



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**EVALUACIÓN DEL VALOR PRONÓSTICO DE ÍNDICES
INFLAMATORIOS EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES
CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO ESTADIOS
AVANZADOS**

Alumno: Julia Fernández Vela

Tutor: Elsa López Pintor

Curso: 2022-2023

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS	4
INTRODUCCIÓN	6
JUSTIFICACIÓN	9
HIPÓTESIS	10
OBJETIVOS	10
Objetivo principal	10
Objetivos secundarios	10
MATERIALES Y MÉTODOS	10
DISEÑO.....	10
POBLACIÓN A ESTUDIO.....	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	11
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	11
TAMAÑO MUESTRAL	12
VARIABLES DEL ESTUDIO	12
RECOGIDA DE DATOS	13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	14
DIFICULTADES Y LIMITACIONES.....	15
ASPECTOS ÉTICOS.....	15
PLAN DE TRABAJO.....	15
PRESUPUESTO	17
APLICABILIDAD DEL PROYECTO.....	17
BIBLIOGRAFÍA	17
Anexo I: Cuaderno de recogida de datos	20
Anexo II: CONSENTIMIENTO INFORMADO	21

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En los procesos neoplásicos se produce una inflamación sistémica provocada por la proliferación de células tumorales, la neoangiogénesis y los factores que inhiben la apoptosis tumoral. En la actualidad, hay múltiples estudios que describen el ratio neutrófilo-linfocito (NLR) como marcador pronóstico de varios tumores tales como el carcinoma de mama, urotelial, pancreático, renal y colorrectal. Se ha observado que niveles altos de NLR relacionados con peores tasas de supervivencia.

Ante la falta de factores pronósticos que puedan predecir la evolución del cáncer de cabeza y cuello, la evaluación del índice NLR es un buen marcador pronóstico de recidivas y de supervivencia en este grupo de población.

OBJETIVO: El objetivo principal es analizar el valor pronóstico, expresado en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), de biomarcadores inflamatorios como el ratio neutrófilo-linfocito (NLR) en el momento del diagnóstico, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (CCyC) estadios III y IV.

HIPÓTESIS: El NLR es un biomarcador inflamatorio válido en pacientes con CCyC estadios avanzados, permite predecir la evolución de la enfermedad tumoral, el riesgo de recidiva y su mortalidad, ayudando a la toma de decisiones terapéuticas.

METODOLOGÍA: Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo desde 2011 hasta 2021, con un seguimiento de 10 años. Los pacientes incluidos en el estudio son aquellos diagnosticados de CyCC estadios avanzados (III-IV) en el Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena, Murcia). Los datos se obtuvieron de las analíticas tomadas seis meses antes del diagnóstico y en el momento del diagnóstico. Posteriormente, se calcula el NLR y su punto de corte con el programa *IBM SPSS Statistics 27*®. Para evaluar la existencia de diferencias significativas entre el NLR en diferentes momentos de tiempo, se utiliza el *test T-Student* para las variables que siguen una distribución normal y el *test Wilcoxon* si no siguen una distribución gaussiana. El cálculo del punto de corte óptimo se realiza con el índice de Youden.

PALABRAS CLAVE: Neutrófilo, linfocito, cáncer cabeza y cuello, supervivencia global, supervivencia libre de progresión.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Neoplastic processes produce systemic inflammation caused by the tumor microenvironment, neoangiogenesis, tumor cell proliferation and factors that inhibit tumor apoptosis. Actually, multiple studies describe the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic marker in different tumors such as breast, urothelial, pancreatic, renal and colorectal carcinoma. Higher levels of NLR have been found to be associated with poorer survival rates. The lack of prognostic factors that can predict the evolution of head and neck cancer, is the reason why the evaluation of the NLR can be a good prognostic marker of recurrence and survival in this population group.

OBJECTIVE: The main objective of this study is to analyze the prognostic value, in terms of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), of inflammatory biomarkers such as neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), at the time of diagnosis, in patients with stage III and IV head and neck cancer (CCyC).

HYPOTHESIS: NLR is a valid inflammatory biomarker in patients which makes it possible to predict the evolution of the tumor disease, the risk of recurrence and mortality, helping therapeutic decision-making.

METHODOLOGY: Descriptive, observational and retrospective study from 2011 to 2021, with a 10-year follow-up. The patients included in the study are those diagnosed with advanced stages of CyCC (III-IV) at University General Hospital Santa Lucia in Cartagena, Murcia. Data were obtained from laboratory tests taken six months before diagnosis and at the time of diagnosis. Subsequently, NLR and its cut-off point are calculated with the *IBM SPSS Statistics 27®* program. The existence of significant differences between the NLR at different moments is calculated using T-Student test for variables that follow a normal distribution and Wilcoxon test if they do not follow a Gaussian distribution. The optimal cut-off point is calculated using Youden test.

