li GKH. Association Between Preoperative Nutritional Status and Postoperative Outcome in Head and Neck Cancer Patients. *Nutr Cancer.* 2017;69(3):464–469. doi:10.1080/01635581.2017.1285406
12. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):31–50. doi:10.3322/caac.21386

13. Sanz-Sánchez CI, Kraemer-baeza E, Aguilar-conde MD, Flores-carmona E, Flores-Carmona E, Cazorla-Ramos OE. Incidencia y factores de riesgo de las fístulas faringocutáneas tras laringectomía total . Revisión bibliográfica. Rev. ORL. [Internet]. 2021 Mar [citado 2021 Abr 14];12(1):55-65. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.14201/orl.23703>
14. Strojan P, Haigentz M, Bradford CR, Wolf GT, Hartl DM, Langendijk JA, et al. Chemoradiotherapy vs. total laryngectomy for primary treatment of advanced laryngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2013;49(4):283–286. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.11.002
15. Bril SI, Pezier TF, Tijink BM, Janssen LM, Braunius WW, de Bree R. Preoperative low skeletal muscle mass as a risk factor for pharyngocutaneous fistula and decreased overall survival in patients undergoing total laryngectomy. *Head Neck.* 2019;41(6):1745-1755. doi:10.1002/hed.25638
16. Lansaat L, van der Noort V, Bernard SE, Eerenstein SEJ, Plaat BEC, Langeveld TAPM, et al. Predictive factors for pharyngocutaneous fistulization after total laryngectomy: a Dutch Head and Neck Society audit. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(3):783–794. doi:10.1007/s00405-017-4861-8
17. Orte C . Factores pronósticos de supervivencia en cáncer de laringe e hipofaringe localmente avanzado tratado con quimioterapia de inducción seguido de quimiorradioterapia con más de 15 años de experiencia en población no seleccionada de la vida real [tesis doctoral]. Zaragoza: Repositorio de la Universidad de Zaragoza Propuesta de ; 2019.
18. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Nutritional deterioration in cancer: The role of disease and diet. *Clin Oncol. (R Coll Radiol).* 2003;15(8):443-450. doi:10.1016/s0936-6555(03)00155-9
19. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J.* 2010; 9:69. Published 2010 Dec 22. doi:10.1186/1475-2891-9-69
20. Tsai MH, Chuang HC, Lin YT, Lu H, Fang FM, Huang TL, et al. Predictors of hospital expenses and hospital stay among patients undergoing total laryngectomy: Cost effectiveness analysis. *PLoS One.* 2020;15(7): e0236122. Published 2020 Jul 16. doi: 10.1371/journal.pone.0236122
21. Kiliç C, Tuncel U, Cömert E. Pharyngocutaneous fistulae after total laryngectomy: analysis of the risk factors and treatment approaches. *B-ENT [Internet].* 2015 [cited 2021 Feb 15];11(2):95–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26563008/>
22. Diao P, Wu Y, Ge H, Li J, Zhang W, Huang R, et al. Preoperative circulating platelet, neutrophil, and lymphocyte counts predict survival in oral cancer. *Oral Dis.* 2019;25(4):1057–1066. doi:10.1111/odi.13049
23. Zeng YC, Chi F, Xing R, Xue M, Wu LN, Tang MY, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prognosis in patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(2):126–131. doi:10.1093/jjco/hyv175
24. Kuo C, Hsueh WT, Wu YH, Yang MW, Cheng YJ, Pao TH, et al. The Role of Pretreatment Serum Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Hypopharyngeal Cancer Treated with

- Definitive Chemoradiotherapy: A Pilot Study. *Sci Rep* 2019;9(1):1618. Published 2019 Feb 7. doi:10.1038/s41598-018-38282-z
25. Rassouli A, Saliba J, Castano R, Hier M, Zeitouni AG. Systemic inflammatory markers as independent prognosticators of head and neck squamous cell Carcinoma. *Head Neck*. 2015;37(1):103-110. doi:10.1002/hed.23567
 26. Valga F, Monzón T, Henriquez F, Antón-Pérez G. Índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito como marcadores biológicos de interés en la enfermedad renal. *Nefrología*. 2019;39(3):243-249. doi: 10.1016/j.nefro.2018.11.005
 27. Wong BY, Stafford ND, Green VL, Greenman J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1: E1903-E1908. doi:10.1002/hed.24346
 28. Treanor C, Kyaw T, Donnelly M. An international review and meta-analysis of prehabilitation compared to usual care for cancer patients. *J Cancer Surviv*. 2018;12(1):64–73. doi:10.1007/s11764-017-0645-9

7. ANEXOS

Anexo 1: Protocolo oncología cabeza y cuello.