KEY WORDS: Neutrophil, lymphocyte, head and neck cancer, overall survival, progression-free survival.

LISTA DE ABREVIATURAS

NLR: Ratio neutrófilo linfocito

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia libre de progression

CCyC: Cáncer de cabeza y cuello

VPH: Virus del Papiloma Humano

ILE: Intervalo libre de enfermedad

NHC: Número de historia clínica

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

TNM: tumor (T) node (N) metástasis (M)



INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello (CCyC) es cáncer maligno que engloba distintas localizaciones, la cavidad oral, faringe, laringe, glándulas salivares, fosas nasales y senos paranasales (1). Produce 350.000 muertes anuales en el mundo. En España se detectan 10.000 casos nuevos anuales, siendo los más frecuentes los situados en la cavidad oral con una prevalencia de 11-17 casos por cada 100.000 habitantes, y dentro de esta localización el más frecuente es el de lengua (2). El 70% de los diagnósticos se producen en estadios avanzados, es más común en hombres, especialmente entre 45-60 años (3).

Es importante señalar el cambio de tendencia en función del género y de la edad, lo que conlleva a un crecimiento progresivo en el sexo femenino y debut a edades tempranas, motivado muy probablemente por el consumo de tabaco (4).

Los principales factores de riesgo asociados a CCyC son tabaco, alcohol y recientemente se ha visto que del virus del papilloma humano (VPH) está implicado en la etiopatogenia de esta enfermedad. El VPH tipo 16 es responsable del 75% de los cánceres de orofaringe (5). Destacar que los CCyC asociados VPH responden mejor al tratamiento que aquellos relacionados con el consumo de tabaco o alcohol (1). Otros factores implicados en menor medida son: el consumo de betel masticable, la exposición laboral al polvo, asbestos, la radiación, el virus de Epstein-Barr (6).

Los síntomas son bastante inespecíficos pudiendo confundirse con otras patologías, los más importantes son: inflamación en el maxilar, manchas en la cavidad oral, dolor de garganta persistente, dificultad respiratoria, voz ronca, astenia, hiporexia.

El CCyC es muy heterogéneo tanto su origen como su comportamiento. Se puede clasificar en cinco grupos: tumores de las glándulas salivares y tumores de cavidad nasal y senos paranasales, cáncer de laringe e hipofaringe, cáncer de nasofaringe, cáncer de orofaringe y cavidad oral,.

Una vez existe sospecha clínica de este tipo de neoplasia es recomendable realizar un diagnóstico histológico y radiológico para orientar mejor la terapéutica. Entre las pruebas diagnósticas más comunes se encuentran: fibrolaringoscopia, análisis de sangre, TAC (tomografía axial computerizada) del área afectada y de las estructuras subyacentes y en ocasiones con la administración de contraste intravenoso, RNM (Resonancia Nuclear Magnética) que permite visualizar mejor tejidos blandos, radiografía de torax, y PETTAC

con un contraste con glucosado se obtienen imágenes del tumor por la captación y permite planificar el tratamiento con intención radical mediante cirugía, quimioterapia y radioterapia. Esta última prueba posee una alta sensibilidad pero baja especificidad (7).

El 90% de los CCyC son de tipo escamoso o epidermoide. Para su clasificación se emplea el Sistema de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC), TNM; T: representa el tamaño tumoral y la invasión de estructuras adyacentes, N: afectación ganglionar y M: metástasis a distancia. El resultado establece el estadio de la enfermedad; I y II hacen referencia a enfermedad localizada, estadio III localmente avanzada, y el IV metastásica. Conocer la extensión de la enfermedad es fundamental para establecer el pronóstico y el tratamiento.

El tratamiento varía en función de la localización del tumor, su extensión, la edad y el estado general del paciente. La cirugía empleada en el cáncer de laringe, puede ser total, conlleva pérdida de voz o supraglótica en la que se conserva. Actualmente en tumores pequeños el empleo del láser se ha convertido en una herramienta de gran utilidad, así como la cirugía robótica transoral (*Da Vinci*) aunque no todos los hospitales disponen de ello por el elevado coste.

Otra opción es la radioterapia, empleada en tumores localizados, o como tratamiento complementario en tumores extirpados con márgenes afectados, también se utiliza como tratamiento combinado con quimioterapia en neoadyuvancia cuya finalidad es reducir el tamaño del tumor y plantear una cirugía posterior. El cáncer de cavum es el más radiosensible.

La quimioterapia clásica que se emplea en CCyC puede ser tanto oral como intravenosa, empleando antineoplásicos tales como cisplatino, paclitaxel, gemcitabina, metotrexato, capecitabina, pemetrexed, fluorouracilo, bleomicina y etopósido. Estos tratamientos se pueden utilizar en inducción o neoadyuvancia, como adyuvancia posterior a la cirugía o concomitante con la radioterapia con intención sensibilizante. Producen muchos efectos adversos como anemia, neutropenia, trombocitopenia, alopecia, trastornos digestivos, mucositis entre otros.

Los anticuerpos monoclonales, como el cetuximab, también se pueden emplear en monoterapia o en combinación con radioterapia y/o quimioterapia. Sus efectos adversos más comunes son trastornos cutáneos y aumento del riesgo de infecciones.

Recientemente, se ha aprobado la inmunoterapia en el CCyC, utilizando pembrolizumab y nivolumab en estadios avanzados, con el fin de que el sistema inmune del paciente se active y destruya las células tumorales (7). Los ensayos que lo avalan son: *KEYNOTE048* (8) y *CHECKMATE-141*, (9) respectivamente.

La SLP a los 5 años depende del estadio en el que se diagnostique la enfermedad, siendo de un 91% estadio I, del 66% estadios II y del 54% estadios III. Una proporción importante de pacientes presentan recaídas o enfermedad metastásica, la tasa de recurrencia se encuentra entre el 18 - 60%, y el 70% de los pacientes diagnosticados en estadios avanzados presentan recaídas en los 2 primeros años (7).

Los procesos inflamatorios y la respuesta inmune están muy ligados a la progresión de los diferentes neoplasias. En la inflamación relacionada con el cáncer participan múltiples mecanismos tales como, factores de crecimiento citoquinas, factores proteicos como la proteína C reactiva (PCR), la lactato deshidrogenasa (LDH), y parámetros analíticos como los niveles de neutrófilos, linfocitos, plaquetas, leucocitos entre otros. Desde hace una década han surgido distintos estudios que permiten objetivar si la utilización de distintos parámetros inflamatorios sirve para predecir la evolución de la enfermedad tumoral, actuando como factores predictivos o pronósticos. Entre ellos, uno de los más estudiados es el ratio neutrófilo/linfocito (*neutrophil/lymphocyte ratio*) (10)(11).

Inicialmente se relacionó el NLR con procesos de sepsis. En 1991 un estudio, retrospectivo mostró la relación entre el NLR como factor pronóstico de supervivencia en pacientes con caquexia tumoral, la limitación principal es que contaba con muy pocos pacientes (12).

Estudios posteriores relacionan el NLR como marcador de apendicitis aguda, y establecen el primer punto de corte $\geq 3,5$ (13). En pacientes oncológicos no se encontraron diferencias significativas en el NLR de pacientes con tumores gástricos localizados (14).

En 2005 (15) identifica que tanto el NLR como los procesos inflamatorios relacionados con la respuesta inmune están muy ligados a la progresión de los diferentes tipos de neoplasias. Han surgido distintos estudios que utilizan parámetros inflamatorios para predecir la evolución de distintos tipos de neoplasias. (18) En la actualidad se ha utilizado el NLR como marcador pronóstico de cáncer de mama, urotelial, pancreático, pulmonar, renal y colorrectal.

Para su interpretación es conveniente analizar la función de cada uno de los parámetros analíticos a estudiar y la relación entre ellos. Los neutrófilos son granulocitos con una vida media corta, tienen capacidad fagocítica y participan activamente en la respuesta inflamatoria del organismo liberando factores de crecimiento, citoquinas, proteasas que regulan la angiogénesis y radicales libres de oxígeno, los cuales favorecen el daño celular y forman parte del microentorno tumoral. Por todo ello, niveles elevados de neutrófilos en sangre se relacionan con un aumento de la proliferación de células cancerígenas. En contraposición los linfocitos, son células producidas por la médula ósea que localizadas en el tejido linfático y sangre. Los linfocitos B elaboran anticuerpos y los linfocitos T restablecen la homeostasis, suprimiendo la respuesta inmune por medio de la liberación de citoquinas inhibitorias de proliferación y diseminación metastásica.

Todo ello conlleva a que el cálculo del NLR podría ser un indicador balanceado entre el estado protumoral y el antitumoral, ya que un elevado número de neutrófilos a nivel sanguíneo indican mayor inflamación y peor pronóstico y al contrario, un menor número de linfocitos indica peor pronóstico. Esta hipótesis se muestra en el cáncer colorrectal, en el cual existe una asociación entre el NLR elevado y peores tasas de supervivencia (16). Ya hay evidencia científica donde se relacionan niveles elevados de monocitos con un peor pronóstico del cáncer de la cavidad oral (17). Sin embargo, los estudios llevados a cabo hasta el momento demuestran relación entre valores elevados de NLR y una menor supervivencia en pacientes oncológicos, pero no establecen un punto de corte. Establecer el punto de corte genera controversia ya que cambia según la patología y del momento de la determinación. Este estudio pretende posicionar el NLR como índice marcador de supervivencia en pacientes con distintos subtipos de CCyC y establecer el punto de corte óptimo para clasificar a los pacientes con mejor o peor pronóstico para orientar el tratamiento (18).