Nº CODIFICADO:	FECHA PRESENTACIÓN:
	FECHA CIRUGÍA:
PALABRA CLAVE:	

EDAD:

SEXO 1 HOMBRE, 2 MUJER

HABITOS TÓXICOS: TABACO 1 SÍ 2 NO

ALCOHOL 1 SÍ 2 NO

<u>LOCALIZACIÓN</u>	<u>SUBLOCALIZACIÓN</u>	<u>T</u>	<u>N</u>	<u>ESTADIO</u>
1. OROFARINGE	1. AMIGDALA	1. TX	1. N0	1. I
2. LARINGE	2. BASE DE LENGUA	2. T1	2. N1	2. II
3. HIPOFARINGE	3. PALADAR BLANDO	3. T1b	3. N2a	3. III
4. NASOFARINGE	4. SUPRAGLOTIS	4. T2	4. N2b	4. IVa
5. FOSAS NASALES Y SENOS PARANASALES	5. GLOTIS	5. T3	5. N2c	5. IVb
6. GL SALIVARES	6. SUBLOTIS	6. T4a	6. N3	
	7. SENO PIRIFORME	7. T4b		
	8. RETROCRICOIDEO	8. T4c		
	9. PARED POSTERIOR FARINGE	pT	pN	
	10. SENO MAXILAR	1. T1	1. N0	
	11. SENO ETMOIDAL	2. T1b	2. N1	
	12. FOSAS NASALES	3. T2	3. N2a	
	13. PAROTIDA	4. T3	4. N2b	
	14. SUBMAXILAR	5. T4a	5. N2c	
		6. T4b	6. N3	
		7. T4c		
<u>ANATOMIA</u>	<u>GRADO</u>			
<u>PATOLOGICA</u>	<u>DIFERENCIACIÓN</u>			1. POSITIVO
1. EPIDERMOIDE	1. G1			2. NEGATIVO
2. OTROS	2. G2			
	3. G3			

<u>CIRUGIA T</u>		<u>CIRUGIA N</u>	
1. NINGUNA		1. NINGUNA	
2. CORDECTOMIA		2. VFU	
3. LHS		3. VFB	
4. LP		4. VRU	
5. LT		5. VF+VR	
6. FARINGUECTOMIA PARCIAL			
7. AMIGDALECTOMIA			
8. CENS			
9. OTRAS			
<u>RT</u>	<u>QT</u>	<u>CIRUGIA POST</u>	
1. NO	1. NO	<u>QT+RT</u>	
2. EXCLUSIVA	2. INDUCCIÓN	1. NO	
3. CONCOMITANTE	3. CONCOMITANTE	2. LT	
4. ADYUVANTE	4. ADYUVANTE	3. VF	
	5. PALIATIVA	4. VR	
		5. LT+VR	

<u>2º TUMOR</u>	<u>METASTASIS</u>	<u>RECIDIVA</u>
1. NO	1. SI	1. NO
2. AERODIGESTIVO	2. NO	2. T
3. OTROS		3. N
		4. T+N
<u>TRATAMIENTO</u>	<u>CIRUGIA RECIDIVA T</u>	<u>CIRUGIA RECIDIVA N</u>
<u>RECIDIVA</u>	1. CORDECTOMIA	1. VFU
1. CIR	2. LP	2. VFB
2. RT	3. LT	3. VRU
3. QT	4. FARINGUECTOMIA	4. VF+VR
4. CIR+RT	5. AMIGDALECTOMIA	
5. CIR + QT		
6. CIR + RT + QT		

DÍAS DE ESTANCIA EN PLANTA:

COMPLICACIONES 1.SI 2. NO

DESCRIPCIÓN COMPLICACIONES:

1. *HEMORRAGIA*
2. *INFECCIÓN CERVICAL*
3. *FARINGOSTOMA*
4. *SEROMA*
5. *LINFORRAGIA*
6. *NECESIDAD DE TRANSFUSIÓN*
7. *OTRAS*

FECHA ÚLTIMA REVISIÓN:

FECHA FIN DE TRATAMIENTO

FECHA DE RECIDIVA / FECHA ALTA / FECHA EXITUS (POR ENFERMEDAD/ POR OTRA CAUSA)

Anexo 2: Rango de valores dentro de la normalidad del servicio de laboratorio del Hospital General Universitario de Castellón.

Variable	Valor normal
IMC (kg/m ²)	18,5-24,9
Albúmina (g/dL)	3,5-5,2
Pre-albúmina (mg/dL)	10,0-40,0
Proteínas totales (g/dL)	6,60-8,00
Leucocitos (x10 ³ /μL)	4,8 - 10,8
Linfocitos (x10 ³ /μL)	0,9- 5,20
Neutrófilos (x 10 ³ /μL)	1,9-8,0
Plaquetas (x10 ³ /μL)	130-400
Hemoglobina (g/dL)	12,0 - 18,0

CEIm



GENERALITAT
VALENCIANA



D. Jesús Lucas García

Facultativo Especialista Pediatría

D^a Eufemia Marcos González

Diplomada en Trabajo Social

D^a Estel Ortells Ros

Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

D^a María Teresa Pitarch Saborit

Miembro lego

D^a Rocío Ramos Aparici

Facultativo Especialista Anestesiología y Reanimación

D^a María Ramos Trujillo

Médico Documentalista. Experta en Protección de Datos

D^a María Esther Roselló Sastre

Facultativo Especialista Anatomía Patológica

D^a Ana Sánchez Llopis

Facultativo Especialista en Urología

D. Carlos J. Soriano Navarro

Facultativo Especialista Cardiología

D. Juan Francisco Tosca Flores

Licenciado en Medicina y Cirugía. Experto en BPC

Que en dicha reunión del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Castellón a 26 octubre de 2020

Firmat per Berta Claramonte Clausell el
02/11/2020 09:48:44

D^o. Berta Claramonte Clausell
Secretaria Técnica.