JUSTIFICACIÓN

Con este estudio en práctica clínica sobre que busca relacionar los parámetros analíticos (nivel de neutrófilos y linfocitos antes y después del diagnóstico), se busca generar un modelo predictivo, costo-efectivo y rápido para lograr anteponer la evolución del proceso tumoral, con el fin realizar una terapia dirigida y incrementar su calidad de vida, reduciendo las posibles recaídas.

HIPÓTESIS

La hipótesis de partida es el cálculo del índice NLR (índice neutrófilo/linfocito), (número absoluto de neutrófilos (mil/mm^3) entre el número absoluto de linfocitos (mil/mm^3)) como marcador pronóstico válido en pacientes con CCyC estadios III y IV, lo que permite clasificar a los pacientes según el riesgo de recidiva, ver si los resultados obtenidos están relacionados con el intervalo libre de enfermedad (ILE), SG, SLP y con la mortalidad, con el fin de establecer una guía para tomar decisiones aplicables al manejo de estos pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Analizar el valor pronóstico, expresado como supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), del biomarcador inflamatorio ratio neutrófilo-linfocito (NLR) en el momento del diagnóstico, en pacientes con (CCyC) estadios avanzados.

Objetivos secundarios

- Comprobar si existen diferencias significativas en el índice NLR en pacientes diagnosticados de CCyC estadios III y IV previo al diagnóstico de la neoplasia (6 meses previos) y en el momento del diagnóstico.
- Buscar si existen diferencias significativas entre el NLR y distintas variables como son: edad, sexo, estadio del tumor, metástasis y tiempo hasta la recaída.
- Establecer el punto de corte de NLR que nos permita estratificar a los pacientes en alto o bajo riesgo de recidiva, así como el cálculo de la sensibilidad, especificidad.
- Comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre el índice NLR y el ILE en la población diana.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO

Estudio analítico, observacional y retrospectivo, cuyo período de tiempo es desde enero 2011 hasta diciembre de 2021 donde se incluirán todos los diagnósticos de CCyC estadios avanzados (III-IV).

Los datos se obtienen de las analíticas e historias clínicas, tomadas seis meses antes del diagnóstico y en el diagnóstico en un hospital de tercer nivel y son contrastados con la SLP y la SG obtenidos durante el seguimiento.

El análisis estadístico se realizará con el programa IBM SPSS Statistics 27®. Se consideran diferencias estadísticamente significativas $p < 0,05$.

Para obtener datos de los pacientes se emplea Selene®, en el que se encuentran las historias clínicas y los datos analíticos, *Farmis Oncofarm*®, donde se prescriben los tratamientos citostáticos para su posterior elaboración y Savac®, programa de dispensación utilizado en Farmacia Hospitalaria.

POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluirán todos los pacientes adultos diagnosticados de CCyC estadios III y IV que cumplan los criterios de inclusión detallados posteriormente. Se encuentran a cargo de Oncología médica del Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad >18 años.
- Pacientes con diagnóstico de CCyC estadios III y IV con debut entre los años 2011-2021, que dispongan al menos de una analítica en los 6 meses previos y de otra en el momento del diagnóstico y su evolución haya sido registrada en Selene®.
- La analítica debe haber sido recogida dentro del mismo mes del diagnóstico de la neoplasia y previamente a haber recibido algún tratamiento antineoplásico o hematológico que pueda alterar los niveles de neutrófilos y linfocitos.
- Revisiones periódicas por parte del servicio de oncología médica, para facilitar el seguimiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico de otra neoplasia de manera sincrónica.
- CCyC estadios iniciales I y II en el momento del diagnóstico.
- Haber recibido algún tratamiento antineoplásico o hematológico en el momento del diagnóstico que pueda interferir en los datos de la analítica

- No disponer de ninguna analítica en los 6 meses previos ni en el momento del diagnóstico o que en dicha analítica no estén reflejados los valores de neutrófilos y/o de linfocitos.

TAMAÑO MUESTRAL

Se selecciona del total de población, según los criterios de inclusión y exclusión establecidos y siguiendo un muestreo no probabilístico, aquellos pacientes diagnosticados de novo de CCyC con estadios III y IV durante el período en el que se lleva a cabo el estudio. Para calcularlo se emplea el programa *OpenEpi* y se utiliza el *Hazard ratio* procedente de un metaanálisis en el que se relaciona el NLR con la SLP de pacientes con tumores sólidos. (18).

VARIABLES DEL ESTUDIO

- Variables demográficas: (cuantitativa y cualitativa respectivamente)
 - o Edad o Género

Además de las anteriores se recoge el número de historia clínica (NHC), para identificar a los pacientes y el ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) escala que evalúa la calidad de vida de cada uno de ellos en el momento del diagnóstico con el fin de clasificarlos en función de su gravedad inicial. Los valores recogidos para esta escala se encuentran entre 0-2. Además, como variables dicotómicas (si/no) se evaluaron el hábito tabáquico y alcohólico ambos agentes causantes de la enfermedad y que juegan un papel importante en su supervivencia.
- Variables relacionadas con el CCyC y los pacientes o Fecha de diagnóstico de la enfermedad. o TNM. o Estadio inicial.
 - o Adherencia al tratamiento, o Otras patologías concomitantes.
 - o Tratamiento antineoplásico, al tratarse de una variable cualitativa se realiza la conversión a variable cuantitativa, siendo los valores a estudiar: 0 = No especificado; 1 = Quimioterapia; 2 = Radioterapia; 3 = Cirugía + Radioterapia; 4 = Quimioterapia + Radioterapia; 5 = Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia.
 - o Metástasis.
- Variables del desenlace de la enfermedad o Exitus (si/no) o Fecha de exitus.

- Causa de exitus (0 = no especificado; 1 = tumor; 2 = otras causas).
- Parámetros analíticos ○ Valores absolutos (mil/mm^3) de neutrófilos y de linfocitos representados en las analíticas en el momento del diagnóstico y dentro de los 6 meses anteriores.
- Otras variables ○ Supervivencia libre de progresión (SLP): tiempo que transcurre desde que el paciente es diagnosticado, comienza con el tratamiento antineoplásico y finalizado el mismo, la enfermedad no progresa, ni existe recaída (reaparición de la misma estando convaleciente), ni recidiva (reaparición de la enfermedad una vez curada). Se expresa como mediana de tiempo en años según Kaplan-Meier.
 - Supervivencia global (SG): Calculada como tiempo desde el diagnóstico del cáncer hasta la muerte del paciente. Los resultados se expresan igual que la variable anterior.
 - Intervalo libre de enfermedad (ILE), calculado como el tiempo desde que finaliza el tratamiento antineoplásico hasta la primera recaída o recidiva.

RECOGIDA DE DATOS

En primer lugar, se recogerán todos los pacientes con diagnóstico “Cáncer de cabeza y cuello” que habían recibido tratamiento antineoplásico en el programa de prescripción llamado Oncofarm©. Se cruzaron estos datos con las consultas del Servicio de Oncología para obtener qué pacientes que habían sido tratados solo con cirugía o radioterapia, los cuales no están incluidos en *Farmis Oncofarm©*.

Los datos demográficos, analíticos y las características de la neoplasia se obtendrán del programa Selene©. Posteriormente, se eliminaron aquellos pacientes que no cumplieran los criterios de inclusión establecidos previamente.

A partir de los datos del hemograma se obtendrá el índice inflamatorio objeto de estudio, el NLR, se calcula como: número absoluto de neutrófilos / número absoluto de linfocitos. Se evaluará si existen diferencias entre el valor del NLR en los 6 meses previo al diagnóstico y en el mismo cuando el paciente ya tiene filiada la enfermedad y si existe alguna relación estadísticamente significativa entre valores elevados de este índice y mayor riesgo de recaída, recidiva o exitus temprano.

Finalmente, se calculó el área bajo la curva (AUC) y el punto de corte.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos son procesados en el programa *IBM SPSS Statistics 27*®, fijando como nivel de significación estadística $\alpha < 0,05$.

El análisis descriptivo se calcula la distribución de frecuencias y los siguientes parámetros: media, mediana, moda, desviación estándar (DE), intervalo de confianza al 95% (IC95%). En las variables categóricas se calculó el n y los porcentajes de cada categoría.

Para el análisis de las variables se emplearán test estadísticos:

- El test de *Kolmogorow-Smirnov* se utiliza para determinar si variables cuantitativas siguen una distribución normal. Las pruebas de normalidad son muy sensibles en muestras grandes (a partir de 30 casos) y poco en muestras pequeñas.
- Para aquellas variables que no sigan una distribución normal se emplea el test no paramétrico *U de Mann-Whitney* (datos no apareados) o *Wilcoxon* (datos apareados).
- En el caso de comparar una variable cuantitativa con distribución normal con una variable cualitativa dicotómica se utilizó el test *T-Student*.
- Para evaluar la existencia de diferencias significativas entre el NLR en diferentes momentos de tiempo se utilizará *T-Student*, para las variables apareadas que seguían una distribución gaussiana y el test de *Wilcoxon* si no seguían una distribución normal.
- El AUC del NLR se calcula con el análisis de las *curvas ROC* lo que permite conocer la sensibilidad y especificidad del modelo y ver cómo es de adecuado como factor predictor de la enfermedad. Se utiliza el *índice de Youden*, para identificar el punto de corte óptimo para ayudar en la toma de decisiones clínicas. Consiste en la suma de la especificidad más la sensibilidad - 1, se trata de maximizar ambos valores, se busca el punto más cercano al punto del gráfico cuya sensibilidad y especificidad se aproximen al 100%
- Para calcular el tiempo medio hasta la ocurrencia de un suceso, es decir para analizar la supervivencia, se emplea *Kaplan-Meier*, siendo el suceso muerte, recidiva y/o recaída. Se obtienen las medias y medianas de supervivencia con sus

IC95%. Además, se puede representar mediante los gráficos de supervivencia y de riesgo.

- Con el punto de óptimo para el NLR, identificado anteriormente, se puede dividir la muestra en 2 subgrupos, unos cuyos NLR son superiores al punto de corte y otros cuyos valores son inferiores a dicho punto y determinar cuál de los dos grupos presenta mayor SLP y/o SG, para ello se utilizará el *test Log-Rank*. Esta prueba también puede emplearse para evaluar la supervivencia atendiendo a otras variables, por ejemplo el tratamiento. Es importante ver si los resultados obtenidos son estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

DIFICULTADES Y LIMITACIONES

Dado que se trata de un estudio multidisciplinar (Servicio de Análisis Clínico, Oncología, Farmacia hospitalaria) la dificultad principal es el seguimiento exhaustivo de los pacientes, que puede ocasionar pérdida de información, dificultando la recogida de muestras. Además de las dificultades de elaboración de un protocolo común a la hora de recogida y análisis de las muestras. Con el fin de subsanar este último punto, se elaborará un documento de consenso y se realizarán reuniones mensuales de seguimiento con los responsables de cada servicio.

En este estudio el aspecto económico no representa un problema ya que el estudio se realiza a partir de analíticas de rutina.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se evalúa por el Comité de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España. El consentimiento informado que firmarán los pacientes se encuentra recogido en el Anexo 2.

Se aplica la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 en la cual se recogen las normas de buena práctica clínica en estudios con muestras biológicas y pacientes.

Garantizando la confidencialidad de los datos personales según lo contemplado en la Ley Orgánica 15/1999, 13 de diciembre, Protección de Datos de Carácter Personal.

PLAN DE TRABAJO

Personal del estudio:

JFV: Julia Fernández Vela. Farmacéutica responsable del estudio. Se encarga de la preparación de medicamentos citostáticos y de la recogida de datos y de su análisis.

MTJ: Margarita Tejido Juárez. Médico responsable del área de cabeza y cuello. Diagnóstico y estratificación de los pacientes.

PSR: Pablo Sevilla Rodríguez. Facultativo especialista en análisis clínicos. Investigador principal, cuenta con varias publicaciones a nivel nacional e internacional. Interpretación de las analíticas.

TLB: Teresa López Barón. Anatómo patóloga. Clasificación de los diferentes estadios de los tumores

El desarrollo del estudio se realizará a lo largo de 2022-2023 siguiendo los siguientes pasos:

- 1) Propuesta de los objetivos principales del estudio y creación de un equipo multidisciplinar en el que se ven implicados el Servicio de Farmacia, el Servicio de Análisis Clínicos, Oncología Médica y Anatomía patológica, todo ello previa autorización de los jefes de servicio de las distintas áreas y del Comité de Ética del Hospital. (JFV, MTJ, PSR, TLB)
- 2) Revisión bibliográfica sobre el CCyC, los valores del NLR en otras neoplasias, su aplicabilidad. Se emplean bases de datos como *PubMed*, *LILACS*, *Scielo*, *Cochrane* y *Scopus*. Además de una revisión exhaustiva de las pautas de tratamiento del CCyC recogidas en la Guía de la Comisión regional de Farmacia y Terapéutica. (JFV, PSR)
- 3) Elaboración de la Base de datos en *Excel*®. (Anexo I). (JFV)
- 4) Revisión de historias clínicas, analíticas y actualización del estado clínico de los pacientes. (JFV)
- 5) Clasificación de los datos en función de las variables a analizar. (JFV)
- 6) Análisis estadístico e interpretación de los resultados. (JFV, PSR)
- 7) Elaboración de las conclusiones del estudio y evaluación de la aplicabilidad en vida real de los resultados obtenidos. (JFV, MTJ, PSR, TLB)
- 8) Redacción y publicación de los resultados. (JFV, MTJ, PSR, TLB)

PRESUPUESTO

Los facultativos participantes pertenecen al hospital, y se dispone de las técnicas para la recogida de muestras y el análisis de las mismas.

La financiación para el material fungible y la ampliación de jornada del personal para la recogida de datos e interpretación de los resultados se obtiene de un programa conocido como EUR-Lex, basado en potenciar la investigación contra el cáncer, financiado con fondos europeos. El coste medio de una analítica ronda los 30 €, como se realizan como mínimo dos el gasto de laboratorio asciende a 60 € por paciente.

APLICABILIDAD DEL PROYECTO

Teniendo en cuenta la hipótesis inicial, elevaciones en el índice inflamatorio NLR previas al diagnóstico podrían estar relacionadas con peor pronóstico del CCyC, es decir una menor SG y/o SLP.

El NLR podría servir como método de seguimiento para detectar una recaída precoz mediante determinación analítica, pero esta determinación por sí sola no puede sustituir a los tradicionales métodos de diagnóstico radiológicos establecidos en el seguimiento habitual del CCyC.

Es importante destacar que al tratarse de etiologías del tumor muy diferentes, es probable que no exista uniformidad entre los puntos de corte obtenidos para el NLR en esta patología con respecto a otras neoplasias tales como el cáncer de colon y el cáncer de pulmón.

Los datos analizados son datos en vida real, por lo que se podría establecer el impacto de los distintos tratamientos en la morbimortalidad. La principal aplicabilidad es la obtención de información anticipada del riesgo de recaída, si los resultados del estudio son significativos podría ser de utilidad para establecer el tratamiento más adecuado en función del pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cárcamo M. Epidemiología y generalidades del tumor de cabeza y cuello. REV. MED. CLIN. CONDES - 2018; 29(4) 388-396
2. Cáncer de cabeza y cuello SEORL CCC
(Sociedad Española de

- Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (Internet) 2019 (cited Jul 2023 04) Available from: https://seorl.net/wp-content/uploads/2019/07/Np_Dia-Cancer-Cabeza-yCuello_2019.pdf
3. Cifras_del_cancer_en_España_2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 04]. Available from: [https://seom.org/images/Las cifras del Cancer en Espana 2023.pdf](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf)
 4. EUROSTAT. Tobacco consumption statistics. https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Tobacco_consumption_statistics
 5. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. US assessment of HPV types in cancers: Implications for current and 9-valent HPV vaccines. *Journal of the National Cancer Institute* 2015; 107(6):djv086. doi: 10.1093/jnci/djv086
 6. Cáncer de cabeza y cuello - NIH: Instituto Nacional del Cáncer© 2020 [Internet]. [cited 2023 Jul 04]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/hoja-informativa-cabezacuello#r13&>
 7. Tumores de cabeza y cuello - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2022 [Internet]. [cited 2023 Jul 04]. Available from: <https://www.seom.org/infosobre-el-cancer/orl?showall=1&showall=1>
 8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento del cáncer escamoso de cabeza y cuello recurrente/metastásico en primera línea. Fecha de publicación: 24 de febrero de 2022.
Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_13-2022-Keytruda.pdf
 9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Fecha de publicación: 31 de mayo de 2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IP T-nivolumab-Opdivo-cancer-cabeza-cuello.pdf>



10. Hirashima M, Higuchi S, Sakamoto K, Nishiyama T, Okada H. The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patients with early gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998;124(6):329–34
11. Zhang Y, Lu JJ, Du YP, Feng CX, Wang LQ, Chen MB. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(12):e0144.
12. Ventafridda V, de Conno F, Saita L, Ripamonti C, Baronzio GF. Leucocytelymphocyte ratio as prognostic indicator of survival in cachectic cancer patients. *Ann Oncol*. 1991;2:196.
13. Goodman D.A., Goodman C.B., Monk J.S. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am. Surg*. 1995;61:257–259.
14. Hirashima M, Higuchi S, Sakamoto K, Nishiyama T, Okada H. The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patients with early gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998;124(6):329–34.
15. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005;91(3):181-184.
16. Bowen RC, Little NAB, Harmer JR, Ma J, Mirabelli LG, Roller KD, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic indicator in gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8: 32171-89.
17. Bobdey Saurabh; Ganesh Balasubramaniam; Mishra Prabhashankar; Jain Aanchal Role of monocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratio in survival of oral cancer patients (2017) *Int. Arch. Otorhinolaryngol*. 21(1): 21-27
<https://www.scielo.br/j/iao/a/XsTLzrwZBv5jLgvCMcGQRMs/?lang=en>
18. López J.I. Caicedo G.M. Velasco M. Relación neutrófilos-linfocitos en tumores sólidos. (2020) *Revista colombiana de hematología y oncología*. Vol 7.

Anexo I: Cuaderno de recogida de datos

DATOS IDENTIFICATIVOS DEL PACIENTE	
NHC	
Sexo (0=M; 1=H)	
Edad	
Hábito tabáquico (si/no)	
Hábito enólico (si/no)	
Otras patologías concomitantes (si/no)	
DATOS RELACIONADOS CON EL TUMOR	
Fecha histológica de diagnóstico	
TNM	
Estadío	
Metástasis	
Tratamiento	0 = No especificado 1 = Quimioterapia 2 = Radioterapia 3 = Cirugía + Radioterapia 4 = Quimioterapia + Radioterapia 5 = Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia
Adherencia (si/no)	
Evolución de la enfermedad	
Fecha de recaída o progression	
Tipo de recaída	
Fecha de exitus	
Causa de exitus	0 = no especificado 1 = tumor 2 = otras causas
Intervalo libre de CCyC (años)	

Estado actual (vivo/exitus)	
Recuento absoluto de neutrófilos (mil/mm ³) antes del diagnóstico	
Recuento absoluto de linfocitos (mil/mm ³) antes del diagnóstico	
NLR antes del diagnóstico	
Recuento absoluto de neutrófilos (mil/mm ³) en el diagnóstico de neoplasia	
Recuento absoluto de linfocitos (mil/mm ³) en el diagnóstico de neoplasia	
NLR en el diagnóstico de neoplasia	

Anexo II: CONSENTIMIENTO INFORMADO

 	
CONSENTIMIENTO INFORMADO	
SERVICIO	Apellidos:
Responsable:	Nombre:
	Nº IDENTIFICACION:
	Nº S.S.:
MEDICAMENTO	
D. con D.N.I.	
DECLARO QUE D. como Médico Especialista en y en presencia del testigo D./Dña. con D.N.I. nº me comunico la posibilidad de recibir el medicamento.	
Se me informa del uso de mis datos personales y analíticos para el estudio y de los beneficios que puedo obtener. He podido hacer preguntas sobre el tratamiento. He recibido suficiente información sobre el tratamiento.	
Comprendo que mi participación es voluntaria y puedo renunciar a su administración en el momento que lo estime oportuno.	
Valorando lo anterior, doy libremente mi conformidad para el uso de mis datos personales con esta finalidad.	
Edo:	
En Cartagena, a de de 2.0	

DECLARACIONES Y FIRMAS	
REPRESENTANTE LEGAL	
Yo, D ^o /D ^a con D.N.I. como representante legal en calidad de: declaro que, tras haber leído la información del medicamento que le van a suministrar a mi representado y tras escuchar la explicación del Dr. he comprendido perfectamente todo lo anterior, por lo que doy mi consentimiento . También declaro que puedo retirar este consentimiento cuando lo desee.	
Fdo: (nombre y dos apellidos, con mayúsculas) Fecha:	
3º FACULTATIVO	
Yo, D ^o /D ^a con N° de colegiación declaro que he informado al paciente y/o a su representante legal arriba mencionado del propósito y naturaleza del medicamento que nos ocupa, así como de sus riesgos y alternativas.	
Fdo: (nombre y dos apellidos, con mayúsculas) Fecha:	
REVOCAION (el paciente)	
Yo, D ^o /D ^a con D.N.I. revoco este consentimiento firmado anteriormente en fecha y expreso mi deseo de no proseguir con el medicamento, asumiendo toda responsabilidad y posibles consecuencias que esta decisión pudiera conllevar.	
Fdo: (nombre y dos apellidos, con mayúsculas) Fecha:	
REVOCAION (representante/tutor legal)	
Yo, D ^o /D ^a con D.N.I. revoco este consentimiento firmado anteriormente en fecha y expreso mi deseo de no proseguir con el medicamento, asumiendo toda responsabilidad y posibles consecuencias que esta decisión pudiera conllevar.	
Fdo: (nombre y dos apellidos, con mayúsculas) Fecha:	
NO CONFORMIDAD	
Si usted, ante testigos, no acepta firmar este documento, hágalo constar.	
Fdo: (nombre y dos apellidos, con mayúsculas) Fecha:	

ANEXO III: COIR



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 6/07/2023

Nombre del tutor/a	Elsa López Pintor
Nombre del alumno/a	Julia Fernández Vela
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	EVALUACIÓN DEL VALOR PRONÓSTICO DE ÍNDICES INFLAMATORIOS EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO ESTADIOS AVANZADOS
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	230704141848
Código de autorización COIR	TFM.MMC.ELP.JFV.230704
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **EVALUACIÓN DEL VALOR PRONÓSTICO DE ÍNDICES INFLAMATORIOS EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO ESTADIOS AVANZADOS** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia



VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

